

# ДЕПРЕССИЯ И РИСК РАЗВИТИЯ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Руководство для врачей

*Под редакцией*

*Н.Г. Незнанова, Г.Э. Мазо, А.О. Кибитова*





**Незнанов Николай Григорьевич —**

д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный работник высшей школы РФ, директор ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии с курсом психосоматической медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, научный руководитель отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Директор исследовательского учебного центра ВОЗ, Президент Российского общества психиатров, главный внештатный специалист-эксперт по психиатрии Росздравнадзора, Президент WADP



**Мазо Галина Элевна —**

д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России



**Кибитов Александр Олегович —**

д.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.П. Сербского» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России



# ДЕПРЕССИЯ И РИСК РАЗВИТИЯ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Руководство для врачей**

*Под редакцией Н.Г. Незнанова, Г.Э. Мазо, А.О. Кибитова*

СПЕЦИАЛЬНОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО МЕДИЦИНСКИХ КНИГ

---



Москва  
2018

УДК [616.8-895.4-06:616.1/.7](035.3)  
ББК 56.145.4я81  
Д35

**Д35** Депрессия и риск развития соматических заболеваний : руководство для врачей / под ред. Н.Г. Незнанова [и др.]. — М. : Спец. изд-во мед. кн., 2018. — 248 с. — ISBN 978-5-91894-067-9  
И. Незнанов, Н.Г., ред.

*Агентство СІР РГБ*

Руководство посвящено взаимоотношениям депрессии и хронических соматических заболеваний. На основании данных клинических, эпидемиологических и генетических исследований обосновывается прогностическая роль депрессии в качестве предиктора манифестации конкретных соматических заболеваний. Анализ общих механизмов формирования депрессии и соматической патологии, включая оценку генетических рисков, может рассматриваться как перспективное направление превентивной медицины.

Представленная в данной книге информация позволяет рассматривать пациентов с депрессивным расстройством как группу высокого риска развития широкого круга соматической патологии. Это определяет необходимость разработки профилактических мер, включающих специфический лабораторный мониторинг маркерных показателей состояния организма и назначение адресных мер, способных предотвратить или отсрочить формирование критических ситуаций.

Руководство предназначено для врачей широкого круга специальностей, студентов медицинских учебных заведений, организаторов здравоохранения.

**УДК [616.8-895.4-06:616.1/.7](035.3)**  
**ББК 56.145.4я81**

ISBN 978-5-91894-067-9



© Незнанова Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитова А.О. и др., 2018  
© Оформление. ООО «МК», 2018

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

*Издательство не несет ответственности за содержание авторского материала.*

## АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

- Незнанов Николай Григорьевич* — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный работник высшей школы РФ, директор ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии с курсом психосоматической медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, научный руководитель отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Директор исследовательского учебного центра ВОЗ, Президент Российского общества психиатров, главный внештатный специалист-эксперт по психиатрии Росздравнадзора, Президент WADP
- Мазо Галина Элевна* — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России
- Кибитов Александр Олегович* — доктор медицинских наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.П. Сербского» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России
- Рукавишников Григорий Викторович* — младший научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России
- Ганзенко Мария Аркадьевна* — младший научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России
- Горобец Людмила Николаевна* — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела психонейроэндокринологии МНИИП — филиала ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

- Дубинина Елена Ефимовна* — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения клинической и лабораторной диагностики, нейрофизиологии и нейровизуальных исследований ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России
- Жиляева Татьяна Владимировна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии Нижегородской государственной медицинской академии
- Иванова Галина Павловна* — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела психонейроэндокринологии МНИИП — филиала ФГБУ «НМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России
- Касимова Лала Наримановна* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой психиатрии и медицинской психологии Нижегородской государственной медицинской академии
- Касьянов Евгений Дмитриевич* — врач-ординатор отделения эндокринологической психиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева
- Козлова Светлана Николаевна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней Института Медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
- Щедрин Людмила Викторовна* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отделения клинической и лабораторной диагностики, нейрофизиологии и нейровизуальных исследований ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение .....	7
<b>Глава 1.</b> Исторические аспекты (Рукавишников Г.В.) .....	13
<b>Глава 2.</b> Депрессия и риск формирования хронических соматических заболеваний: эпидемиологические исследования (Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В.) .....	17
2.1. Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания .....	18
2.2. Депрессия и онкологические заболевания .....	21
2.3. Депрессия и эндокринологические заболевания .....	24
2.4. Депрессия и заболевания опорно-двигательного аппарата .....	26
2.5. Депрессия и заболевания желудочно-кишечного тракта .....	28
2.6. Депрессия и дерматологические заболевания .....	29
2.7. Депрессия и инфекционные заболевания .....	31
2.8. Оценка роли депрессии как фактора риска и патогенетического маркера развития соматических заболеваний .....	32
<b>Глава 3.</b> Патофизиологические механизмы формирования коморбидности депрессии и соматических заболеваний .....	41
3.1. Система стрессорного ответа (Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О.) .....	41
3.2. Нейротрофические факторы (Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Дубинина Е.Е., Козлова С.Н.) .....	46
3.3. Нейроэндокринная система .....	54
3.3.1. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Горобец Л.Н., Козлова С.Н., Касьянов Е.Д.) .....	54
3.3.2. Пептидные гормоны: лептин, грелин, адипонектин (Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В., Кибитов А.О., Горобец Л.Н.) .....	67



3.3.3. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось (Горбеев Л.Н., Иванова Г.П., Ганзенко М.А.) .....	104
3.3.4. Гипоталамо-гипофизарно-половая ось (Ганзенко М.А., Горбеев Л.Н., Мазо Г.Э.) .....	111
3.4. Иммунная система (Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Горбеев Л.Н., Козлова С.Н., Дубинина Е.Е.) .....	123
3.5. Окислительный стресс (Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В.) .....	137
3.6. Омега 3-полиненасыщенные жирные кислоты (Мазо Г.Э., Ганзенко М.А.) .....	148
3.7. Нарушения одноуглеродного метаболизма (Жилыева Т.В., Касимова Л.Н.) .....	153
<b>Глава 4.</b> Патофизиологические механизмы формирования риска развития соматических заболеваний у пациентов с депрессией (Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В.) .....	172
4.1. Влияние различных подтипов депрессии на риск формирования соматических заболеваний .....	172
4.2. Гипотеза генетической коморбидности депрессии и хронических соматических заболеваний .....	182
4.3. Вторичные факторы, связанные с депрессией, влияющие на риск развития соматических заболеваний .....	188
<b>Глава 5.</b> Влияют ли антидепрессанты на модификацию рисков формирования хронических соматических заболеваний? (Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В.) .....	195
<b>Глава 6.</b> Разработка новых подходов к терапии депрессии (Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Ганзенко М.А., Жилыева Т.В., Касимова Л.Н., Касьянов Е.Д.) .....	205
<b>Глава 7.</b> Применение психометрических шкал для скрининга депрессии в общемедицинской практике (Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д.) .....	236
<b>Заключение</b> .....	247

## ВВЕДЕНИЕ

Депрессия — хроническое рецидивирующее психическое заболевание, манифестирующее чаще всего в молодом и среднем возрасте и существенно влияющее на качество жизни и социальное функционирование пациентов.

Депрессия, как и большинство хронических соматических болезней, входит в обширный класс мультифакториальных заболеваний полигенной природы с наследственным предрасположением. Генетические факторы играют значительную роль в формировании, развитии и клинических проявлениях данных заболеваний [Flint J., Kendler K., 2014]. Изучение коморбидности депрессии с другими мультифакториальными заболеваниями дает возможность предположить большую вероятность существования общей биологической основы.

Распространенность депрессии в общей популяции 5%; среди пациентов, которые обращаются за медицинской помощью по различным причинам, 10% имеют депрессивное расстройство [WHO, 2001]. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) или сахарным диабетом (СД) частота встречаемости депрессии существенно выше и достигает уже 20%, хотя формальный психиатрический диагноз выставляется далеко не во всех случаях [Lesperance F., Frasure-Smith N., 2000; Gavard J.A., Lustman P.J., Clouse R.E., 1993].

Депрессия часто встречается у пациентов кардиологического профиля, около 31–45% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), включая собственно ИБС, нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда, страдают от клинически выраженных депрессивных симптомов [Celano C.M., Huffman J.C., 2011]; при этом у 15–20% пациентов с ИБС отмечаются симптомы, соответствующие критериям диагноза «рекуррентное депрессивное расстройство» [Thombs B.D., de Jonge P., Coyne J.C. et al., 2008]. Данные показатели примерно соответствуют таковым для хронической почечной недостаточности [Hedayati S.S., Bosworth H.B., Kuchi-

bhatla M. et al., 2006] и онкологических заболеваний [Snyderman D., Wynn D., 2009]. Таким образом, при наличии тяжелой соматической патологии распространенность депрессии примерно в 3 раза выше, чем в среднем по популяции [Kessler R.C., Berglund P., Demler O. et al., 2003].

Среди больных диабетом 1-го и 2-го типов клинически значимые симптомы депрессии отмечаются примерно у 25% взрослых пациентов, диагноз же депрессивного расстройства выставляется у 10–15% пациентов [Anderson R.J., Freedland K.E., Clouse R.E. et al., 2001]; при этом имеются данные, что риск рецидива депрессивного эпизода у пациентов с диабетом в 8 раз выше, чем в среднем по популяции [Lustman P.J., Griffith L.S., Clouse R.E., 1988].

Риск развития депрессии после манифестации соматического заболевания широко обсуждается в научной литературе. Например, доказан высокий риск развития депрессии после постановки диагноза и в процессе терапии у пациентов, имеющих серьезные, угрожающие жизни соматические заболевания, такие как сердечная патология [Holahan C.J., Moos R.H., Holahan et al., 1995], инсульт [Robinson R., 2003], онкологические заболевания [Massie M.J., 2004]; а также у пациентов с заболеваниями, сопряженными с выраженной болевой симптоматикой: боль в спине [Currie S.R., Wang J., 2004], артрит [Keefe F.J., Smith S.J., Buffington et al., 2002], мигрени [Breslau N., Lipton R.B., Stewart. et al., 2003]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что депрессия может увеличить заболеваемость и смертность от соматических заболеваний [Stover E., Fenton W., Rosenfeld A., Insel T., 2003].

Роль депрессии в прогнозе соматических заболеваний представляет интерес с двух позиций.

1. *Роль депрессии в изменении течения соматических заболеваний* (шансы формирования ремиссии, риски рецидива, ухудшение прогноза). Это направление достаточно широко обсуждается в научной литературе, и существует большой массив клинических и эпидемиологических исследований, подтверждающих влияние депрессии на ухудшение течения разнообразной соматической патологии. Например, среди пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца от 1 до 20 лет, депрессия [Carney R., Rich M., Freedland K., Saini J., 1988] и даже отдельные депрессивные симптомы [Whooley M.A., de Jonge P., Vittinghoff E. et al., 2008] повышают риск неблагоприятных исходов, включая инфаркт миокарда и сердечную смерть. Присутствие депрессии вне зависимости от ее тяжести после перенесенного инфаркта миокарда увеличивает риск летального исхода [Frasure-Smith N., Lespérance F., Talajic M., 1995; Welin C., Lappas G., Wilhelmsen L., 2000; Bush D.E., Ziegelstein R.C. et al., 2001]. Неблагоприятное влияние депрессии после коронарного шунтирования определяется более длительным периодом послеоперационного восстановления и повышенным риском регоспитализации в связи с неблагоприятным течением со стороны сердечно-сосудистой системы [Connerney I., Shapiro P.A., McLaughlin J.S., 2001.; Contrada R.J., Boulifard D.A. et al., 2008]. Имеется большое количество исследований по влиянию депрессии на течение и прогноз не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и онкологических, дерматологических и т.д. В российской литературе это направление широко представлено в работах А.Б. Смулевича.

2. *Прогностическая роль депрессии в качестве предиктора манифестации конкретных соматических заболеваний.* Взаимосвязь хронических соматических заболеваний с депрессивным расстройством достаточно хорошо на сегодня описана в ряде кросс-секционных исследований [Gagnon L.M., Patten S.B., 2002; Braam A.W., Prince M.J., Beekman A.T. et al., 2005]. В то же время все вышеуказанные работы носят описательный характер, не затрагивая характер существующих взаимосвязей. Вместе с тем анализ общих механизмов формирования депрессии и соматической патологии, включая оценку генетических рисков, может рассматриваться как перспективное направление, способствующее выявлению на ранних этапах тяжелых соматических заболеваний для максимально ранней профилактики и превенции их осложнений.

Прогресс диагностики в наукоемких областях медицины актуализировал интерес к превентивному направлению при выявлении в первую очередь тяжелых заболеваний с угрозой для жизни. Превентивная медицина предполагает оценку индивидуального риска развития соматической патологии [Hollands G.J., French D.P., Griffin S.J. et al., 2016].

Представленные в данной книге факты, концепции и гипотезы позволяют рассматривать пациентов с депрессивным расстройством как группу высокого риска широкого спектра хронических соматических заболеваний, что определяет необходимость разработки профилактических мер, включающих специфический лабораторный мониторинг маркерных показателей состояния организма, и назначение адресных мер, способных предотвратить или отсрочить формирование критических ситуаций.

Такой подход дает возможность оценивать депрессию не только как проблему психиатрическую или общемедицинскую, но и социальную. Это определяет необходимость разработки специализированных программ, нацеленных на раннее выявление депрессивной симптоматики и создание специализированных протоколов ведения пациентов, включающих определение надежных биологических маркеров, на основании которых можно будет оценить риски формирования определенных соматических заболеваний или их инициальных симптомов. Для разработки таких программ необходимо объединение компетенций как ученых, работающих в фундаментальных областях медицины, так и клиницистов, занимающихся психиатрией и соматическими расстройствами.

В условиях, когда депрессия — широко распространенное и плохо диагностируемое заболевание, необходимо достижение врачебного межпрофессионального комплайенса по проведению скрининга, нацеленного на выявление пациентов с депрессией. При необходимости следует привлечь психиатров для установления диагноза и назначения адекватной терапии. Социальный ресурс — важный компонент для разработки комплексных программ по раннему выявлению депрессивного расстройства. Повышение информированности населения о распространенности депрессии, ее клинических проявлениях, вероятных опасных последствиях для соматического здоровья и возможностях эффективных методов лечения будет способствовать не только своевременному обращению пациентов и возможностям ранней эффективной профилактики, но и преодолению существующей в обществе стигмы, связанной с психическими расстройствами.

## Литература

- Alhajji L.* Personalized Medicine and Mood Disorders / L.Alhajji, C.B. Nemeroff // *Psychiatr. Clin. North. Am.* — 2015. — Vol.38 (3). — P. 395–403.
- Anderson R.J.* The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis / R.J. Anderson, K.E. Freedland, R.E. Clouse, P.J. Lustman // *Diabetes Care.* — 2001. — Vol. 24. — P. 1069–1078.
- Braam A.W.* Physical health and depressive symptoms in older Europeans. Results from EURODEP / A.W. Braam, M.J. Prince, A.T.F. Beekman et al. // *Br. J. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 187. — P. 35–42.
- Breslau N.* Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis / N. Breslau, R.B. Lipton, W.F. Stewart et al. // *Neurology.* — 2003. — Vol.60. — P. 1308–1312.
- Bush D.E.* Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction / D.E. Bush, R.C. Ziegelstein, M. Tayback et al. // *Am. J. Cardiol.* — 200. — Vol. 88. — P. 337–341.
- Carney R.* Major depressive disorder predicts cardiac events in patients with coronary artery disease / R. Carney, M. Rich, K. Freedland, J. Saini // *Psychosom. Med.* — 1988. — Vol. 50. — P. 627–633.
- Celano C.M.* Depression and cardiac disease: a review / C.M. Celano, J.C. Huffman // *Cardiology in Review.* — 2011. — Vol. 19 (3). — P. 130–142.
- Connerney I.* Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: a prospective study / I. Connerney, P.A. Shapiro, J.S. McLaughlin et al. // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358. — P. 1766–1771.
- Contrada R.J.* Psychosocial factors in heart surgery: presurgical vulnerability and postsurgical recovery / R.J. Contrada, D.A. Boulifard, E.B. Hekler et al. // *Health Psychol.* — 2008. — Vol. 27. — P. 309–319.
- Currie S.R.* Chronic back pain and major depression in the general Canadian population / S.R. Currie, J. Wang // *Pain.* — 2004. — Vol. 107. — P. 54–60.
- Flint J.* The genetics of major depression / J. Flint, K.S. Kendler // *Neuron.* — 2014. — Vol. 81 (3). — P. 484–503. (doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.027.)
- Frasure-Smith N.* Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction / N. Frasure-Smith, F. Lespérance, M. Talajic // *Circulation.* — 1995. — Vol. 91. — P. 999–1005.
- Gagnon L.M.* Major depression and its association with long-term medical conditions / L.M. Gagnon, S.B. Patten // *Can. J. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 47. — P. 167–173.
- Gavard J.A.* Prevalence of depression in addicts with diabetes: an epidemiological evaluation / J.A. Gavard, P.J. Lustman, R.E. Clouse // *Diabetes Care.* — 1993. — Vol. 16. — P. 1167–1178.
- Hedayati S.S.* The predictive value of self-report scales compared with physician diagnosis of depression in hemodialysis patients / S.S. Hedayati, H.B. Bosworth, M. Kuchibhatla et al. // *Kidney International.* — 2006. — Vol. 69 (9). — P. 1662–1668.
- Holahan C.J.* Social support, coping, and depressive symptoms in a late-middle-aged sample of patients reporting cardiac illness / C.J. Holahan, R.H. Moos, C.K. Holahan, P.L. Brennan // *Health Psychol.* — 1995. — Vol. 14. — P. 152–163.
- Hollands G.J.* The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behaviour: systematic review with meta-analysis / G.J. Hollands, D.P. French, S.J. Griffin et al. // *BMJ.* — 2016. — Vol. 352. — P. 1–11. Review doi: 10.1136/bmj.i1102 |.
- Keefe F.J.* Recent advances and future directions in the biopsychosocial assessment and treatment of arthritis / F.J. Keefe, S.J. Smith, A.L.H. Buffington // *J. Counsel. Clin. Psychol.* — 2002. — Vol. 70. — P. 640–655.
- Kessler R.C.* The epidemiology of major depressive disorder: results from the national comorbidity survey replication (NCS-R) / R.C. Kessler, P. Berglund, O. Demler et al. // *J. Am. Med. Assoc.* — 2003. — Vol. 289 (23). — P. 3095–3105.

- Lesperance F.* Depression in patients with cardiac disease: a practical review / F. Lesperance, N. Frasure-Smith // *J. Psychosom. Res.* — 2000. — Vol. 48. — P. 379–391.
- Lustman P.J.* Depression in adults with diabetes / P.J. Lustman, L.S. Griffith, R.E. Clouse // *Diabetes Care.* — 1988. — Vol. 11. — P. 605–612.
- Massie M.J.* Prevalence of depression in patients with cancer / M.J. Massie // *J. Natl. Cancer Inst. Monographs.* — 2004. — No. 32. — P. 57–71.
- Patten S.B.* Long term medical conditions and major depression in the Canadian population / S.B. Patten // *Can. J. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 44. — P. 151–157.
- Robinson R.* Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression / R. Robinson // *Biol. Psychiatry.* — 2003. — 54. — P. 376–387.
- Snyderman D.* Depression in cancer patients / D. Snyderman, D. Wynn // *Primary Care-Clinics in Office Practice.* — 2009. — Vol. 36 (4). — P. 703–719.
- Stover E.* Depression and comorbid medical illness: the National Institute of Mental Health perspective / E. Stover, W. Fenton, A. Rosenfeld, T. Insel // *Biol. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 54. — P. 184–186.
- Sullivan P.F.* Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis / P.F. Sullivan, M.C. Neale, K.S. Kendler // *Am. J. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 157. — P. 1552–1562.
- Thombs B.D.* Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review / B.D. Thombs, P. de Jonge, J.C. Coyne et al. // *J. Am. Med. Assoc.* — 2008. — Vol. 300 (18). — P. 2161–2171.
- Welin C.* Independent importance of psychosocial factors for prognosis after myocardial infarction / C. Welin, G. Lappas, L. Wilhelmsen // *J. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 247. — P. 629–639.
- Whooley M.A.* Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease / M.A. Whooley, P. de Jonge, E. Vittinghoff et al. // *J. Am. Med. Assoc.* — 2008. — Vol. 300. — P. 2379–2388.
- World Health Organization. The World Health Report 2001. — Mental Health: Mental Health: New Understanding, New Hope. — Geneva: WHO, 2001. — 169 p.



---

## ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

*Рукавишников Г.В.*

Интерес медиков, философов и писателей к проблеме взаимосвязи психических и телесных функций отмечается еще с античных времен [Каннабих Ю.В., 2014]. Истоки психосоматической медицины можно обнаружить в самых древних медицинских трактатах Гиппократ и Галена [Schwab J.J., 1985; Канарейкин К.Ф., Бахур В.Т., 1989]. Согласно Гиппократу как психические расстройства, так и соматические заболевания происходят от дискразии — неправильного смещения основных жидкостей организма (крови, слизи, черной и желтой желчи) [Каннабих Ю.В., 2014]. Так, например, чрезмерное «увлажнение» мозга, по Гиппократу, ведет к «тихому помешательству», а «сухость» с преобладанием желчи — к психомоторному возбуждению. Данная психосоматическая (церебрально-гуморальная) теория является одной из первых естественно-научных теорий в психиатрии. Труды Гиппократ преимущественно касаются проблемы влияния средовых факторов на здоровье и течение болезней. При этом необходимо отметить, что взгляды Гиппократ с поправкой на ограничения теоретических знаний того периода во многом сходны с базовыми концепциями современной психосоматической медицины.

Клавдий Гален, в свою очередь, на основе гуморальной теории провел ряд медицинских экспериментов по поиску эффективного лечения болезней путем изменения соотношения жидкостей организма. Он назначал пациентам специальные диеты и ванны, использовал в своей практике рвотные, слабительные препараты и кровопускания [Каннабих Ю.В., 2014].

Одним из основоположников психосоматической медицины также может считаться римский оратор Цицерон. Он впервые на основе ряда наблюдений указал на взаимосвязь реакций горя и развития соматических заболеваний [Смуглевич А.Б. и др., 2011].



В средние века (V–XV) вопросы взаимовлияния разума и тела были рассмотрены персидскими физиологами-врачами Абу Зайд аль-Балхи (ум. 934) и Хали Аббас (ум. 994). Согласно их трактатам разум и тело способны оказывать значительный эффект друг на друга; при этом психические и соматические заболевания по-разному протекают при их различных сочетаниях [Lipsitt D.R., 2000].

Начало нового этапа в изучении психосоматических взаимосвязей определяется уменьшением религиозного влияния на развитие науки и приходится на XV–XVI вв. Большой интерес в этом вопросе представляют труды Рене Декарта, который предлагал теорию раздельного существования разума (*res cogitans*) и мозга, тела (*res extensa*) (1637). Эти работы активно критиковались медиками за формирование «барьеров» дальнейшему развитию психосоматической медицины [Lipsitt D.R., 2000]. Фрэнсис Бэкон в своих работах (1605) подчеркивал необходимость изучения связей между работой тела и разума путем наблюдения отдельных клинических случаев, а также указывал на важность оценки влияния внешних факторов и социума на здоровье и поведение индивида [Schwab J.J., 1985].

Философ Бенедикта (Барух) Спиноза (1632–1677) и английские врачи Уильям Гарвей (1578–1657) и Томас Сиденхейм (1624–1689) в своих трудах также рассматривали ряд вопросов о психосоматических взаимосвязях [Смулевич А.Б. и др., 2011]. Спиноза писал, что человек является целостным существом, в котором душа и тело отражают изменения друг друга. На основе этого заключения им была введена концепция «психофизического параллелизма» [Смулевич А.Б. и др., 2011]. В 1628 г. Гарвей в своих трудах по анатомии человека «*De Mutu Cordis*» указывал на то, что эмоции оказывают непосредственный эффект на функции сердца. 20 лет спустя Гарвеем была написана книга «Медицинские наблюдения», которую можно рассматривать как один из первых сборников клинических случаев по психосоматической медицине. В своей книге Гарвей описывал увеличение размеров сердца у лиц, склонных «накапливать» негативные эмоции; связь обморочных состояний с реакцией на кровопотерю и расстройства настроения у девушек, долго не выходящих замуж [Schwab J.J., 1985]. Сиденхейм, в свою очередь, в 1682 г. впервые подробно описал, что истерия способна мимикрировать под самые разнообразные соматические заболевания [Lipsitt D.R., 2000]. В целом на тот момент психосоматическая медицина преимущественно сводилась к описаниям наблюдений о влиянии эмоций и окружающей среды на функции организма.

В конце XVIII — начале XIX в. ряд медицинских открытий и активное развитие науки способствовали распространению принципов гуманного отношения к психиатрическим пациентам, что повысило внимание к их соматическому статусу (Филипп Пинель (1745–1825) во Франции; Вильям Тьюк (1732–1822) в Англии; Джон Рэйль (1759–1813) в Германии) [Каннабих Ю.В., 2014]. Специалисты, работавшие в области психосоматической медицины в первой половине XIX в., подчеркивали важность психических функций в развитии как психических, так и соматических расстройств. В 1788 г. английский врач Вильям Фолкнер (1744–1824) опубликовал монографию «Влияние страстей на расстройства тела», которая рассматривает действие эмоций на развитие соматических заболеваний [Lipsitt D.R., 2000]. Клиницист и профессор Берлинского университета Джон Рэйль посвятил

отдельный том своей работы о лихорадке проблеме ее связи с психическими расстройствами. По его мнению, разум и тело являлись неделимым целым, поэтому он уделял пристальное внимание психическим симптомам при соматических заболеваниях у своих пациентов. В 1806 г. Рэйль и его коллега Хоффбауэр в Германии создают первый журнал, посвященный медико-психологическим проблемам [Lipsitt D.R., 2000]. В 1818 г. немецким психиатром и исследователем Гейнротом в работах по этиологии бессонницы был введен термин «психосоматический» и разработана концепция психогенеза ряда соматических заболеваний [Schwab J.J., 1985].

Несмотря на вышеуказанные работы и активное развитие базовых медицинских наук, в начале XIX в. психосоматическая медицина преимущественно отступила в тень. Это было связано с многочисленными заявлениями о чрезмерной популяризации психологии и формированием предубеждений против психиатрии. Однако уже в середине XIX в. в связи с накоплением новых знаний в областях химии и физиологии активно развиваются концепции «соматопсихической медицины» об органической природе психических расстройств. Так, Гринингер в своих работах утверждает, что «психические заболевания — это заболевания мозга», а Вестфаль — что «каждый психически больной болен и физически» [Schwab J.J., 1985]. Можно сказать, что в тот период появились первые работы, преследующие цели современной психосоматической медицины: объединить информацию о биологии и физиологии психических и соматических расстройств в единую патогенетическую теорию, удобную для клинической работы. Последовательно появляется ряд теорий, которые существенно влияют на дальнейшее развитие психосоматики. Особый интерес из них представляют теории Крепелина (1909); Бонхёффера (1912); концепции Да Косты (1871); Брока и Жакье (1891) [Смулевич А.Б. и др., 2011]. Однако исследованиям того периода не хватало доказательности, а имеющиеся в то время знания об этиологии и патогенезе не могли дать адекватного описания биологических процессов.

Значительный рост интереса к психосоматике приходится на 1920–1930-е гг. и связан с развитием теории психоанализа Фрейда и работами Кэннона по функционированию автономной нервной системы [Schwab J.J., 1985]. Большой вклад в развитие психосоматики внесло и учение Павлова о высшей нервной деятельности и рефлексорных дугах [Schwab J.J., 1985]. Из русских ученых в первой половине XX в. значительный вклад в психосоматику также внесли В.М. Бехтерев, В.А. Гиляровский, П.М. Зинovieв, Р.А. Лурия [Смулевич А.Б. и др., 2011]. С.Г. Жислиным (1958) была подробно рассмотрена роль изначальных соматических нарушений в формировании психических расстройств [Смулевич А.Б. и др., 2011].

Само понятие «психосоматическая медицина» было введено венским врачом Феликсом Дейчем (1922) [Lipsitt D.R., 2000]. Изначально под этим термином была объединена группа заболеваний, в генезе которых, как предполагалось, играло ключевую роль неблагоприятное психическое воздействие [Lipsitt D.R., 2000]. В тот же период американским врачом-психиатром Фландерс Данбар (1935) создается первое руководство по психосоматической медицине [Lipsitt D.R., 2000]. С 1939 г. в США начинает систематически издаваться журнал «Психосоматическая

медицина», а в 1942 г. формируется Американское Психосоматическое общество [Lipsitt D.R., 2000]. Его основной задачей объявляется «интеграция соматической терапии и психотерапии» [Schwab J.J., 1985]. Данбар на тот момент рассматривала психосоматику не как новую отрасль медицины, а как своего рода «площадку», на которой специалисты различных медицинских направлений смогут делиться друг с другом знаниями для оптимальной помощи пациентам [Lipsitt D.R., 2000].

С начала 1950-х гг. психосоматическая медицина начинает рассматриваться как отдельная медицинская специальность. В то же время ее научно-доказательная база на тот момент остается крайне незначительной. Будучи не в состоянии установить природу психосоматических взаимосвязей специалисты в тот период прибегали к редукционистским подходам. Основные исследования сосредоточились лишь на нескольких распространенных болезнях (эссенциальная гипертензия, воспалительные заболевания кишечника) и были связаны преимущественно с оценкой влияния аффекта на физиологические функции. Это привело к новому упадку психосоматической медицины. Направление вновь было подвергнуто критике, а термин «психосоматический» исключен из DSM-II [Schwab J.J., 1985]. Несмотря на негативную оценку научного сообщества, специалисты по психосоматике продолжали в тот период активную работу. Очень важным моментом для психосоматики становится формирование консультативных психиатрических служб при соматических больницах, что, по сути, стало клинической ветвью психосоматической медицины [Schwab J.J., 1985].

Конец XX века охарактеризовался для психосоматической медицины медленным, но основательным укреплением ее позиций. Были сделаны предположения о существовании единого психонейроиммунологического комплекса и начаты разработки подходов к изучению этиологии и патогенеза психических расстройств с позиций молекулярной биологии и генетики [Lipsitt D.R., 2000].

Таким образом, психосоматическое направление берет начало в самых ранних медицинских работах и развивается в тесной связи с изменениями взглядов на медицинские науки. При этом обращает на себя внимание, что как в самых первых, так и в нынешних работах по психосоматической медицине вопросы взаимосвязи эмоциональных расстройств, и в частности депрессии, с соматическими функциями представляют наибольший интерес для исследователей и клиницистов.

## Литература

- Канарейкин К.Ф. Эволюция психосоматической медицины / К.Ф. Канарейкин, В.Т. Бахур // Клиническая медицина. — 1989. — № 12. — С. 16–21.
- Каннабих Ю.В. История психиатрии / Ю.В. Каннабих. — М.: АСТ; Мн.: Харвест, 2014. — 559 с.
- Психические расстройства в клинической практике / под ред. А.Б. Смулевича. — М.: МЕД-пресс-информ, 2011. — 720 с.
- Lipsitt D.R. Psyche and soma: struggles to close the gap / D.R. Lipsitt // American Psychiatry after World War II (1944–1994) / ed. by R.W. Menninger, J.C. Nemiah. — Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000. — P. 152–186.
- Schwab J.J. Psychosomatic medicine: it's past and present / J.J. Schwab // Psychosomatic. — 1985. — Vol. 26. — Pp. 583–585, 588–589, 592–593.

## **ДЕПРЕССИЯ И РИСК ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

*Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В.*

### **Список сокращений**

ВЗК	— воспалительные заболевания кишечника
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ГЭРБ	— гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМТ	— индекс массы тела
ОШ	— отношение шансов
СД	— сахарный диабет
СИОЗС	— селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СРК	— синдром раздраженной кишки
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ФД	— функциональная диспепсия
ЦНС	— центральная нервная система
CES-D	— Шкала депрессии центра эпидемиологических исследований
MMPI	— Миннесотский мультифазный личностный опросник
NHS	— Nurse's Health Study

Негативное влияние депрессии на течение и исход соматической патологии хорошо известно и имеет надежную доказательную базу. В течение последних лет опубликован достаточно большой пласт проспективных исследований, свидетельствующих о большем риске развития соматических заболеваний у пациентов с депрессией.

## 2.1. ДЕПРЕССИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (в особенности ишемическая болезнь сердца (ИБС)) в настоящее время являются одной из основных причин инвалидизации и смертности [Townsend N., Nichols M., Scarborough P. et al., 2015]. Если в начале XX в. смертность от ССЗ составляла около 10% по всему миру, то к 2001 г. она возросла до 30% [Gaziano T., Reddy K.S., Pascaud F. et al., 2006]. Для развивающихся стран и стран со средними показателями дохода данный показатель достигает 80% [Gaziano T., Reddy K.S., Pascaud F. et al., 2006]. Обзор данных по здоровью населения Европейским кардиологическим обществом (European Society of Cardiology) за 2015 год показал, что ССЗ остаются наиболее частой причиной смертности в европейских странах [Townsend N., Nichols M., Scarborough P. et al., 2015]. Средняя частота смертельных случаев при этом составляет 45% (49% для женщин и 40% для мужчин). Из 4 млн ежегодных смертей от ССЗ в Европе 1,4 млн происходят в возрасте до 75 лет [Townsend N., Nichols M., Scarborough P. et al., 2015].

Ряд исследований показали, что с 1980-х по 2000-е гг. роль «традиционных» факторов риска (гипертензии, курения, дислипидемии) в развитии ССЗ значительно снизилась [Smith S.C. Jr., 2007]. В то же время пассивный образ жизни и нарушения питания, напротив, стали основными причинами, ведущими к формированию ожирения, диабета и как следствие сердечно-сосудистой патологии.

В последнее время появляется все больше исследований, рассматривающих роль стресса и депрессии в развитии ССЗ [Huang C.J., Webb H.E., Zourdos M.C. et al., 2013]. При этом стресс рассматривается не только с психологических позиций, но и как один из биологических факторов в формировании эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и воспалительного ответа [Huang C.J., Webb H.E., Zourdos M.C. et al., 2013].

Известно, что депрессия является одним из факторов риска негативного прогноза после перенесенного инфаркта миокарда [Frasere-Smith N., Lespérance F., 2006]. В то же время взаимосвязь между депрессией и ИБС в настоящее время не полностью очевидна ввиду небольшого количества проведенных наблюдений и отсутствия рандомизированных контролируемых исследований. Также в литературе отсутствуют данные о риске внезапной сердечной смерти у пациентов с депрессией при отсутствии предшествующих изменений коронарных артерий.

В 1987 г. Booth-Kewley и Friedman на основе проведенного мета-анализа сообщили о выраженной связи депрессии и ИБС, однако большинство включенных в анализ исследований были кросс-секционными по дизайну [Booth-Kewley S., Friedman H.S., 1987]. Ввиду этого в 1988 г. Matthews ограничила свой обзор только проспективными исследованиями [Matthews K.A., 1988]. Данным критериям соответствовали на тот момент только 3 исследования, и взаимосвязи между депрессией и ИБС установлено не было.

За прошедшие несколько лет количество проспективных исследований в этой области значительно увеличилось. Несмотря на это, выполненный в 2002 г. мета-анализ 1758 статей (данные базы MEDLINE с 1966 по май 2000 года и базы

PSYCHOINFO с 1887 по май 2000 года) позволил включить в финальный обзор лишь 11 из них [Rugulies R., 2002]. В соответствии с критериями включения к ним относились проспективные исследования пациентов с депрессией без предшествующей ИБС в анамнезе. Кросс-секционные исследования и исследования по типу «случай—контроль» исключались, так как наличие ИБС могло способствовать развитию депрессивных симптомов. «Депрессия» в вышеуказанном обзоре определялась и как клинический диагноз, и как показатели психометрических шкал, соответствовавшие выраженной депрессивной симптоматике. В качестве возможных исходов рассматривались фатальный/нефатальный инфаркт миокарда, внезапная сердечная и коронарная смерти. Случаи стабильной стенокардии исключались ввиду имеющихся данных о том, что пациенты с тревожной и/или депрессией часто сообщают о симптомах, схожих по клинической картине со стенокардией при отсутствии каких-либо патологических изменений коронарных артерий [Lantinga L.J., Sprafkin R.P., McCroskery J.H. et al., 1988; Serlie A.W., Erdman R.A., Passchier J. et al., 1995; Carter C.S., Servan-Schreiber D., Perlstein W.M., 1997].

По данным обзора R. Rugulies, депрессия была ассоциирована со значительным повышением риска коронарных заболеваний в 7 из 11 исследований, включая 3 исследования с клинической оценкой депрессии [Rugulies R., 2002]. Скорректированный относительный риск, или отношение шансов (ОШ), при этом варьировал от 1,50, 95% доверительный интервал (ДИ) (1,02–2,19) до 4,16, 95% ДИ (1,49–11,62). В 4 других исследованиях взаимосвязь также была отмечена, но отличалась особой спецификой. Так, Sesso и соавт. установили риск в виде ОШ = 1,88 при широком ДИ, включавшем 1 (0,77–4,59), что делает эти результаты недостаточно надежными [Sesso H.D., Kawachi I., Vokonas P.S. et al., 1998]. Wassertheil Smoller с соавт. не обнаружили связи между исходными показателями депрессивной симптоматики и инфарктом миокарда, но сообщили о значительном повышении риска последнего, если показатели психометрических шкал у женщин увеличивались на 5 пунктов в период наблюдения [Wassertheil-Smoller S., Applegate W.B., Berge K. et al., 1996]. Одно из исследований выявило связь между депрессией и риском ИБС только у мужчин [Ferketich A.K., Schwartzbaum J.A., Frid D.J. et al., 2000], другое — лишь у женщин [Mendes de Leon C.F., Krumholz H.M., Seeman T.S. et al., 1998].

В 4-х исследованиях также была представлена дополнительная информация, касающаяся риска возникновения стабильной стенокардии при депрессии. В двух исследованиях наличие симптомов депрессии никак не влияло на показатели риска [Anda R., Williamson D., Jones D. et al., 1993; Ford D.E., Mead L.A., Chang P.P. et al., 1998]; в двух же других — при их наличии статистически незначимый до этого риск достигал значительных показателей (в исследовании Ferketich и соавт. с ОШ = 0,74, 95% ДИ (0,40–1,48) до ОШ = 1,73, 95% ДИ (1,11–2,68) и в исследовании Sesso и соавт. с ОШ = 1,88, 95% ДИ (0,77–4,59) до ОШ = 2,07, 95% ДИ (1,13–3,81)) [Sesso H.D., Kawachi I., Vokonas P.S. et al., 1998; Ferketich A.K., Schwartzbaum J.A., Frid D.J. et al., 2000].

Мета-анализ R. Rugulies продемонстрировал, что именно клиническая депрессия (ОШ = 2,69, 95% ДИ (1,63–4,43),  $p < 0,001$ ) была более значимым предиктором ИБС, чем собственно депрессивное настроение (ОШ = 1,49, 95% ДИ (1,16–1,92),



$p < 0,002$ ) [Rugulies R., 2002]. Несмотря на это, по замечанию автора, необходимо проведение большего числа исследований с одинаковыми подходами к оценке депрессивной симптоматики для получения достоверных данных о связи выраженности депрессии с риском возникновения ИБС. Также не до конца ясно, как на вышеуказанный риск может влиять длительность депрессивного состояния, так как в большинстве исследований проводилась лишь однократная оценка депрессивной симптоматики.

Крупным проспективным исследованием по оценке влияния депрессивных симптомов на риск возникновения ряда соматических заболеваний стал проект «Исследование сестринского здоровья» (Nurses's Health Study — NHS) [Colditz G.A., Hankinson S.E., 2005]. Проект был начат в 1976 г., когда 121 701 зарегистрированных медсестер в возрасте от 30 до 55 лет заполнили опросники, касающиеся их медицинской истории, имеющихся факторов риска развития заболеваний и образа жизни. Участницы исследования повторно заполняли и пересылали схожие опросники почтой каждые 2 года.

Для клинического анализа депрессии в указанном исследовании был использован подход, оценивающий показатели самооценки субшкалы депрессивной симптоматики Индекса психического здоровья МНН-5 опросника SF-36 [Ware J.E. Jr., Sherbourne C.D., 1992] и регулярный прием антидепрессантов. Оценка состояния участниц исследования проводилась в 1992, 1996 и 2000 годах. В соответствии с данными предыдущих исследований показатели МНН-5 были разделены на 4 группы по выраженности депрессивной симптоматики (77–100, 76–85, 53–75, 0–52 баллов) [Kroenke C.H., Bennett G.G., Fuchs C. et al., 2005]. Участницы впервые сообщали о регулярном приеме антидепрессантов в 1996 г., после чего информация о приеме препаратов обновлялась по данным на 2000 г. Ввиду того, что показатели МНН-5 менее 52 считаются прогностическими для большого депрессивного расстройства, эта цифра использовалась для выделения группы с «клиническими значимыми депрессивными симптомами». Риск возникновения внезапной сердечной смерти, фатальной ишемической болезни сердца и нефатального инфаркта миокарда был оценен в течение периода от получения заполненных опросников в 1992 г. до 1 июня 2004 г.

В 1992 г. 63 469 женщин из 102 482 (61,9%) без данных об ишемической болезни сердца, нарушений мозгового кровообращения и онкологических заболеваний в анамнезе заполнили МНН-5. Средний показатель шкалы при этом составил 80, а у 4994 женщин (7,9%) были отмечены показатели менее 53, что соответствует повышенному риску клинической депрессии. Женщины с более низкими показателями МНН-5, как правило, были моложе и с большей частотой сообщали о наличии гипертонической болезни, диабета и повышенного холестерина. Также женщины с большей выраженностью депрессивных симптомов чаще сообщали о курении, полноте и меньшей занятости физическими нагрузками.

Проспективное наблюдение за вышеуказанной выборкой продемонстрировало, что более низкие показатели МНН-5 соответствовали повышенному риску возникновения внезапной сердечной смерти, фатальной ишемической болезни сердца и нефатального инфаркта миокарда.

В 1996 г. у 4280 женщин (6% от выборки того года) были отмечены показатели МНН-5 < 53, в 2000 г. показатель ниже 53 был отмечен у 3399 женщин (4,8%). В 1996 г. 4769 женщин (6,7%) и 6869 женщин (9,7%) сообщали о приеме антидепрессантов: 61% сообщили об использовании СИОЗС (сертралин, флуоксетин, пароксетин, циталопрам), 39% сообщали о приеме «других антидепрессантов». Показатель МНН-5 < 53 и прием антидепрессантов значимо коррелировали с данными о наличии клинической депрессии в опроснике 2000 г. (коэффициенты корреляции 0,21 и 0,54 соответственно).

Для оценки депрессии как фактора риска неблагоприятного прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом Американской Кардиологической Ассоциацией (American Heart Association) была создана специальная экспертная группа [Lichtman J.H., Froelicher E.S., Blumenthal J.A. et al., 2014]. Анализ данных 53 исследований и 4 мета-анализов показал, что депрессия повышала риски развития сердечно-сосудистой патологии. В то же время авторы указывают на то, что остается неясным: является ли депрессия в таких случаях независимым фактором риска или действует в совокупности с рядом других факторов.

Исследование О'Neil и соавт. популяционной выборки женщин с клинически установленной депрессией показало, что депрессия не только предиктор развития коронарных заболеваний, но и является независимым фактором риска [O'Neil A., Fisher A.J., Kibbey K.J. et al., 2016]. Более того, было установлено, что изолированная тревога не повышала риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Интересно также, что депрессия повышала риск развития коронарных заболеваний в большей степени, чем другие типичные (наследственность, курение, повышение показателей систолического артериального давления (АД) и холестерина) и атипичные (изменения показателей диастолического АД, тиреотропного гормона, альбумина, С-реактивного белка, употребление алкоголя) факторы риска.

Baune с соавт. не только рассмотрели взаимосвязь между депрессией и ИБС, но и попытались установить особенности подобной связи при различных типах депрессии [Baune B.T., Stuart M., Gilmour A. et al., 2012]. Авторы указывают на то, что различия во взаимовлиянии соматических и депрессивных симптомов могут быть обусловлены различными биологическими механизмами разных типов депрессии.

В литературе также сообщается о положительном влиянии приема статинов и аспирина на депрессивную симптоматику, а антидепрессантов — на воспалительные процессы [Kim S.W., Bae K.Y., Kim J.M. et al., 2015]. По мнению авторов, подобное взаимовлияние может быть связано с наличием общих звеньев патогенеза расстройств настроения и коронарных заболеваний.

## 2.2. ДЕПРЕССИЯ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

По оценке ВОЗ на 2011 год количество смертей от онкологических заболеваний начало превышать таковое для ИБС и острой недостаточности мозгового кровообращения [Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al., 2015]. Это связано как



с ростом численности населения и его среднего возраста, так и с распространением факторов риска онкологических заболеваний (курение, особенности диеты и др.) [Jemal A., Bray F., Center M.M. et al., 2011]. По данным исследовательской программы GLOBOCAN в 184 странах за 2012 год в среднем было диагностировано около 14,1 млн новых случаев и 8,2 млн смертей от онкологических заболеваний [Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al., 2015]. Наиболее часто, по данным вышеуказанного исследования, диагностировались рак легкого (1,82 млн случаев), рак груди (1,67 млн случаев) и колоректальный рак (1,36 млн случаев). Наибольшая смертность отмечалась от рака легкого (1,6 млн смертей), рака печени (750 тыс. случаев) и рака желудка (723 тыс. смертей). Колоректальный рак составляет более половины всех новообразований желудочно-кишечного тракта и является одной из основных причин смертности от гастроинтестинальных заболеваний [Peery A.F., Dellon E.S., Lund J. et al., 2012].

С 1991 по 2012 гг. общая смертность от рака в США снизилась на 23% (около 1,7 млн смертей) [Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A., 2016]. Несмотря на это, растет количество смертельных исходов от отдельных видов рака (опухоли печени, поджелудочной железы и матки) [Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A., 2016]. Более того, в 21 штате онкологические заболевания стали ведущей причиной смертности ввиду снижения количества смертельных исходов от ССЗ [Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A., 2016].

В течение многих лет широко обсуждается вопрос связи депрессии с онкологическими заболеваниями. Многие исследования по этому вопросу касаются проблемы онкологических заболеваний у женщин. Несмотря на 30 лет эмпирических исследований и большое количество теорий о влиянии депрессивных нарушений на механизмы формирования опухолей молочных желез, в настоящее время нет однозначных данных, подтверждающих или опровергающих эти взаимосвязи [McGee R., Williams S., Elwood M., 1994; McKenna M.C., Zevon M.A., Corn B. et al., 1999; Butow P.N., Hiller J.E., Price M.A. et al., 2000; Dalton S.O., Boesen E.H., Ross L. et al., 2002; Spiegel D., Giese-Davis J., 2003; Garssen B., 2004; Oerleman M.E., Van den Akker M., Schuurman A.G. et al., 2007].

R. Hahn и D. Petitti в 1988 г. рассмотрели данные проспективного исследования контрацептивных препаратов, в которых депрессивная симптоматика была оценена у 8932 женщин с помощью Миннесотского мультифазного личностного опросника (MMPI) [Hahn R.C., Petitti D.B., 1988]. Анализ информации показал, что показатели депрессии по MMPI не оказывали значительного влияния на развитие рака груди в дальнейшем. Показатели репрессии/сенситизации по MMPI также не коррелировали с развитием онкологического заболевания.

В то же время имеются исследования, в которых отмечена положительная связь между хроническими негативными эмоциями, чувством тоски и повышенной частотой возникновения опухолей молочных желез [Fox C.M., Harper A.P., Hyner G.C. et al., 1994; Jacobs J.R., Bovasso G.B., 2000]. Possel и соавт. провели разбор 481 отчета, касающегося вопросов взаимосвязи рака груди и депрессивных симптомов [Possel P., Adams E., Valentine J.C., 2012]. Однако после исключения противоречащих данных, проверки надежности и полноты представленной инфор-

мации в своей статье они рассмотрели результаты лишь 15 исследований. Из них в 12-ти было установлено, что депрессия была ассоциирована с более частым возникновением рака груди, в 3-х не было получено данных о наличии связи. Также было отмечено, что с учетом размера выборок приблизительный средний коэффициент корреляции депрессивных симптомов с риском развития онкологических заболеваний был равен  $r = +0,025 \pm 0,027$ , что незначительно выше нуля. Несмотря на небольшое значение, подобный результат отмечен авторами как значимый на уровне популяции.

Подобная неоднозначность результатов, как предполагается, может быть связана с рядом методологических проблем. Так, для адекватной оценки возможности влияния депрессивных нарушений на формирование клинически диагностируемой опухоли требуется не менее 18 лет [Friberg S., Mattson S., 1997]; при этом только 5 исследований из 15 соответствовали данному временному критерию. Другим спорным моментом, по мнению Possel с соавт., является клиническая оценка депрессии. С их точки зрения включение соматических эквивалентов депрессивных симптомов в ряд факторов риска развития онкологического заболевания дает искусственно завышенные цифры возможной взаимосвязи. Также в рассмотренных исследованиях невозможно было полностью исключить влияние на формирование онкологического заболевания сторонних факторов (употребление алкоголя, курение и проч.).

Противоречивы в настоящее время и данные, касающиеся влияния депрессии на развитие других видов опухолей. Подобные различия в наблюдениях могут быть связаны с разницей в продолжительности исследований, размерах выборок, различной длительностью депрессии и влиянием побочных факторов риска. Двадцатичетырехлетнее наблюдение за выборкой из 3177 человек с диагностированной на основе критериев DSM-III депрессией обнаружило значительное повышение риска возникновения рака (ОШ = 1,9, 95% ДИ (1,2–3,0) и опухолей груди в частности (ОШ = 4,4; 95% ДИ (1,08–17,6) [Gross A.L., Gallo J.J., Eaton W.W., 2010]. Связь была статистически значима с учетом поправки на возраст, социоэкономический статус пациентов и наличие употребления алкоголя/табака в анамнезе. Другое крупное проспективное исследование включало 4825 пожилых пациентов в возрасте от 71 года включительно [Penninx B.W., Guralnik J.M., Pahor M. et al., 1998]. Участники исследования наблюдались в течение 6 лет, оценка депрессии проводилась трижды с использованием Шкалы депрессии центра эпидемиологических исследований (CES-D). Было установлено, что хроническая депрессия повышала у пожилых пациентов риск возникновения рака, в то время как единичный депрессивный эпизод не оказывал значимого влияния на уровень риска. Интересно, что отношение шансов возникновения рака у некурящих пациентов с хронической депрессией превышало таковое в сравнении с курильщиками, не страдавшими депрессией.

Существуют также данные о том, что длительная депрессия влияет на прогрессирование онкологических заболеваний и уменьшает продолжительность жизни пациентов [Watson M., Haviland J.S., Greer S. et al., 1999; Chida Y., Hamer M., Wardle J. et al., 2008; Satin J.R., Linden W., Phillips M.J., 2009; Pinquart M., Duberstein P.R., 2010].

В то же время крупное проспективное исследование выборки из 20 625 рабочих с использованием CES-D не показало значимых связей между депрессией и риском развития онкологических заболеваний [Lemogne C., Consoli S.M., Melchior M. et al., 2013]. Более того, в исследовании была отмечена отрицательная связь между наличием депрессии и риском возникновения рака простаты.

Изучение данных вышеупомянутого проспективного исследования сестринского здоровья продемонстрировало, что наличие депрессивных симптомов повышало риск развития злокачественных колоректальных опухолей у женщин в течение восьмилетнего срока [Kroenke C.H., Bennett G.G., Fuchs C. et al., 2005]. Эти же данные указывали на то, что более выраженная депрессивная симптоматика по МНП-5 соответствовала большему риску онкологического заболевания. Риск был еще больше, если симптомы депрессии сочетались с избытком массы тела. В то же время депрессивные симптомы не оказывали влияние на риск возникновения колоректальных аденом.

Данные обоих исследований сестринского здоровья также использовались при оценке риска возникновения эпителиального рака яичников [Huang T., Poole E.M., Okereke O.I. et al., 2015]. Анализ информации по 2 выборкам (77 451 женщин и 106 452 женщин соответственно) показал умеренное повышение риска возникновения рака яичников у женщин с депрессией; при этом длительное, затяжное течение депрессии было связано с большим риском онкологического заболевания, чем эпизодическое.

### 2.3. ДЕПРЕССИЯ И ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Метаболический синдром — одна из усугубляющихся проблем общественного здоровья по всему миру, связанная с урбанизацией, растущим числом случаев ожирения и малоподвижным образом жизни [Kaur J., 2014]. Наличие метаболического синдрома повышает риск развития в течение 5–10 лет сахарного диабета (СД) 2 типа в 5 раз, риск ССЗ — в 2 раза [Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al., 2009].

Диабет — одно из наиболее распространенных метаболических заболеваний в мире, и заболеваемость им значительно возросла за последние десятилетия [Guariguata L., Whiting D.R., Hambleton I. et al., 2014]. По данным на 2013 год, около 382 млн взрослых пациентов из 219 стран и регионов страдают диабетом, а к 2035 г. данная цифра вырастет до 592 млн [Guariguata L., Whiting D.R., Hambleton I. et al., 2014]. При этом на основании данных оценки здоровья населения 74 стран около 175 млн случаев диабета в популяции остаются недиагностированными [Beagley J., Guariguata L., Weil C. et al., 2014]. Имеются данные о том, что с 2001 по 2007 год показатели смертности от диабета снизились на 6,7% (43,2/1000 в 2001 г. до 40,3/1000 в 2007 г.), однако ряд исследователей связывают это с ростом количества новых выявленных случаев заболевания [Monesi L., Baviera M., Marzona I. et al., 2012].

В настоящее время доказана высокая степень коморбидности депрессии с диабетом 1 и 2 типов. Депрессией страдают около 15–20% пациентов с диабетом,

что в 3 раза превышает этот показатель по популяции [Peurot M., 1997]. Однако четкого понимания этой взаимосвязи до сих пор не существует. Имеется достаточно большое количество данных, доказывающих, что развитие депрессивных расстройств при диабете связано с наличием хронического соматического заболевания [Lustman P.J., 1997]. В то же время гораздо меньше внимания уделено другой стороне проблемы — вероятности того, что депрессия является предиктором развития диабета. При этом исследования не всегда дают возможность понять, является ли депрессия основным независимым фактором риска развития диабета или причина в ее сочетании с ожирением, курением, малоподвижным образом жизни и нарушениями диеты [Rewers M., Hamman R.F., 1995].

Одним из проспективных исследований риска развития диабета было наблюдение в течение 15 лет за выборкой из 6190 пациентов без эндокринологических расстройств (мужчины и женщины в возрасте от 25 до 74 лет). Симптомы депрессии измерялись с использованием субшкалы депрессии Шкалы общего функционирования (General Well-Being Depression subscale), и по результатам оценки были выделены подгруппы с высоким (9%), средним (32%) и низким (59%) количеством симптомов. Оказалось, что частота возникновения диабета была наиболее высокой среди участников с высоким количеством депрессивных симптомов (7,3 на 1000 человек/год,  $p < 0,01$ ), но значимо не различалась в подгруппах со средним и низким числом симптомов (3,4 и 3,6 на 1000 человек/год). Риск развития диабета не повышался при наличии депрессии у пациентов с высшим образованием как признаком хорошего социоэкономического статуса. В то же время у пациентов без высшего образования при наличии депрессии риск диабета повышался в 3 раза [Carnethon M.R., Kinder L.S., Fair J.M. et al., 2003].

По данным исследования сестринского здоровья, упомянутого ранее, в течение десятилетнего наблюдения было задокументировано 2844 случая СД 2 типа в выборке из 57 880 женщин [Pan A., Lucas M., Sun Q. et al., 2010]. На основании данных опросника депрессивной симптоматики МНН-5 риск развития СД распределялся в зависимости от набранных баллов следующим образом: ОШ = 1,07, 95% (ДИ 0,97–1,17) при 76–85 баллах, ОШ = 1,24, 95% ДИ (1,11–1,38) при 53–75 баллах и ОШ = 1,42, 95% ДИ (1,28–1,58) или повышение риска развития диабета на 42% при 52 баллах и менее, что оценивалось как выраженная депрессия ( $p < 0,001$ ). Таким образом, наличие депрессивной симптоматики умеренно повышает риск развития СД, причем с учетом поправки на такие факторы, как изменение индекса массы тела (ИМТ), диета и образ жизни. Пациентки, набравшие менее 53 баллов по МНН-5, также были разделены авторами на 3 группы: группу без клинической депрессии; группу с клинически диагностированной депрессией и группу, в которой назначалась терапия антидепрессантами. Интересно, что повышенный риск развития СД был выявлен только у принимавших антидепрессанты, причем преимущественно препараты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Установить, связано ли это с собственно приемом препаратов или тяжестью депрессивного состояния, на основании имевшихся данных было невозможно.

Анализ данных двух крупных исследований здоровья норвежского населения в периоды с 1984 по 1986 и с 1995 по 1997 годы показал [Engum A., 2007], что у 8311 человек (22,3% общей выборки) имелась выраженная тревожная/депрессивная симптоматика на момент начала исследования, и частота возникновения новых случаев диабета 2 типа (2,5%) у них была значительно выше, чем у участников без симптомов депрессии (1,6%) ( $p < 0,001$ ). При этом не было получено данных о том, что депрессивные симптомы повышают риск развития диабета 1 типа. Необходимо отметить, что наличие депрессивных симптомов в данных исследованиях также было сопряжено с малоподвижным образом жизни, курением, нарушениями липидного обмена и низким уровнем образования. При этом пол не оказывал существенного влияния на взаимосвязь депрессивных симптомов и риска развития диабета.

По одному из предположений депрессия может повышать риск развития диабета 2 типа и ССЗ, способствуя развитию метаболического синдрома [Hildrum B., Mykletun A., Midthjell K. et al., 2009]. Однако интересно, что анализ данных 2 вышеуказанных норвежских исследований не показал наличия значимой взаимосвязи между тревожной/депрессивной симптоматикой и риском развития метаболического синдрома.

## **2.4. ДЕПРЕССИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА**

Несмотря на то, что заболевания опорно-двигательного аппарата сами по себе нечасто бывают смертельны, их последствия оказывают огромное влияние не только на пациентов, но и на их ближайшее окружение [Office of the Surgeon General (US), 2004]. Пациенты не в состоянии полноценно обеспечивать себя самостоятельно и часто нуждаются в постоянном уходе. При этом ряд опросов показал, что многие пациенты с травмами и заболеваниями опорно-двигательного аппарата расценивают возможность своего помещения в специализированные интернаты для ухода более негативно, чем смертельный исход [Office of the Surgeon General (US), 2004].

Остеопороз напрямую ассоциируется с высоким риском серьезных переломов и рассматривается как одна из важных проблем здравоохранения. Связанные с остеопорозом переломы и травмы часто ведут к инвалидности и высоким материальным затратам (например, суммарно в США на них расходуется около 12–18 млрд долларов ежегодно) [Office of the Surgeon General (US), 2004]. Пациенты, перенесшие переломы, зачастую страдают от хронического болевого синдрома, снижения уровня физического функционирования и целого ряда психических проблем (снижение самооценки, чувство тревоги, неполноценности) [Office of the Surgeon General (US), 2004]. Хронические эпизодические боли в области шеи и спины также с высокой частотой встречаются в популяции, вызывают выраженное снижение трудоспособности и влияют на качество жизни пациентов [Croft P.R., Lewis M., Parageorgiou A.C. et al., 2001]. Высокая частота данной пато-



логии заставляет специалистов активно изучать факторы, способные влиять на ее возникновение и течение.

Депрессия, часто сопутствующая хроническому болевому синдрому, рассматривается и как фактор риска развития последнего, однако данные о ее роли в этиологии болей опорно-двигательного аппарата остаются неоднозначными [Fishbain D.A., Cutler R., Rosomoff H.L. et al., 1997]. Трудности в оценке роли депрессии как фактора риска алгического синдрома вызваны рядом методологических проблем: не во всех выборках отсутствовали болевые симптомы на инициальной стадии; различные исследования использовали разные подходы для оценки депрессии; не всегда удавалось оценить вклад дополнительных факторов риска.

В исследовании Carroll и соавт. наблюдение было проведено на случайной выборке из популяции, составившей 1131 человек [Carroll L.J., Cassidy J.D., Côté P., 2004]. Из них 790 не имели болевой симптоматики на момент включения в исследование и составили основную группу. Наличие у пациентов депрессивной симптоматики оценивалось с использованием опросника CES-D, и выяснилось, что пациенты с депрессивной симптоматикой имели в два раза больший риск развития болей в спине/шее, чем участники исследования без симптомов депрессии. При этом пациенты, имевшие согласно опроснику наиболее высокие квартили по выраженности депрессии, имели риск в 4 раза выше, чем пациенты с низкими квартилями. К достоинствам данного исследования можно отнести тщательную работу по исключению сопутствующих факторов риска развития болевого синдрома, включая социоэкономические факторы, а также риск травматизма. Недостатком данной работы является использование для оценки депрессии опросников, заполняемых пациентами, без применения клинических методов оценки состояния.

Исследование Cizza показало, что у 1 из 5 женщин, страдающих большим депрессивным расстройством в перименопаузе, отмечалось значительное снижение массы костной ткани [Cizza G., 2011]. Особенно часто это проявлялось в области бедренных костей и было сопряжено со значительным повышением риска перелома шейки бедра. Риск перелома при депрессивном расстройстве при этом был сопоставим с таковым при курении, малоподвижном образе жизни и нарушениях обмена кальция. С учетом распространенности депрессивного расстройства до 16% в популяции женщин США в возрасте от 21 до 45 лет автор сообщает, что около 4 млн женщин могут иметь недиагностированный дефицит костной массы. По мнению автора вышеуказанного обзора, дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение роли антидепрессантов в регуляции объема костной ткани и коррекции его дефицита.

В то же время несколько других исследований не смогли с уверенностью подтвердить, что наличие депрессии способно повысить риск развития переломов у пожилых пациентов [Whooley M., Kip K.E., Cauley J.A. et al., 1999; Mussolino M.E., 2005]. Анализ крупной выборки пожилых пациентов (1652 мужчины и 4175 женщин) не выявил значимого влияния депрессивных симптомов на плотность костной ткани и на риск переломов в пятилетнем интервале [Whitson H.E., Sanders L., Pieper C.F. et al., 2008]. Авторы при этом отмечают, что, возможно, отсутствие

взаимосвязей было обусловлено изучением депрессивной симптоматики в целом, а не клинических форм депрессивного расстройства. По их предположению, наличие информации об изменениях плотности костной ткани при депрессивном расстройстве может быть связано с тем, что клиническая депрессия вызывает более выраженные изменения в нейроэндокринной системе, чем отдельные аффективные симптомы.

Подробная оценка роли вторичных факторов при депрессии в развитии остеопороза дала противоречивые результаты. Так, оценка питания пациентов с депрессией из контрольной группы не показала значимых различий в уровнях получаемого с пищей кальция [Cizza G., Primma S., Csako G., 2009]. Также далеко не все исследования подтвердили более высокую частоту курильщиков и злоупотребляющих алкоголем среди пациентов с депрессией и остеопорозом. У пожилых женщин с депрессией и низкой массой тела повышение физической активности снижало риск переломов [Korpelainen R. et al., 2006]. В то же время однозначных данных о повышенной частоте малоактивного образа жизни среди пациентов с депрессивными нарушениями и остеопорозом получено не было. На основании всего вышеуказанного авторы отмечают, что роль вторичных факторов в развитии остеопороза при депрессии скорее всего весьма невелика [Cizza G., Primma S., Csako G., 2009].

## **2.5. ДЕПРЕССИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) широко распространены среди населения всего мира. В 2008 г. по всей Европе (включая Россию и страны вне состава Евросоюза) было зарегистрировано более 900 000 смертей от гастроинтестинальных заболеваний [Anderson P., Dalziel K., Davies E. et al., 2014]. Гастроинтестинальные боли являются одной из наиболее частых причин посещений амбулаторных клиник (15,9 млн визитов в год в США) [Peery A.F., Dellon E.S., Lund J. et al., 2012]. При этом гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — наиболее распространенный диагноз среди заболеваний ЖКТ (8,9 млн визитов в год) [Peery A.F., Dellon E.S., Lund J. et al., 2012]. Опросы показали, что у жителей Европы ГЭРБ снижает ежедневную рабочую продуктивность в среднем на 26% [Anderson P., Dalziel K., Davies E. et al., 2014]. По данным систематических обзоров от воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) страдает около 5 млн человек по всему миру (1,4 млн в США и 3 млн в Европе) [Burisch J., Munkholm P., 2015].

Сегодня известно, что эмоциональный стресс и депрессия могут способствовать развитию функциональных расстройств ЖКТ, таких как функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженной кишки (СРК) [Mak A.D., Wu J.C., Chan Y. et al., 2012]. Исследование особенностей данных взаимосвязей продемонстрировало, что СРК чаще встречается при легких формах депрессии, в то время как ФД развивается на фоне более выраженных депрессивных нарушений [Lee S.P.,

Sung I.K., Kim J.H. et al., 2015]. Подобные различия дают основания предположить, что ФД и СРК имеют различные патофизиологические механизмы развития.

В то же время взаимосвязи между стрессом, депрессией и расстройствами ЖКТ остаются малоизученными, исследований в данной области немного. Корейское исследование факторов риска рефлюкс-эзофагита показало, что 13,2% выборки из 6834 человек испытывало повышенный эмоциональный стресс по данным Психосоциального инструмента для краткого осмотра (Brief Encounter Psychosocial Instrument) и пациенты с высоким уровнем стресса имели более высокий риск развития рефлюкс-эзофагита — на 94% выше, чем прочие участники исследования (ОШ = 1,94, 95% ДИ (1,25–3,02)) [Song E.M., Jung H.K., Jung J.M., 2013].

В другом корейском исследовании [Lee S.P., Sung I.K., Kim J.H. et al., 2015] было установлено, что депрессия повышает риск развития аденомы и карциномы желудка, что может быть связано как с нарушениями функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и иммунной системы, так и с расстройствами питания, сопровождающими депрессию. По данным этого же исследования, депрессия, как и хронический стресс, повышали риск развития эзофагита. В то же время анализ данных показал, что депрессия не влияла на риск развития язвенной болезни. Авторы объясняют это крайне высоким распространением носительства *Helicobacter pylori* в исследованной популяции, что не дает возможности адекватно оценить влияние депрессии на развитие язвенного дефекта.

Интересны наблюдения, касающиеся связи депрессии с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [Tarter R.E., Switala J., Carra J. et al., 1987; Ghia J.E., Blennerhassett P., Deng Y. et al., 2009]. В имеющихся публикациях нет однозначного мнения о влиянии депрессии на дебют указанных расстройств. В одних исследованиях депрессия сочеталась с ВЗК, но не было выявлено никаких закономерностей в течении как соматической, так и психической патологии [Addolorato G., Capristo E., Stefanini G.F. et al., 1997]. По другим данным депрессия предшествовала дебюту ВЗК [Tarter R.E., Switala J., Carra J. et al., 1987]. Ghia и соавт. установили, что моделирование депрессии на мышах со сформированным хроническим колитом вызывало рецидивы последнего [Ghia J.E., Blennerhassett P., Deng Y. et al., 2009]. Рецидивирование ВЗК в этих случаях было связано с нарушением холинергического ингибирования секреции провоспалительных цитокинов макрофагами.

## 2.6 ДЕПРЕССИЯ И ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Кожные заболевания являются одной из наиболее распространенных групп болезней человека [Hay R.J., Johns N.E., Williams H.C. et al., 2014]. В большинстве случаев заболевания кожи связаны с низким уровнем смертности (за исключением меланомы и ряда других редких состояний) [Dalgard, F., Svensson A., Holm J.Q. et al., 2004]. В то же время кожные болезни, несмотря на отсутствие привычных показаний для инвалидизации, ведут к значительному числу случаев нетрудно-



способности [Karimkhani C., Dellavalle R.P., Coffeng L.E. et al., 2017]. При этом в дерматологии даже легкая степень выраженности заболевания без значимого ухудшения общего состояния может вызывать у пациентов значительные нарушения привычного функционирования и снижение показателей качества жизни [Dalgard, F., Svensson A., Holm J.Q. et al., 2004]. Кожные покровы, в особенности в области лица, волосистой части головы, половых органов, играют важную роль в формировании «телесного имиджа» человека [Родионов А.Н., 2012]. В связи с этим поражения кожи при различных дерматозах ведут к выраженному снижению самооценки и качества жизни.

Проспективное наблюдение за выборкой из 86 880 медсестер США (в возрасте от 25 до 42 лет) в рамках программы «Исследование сестринского здоровья II» (NHS II) проводилось с 1993 по 2005 год. Оценка наличия депрессивных нарушений у женщин выборки проводилось на основании анамнестических данных о приеме антидепрессантов (флуоксетина, сертралина и трициклических препаратов) и заполнении субшкалы Индекса психического здоровья МНН-5 опросника SF-36. Информация о депрессивной симптоматике по выборке собиралась в 1993, 1997 и 2001 годах. Показатели шкалы были разделены на несколько групп: 0–52, 53–75, 76–85 и 86–100 баллов, где более низкие значения соответствовали высокой вероятности клинической депрессии. Необходимо отметить, что вышеуказанная субшкала не является клиническим диагностическим инструментом, а только позволяет выявить наличие отдельных депрессивных симптомов [Dominguez P.L., Han J., Li T. et al., 2013].

Наблюдение за выборкой показало, что наличие депрессивных симптомов повышало риск развития псориаза в будущем; при этом данная взаимосвязь была значительна с поправками на употребление табака, алкоголя и индекс массы тела (ИМТ). У женщин, не принимавших антидепрессанты, но имевших наиболее низкие показатели при заполнении шкалы (менее 52 баллов), относительный риск развития псориаза составил ОШ = 1,59, 95% ДИ (1,21–2,08) в сравнении с группой без депрессивных симптомов. Отношение шансов в группе, где женщины принимали антидепрессанты и имели при этом низкие показатели при заполнении шкалы, составило ОШ = 1,91, 95% ДИ (1,30–2,81). Женщины, принимавшие антидепрессивную терапию, но не сообщавшие о симптомах депрессии, также имели более высокий риск развития кожного заболевания (ОШ = 1,36, 95% ДИ (1,12–1,66)). К особенностям вышеуказанного исследования относится высокий уровень медицинских знаний представительниц выборки, что помогло собрать более точную информацию, но не отражает ситуацию по популяции в целом. Также диагнозы псориаза, как правило, были установлены на основании сообщений от самих пациентов и врачей общей практики без предоставления заключения врача-дерматолога. Обращает на себя внимание и то, что диагностика депрессивных симптомов также проводилась без клинической оценки специалистом [Dominguez P.L., Han J., Li T. et al., 2013]. Имеются также ретроспективные данные о том, что наличие умеренной и/или тяжелой депрессивной симптоматики повышает риск развития псориаза [Devrimci-Ozguven H., Kundakci T.N., Kumbasar H. et al., 2000].

## 2.7. ДЕПРЕССИЯ И ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ситуация с инфекционными заболеваниями претерпела ряд изменений со второй половины XX в. после введения в клиническую практику антибиотиков [Dye C., 2014]. Однако, по данным литературы, за последние несколько десятилетий уровень смертности от инфекционных заболеваний не претерпел существенных изменений (16 млн за 1990 г. в сравнении с 15 млн за 2010 г.) [Dye C., 2014]. Внегоспитальная пневмония остается одним из наиболее частых острых инфекционных заболеваний со значительными экономическими и клиническими последствиями [Farooqui H., Jit M., Heymann D.L. et al., 2015].

Имеются клинические данные о том, что депрессия может быть связана с повышенным риском инфекционных заболеваний [Troidle L., Watnick S., Wuerth D.B. et al., 2003; Irwin M.R., Levin M.J., Carrillo C. et al., 2011; Seminog O.O., Goldacre M.J., 2013]. Имеются также данные о том, что депрессия влияет на скорость разрушения иммунной системы при ВИЧ-инфекции, повышает показатели провоспалительных цитокинов при вакцинации от гриппа и увеличивает риск инфекционных осложнений после выполнения аорто-коронарного шунтирования [Glaser R., Robles T.F., Sheridan J. et al., 2003; Cruess D.G., Douglas S.D., Petitto J.M. et al., 2005; Doering L.V., Martinez-Maza O., Vredevoe D.L. et al., 2008].

Ряд систематических обзоров сообщают о том, что при депрессии имеется повышенный риск развития инфекций верхних дыхательных путей с более высокой частотой осложнений и неблагоприятным исходом, чем в среднем по популяции [Falagas M.E., Karamanidou C., Kastoris A.C. et al., 2010]. Большое ретроспективное исследование выборки из 50 000 студентов в США показало, что депрессия ассоциирована с большим риском бронхитов, отитов, синуситов и стрептококковых фарингитов [Adams T.B., Wharton C.M., Quilter L. et al., 2008]. Irwin с соавт. установили, что депрессия у пожилых людей повышает риск развития опоясывающего герпеса [Irwin M.R., Levin M.J., Carrillo C. et al., 2011].

Крупное проспективное популяционное исследование связи депрессии и инфекционных заболеваний было выполнено в Дании с использованием данных по 976 398 индивидам, из которых у 142 169 имелись данные о наличии депрессии в период с 1995 по 2012 год [Andersson N.W., Goodwin R.D., Okkels N. et al., 2015]. Выявлено, что депрессия была ассоциирована с повышенным на 60% риском широкого спектра инфекций (ОШ = 1,61, 95% ДИ (–0,49–1,74),  $p = 0,000$  для любой инфекции). Риск повышался уже в первый же год от дебюта депрессии и сохранялся повышенным более 11 лет. Риск инфекций увеличивался на 59% при наличии одного депрессивного эпизода (ОШ = 1,59, 95% ДИ (1,45–1,75),  $p = 0,000$ ) и на 97% — при наличии 4 и более депрессивных эпизодов (ОШ = 1,97, 95% ДИ (0,92–4,22),  $p = 0,082$ ). Несмотря на вышеуказанные данные, полученные связи нельзя было назвать линейными и значимо выраженными, т.к. случаи многократных рецидивов депрессии встречались в выборке достаточно редко [Andersson N.W., Goodwin R.D., Okkels N. et al., 2015].

Депрессия, согласно вышеуказанному анализу, была ассоциирована со всеми типами инфекций. Риск сепсиса был при этом наиболее высок (ОШ = 2,39; 95% ДИ

(1,58–3,61),  $p = 0,000$ ), а риск кожных инфекций выражен в наименьшей степени (ОШ = 1,46; 95% ДИ (1,17–1,82),  $p < 0,001$ ). Результаты по риску возникновения инфекций ЦНС и ЖКТ не были показательны ввиду малого количества случаев таких заболеваний в выборке пациентов с депрессией. Также не было установлено существенных различий между рисками бактериальных и вирусных инфекций. Как указывают в заключении авторы [Andersson N.W., Goodwin R.D., Okkels N. et al., 2015], данный анализ не позволяет сделать однозначных выводов о роли депрессии как триггера инфекционных заболеваний, но можно предположить наличие двухсторонней взаимосвязи, обусловленной иммунологическими изменениями, спровоцированными депрессией.

Имеются также данные о том, что наличие депрессивных симптомов перед перенесенным тяжелым сепсисом повышало риск когнитивных нарушений в реабилитационный период после инфекционного заболевания [Davydow D.S., Hough C.L., Langa K.M. et al., 2012]. Предполагается, что подобный эффект связан с тем, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов при депрессии потенцирует воспалительный ответ и повреждение ЦНС в период септического состояния.

## **2.8. ОЦЕНКА РОЛИ ДЕПРЕССИИ КАК ФАКТОРА РИСКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО МАРКЕРА РАЗВИТИЯ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Анализ опубликованных в последнее время данных проспективных исследований о повышении риска развития хронических соматических заболеваний у пациентов с депрессией показал, что наиболее убедительные данные как по количеству участников, так и по срокам наблюдения позволили признать депрессию независимым фактором риска формирования сердечно-сосудистой патологии [O'Neil A., Fisher A.J., Kibbey K.J. et al., 2016]. Более того, было установлено отсутствие влияния изолированной тревоги на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Стоит отметить, что по данным имеющихся исследований риск развития ССЗ при депрессии превышал таковой при других распространенных факторах риска поражения коронарной системы.

Анализ исследований, нацеленных на оценку риска развития хронических соматических заболеваний при депрессии, выявляет ряд методологических ограничений. В первую очередь, это относится к методам оценки депрессивных проявлений. Большинство проспективных исследований предполагает оценку как наличия депрессии, так и ее тяжести на основе использования психометрических инструментов, большинство из которых являются самоопросниками. Такой подход, на наш взгляд, не может рассматриваться как обоснованный для диагностической трактовки депрессии [Мазо Г.Э., 2009].

Используемые самоопросники являются скрининговыми, а не диагностическими инструментами. С их помощью можно выделить пациентов, у которых имеется риск существования как депрессивного расстройства, так и депрес-

сии в структуре другой патологии (биполярного расстройства, шизофрении и др.). Постановка диагноза «депрессивный эпизод» или «депрессивное расстройство» может быть проведена только врачом на основании диагностических критериев, представленных в официальных классификациях МКБ и DSM. Возможно, использование при анализе различных диагностических подходов является одной из причин конфликтных результатов, полученных в отдельных исследованиях. Вместе с тем как общую тенденцию можно выделить наличие связи депрессии с риском развития хронических соматических заболеваний именно в случаях клинически значимой депрессии, а не отдельных депрессивных симптомов.

Другой подход к выявлению пациентов с депрессией, используемый в проспективных исследованиях — это факт приема антидепрессантов. Надежность этого критерия для утверждения о существовании депрессии тоже сомнительна, т.к. антидепрессанты имеют широкий спектр показаний и используются для терапии большого круга расстройств тревожного спектра, а некоторые из них также для терапии хронического болевого синдрома и нарушений пищевого поведения.

Достаточно убедительными представляются исследования по изучению прогностического значения депрессии «NHS» и «NHS II». Пожалуй, это самые продолжительные и самые крупные по количеству участников исследования, а медицинское образование всех участников позволяет предполагать большее внимание к своему здоровью и своевременное выявление той или иной патологии. Одно из существенных ограничений этого исследования — использование когорты женского пола, особенно с учетом большей частоты депрессий у женщин. Кроме того, существует ряд заболеваний (например, гипотиреоз), увеличивающих риск формирования сердечно-сосудистых нарушений [Suh S., Kim D.K., 2015] и остеопороза [Acar B., Ozay A.C., Ozay O.E. et al., 2016], которыми также чаще страдают женщины [Blumenthal N.J., Byth K., Eastman C.J. et al., 2016]. Кроме того, использование комбинированных оральных контрацептивов и гормонозаместительной терапии в период перименопаузального перехода могут существенно модифицировать как риск сердечно-сосудистой патологии [Samson M.E., Adams S.A., Merchant A.T. et al., 2016], так и развития онкологических заболеваний [An N., 2015].

Учет различных факторов при оценке влияния депрессии на развитие соматических заболеваний представляется очень важным моментом, так как симптомы депрессии могут выраженно влиять на образ жизни пациентов. Они способствуют повышению частоты нарушений здорового образа жизни (снижение физической активности, высококалорийные диеты, ожирение и курение). При этом известно, что ожирение — один из главных факторов риска развития СД 2 типа [Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J. et al., 2001]. Снижение физической активности в этих случаях усугубляет имеющийся риск повышения массы тела и возникновения диабета [Manson J.E., Rimm E.B., Stampfer M.J. et al., 1991].

Также имеются данные о том, что пациенты с депрессией чаще испытывают трудности с работой и социальной адаптацией [Mackenbach J.P., Kunst A.E., Cavelaars A.E. et al., 1997]. По заключению ряда авторов, это не только ведет к не-

адекватному обеспечению таких пациентов доступной медицинской помощью для профилактики соматических заболеваний, но и само по себе является фактором риска их развития [Stephoe A., Marmot M., 2002]. Пациенты более низкого социально-экономического статуса чаще употребляют нездоровую высококалорийную пищу, больше курят и реже занимаются спортом [Rotella F., Mannucci E., 2013]. У таких пациентов сочетание депрессии и низкого социально-экономического статуса значительно повышает риски развития соматической патологии (ССЗ, СД). В то же время пациенты с депрессией, имеющие адекватный доступ к медицинским услугам, напротив, чаще проходят регулярные профилактические осмотры [Kroenke C.H., Bennett G.G., Fuchs C. et al., 2005]. По имеющимся наблюдениям, именно с этим может быть связано более частое выявление соматических расстройств в этой группе пациентов.

Несмотря на множество факторов, затрудняющих анализ, вопрос о роли депрессии как предиктора и независимого фактора риска манифеста хронических соматических заболеваний и ее возможной прогностической роли нуждается в прояснении и концептуализации. Рассмотрение проблемы с учетом возможных общих генетических и патофизиологических механизмов формирования риска может быть полезным в этом вопросе и предоставить новые возможности для его понимания и разрешения.

## Литература

- Мазо Г.Э. К вопросу применения психометрических шкал для оценки депрессии (преимущества и проблемы) / Г.Э. Мазо // Аффективные расстройства. Междисциплинарный подход: сборник научных трудов НИПНИ им. В.М. Бехтерева. — СПб, 2009. — Т. 140. — С. 116–124.
- Родионов А.Н. Дерматокосметология. Поражение кожи лица и слизистых. Диагностика, лечение и профилактика / А.Н. Родионов. — СПб: Наука и Техника, 2012. — 912 с.
- Acar B. Evaluation of thyroid function status among postmenopausal women with and without osteoporosis / B. Acar, A.C. Ozay, O.E. Ozay et al. // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2016. — Vol. 134 (1). — P. 53–57.
- Adams T.B. The association between mental health and acute infectious illness among a national sample of 18- to 24-year-old college students / T.B. Adams, C.M. Wharton, L. Quilter et al. // J. Am. Coll. Health. — 2008. — Vol. 56. — P. 657–663.
- Addolorato G. Inflammatory bowel disease: a study of the association between anxiety and depression, physical morbidity, and nutritional status / G. Addolorato, E. Capristo, G.F. Stefanini et al. // Scand. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 32. — P. 1013–1021.
- Alberti K.G. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention / K.G. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy et al. // Circulation. — 2009. — Vol. 120 (16). — P. 1640–1645.
- An N. Oral Contraceptives Use and Liver Cancer Risk: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies / N. An // Medicine (Baltimore). — 2015. — Vol. 94 (43). — P. e1619.
- Anda R. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults / R. Anda, D. Williamson, D. Jones et al. // Epidemiology. — 1993. — Vol. 4. — P. 285–294.
- Anderson P. Survey of digestive health across Europe: Final report. Part 2: The economic impact and burden of digestive disorders / P. Anderson, K. Dalziel, E. Davies et al. // United European Gastroenterology Journal. — 2014. — Vol. 2 (6). — P. 544–546.



- Andersson N.W. Depression and the risk of severe infections: prospective analyses on a nationwide representative sample / N.W. Andersson, R.D. Goodwin, N. Okkels et al. // *International Journal of Epidemiology*. — 2015. — Vol. 45 (1). — P. 1–9.
- Baune B.T. The relationship between subtypes of depression and cardiovascular disease: a systematic review of biological models / B.T. Baune, M. Stuart, A. Gilmour et al. // *Transl. Psychiatry*. — 2012. — Vol. 2. — P. e92.
- Beagley J. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults / J. Beagley, L. Guariguata, C. Weil et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2014. — Vol. 103 (2). — P. 150–160.
- Blumenthal N.J. Prevalence of thyroid dysfunction and thyroid antibodies in a private obstetrical practice in Sydney / N.J. Blumenthal, K. Byth, C.J. Eastman // *Aust. N Z J. Obstet. Gynaecol.* — 2016. — Vol. 56 (3). — P. 307–311.
- Booth-Kewley S. Psychological predictors of heart disease: a quantitative review / S. Booth-Kewley, H.S. Friedman // *Psychol. Bull.* — 1987. — Vol. 101. — P. 343–362.
- Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease / J. Burisch, P. Munkholm // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 50 (8). — P. 942–951.
- Butow P.N. Epidemiological evidence for a relationship between life events, coping style, and personality factors in the development of breast cancer / P.N. Butow, J.E. Hiller, M.A. Price et al. // *J. Psychosom. Res.* — 2000. — Vol. 49. — P. 169–181.
- Carnethon M.R. Symptoms of depression as a risk factor for incident diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study, 1971–1992 / M.R. Carnethon, L.S. Kinder, J.M. Fair et al. // *Am. J. Epidemiol.* — 2003. — Vol. 158 (5). — P. 416–423.
- Carroll L.J. Depression as a risk factor for onset of an episode of troublesome neck and low back pain / L.J. Carroll, J.D. Cassidy, P. Côté // *Pain*. — 2004. — Vol. 107 (1–2). — P. 134–139.
- Carter C.S. Anxiety disorders and the syndrome of chest pain with normal coronary arteries: prevalence and pathophysiology / C.S. Carter, D. Servan-Schreiber, W.M. Perlstein // *J. Clin. Psychiatry*. — 1997. — Vol. 58 (suppl. 3). — P. 70–75.
- Chida Y. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? / Y. Chida, M. Hamer, J. Wardle et al. // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* — 2008. — Vol. 5. — P. 466–475.
- Cizza G. Depression as a risk factor for osteoporosis / G. Cizza, S. Primma, G. Csako // *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*. — 2009. — Vol. 20 (8). — P. 367–373.
- Cizza G. Major depressive disorder is a risk factor for low bone mass, central obesity and other medical conditions / G. Cizza // *Dialogues Clin. Neurosci.* — 2011. — Vol. 13 (1). — P. 73–87.
- Colditz G.A. Nurses' Health Study: lifestyle and health among women / G.A. Colditz, S.E. Hankinson // *Nat. Rev. Cancer*. — 2005. — Vol. 5 (5). — P. 388–396.
- Croft P.R. Risk factors for neck pain: a longitudinal study in the general population / P.R. Croft, M. Lewis, A.C. Papageorgiou et al. // *Pain*. — 2001. — Vol. 93. — P. 317–325.
- Cruess D.G. Association of resolution of major depression with increased natural killer cell activity among HIV-seropositive women / D.G. Cruess, S.D. Douglas, J.M. Petitto et al. // *Am. J. Psychiatry*. — 2005. — Vol. 162. — P. 2125–2130.
- Dalgard F. Self-reported skin morbidity among adults: associations with quality of life and general health in a Norwegian survey / F. Dalgard, A. Svensson, J.Q. Holm et al. // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* — 2004. — Vol. 9 (2). — P. 120–125.
- Dalton S.O. Mind and cancer: do psychological factors cause cancer? / S.O. Dalton, E.H. Boesen, L. Ross et al. // *Eur. J. Cancer*. — 2002. — Vol. 38. — P. 1313–1323.
- Devrimci-Ozguven H. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. [see comment] / H. Devrimci-Ozguven, T.N. Kundakci, H. Kumbasar et al. // *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*. — 2000. — Vol. 14 (4). — P. 267–271.

- Davydow D.S. Pre-Sepsis Depressive Symptoms Are Associated with Incident Cognitive Impairment in Survivors of Severe Sepsis: A Prospective Cohort Study of Older Americans / D.S. Davydow, C.L. Hough, K.M. Langa et al. // J. Am. Geriatr. Soc. — 2012. — Vol. 60 (12). — P. 2290–2296.
- Doering L.V. Relation of depression, natural killer cell function, and infections after coronary artery bypass in women / L.V. Doering, O. Martinez-Maza, D.L. Vredevoe et al. // Eur. J. Cardiovasc. Nurs. — 2008. — Vol. 7. — P. 52–58.
- Dominguez P.L. Depression and the risk of psoriasis in US women / P.L. Dominguez, J. Han, T. Li et al. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2013. — Vol. 27 (9). — P. 1163–1167.
- Dye C. After 2015: infectious diseases in a new era of health and development [Электронный ресурс] / C. Dye // Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. — 2014. — Vol. 369 (1645). — DOI: 10.1098/rstb.2013.0426.
- Engum A. The role of depression and anxiety in onset of diabetes in a large population-based study / A. Engum // J. Psychosom. Res. — 2007. — Vol. 62 (1). — P. 31–38.
- Falagas M.E. Psychosocial factors and susceptibility to or outcome of acute respiratory tract infections / M.E. Falagas, C. Karamanidou, A.C. Kastoris et al. // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. — 2010. — Vol. 14. — P. 141–148.
- Farooqui H. Burden of Severe Pneumonia, Pneumococcal Pneumonia and Pneumonia Deaths in Indian States: Modelling Based Estimates [Электронный ресурс] / H. Farooqui, M. Jit, D.L. Heymann, S. Zodpey // PLoS ONE. — 2015. — Vol. 10 (6). — DOI: 10.1371/journal.pone.0129191.
- Ferketich A.K. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) I study / A.K. Ferketich, J.A. Schwartzbaum, D.J. Frid et al. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 1261–1268.
- Ferlay J. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, et al. // Int. J. Cancer. — 2015. — Vol. 136 (5). — P. E359–E386.
- Fishbain D.A. Chronic pain associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review / D.A. Fishbain, R. Cutler, H.L. Rosomoff et al. // Clin. J. Pain. — 1997. — Vol. 13. — P. 116–1137.
- Frasure-Smith N. Recent evidence linking coronary heart disease and depression / N. Frasure-Smith, F. Lespérance // Can. J. Psychiatry. — 2006. — Vol. 51 (12). — P. 730–737.
- Friberg S. On the growth rates of human malignant tumors: implications for medical decision making / S. Friberg, S. Mattson // J. Surg. Oncol. — 1997. — Vol. 65. — P. 284–297.
- Ford D.E. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study / D.E. Ford, L.A. Mead, P.P. Chang et al. // Arch. Intern. Med. — 1998. — Vol. 158. — P. 1422–1426.
- Fox C. M. Loneliness, emotional repression, marital quality, and major life events in women who develop breast cancer / C.M. Fox, A.P. Harper, G.C. Hyner et al. // J. Community Health. — 1994. — Vol. 19. — P. 467–482.
- Garssen B. Psychological factors and cancer development: evidence after 30 years of research / B. Garssen // Clin. Psychol. Rev. — 2004. — Vol. 24. — P. 315–338.
- Gaziano T.A. Cardiovascular Disease / T.A. Gaziano, K.S. Reddy, F. Paccaud et al. // Disease Control Priorities in Developing Countries. — 2nd ed. / ed. by D.T. Jamison et al. — New York: Oxford University, 2006. — Ch. 33. — P. 645–662.
- Ghia J.E. Reactivation of inflammatory bowel disease in mouse model of depression / J.E. Ghia, P. Blennerhassett, Y. Deng et al. // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 136 (7). — P. 2280–2288.
- Glaser R. Mild depressive symptoms are associated with amplified and prolonged inflammatory responses after influenza virus vaccination in older adults / R. Glaser, T.F. Robles, J. Sheridan et al. // Arch. Gen. Psychiatry. — 2003. — Vol. 60. — P. 1009–1014.

- Gross A.L. Depression and cancer risk: 24 years of follow-up of the Baltimore Epidemiologic Catchment Area sample / A.L. Gross, J.J. Gallo, W.W. Eaton // *Cancer Causes Control*. — 2010. — Vol. 21. — P. 191–199.
- Guariguata L. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 / L. Guariguata, D.R. Whiting, I. Hambleton et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2014. — Vol. 103 (2). — P. 137–149.
- Hahn R.C. Minnesota Multiphasic Personality Inventory-rated depression and the incidence of breast cancer / R.C. Hahn, D.B. Petitti // *Cancer*. — 1988. — Vol. 61 (4). — P. 845–848.
- Hay R.J. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions / R.J. Hay, N.E. Johns, H.C. Williams et al. // *J. Invest. Dermatol.* — 2014. — Vol. 134 (6). — P. 1527–1534.
- Hildrum B. No association of depression and anxiety with the metabolic syndrome: the Norwegian HUNT study / B. Hildrum, A. Mykletun, K. Midthjell et al. // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2009. — Vol. 120 (1). — P. 14–22.
- Hu F.B. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women / F.B. Hu, J.E. Manson, M.J. Stampfer et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 790–797.
- Huang C.J. Cardiovascular reactivity, stress and physical activity [Электронный ресурс] / C.J. Huang, H.E. Webb, M.C. Zourdos et al. // *Frontiers in Physiology*. — 2013. — Vol. 4. — P. 314. — Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2013.00314>
- Huang T. Depression and risk of epithelial ovarian cancer: Results from two large prospective cohort studies / T. Huang, E.M. Poole, O.I. Okereke et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2015. — Vol. 139 (3). — P. 481–486.
- Irwin M.R. Major depressive disorder and immunity to varicella-zoster virus in the elderly / M.R. Irwin, M.J. Levin, C. Carrillo et al. // *Brain Behav. Immun.* — 2011. — Vol. 25. — P. 759–766.
- Jacobs J.R. Early and chronic stress and their relation to breast cancer / J.R. Jacobs, G.B. Bovasso // *Psychol. Med.* — 2000. — Vol. 30. — P. 669–678.
- Jemal A. Global cancer statistics / A. Jemal, F. Bray, M.M. Center et al. // *CA Cancer J. Clin.* — 2011. — Vol. 61 (2). — P. 69–90.
- Karimkhani C. Global Skin Disease Morbidity and Mortality: An Update From the Global Burden of Disease Study 2013 / C. Karimkhani, R.P. Dellavalle, L.E. Coffeng et al. // *JAMA Dermatol.* — 2017. — Vol. 53 (5). — P. 406–412.
- Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome [Электронный ресурс] / J. Kaur // *Cardiology Research and Practice*. — 2014. — Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/943162>.
- Kim S.W. The use of statins for the treatment of depression in patients with acute coronary syndrome [Электронный ресурс] / S.W. Kim, K.Y. Bae, J.M. Kim et al. // *Transl. Psychiatry*. — 2015. — Vol. 5 (8). — P. e620. — Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4564569/>
- Korpelainen R. Lifelong risk factors for osteoporosis and fractures in elderly women with low body mass index. — A population-based study / R. Korpelainen J. Korpelainen, J. Heikkinen et al. // *Bone*. — 2006. — Vol. 39. — P. 385–391.
- Kroenke C.H. Depressive symptoms and prospective incidence of colorectal cancer in women / C.H. Kroenke, G.G. Bennett, C. Fuchs et al. // *Am. J. Epidemiol.* — 2005. — Vol. 162. — P. 839–848.
- Lantinga L.J. One-year psychosocial follow-up of patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries / L.J. Lantinga, R.P. Sprafkin, J.H. McCroskery et al. // *Am. J. Cardiol.* — 1988. — Vol. 62. — P. 209–913.
- Lee S.P. The effect of emotional stress and depression on the prevalence of digestive diseases / S.P. Lee, I.K. Sung, J.H. Kim et al. // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2015. — Vol. 21 (2). — P. 273–282.



- Lemogne C.* Depression and the Risk of Cancer: A 15-year Follow-up Study of the GAZEL Cohort / C. Lemogne, S.M. Consoli, M. Melchior et al. // *Am. J. Epidemiol.* — 2013 — Vol. 178 (12). — P. 1712–1720.
- Lichtman J.H.* Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations. A scientific statement from the American heart association / J.H. Lichtman, E.S. Froelicher, J.A. Blumenthal et al. // *Circulation.* — 2014. — Vol. 129 (12). — P. 1350–1369.
- Lustman P.J.* The course of major depression in diabetes / P.J. Lustman // *Psychosom. Med.* — 1997. — Vol. 59. — P. 24–31.
- Mackenbach J.P.* Socioeconomic inequalities in morbidity and mortality in Western Europe. The EU Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health / J.P. Mackenbach, A.E. Kunst, A.E. Cavelaars et al. // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 1655–1659.
- Mak A.D.* Dyspepsia is strongly associated with major depression and generalized anxiety disorder: a community study / A.D. Mak, J.C. Wu, Y. Chan et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 36. — P. 800–810.
- Manson J.E.* Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women / J.E. Manson, E.B. Rimm, M.J. Stampfer et al. // *Lancet.* — 1991. — Vol. 338. — P. 774–778.
- Matthews K.A.* Coronary heart disease and type A behaviors: update on and alternative to the Booth-Kewley and Friedman (1987) quantitative review / K.A. Matthews // *Psychol. Bull.* — 1988. — Vol. 104. — P. 373–380.
- McGee R.* Depression and the development of cancer: a meta-analysis / R. McGee, S. Williams, M. Elwood // *Soc Sci Med.* — 1994. — Vol. 38. — P. 187–192.
- McKenna M.C.* Psychosocial factors and the development of breast cancer: a meta-analysis / M.C. McKenna, M.A. Zevon, B. Corn et al. // *Health Psychol.* — 1999. — Vol. 18. — P. 520–531.
- Mendes de Leon C.F.* Depression and risk of coronary heart disease in elderly men and women: New Haven EPESE, 1982–1991. Established Populations for the Epidemiologic Studies of the Elderly / C.F. Mendes de Leon, H.M. Krumholz, T.S. Seeman et al. // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 158. — P. 2341–2348.
- Monesi L.* Prevalence, incidence and mortality of diagnosed diabetes: evidence from an Italian population-based study / L. Monesi, M. Baviera, I. Marzona et al. // *Diabet. Med.* — 2012. — Vol. 29 (3). — P. 385–392.
- Mussolino M.E.* Depression and hip fracture risk: the NHANES I epidemiologic follow up study / M.E. Mussolino // *Public Health Rep.* — 2005. — Vol. 120. — P. 71–75.
- Oerleman M.E.* A meta-analysis on depression and subsequent cancer risk [Электронный ресурс] / M.E. Oerleman, M. Van den Akker, A.G. Schuurman, F. Buntinx // *Clin. Pract. Epidemiol. Mental Health.* — 2007. — Vol. 3. — P. 29. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/1745-0179-3-29>
- Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General.* — Rockville (MD): Office of the Surgeon General (US). — 2004. — Vol. 5: The Burden of Bone Disease. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45502/>
- O'Neil A.* Depression is a risk factor for incident coronary heart disease in women: An 18-year longitudinal study / A. O'Neil, A.J. Fisher, K.J. Kibbey et al. // *J. Affect. Disord.* — 2016. — Vol. 196. — P. 117–124.
- Pan A.* Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women / A. Pan, M. Lucas, Q. Sun et al. // *Arch. Intern. Med.* — 2010. — Vol. 170 (21). — P. 1884–1891.
- Peery A.F.* Burden of Gastrointestinal Disease in the United States: 2012 Update / A.F. Peery, E.S. Dellon, J. Lund et al. // *Gastroenterology.* — 2012. — Vol. 143 (5). — P. 1179–1187.
- Penninx B.W.* Chronically depressed mood and cancer risk in older persons / B.W. Penninx, J.M. Guralnik, M. Pahor et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1998. — Vol. 90. — P. 1888–1893.

- Peyrot M.* Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults / M. Peyrot // *Diabetes Care*. — 1997. — Vol. 20. — P. 585–590.
- Pinquart M.* Depression and cancer mortality: a meta-analysis / M. Pinquart, P.R. Duberstein // *Psychol. Med*. — 2010. — Vol. 40. — P. 1797–810.
- Possel P.* Depression as a risk factor for breast cancer: investigating methodological limitations in the literature / P. Possel, E. Adams, J.C. Valentine // *Cancer Causes Control*. — 2012. — Vol. 23. — P. 1223–1229.
- Rewers M.* Risk factors for non-insulin dependent diabetes / M. Rewers, R. F. Hamman // *Diabetes in America* / ed. by. National Diabetes Data Group. — Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disorders, 1995. — P. 179–220.
- Rotella F.* Depression as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of longitudinal studies / F. Rotella, E. Mannucci // *J. Clin. Psychiatry*. — 2013. — Vol. 74 (1). — P. 31–37.
- Rugulies R.* Depression as a predictor for coronary heart disease a review and meta-analysis / R. Rugulies // *Am. J. Prev. Med*. — 2002. — Vol. 23. — P. 51–61.
- Samson M.E.* Cardiovascular disease incidence among females in South Carolina by type of oral contraceptives, 2000–2013: a retrospective cohort study / M.E. Samson, S.A. Adams, A.T. Merchant et al. // *Arch. Gynecol. Obstet*. — 2016. — Vol. 294 (5). — P. 991–997.
- Satin J.R.* Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis / J.R. Satin, W. Linden, M.J. Phillips // *Cancer*. — 2009. — Vol. 115. — P. 5349–5361.
- Seminog O.O.* Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people with severe mental illness: English record linkage studies / O.O. Seminog, M.J. Goldacre // *Thorax*. — 2013. — Vol. 68. — P. 171–176.
- Serlie A.W.* Psychological aspects of non-cardiac chest pain / A.W. Serlie, R.A. Erdman, J. Passchier et al. // *Psychother. Psychosom*. — 1995. — Vol. 64. — P. 62–73.
- Sesso H.D.* Depression and the risk of coronary heart disease in the Normative Aging Study / H.D. Sesso, I. Kawachi, P.S. Vokonas et al. // *Am. J. Cardiol*. — 1998. — Vol. 82 (7). — P. 851–856.
- Siegel R.L.* Cancer statistics, 2016 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin*. — 2016. — Vol. 66 (1). — P. 7–30
- Smith S.C. Jr.* Multiple risk factors for cardiovascular disease and diabetes mellitus / S.C. Smith // *Am. J. Med*. — 2007. — Vol. 120 (3, Suppl 1). — P. S3–S11.
- Spiegel D.* Depression and cancer: mechanisms and disease progression / D. Spiegel, J. Giese-Davis // *Biol. Psychiatry*. — 2003. — Vol. 54. — P. 269–282.
- Song E.M.* The association between reflux esophagitis and psychosocial stress / E.M. Song, H.K. Jung, J.M. Jung // *Dig. Dis. Sci*. — 2013. — Vol. 58. — P. 471–477.
- Steptoe A.* The role of psychobiological pathways in socioeconomic inequalities in cardiovascular disease risk / A. Steptoe, M. Marmot // *Eur. Heart. J*. — 2002. — Vol. 23. — P. 13–25.
- Suh S.* Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease / S. Suh, D.K. Kim // *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. — 2015. — Vol. 30 (3). — P. 246–251.
- Tarter R.E.* Inflammatory bowel disease: psychiatric status of patients before and after disease onset / R.E. Tarter, J. Switala, J. Carra et al. // *Int. J. Psychiatry Med*. — 1987. — Vol. 17. — P. 173–181.
- Townsend N.* Cardiovascular disease in Europe — epidemiological update 2015 / N. Townsend, M. Nichols, P. Scarborough et al. // *Eur. Heart J*. — 2015. — Vol. 36 (40). — P. 2696–2705.
- Troidle L.* Depression and its association with peritonitis in long-term peritoneal dialysis patients / L. Troidle, S. Watnick, D.B. Wuerth et al. // *Am. J. Kidney Dis*. — 2003. — Vol. 42. — P. 350–354.
- Ware J.E. Jr.* The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection / J.E. Ware Jr., C.D. Sherbourne // *Med. Care*. — 1992. — Vol. 30 (6). — P. 473–483.

- Wassertheil-Smoller S.* Change in depression as a precursor of cardiovascular events. SHEP Cooperative Research Group (Systoloc Hypertension in the elderly) / S. Wassertheil-Smoller, W.B. Applegate, K. Berge et al. // Arch. Intern. Med. — 1996. — Vol. 156 (5). — P. 553–561.
- Watson M.* Influence of psychological response on survival in breast cancer: a population-based cohort study / M. Watson, J.S. Haviland, S. Greer et al. // Lancet. — 1999. — Vol. 354. — P. 1331–1336.
- Whitson H.E.* Depressive symptomatology and fracture risk in community-dwelling older men and women / H.E. Whitson, L. Sanders, C.F. Pieper // Aging Clin. Exp. Res. — 2008. — Vol. 20 (6). — P. 585–592.
- Whooley M.* Depression, falls, and risk of fracture in older women / M. Whooley, K.E. Kip, J.A. Cauley et al. // Arch. Intern. Med. — 1999. — Vol. 159. — P. 484–490.

## **ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ КОМОРБИДНОСТИ ДЕПРЕССИИ И СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

### **3.1. СИСТЕМА СТРЕССОРНОГО ОТВЕТА**

*Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О.*

Большинство современных теорий патогенеза депрессии базируются на патофизиологической роли стресса и систем стрессорного ответа, явная связь между стрессогенными явлениями и депрессивными эпизодами была замечена достаточно давно [Hammen C., 2005]. Действительно, в 70–80% случаев началу первого депрессивного эпизода предшествуют стрессовые жизненные события [Brown G.W., Bifulco A., Harris T. et al., 1986; Kendler K.S., Karkowski L.M., Prescott C.A., 1999]; причем в качестве стрессогенных рассматриваются не только психологические, но и физиологические проблемы. Так, ассоциированные с депрессией стрессорные воздействия включают преодоление значительных проблем со здоровьем, таких как инфаркт миокарда [Ziegelstein R.C., 2001]; переход в менопаузу [Cohen L.S., Soares C.N., Vitonis A.F. et al., 2006; Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H., Nelson D.B., 2006]; рождение ребенка [Paulson J.F., Bazemore S.D., 2010] и уход за близким человеком с тяжелым заболеванием [Mahoney R., Regan C., Katona C., Livingston G., 2005].

Очевидно, что подобные стрессорные воздействия испытывает большинство индивидуумов в популяции, однако только для некоторых из них эти стрессоры выступают триггерами манифеста депрессии. Очевидно, что наибольшая роль принадлежит не самим стрессорам, а системе стрессорного ответа. Вероятно, что у части популяции генетические и (как следствие) биологические, физиологические и функциональные особенности этой системы специфичны и обеспечивают быстрый манифест депрессии.

Анализ связи стрессовых событий и депрессии привел к разработке «киндлинг»-гипотезы [Post R.M., Rubinow D.R., Ballenger J.C., 1986], согласно которой стрессу

отводится триггерная роль в развитии депрессии. Развитие первого депрессивного эпизода может быть спровоцировано стрессовыми воздействиями. В дальнейшем в связи с «киндинг»-эффектом развитие следующих аффективных фаз все больше автоматизируется за счет включения специфических нейробиологических механизмов, вследствие чего триггерная роль стресса уменьшается, а фазы развиваются спонтанно. В исследовании, в которое были включены 2395 женщин, страдающих депрессивным расстройством, было показано, что роль стресса как триггера депрессии с увеличением количества депрессивных эпизодов уменьшается, но риск развития следующего эпизода существенно увеличивается с каждым перенесенным эпизодом [Monroe S.M., Harkness K.L., 2005]. Это свидетельствует о включении нейробиологических механизмов, запуск которых, возможно, был спровоцирован предшествующими стрессами.

Впервые в медицине изучение влияния стресса на организм было предпринято канадским физиологом Гансом Селье, который разработал концепцию общего адаптационного синдрома. И хотя ответная реакция организма на стрессовое воздействие имеет защитное значение, при определенных условиях (длительность, частота, выраженность стрессового фактора) может быть пусковым механизмом развития болезни. Проблема «стресс и заболевание» тесно связана с органами-мишенями, которые наиболее чувствительны к патологическому ответу на стресс и, как результат, формированию болезненных состояний. Среди факторов, которые могут быть решающими в «выборе» органов-мишеней, важное место принадлежит генетической предрасположенности и биологической «уязвимости», сопряженной с уже существующими патологическими проблемами, а также влиянием факторов внешней среды (травмы, инфекции и другие неблагоприятные события). Учитывая, что один из механизмов развития таких заболеваний рассматривается как нарушение адаптации к стрессовым воздействиям, такие заболевания иногда называют «болезнями адаптации». К ним относятся гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда, желудочно-кишечные заболевания и психические нарушения.

Факторы нейрогенеза могут определять особенности стрессовой уязвимости мозга [Mossner R., Mikova O., Koutsilieri E. et al., 2007]. Несмотря на то что большинство нейронов существуют уже при рождении, значительная их часть к этому моменту еще не завершила свой роста и специализацию. Более чем через 3 года после рождения продолжают процессы миграции нейронов, образования аксонов и дендритов, миелинизации, синаптогенеза и нейрохимической дифференцировки. Именно на этом этапе нейроны наиболее чувствительны к микросредовым стимулам, в качестве которых выступают нейротрансмиттеры и гормоны. В развивающемся мозге нейротрансмиттеры в дополнение к своим функциям в межклеточных коммуникациях играют важную роль в базовых процессах нейрогенеза [Lauder J.M., 1988]. Микросредовые стимулы действуют как морфогены, что и определяет важность «стрессового ответа» для формирования мозга [Perry B.D., Pollard R., 1998].

При определенной длительности, интенсивности или частоте стресса изменения нейрохимических и гормональных систем, опосредованные ответом на

стрессор, возможно, становятся более чувствительными к следующим и будущим стрессорам. Молекулярные механизмы, лежащие в основе этого феномена, недостаточно ясны, но они относятся к определенному каскаду молекулярных процессов, участвующих в обучении и памяти. Стресс посредством каскада нейроэндокринных и иммунологических реакций изменяет микросредовую структуру ЦНС, приводя к изменению эпигенетических систем, регулирующих экспрессию генов, что может существенно изменять свойства формирующихся нейронов в процессе нейрогенеза. Стрессорные воздействия и травмы у детей раннего возраста являются важным фактором риска для развития необратимых изменений нейрогенеза с потенциальным влиянием на все виды эмоционального, когнитивного и поведенческого функционирования [Mossner R., Mikova O., Koutsilieri E. et al., 2007].

Изучение этого вопроса привело к формированию концепции чувствительных периодов, предполагающей наличие временных окон, во время которых мозг наиболее уязвим в отношении негативных стимулов [Andersen S.L., Teicher M.H., 2008], в том числе и стрессоров различного характера и генеза. Если действие стрессоров приходится именно на периоды этих «окон», то это может привести к деструктивным изменениям, которые в дальнейшем статут базисными для развития патологических процессов [Weiss M.J., Wagner S.H., 1989].

Множественные исследования представляют сходные данные, указывающие, что стресс во время раннего развития, пренатального, неонатального или раннего постнатального является серьезным фактором риска, который может лежать в основе конституциональной или биологической уязвимости и быть одним из этиологических факторов развития психических расстройств, в том числе и депрессии [Gale C.R., Martyn C.N., 2004; Wingenfeld K., Schaffrath C., Rullkoetter N. et al., 2011; Heim C., Binder E.B., 2012].

Таким образом, стрессовые события, особенно в раннем детском возрасте, могут вести к формированию уязвимости мозга к развитию депрессии в течение жизни, что подтверждено в современных эпидемиологических исследованиях [Rutter M., 1984; Heim C., Binder E.B., 2012]. Показано, что вероятность развития депрессии увеличивается в 4 раза [Felitti V.J., Anda R.F., Nordenberg D. et al., 1998], а риск суицида в течение жизни — в 2–5 раз [Dube S.R., Anda R.F., Felitti V.J. et al., 2001]. В качестве травматических событий в детском возрасте, связанных с риском развития аффективных нарушений на более поздних этапах, выделяют потерю родителей и следующий за ней недостаток поддержки в отношениях [Breier A., Kelsoe J.R.Jr., Kirwin P.D. et al., 1988; Agid O., Shapira B., Zislin J. et al., 1999], сексуальное и физическое насилие, грубые отношения между родителями [Edwards V.J., Holden G.W., Felitti V.J., Anda R.F., 2003]. При этом не всегда стрессовые события в детском возрасте могут оцениваться как детерминанты будущей депрессии, большое значение имеет индивидуальная вариабельность систем стрессорного ответа генетической природы. Роль генетических факторов в формировании депрессивной уязвимости у детей, перенесших травму в раннем детском возрасте, была подтверждена в исследованиях на близнецах [Nelson E.C., Heath A.C., Madden P.A. et al., 2002]. Генетический контроль вариабельности осуществляется на уровне систем реагирования на стрессоры [Clarke T.K., Nymberg C., Schumann G., 2012], и, возможно,



именно генетические особенности в этих системах могут лежать в основе высокой уязвимости к стрессу и быстрого манифеста депрессии даже при минимальных и обычных для большинства других индивидуумов стрессорных воздействиях.

Изучение воздействия стресса на взрослый мозг дало возможность предположить его ремодулирующее влияние, которое сопряжено, например, с редукцией дендритов и синаптического вещества гиппокампа и префронтальной извилины. В современной литературе по результатам экспериментальных исследований на животных с использованием парадигм хронического и острого стресса индуцированная стрессом редукция нейронального вещества описывается как атрофия [Lambert K.G., Buckelew S.K., Staffiso-Sandoz G. et al., 1998; Liu, R.J., Aghajanian, G.K., 2008], ретракция [McLaughlin K.J., Wilson J.O., Harman J. et al., 2010], утрата (loss) [Radley J.J., Rocher A.B., Miller M. et al., 2006] или микроповреждение [Wager-Smith K., Markou A., 2011]. В качестве стресс-индуцированных изменений описывают редукцию дендритных шипиков в гиппокампе [Chen Y., Dube C.M., Rice C.J., Baram T.Z., 2008], уменьшение длины апикальных дендритов [Kole M.H., Costoli T., Koollaas J.M., Fuchs E., 2004], редукцию длины дендритов в инфраламбической префронтальной коре [Izquierdo A., Wellman C.L., Holmes A., 2006]. В экспериментах на животных показано, что эти изменения могут фиксироваться уже спустя 2 часа после стрессового воздействия [Chen Y., Dube C.M., Rice C.J., Baram T.Z., 2008], носить транзиторный характер и сохраняться до 30 дней после завершения стресса [Goldwater D.S., Pavlides C., Hunter R.G. et al., 2009]. Уменьшение объема гиппокампа и фронтальной коры было выявлено и у пациентов с депрессией, но являются ли эти нарушения последствием стресса или результатом перенесенных депрессивных фаз, остается открытым вопросом.

Анализ современных подходов к изучению роли систем стрессорного реагирования в развитии депрессии демонстрирует многофакторные влияния, которые определяются генетическими особенностями, особенностями нейропластичности, каскадом биохимических реакций, включающих гормональные нарушения, иммунный ответ, оксидативный стресс. Безусловно, ни один из этих факторов не существует в изолированном виде, а депрессию можно рассматривать как результат их многоступенчатого взаимодействия и взаимовлияния.

## Литература

- Agid O. Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia / O. Agid, B. Shapira, J. Zislin et al., // *Mol. Psychiatry*. — 1999. — Vol.4. — P. 163–172.
- Andersen S.L. Stress, sensitive periods and maturational events in adolescent depression / S.L. Andersen, M.H. Teicher // *Trends Neurosci*. — 2008. — Vol. 31. — P. 183–191.
- Breier A. Early parental loss and development of adult psychopathology / A. Breier, J.R. Kelsoe, Jr. P. Kirwin et al. // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1988. — Vol. 45. P. 987–993.
- Brown G.W. Life stress, chronic subclinical symptoms and vulnerability to clinical depression / G.W. Brown, A. Bifulco, T. Harris et al. // *J. Affect. Disord*. — 1986. — Vol. 11. — P. 1–19.
- Chen Y. Rapid loss of dendritic spines after stress involves derangement of spine dynamics by corticotropin-releasing hormone / Y. Chen, C.M. Dube, C.J. Rice, T.Z. Baram // *J. Neurosci*. — 2008. — Vol. 28. — P. 2903–2911.



- Cohen L.S.* Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles / L.S. Cohen, C.N. Soares, A.F. Vitonis, et al. // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2006. — Vol. 63. — P. 385–390.
- Dube S.R.* Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide throughout the life span: findings from the Adverse Childhood Experiences Study / S.R. Dube, R.F. Anda, V.J. Felitti et al. // *JAMA*. — 2001. — Vol. 286. — P. 3089–3096.
- Edwards V.J.* Relationship between multiple forms of childhood maltreatment and adult mental health in community respondents: results from the adverse childhood experiences study / V.J. Edwards, G.W. Holden, V.J. Felitti, R.F. Anda // *Am. J. Psychiatry*. — 2003. — Vol. 160. — P. 1453–1460.
- Felitti V.J.* Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study / V.J. Felitti, R.F. Anda, D. Nordenberg et al. // *Am. J. Prev. Med.* — 1998. — Vol. 14. — P. 245–258.
- Freeman E.W.* Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression / E.W. Freeman, M.D. Sammel, H. Lin, D.B. Nelson // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2006. — Vol. 63. — P. 375–382.
- Gale C.R.* Birth weight and later risk of depression in a national birth cohort / C.R. Gale, C.N. Martyn // *Br. J. Psychiatry*. — 2004. — Vol. 184. — P. 28–33.
- Goldwater D.S.* Structural and functional alterations to rat medial prefrontal cortex following chronic restraint stress and recovery / D.S. Goldwater, C. Pavlides, R.G. Hunter et al., // *Neuroscience*. — 2009. — Vol. 164. — P. 798–808.
- Hammen C.* Stress and depression / C. Hammen // *Annu. Rev. Clin. Psychol.* — 2005. — Vol. 1. — P. 293–319.
- Heim C.* Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics / C. Heim, E.B. Binder // *Experimental Neurology*. — 2012. — Vol. 233. — P. 102–111.
- Izquierdo A.* Brief uncontrollable stress causes dendritic retraction in infralimbic cortex and resistance to fear extinction in mice / A. Izquierdo, C.L. Wellman, A. Holmes // *J. Neurosci.* — 2006. — Vol. 26. — P. 5733–5738.
- Kendler K.S.* Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression / K.S. Kendler, L.M. Karkowski, C.A. Prescott // *Am. J. Psychiatry*. — 1999. — Vol. 156. — P. 837–841.
- Kole M.H.* Bidirectional shift in the cornu ammonis 3 pyramidal dendritic organization following brief stress / M.H. Kole, T. Costoli, J.M. Koolhaas, E. Fuchs // *Neuroscience*. — 2004. — Vol. 125. — P. 337–347.
- Lambert K.G.* Activity-stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal pyramidal neurons in male rats / K.G. Lambert, S.K. Buckelew, G. Staffiso-Sandoz et al. // *Physiol. Behav.* — 1998. — Vol. 65. — P. 43–49.
- Lauder J.M.* Neurotransmitters as morphogens / J.M. Lauder // *Prog. Brain Res.* — 1988. — Vol. 73. — P. 365–387.
- Liu R.J.* Stress blunts serotonin- and hypocretin-evoked EPSCs in prefrontal cortex: role of corticosterone-mediated apical dendritic atrophy / R.J. Liu, G.K. Aghajanian // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2008. — Vol. 105. — P. 359–364.
- Mahoney R.* Anxiety and depression in family caregivers of people with Alzheimer disease: the LASER-AD study / R. Mahoney, C. Regan, C. Katona, G. Livingston // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. — 2005. — Vol. 13. — P. 795–801.
- McLaughlin K.J.* Chronic 17beta-estradiol or cholesterol prevents stress-induced hippocampal CA3 dendritic retraction in ovariectomized female rats: Possible correspondence between CA1 spine properties and spatial acquisition / K.J. McLaughlin, J.O. Wilson, J. Harman et al. // *Hippocampus*. — 2010. — Vol. 20. — P. 768–786.

- Monroe S.M. Life stress, the "kindling" hypothesis, and the recurrence of depression: considerations from a life stress perspective / S.M. Monroe, K.L. Harkness // *Psychol. Rev.* — 2005. — Vol. 112 (2). — P. 417–445.
- Mossner R. Consensus Paper of the WFSHP Task Force on Biological Markers: Biological Markers in Depression. Review / R. Mossner, O. Mikova, E. Koutsilieri et al. // *World J. Biol. Psychiatry.* — 2007. — Vol. 8 (3). — P. 141–174.
- Nelson E.C. Association between self-reported childhood sexual abuse and adverse psychosocial outcomes: results from a twin study / E.C. Nelson, A.C. Heath, P.A. Madden et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 59. — P. 139–145.
- Paulson J.F. Prenatal and postpartum depression in fathers and its association with maternal depression: a meta-analysis / J.F. Paulson, S.D. Bazemore // *JAMA.* — 2010. — Vol. 303. — P. 1961–1969.
- Perry B.D. Homeostasis, stress, trauma, and adaptation. A neurodevelopmental view of childhood trauma / B.D. Perry, R. Pollard // *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* — 1998. — Vol. 7. — P. 33–51.
- Post R.M. Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness / R.M. Post, D.R. Rubinow, J.C. Ballenger // *Br. J. Psychiatry.* — 1986. — Vol. 149. — P. 191–201.
- Radley J.J. Repeated stress induces dendritic spine loss in the rat medial prefrontal cortex / J.J. Radley, A.B. Rocher, M. Miller et al. // *Cereb. Cortex.* — 2006. — Vol. 16. — P. 313–320.
- Rutter M. Psychopathology and development: II. Childhood experiences and personality development / M. Rutter // *Aust. NZ J. Psychiatry.* — 1984. — Vol. 18. — P. 314–327.
- Wager-Smith K. Depression: A repair response to stress-induced neuronal microdamage that can grade into a chronic neuroinflammatory condition? / K. Wager-Smith, A. Markou // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2011. — Vol. 35. — P. 742–764.
- Weiss M.J. What explains the negative consequences of adverse childhood experiences on adult health? Insights from cognitive and neuroscience research / M.J. Weiss, S.H. Wagner // *Am. J. Prev. Med.* — 1989. — Vol. 14. — P. 356–360.
- Wingenfelda K. Associations of childhood trauma, trauma in adulthood and previous-year stress with psychopathology in patients with major depression and borderline personality disorder / K. Wingenfelda, C. Schaffrath, N. Rullkoetter et al. // *Child Abuse & Neglect.* — 2011. — Vol. 35. — P. 647–654.

### 3.2. НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Дубинина Е.Е., Козлова С.Н.

#### Список сокращений

Trk	— протеинкиназный рецептор (receptor tyrosinekinases)
NGF	— фактор роста нервов (nerve growth factor)
BDNF	— нейтрофический фактор головного мозга (brain-derived neutrotrophic factor)
NT	— нейротрофин (neurotrophin)
ЦНС	— центральная нервная система
ИМТ	— индекс массы тела
VEGF	— васкулярный эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growthfactor)
АФК	— активные формы кислорода
IGF	— инсулиноподобный ростовой фактор
ОС	— окислительный стресс

ФНО — фактор некроза опухоли  
IL — интерлейкин

Головной мозг рассматривается в настоящее время как открытая самосохраняющаяся, динамическая система, которая формирует свои структурные и функциональные особенности в сложном взаимодействии генома и факторов окружающей среды [Fosatti P. et al., 2004]. Фундаментальные взаимозависимые каскады процессов развития поддерживают выживаемость нейронов на протяжении всей жизни. Термин «нейропластичность» суммирует эти процессы, подразумевая под собой возможность мозга адаптироваться к меняющимся внутренним и внешним условиям [Fosatti P. et al., 2004]. Нейрональная пластичность у взрослых реализуется на клеточном уровне путем модификации роста дендритов и аксонов, синаптическим ремоделированием, образованием новых синапсов — синаптогенезом [Mesulam M.M., 1999]. Эти процессы весьма зависят от влияния нейротрофических факторов, к которым относятся: нейротрофины, ростовой фактор фибробластов, инсулиноподобный ростовой фактор (IGF), сосудистый эндотелиальный ростовой фактор, трансформирующие ростовые факторы и цитокины.

Одной из интересных теорий развития депрессии стала теория «нарушенной нейропластичности», или «нейротоксичная гипотеза», согласно которой депрессия может быть ассоциирована с нарушением структурной и функциональной пластичности и упругости клеток нейрональной сети, образованной нейронами префронтальной коры, коры поясной извилины, миндалины и гиппокампа [Manji H.K. et al., 2003]. При этом повторные эпизоды депрессии могут оказывать еще большее негативное влияние на структурную и функциональную пластичность этих элементов [Fosatti P. et al., 2004]. Предполагается, что депрессия является результатом невозможности формирования адаптивного ответа на стимулы окружающей среды из-за нарушений нейропластичности: атрофия и потеря нейронов и глиальных клеток ведет как к структурным, так и к нейрохимическим нарушениям. Эта гипотеза дополняет предшествующие представления в патофизиологии депрессии, касающиеся роли нейротрансмиттеров и дисфункции оси гипоталамо-гипофизарной и симпато-адреналовой систем.

В настоящее время особое внимание уделяется нейротрофинам, с которыми связаны процессы нейрогенеза. Нейротрофины (NT) — семейство низкомолекулярных, положительно заряженных белков, которые оказывают выраженное трофическое действие на основные процессы жизнедеятельности клеток нервной системы, начиная от дифференцировки и жизнеспособности нейронов до синаптогенеза и синаптической пластичности. Из головного мозга выделены и изучены следующие близкие по своей химической структуре нейротрофины: фактор роста нервов (nerve growth factor — NGF), нейтрофический фактор головного мозга (brain-derived neutrotrophic factor — BDNF), нейротрофины 3, 4/5 и 6 (neurotrophins — NTs3, 4/5, 6).

Участвуя в регуляции функциональной активности клеток, нейротрофины выступают в качестве первичных мессенджеров, взаимодействуя с двумя классами специфических рецепторов: p75 и семейством протеинкиназных рецепторов

(receptor tyrosinekinases — Trk A, B, C). Последние обладают высокой селективной способностью. Действие нейротрофических факторов зависит от состояния тирозинкиназных рецепторов, которые являются компонентами сигнальных каскадов, регулирующих нейрогенез в мозговой ткани и, в частности, в гиппокампе. Каждый из нейротрофинов связывается со своим высокоэффективным Trk-рецептором: NGF — с TrkA, BDNF и NT4/5 — с TrkB, NT3 — с TrkC, NT3 может также взаимодействовать с TrkA и TrkB. Рецептор p75NTR, с которым связываются нейротрофины и пронеуротрофины, не обладает такой избирательной способностью [Zweifel L.S., Kuruvilla R., Ginty D.D., 2005; Huang E.J., Peichardt L.F., 2001; Sofroniew M.V., Howe C.L., Mobley W.C., 2001; Lu B., Pang P.T., Woo N.H., 2005].

Фактор роста нервной ткани был первым нейротрофином, действие которого связывали с функционированием симпатических нейронов, холинергических нейронов базальных отделов мозга [Levi-Montalcini R., 1987; Levi-Montalcini R. et al., 1996]. В настоящее время большое внимание в процессах нейрогенеза, в нарушениях настроения уделяется BDNF [Angelucci F. et al., 2004]. BDNF рассматривают в качестве медиатора различных процессов, связанных с нейропластичностью и у взрослых, и у детей [Thoenen H., 1995].

Нормальное нейрон-глиальное взаимодействие обеспечивается за счет интегральной роли BDNF, участвующего в процессе нейрогенеза. BDNF структурно связан с фактором роста нервов и, соответственно, вовлечен в поддержание жизнедеятельности и пластичности нейронов, их росте и гибели (апоптоз) [Брусов О.С., Фактор М. И., Катасонов Ф. Б., 2012; Duman R., S., Monteggia L. M., 2006]. Однако следует отметить, что действие BDNF является неоднозначным. С одной стороны, он играет роль ростового фактора, влияющего на дифференцировку и выживаемость нейронов на периферии и в ЦНС [Kermani P., Hempstead B., 2007], играя роль нейропротектора в условиях ишемии и повреждения [Lewin G.R., Barde Y.A., 1996]. С другой стороны, есть работы, в которых показано, что BDNF является пронекротическим фактором, активируя NAD(P)H-оксидазу в кортикальных клетках мозга [Kim S.H. et al., 2002], с которой связана интенсивная генерация активных форм кислорода.

Известно, что на уровень BDNF могут оказывать влияние различные факторы: возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), характер питания, употребление алкоголя, курение [Lommatzsch M. et al., 2005; Monteleone P. et al., 2005; Joe K.H. et al., 2007]. В исследовании М. Lommatzsch было показано, что уровень BDNF снижается с возрастом, при ожирении, также этот показатель был ниже у женщин, чем у мужчин [Lommatzsch M. et al., 2005].

Нейротрофин-3 связывают с выживаемостью проприоцептивных и механорецептор-чувствительных нейронов [Tessarollo L. et al., 1994; Hohn A. et al., 1990]. Нейротрофин 4/5 наименее изучен; предполагается, что он участвует в поддержке клеточной выживаемости через активацию TrkB-рецепторов [Teng K.K., Hempstead B.L., 2004].

Для изучения роли факторов роста в патогенезе депрессии представляют интерес процессы синтеза нейтрофинов и, в первую очередь, BDNF, NT-3, васкулярного эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growthfactor — VEGF),

а также рецепторы Trk и p75. Первично синтезируются пронейротрофины, которые за счет протеолиза превращаются в нейротрофины. Взаимодействие нейротрофинов с Trk-рецепторами способствует жизнедеятельности (выживаемости) нейронов, в то время как связывание пронейротрофинов NGF и BDNF с p75NTR приводит их к апоптозу. Расщепление пронейротрофинов является важным механизмом регуляции активности нейротрофинов [Chao M. V., Botwell M., 2002; Lu B., Pang P. T., Woo N. H., 2005; Lu B., 2003].

Выживаемость нейронов зависит от поддержания оптимального количества нейротрофинов и соотношения между пронейротрофинами и их нативными формами. Повышение уровня пронейротрофинов и образование лигандных комплексов пронейротрофин — p75NTR сопровождается гибелью нейронов (рис. 3.1) и может приводить к селективной потере определенных популяций нейронов [Snider W.D., 1994; Lu B., Pang P.T., Woo N.H., 2005].

Показано, что стресс может снижать уровень BDNF и приводить к атрофии популяции стресс-чувствительных нейронов гиппокампа. Имеются сведения о снижении в гиппокампе уровней и других типов нейротрофинов — NGF и NT-3, что может приводить к изменению и структуры, и функции субпопуляций нейронов гиппокампа, зависящих от состояния рецепторов [Duman R.S., Monteggia L.M., 2006; Ueyama T., Kawai Y., Nemoto K., Sekimoto M., Tone S., Senba E., 1997]. Со стрессом связано также снижение уровней не только нейротрофинов, но и других нейротрофических/ростовых факторов, в частности VEGF, который также усиливает пролиферацию нейронов в гиппокампе и имеет отношение к нейрогенезу. [Duman R.S., Monteggia L.M., 2006; Palmer T., Willhoite A. R., Gage F. N., 2000].



Рис. 3.1. Влияние метаболизма нейротрофинов на нейрогенез

В настоящее время снижение нейрогенеза при депрессии объясняют снижением уровня нейтрофинов и, в первую очередь, BDNF, что приводит к нарушению функции нейронов, уменьшению объема определенных клеточных структур и развитию депрессии [Брусов О.С., Фактор М.И., Катасонов Ф.Б., 2012; Дубинина Е.Е. Щедрина Л.В., Мазо Г.Э., Ющин К.В. 2016; Angelucci F., Brene S., Mathe A.A., 2005; Smith M.A., Makino S., Kvetnansky R., Post R.M., 1995; Duman R.S., Monteggia L.M., 2006].

В некоторых клинических исследованиях отмечается снижение уровня BDNF в сыворотке крови пациентов с депрессией, прослеживается ассоциативная связь между депрессивными нарушениями и уровнем BDNF, а терапия антидепрессантами, по некоторым данным, приводит к повышению BDNF. Наблюдается снижение сывороточного BDNF у больных не только при остром депрессивном состоянии, но и при имеющейся предрасположенности к формированию депрессии. [Мазо Г.Э., Никифорова Ю.С., Щедрина Л.В. 2015; Karege F., Vaudan G., Schwald M., Perroud N., La Harpe R., 2005; Sen S., Duman R., Sanacora G., 2008; Fernandes B.S., Gama C.S., Cereser K.M. et al., 2011]. В эксперименте на животных показано, что длительное введение антидепрессантов повышает уровень BDNF в лимбических структурах и в гиппокампе [Nibuya M. et al., 1996; Nibuya M., Morinobu S., Duman R.S., 1995].

В 2015 г. был опубликован мета-анализ 52 исследований (с участием 6481 человека), в которых BDNF рассматривался как возможный биомаркер аффективных расстройств [Fernandes B.S., Molendijk M.L. et al., 2015]. Было показано, что по сравнению со здоровыми лицами BDNF в периферической крови достоверно снижался как при депрессии, так и при маниях. По результатам регрессионного анализа уровень BDNF отрицательно коррелировал с выраженностью как депрессивных симптомов, так и признаков, ассоциированных с маниакальными состояниями. При этом вариабельность и частично перекрывающиеся значения результатов при острых эпизодах и нормотимии не позволяют рассматривать BDNF в качестве лабораторного биомаркера изолированно от клинической практики. В соответствии с этим исследование уровня BDNF в периферической крови представляется, по мнению авторов обзора, перспективным для оценки активности разных аффективных расстройств, возможно, в рамках комплексной биохимической панели. Размышляя о будущих исследованиях BDNF, авторы упомянутого крупного обзора обсуждают характер ассоциации уровня этого нейротрофина и аффективных расстройств, предполагая три возможных варианта. Во-первых, BDNF может снижаться перед началом расстройства настроения, став неким предиктором события; во-вторых, этот нейротрофин может снижаться параллельно с аффективным эпизодом, являя собой биомаркер активности течения болезни; в-третьих, он может снижаться уже после начала изменения настроения, и оценка его уровня может быть полезна в качестве суррогатного биомаркера.

Известно, что лимитирующим фактором при исследовании показателей сыворотки крови является наличие гематоэнцефалического барьера. Однако имеются доказательства, что BDNF и другие периферические факторы роста, включая VEGF, IGF-1, проникают через гематоэнцефалический барьер. Возможно, периферический BDNF может быть рассмотрен как показатель, свидетельствующий



о депрессивной уязвимости [Duman R.S., Monteggia L.M., 2006; Pan W., Banks W.A., Fasold M.B. et al., 1998; Fabel K., Fabel K., Tam B. et al., 2003].

Ряд исследований связывает полиморфизмы гена BDNF с риском развития депрессий и эффективностью терапии антидепрессантами [Duman R.S., Monteggia L.M., 2006], однако данные остаются конфликтными и требуют больших клинически гомогенных выборок и анализа взаимодействия генов.

Таким образом, снижение уровней BDNF и других нейротрофических факторов, вероятно, имеет отношение к развитию депрессии и атрофии определенных лимбических структур, включая гиппокамп и префронтальную кору. Терапевтическое действие антидепрессантов обусловлено их нейротрофическим эффектом, что сопровождается предотвращением атрофии и потери нейронов.

Maes M. с соавторами была сформулирована гипотеза патогенеза депрессии, основанная на связи процессов воспаления и нейродегенерации. Авторы считают, что и нейродегенерация, и снижение нейрогенеза, наблюдаемые при депрессии, вызываются воспалением [Maes M., Yirmiya R., Noraberg J. et al., 2009]. В эксперименте на животных показано, что развитие депрессивно-подобного поведения связано с периферическим и центральным воспалением, нейрональным повреждением, снижением нейрогенеза и апоптозом в гиппокампе. Введение антидепрессантов приводит к снижению индукторов воспалительной реакции, стимуляции нейрональной дифференцировки, синаптической пластичности, аксонального роста и регенерации через экспрессию нейротрофических факторов, ослаблению апоптоза через активацию антиапоптотических факторов [Kubera M., Obuchowicz E., Goehler L. et al., 2011; Duman R.S., Monteggia L.M., 2006; Maes M., Yirmiya R., Noraberg J., Brene S. et al., 2009].

В формирование нейробиологических механизмов депрессии вовлечена и иммунная система и в первую очередь врожденный иммунитет, с которым связано влияние серотонина, мелатонина и норадреналина не только на метаболизм, но и на уровень нейротрофинов мозга, изменение концентрации которых приводит к апоптозу и патологии глии. А это сопряжено с уменьшением объема гиппокампа, снижением его регуляторной роли и развитием депрессии [Тиганов А.С., Копейко Г.И., Брусов О.С., Ключник Т.П., 2012.].

Усиление нейродегенерации и снижение нейрогенеза также объясняют гиперсекрецией глюкокортикоидов при депрессии, так как последние неблагоприятно влияют на гиппокамп и способствуют нейродегенерации [Sapolsky R.M., 2004]. Maes M. и соавторы [Maes M., Yirmiya R., Noraberg J. et al., 2009] считают, что клеточно-опосредованная иммунная активация и воспаление вызывают нейродегенерацию при депрессии, так как увеличение глюкокортикоидов при депрессии частично вызывает увеличение продукции провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$  IL-6. Кроме того, IL-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и в меньшей степени IL-6 вызывают нейродегенерацию и снижение нейрогенеза [Maes M., Bosmans E., Suy E. et al., 1990].

В настоящее время на основании литературных данных трудно определить, что является пусковым механизмом депрессии. Нельзя исключить, что таким механизмом может выступать окислительный стресс (ОС) как компонент общей стрессорной реакции организма. На фоне ОС развивается воспалительная и им-



мунная дисрегуляция, что может влиять на метаболизм нейротрансмиттеров, нейроэндокринную функцию, синаптическую пластичность.

### Литература

- Брусов О.С. Структурные и функциональные изменения в головном мозге при эмоциональных расстройствах: основы нейроциркуляторной и нейротрофической гипотезы депрессии / О.С. Брусов, М.И. Фактор, Ф.Б. Катаонов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2012. — Т. 113, № 7. — С. 83–88.
- Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Мазо Г.Э., Юшин К.В. Процессы нейрогенеза и нейродегенерации при депрессивных расстройствах. Психическое здоровье. — 2016. — № 7 (122). — С. 29–36.
- Мазо Г.Э., Никифорова Ю.С., Щедрина Л.В. Влияние депрессии при шизофрении на уровень BDNF. Психиатрия и психофармакотерапия. — 2015. — Т. 17. — № 1. — С. 12–16.
- Тиганов А.С. Новое в исследовании патогенеза и терапии эндогенной депрессии / А.С. Тиганов, Г.И. Копейко, О.С. Брусов, Т.П. Ключник // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2012. — Т. 113, № 11. — С. 65–72.
- Angelucci F. Neurotrophic factors and CNS disorders: findings in rodent models of depression and schizophrenia / F. Angelucci, A.A. Mathe, L. Aloe // Prog. Brain. Res. — 2004. — Vol. 146. — P. 151–165.
- Angelucci F. BDNF in schizophrenia depression and corresponding animal models / F. Angelucci, S. Brene, A.A. Mathe // Mol. Psychiatry. — 2005. — Vol. 10 (4). — P. 345–352.
- Chao M.V. Neurotrophins: to cleave or not to cleave / M.V. Chao, M. Botwell // Neuron. — 2002. — Vol. 33. — P. 9–12.
- Duman R.S. A neurotrophic model for stress related mood disorders / R.S. Duman, L.M. Monteggia // Biol. Psychiatry. — 2006. — Vol. 59. — P. 1116–1127.
- Fabel K. VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis / K. Fabel, K. Fabel, B. Tam, D. Kaufer et al. // Eur. J. Neurosci. — 2003. — Vol. 18. — P. 2803–2812.
- Fernandes B.S. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis / B.S. Fernandes, C.S. Gama, K.M. Cereser et al. // J. Psychiatr. Research. — 2011. — Vol. 45. — P. 995–1004.
- Fernandes B.S. Peripheral BDNF as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies [Электронный ресурс] / B.S. Fernandes, M.L. Molendijk, C.A. Kohler et al. // BMC Medicine. — 2015. — Vol. 13. — P. 289. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0529-7>.
- Fossati P. Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms / P. Fossati, A. Radtchenko, P. Boyer // Eur. Neuropsychopharmacol. — 2004. — Vol. 14, Suppl. 5. — P. S503–S510.
- Hohn A. Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family / A. Hohn, J. Leibrock, K. Bailey, Y.A. Barde // Nature. — 1990. — Vol. 344. — P. 339–341.
- Huang E.J. Neurotrophins: roles in neuronal development and function / E.J. Huang, L.F. Peichardt // Ann. Rev. Neurosci. — 2001. — Vol. 24. — P. 677–736.
- Joe K.H. Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with alcohol dependence / K.H. Joe, Y.K. Kim, T.S. Kim et al. // Alcohol Clin. Exp. Res. — 2007. — Vol. 31 (11). — P. 1833–1838.
- Karege F. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs / F. Karege, G. Vaudan, M. Schwald et al. // Brain Res. Mol. Brain Res. — 2005. — Vol. 136. — P. 29–37.
- Kermani P. Brain-derived neurotrophic factor: a newly described mediator of angiogenesis / P. Kermani, B. Hempstead // Trends Cardiovasc. Med. — 2007. — Vol. 17 (4). — P. 140–143.

- Kim S.H.* Brain-derived neurotrophic factor can act as a proneurotrophic factor through transcriptional and translational activation of NADPH oxidase / S.H. Kim, S.J. Won, S. Sohn et al. // *Cell Biol.* — 2002. — Vol. 159 (5). — P. 821–831.
- Kubera M.* In animal models, psychosocial stress-induced [neuro] inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression / M. Kubera, E. Obuchowicz, L. Goehler et al. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2011. — Vol. 35. — P. 744–759.
- Levi-Montalcini R.* The nerve growth factor 35 years later / R. Levi-Montalcini // *Science.* — 1987. — Vol. 237 (4819). — P. 1154–1162.
- Levi-Montalcini R.* Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokinin / R. Levi-Montalcini, S.D. Skaper, R. Dal Toso et al. // *Trends Neurosci.* — 1996. — Vol. 19 (11). — P. 514–520.
- Lewin G.R.* Physiology of the neurotrophins / G.R. Lewin, Y.A. Barde // *An. Rev. Neurosci.* — 1996. — Vol. 19. — P. 289–317.
- Lommatzsch M.* The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma / M. Lommatzsch, D. Zingler, K. Schuhbaeck, et al. // *Neurobiol. Aging.* — 2005. — Vol. 26 (1). — P. 115–123.
- Lu B.* Proregion of neurotrophins: role in synaptic modulation / B. Lu // *Neuron.* — 2003. — Vol. 33. — P. 9–12.
- Lu B.* The yin and yang of neurotrophin action / B. Lu, P. T. Pang, N.H. Woo // *Neurosci.* — 2005. — Vol. 6. — P. 603–614.
- Maes M.* Immune disturbances during major depression: upregulated expression of interleukin-2 receptors / M. Maes, E. Bosmans, E. Suy et al. // *Neuropsychology.* — 1990. — Vol. 24 (3). — P. 115–120.
- Maes M.* The inflammatory and neurodegenerative [I&ND] hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression / M. Maes, R. Yirmiya, J. Norberg et al. // *Metab. Brain. Dis.* — 2009. — Vol. 24. — P. 27–53.
- Manji H.K.* Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression / H.K. Manji, J.A. Quiroz, J. Sporn et al. // *Biol. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 53 (8). — P. 707–742.
- Mesulam M.M.* Neuroplasticity failure in Alzheimer's disease: bridging the gap between plaques and tangles / M.M. Mesulam // *Neuron.* — 1999. — Vol. 24 (3). — P. 521–529.
- Monteleone P.* Circulating brain-derived neurotrophic factor is decreased in women with anorexia and bulimia nervosa but not in women with binge-eating disorder: relationships to co-morbid depression, psychopathology and hormonal variables / P. Monteleone, M. Fabrazzo, V. Martiadis et al. // *Psychol. Med.* — 2005. — Vol. 35 (6). — P. 897–905.
- Nibuya M.* Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments / M. Nibuya, S. Morinobu, R.S. Duman // *J. Neurosci.* — 1995. — Vol. 15. — P. 7539–7547.
- Nibuya M.* Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus / M. Nibuya, E.J. Nestler, R.S. Duman // *J. Neurosci.* — 1996. — Vol. 16 (7). — P. 2365–2372.
- Palmer T.* Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis / T. Palmer, A.R. Willhoite, F.N. Gage // *J. Comp. Neurol.* — 2000. — Vol. 425. — P. 479–494.
- Pan W.* Transport of brain derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier / W. Pan, W.A. Banks, M.B. Fasold et al. // *Neuropharmacology.* — 1998. — Vol. 37. — P. 1553–1561.
- Sapolsky R.M.* Is impaired neurogenesis relevant to the affective symptoms of depression? / R.M. Sapolsky // *Biol. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 56 (3). — P. 137–139.
- Sen S.* Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: Meta-analyses and implications / S. Sen, R. Duman, G. Sanacora // *Biol. Psychiatry.* — 2008. — Vol. 64. — P. 527–532.

- Smith M.A. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus / M.A. Smith, S. Makino, R. Kvetnansky, R.M. Post // J. Neurosci. — 1995. — Vol. 15. — P.1768–1777.
- Snider W.D. Functions of neurotrophins during nervous system development: what the knockouts are teaching us / W.D. Snider // Cell. — 1994. — Vol. 77 (5). — P. 627–636.
- Sofroniew M.V. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair / M.V. Sofroniew, C.L. Howe, W.C. Mobley // Ann. Rev. Neurosci. — 2001. — Vol. 24. — P. 1217–1281.
- Teng K.K. Neurotrophins and their receptors: signaling trios in complex biological systems / K.K. Teng, B.L. Hempstead // Cell Mol. Life Sci. — 2004. — Vol. 61 (1). — P. 35–48.
- Tessarollo L. Targeted mutation in the neurotrophin-3 gene results in loss of muscle sensory neurons / L. Tessarollo, K.S. Vogel, M.E. Palko et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. — 1994. — Vol. 91 (25). — P. 11844–11848.
- Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity / H. Thoenen // Science. — 1995. — Vol. 270 (5236). — P. 593–559.
- Ueyama T. Immobilization stress reduced the expression of neurotrophins and their receptors in the rat brain / T. Ueyama, Y. Kawai, K. Nemoto et al. // Neurosci. — 1997. — Vol. 28. — P. 103–110.
- Zweifel L.S. Functions and mechanisms of retrograde neurotrophin signaling / L.S. Zweifel, R. Kuruville, D.D. Ginty // Neurosci. — 2005. — Vol. 6. — P. 615–625.

### 3.3. НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА

#### 3.3.1. ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ ОСЬ

Незnanов Н.Г., Мазо Г.Э., Горобец Л.Н., Козлова С.Н., Касьянов Е.Д.

##### Список сокращений

АКТГ	—	адренокортикотропный гормон
ГАМК	—	гамма-аминомасляная кислота
ГГН-ось	—	гипоталамо-гипофизарно-надпочечная ось
ГкР	—	глюкокортикоидные рецепторы
ДБГ	—	дофамин-бета-гидроксилаза
ДГЭА	—	дегидроэпиандростерон
ДГЭА-С	—	дегидроэпиандростерон-сульфат
КРФ	—	кортикотропин-рилизинг-фактор
МАО	—	моноаминоксидаза
МкР	—	минералкортикоидные рецепторы
мРНК	—	матричная рибонуклеиновая кислота
СРГ	—	соматотропин-рилизинг-гормон
ЦСЖ	—	цереброспинальная жидкость
BDNF	—	мозговой нейротрофический фактор
REM	—	«быстрое движение глаз»

Современными данными подтверждается, что наиболее устойчивые эндокринные нарушения при депрессивных расстройствах обнаружены в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси. Возрастает количество информации, полученной в преклинических и клинических исследованиях, свидетельствующих о близкой связи между аномалией функционирования ГГН-оси и изменениями

в определенных областях головного мозга, с последующим нарушением функции центральных нейротрансмиттеров, играющих решающую роль в развитии аффективных расстройств [Holsboer F., 2001].

Стресс, эмоциональное возбуждение, боль, холод и огромное количество других факторов стимулируют синтез нейронами паравентрикулярного ядра гипоталамуса кортиколиберина — кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ) — и дальнейшее его высвобождение из аксонов гипоталамуса. КРФ — гормон, состоящий из 41 аминокислоты, является главным регулятором ГН-оси. Клетки, синтезирующие КРФ, получают импульсы от различных областей мозга — амигдалы, ствола мозга (*stria terminalis*) и др. [Hauger R., Dautzenberg F.M., 2000]. Нейроны, содержащие КРФ, в свою очередь, имеют связи со средней возвышенностью (*median eminence*) [Swanson et al., 1983]. По системе порталных вен КРФ попадает в аденогипофиз, где связывается с КРФ-рецепторами кортикотрофов, которые стимулируют синтез прогормона проопиомеланокортина и затем его посттрансляционных продуктов — адренотропного гормона (АКТГ),  $\beta$ -эндорфина и прочих. Кортикотропин, в свою очередь, с током крови попадает в надпочечники и стимулирует там образование гормонов. В пучковой зоне коркового вещества надпочечников вырабатывается глюкокортикоидный гормон кортизол, который, достигая клеток-мишеней в организме, повышает устойчивость к неблагоприятным воздействиям и влияет на регуляцию белкового, углеводного и жирового обмена, что определяет его комплексное влияние на организм в целом и задействованность в формировании большого спектра соматической патологии.

Благодаря механизму отрицательной обратной связи повышение уровня кортизола влияет на биологический ответ гипоталамуса и гипофиза. Повышение концентрации циркулирующих глюкокортикоидов ингибирует экспрессию гена КРФ в гипоталамусе и секрецию АКТГ в гипофизе. Это, в свою очередь, препятствует дальнейшей выработке глюкокортикоидов. Таким образом, в норме происходит регуляция стрессового ответа у человека, осуществляется взаимосвязь между центральной нервной и эндокринной системами [Holsboer F. et al., 2010].

Со второй половины XX в. знания о том, как функционирует ГН-ось, значительно расширились. Стало понятно, что помимо гиперактивации гипоталамуса, гипофиза и надпочечников, занимающей одно из центральных мест в патогенезе депрессии, в патологический процесс вовлечено куда большее количество областей головного мозга и его функциональных систем, что также отражается на функционировании организма в целом.

Миндалевидное тело (амигдала) изначально оказывает возбуждающее действие на гипоталамус, что приводит к активации ГН-оси, которая через увеличение уровня кортизола продолжает действовать по принципу положительной обратной связи на стимуляцию миндалевидного тела [Duvanci S. et al., 2007].

С другой стороны, стимуляция кортизолом гиппокампа приводит к ингибирующему действию на ГН-ось. Этот механизм отрицательной обратной связи имеет решающее значение для ограничения активности ГН-оси, так как без него петли положительной обратной связи, проходящие через миндалевидное тело, заставили бы систему выйти из-под контроля [Belzung C. et al., 2010].

Тормозной контроль ГН-оси гиппокампом осуществляется через несколько мультисинаптических путей. Так, из основания гиппокампа (субикулюма) глутаматергические проекции направляются к опорным ядрам концевой пластинки, боковой перегородке и различным ядрам гипоталамуса, которые, в свою очередь, посылают ГАМК-ергические «тормозные» проекции в паравентрикулярные ядра гипоталамуса [Belzung C., 2010]. Однако все эти пути инактивируются при хроническом стрессе и депрессии, что приводит к растормаживанию ГН-оси [Surget A., 2011].

Также в отрицательной обратной связи задействована дорсомедиальная префронтальная и прелимбическая кора, поэтому активация данных областей может также улучшить контроль за функционированием ГН-осью [Ulrich-Lai et al., 2009].

В настоящее время точка зрения о дисрегуляции ГН-оси при депрессии является общепринятой, но ключевые механизмы, способствующие развитию депрессии, оцениваются неоднозначно.

### **Роль кортизола в патогенезе депрессии**

Глюкокортикоиды вместе с минералкортикоидами синтезируются в корковом веществе надпочечников. Глюкокортикоиды (наиболее активный — кортизол) воздействуют на нуклеарные рецепторы ядра клетки, принимая участие в регуляции транскрипции некоторых генов. Глюкокортикоиды оказывают действие на углеводный, белковый и жировой обмены. В костной, мышечной и лимфоидной ткани они оказывают катаболическое действие на белковый обмен, а в печени — анаболическое, стимулируя глюконеогенез [Nicolaidis N.C., Kyrtzi E. et al., 2015].

В норме, помимо периферического действия глюкокортикоидов на метаболизм и иммунитет организма, они обладают центральными эффектами: регулирование выживаемости нейронов, нейрогенез, влияние на размер гиппокампа, на формирование новых воспоминаний и эмоциональной оценки событий, являясь ключевым звеном между стрессом и функционированием мозга [Ferrari F., Villa R.F., 2016]. Однако хроническое воздействие глюкокортикоидов оказывает не только нейротоксическое действие, но и повышает риск развития абдоминального ожирения, остеопороза и сердечнососудистых заболеваний [Brown E.S. et al., 2004].

Гиперкортизолемиа рассматривалась на протяжении многих лет в качестве базового нарушения при депрессии. Этому способствовали данные не только о повышении уровня кортизола у пациентов с депрессией и отсутствие реакции на дексаметазоновый тест, но и увеличение надпочечников и уменьшение количества рецепторов кортизола в гиппокампе [Holsboer F., 2001].

Кортизол увеличивает скорость поступления глюкозы в клетки, в том числе и в клетки головного мозга. Вместе с тем из-за гиперкортизолемии увеличивается внеклеточное содержание возбуждающих аминокислот [McEwen B.S., 1997], угнетается утилизация глюкозы в мозге, особенно в гиппокампе [De Leon M.J., McRae T., Rusinek H. et al., 1997, Brunetti A., Fulham M.J., Aloj L. et al., 1998].

Длительно существующая гиперкортизолемиа, в свою очередь, вызывает снижение функционирования серотонинергической системы, за счет уменьшения количества серотониновых рецепторов. Особенно действие повышенного уровня глюкокортикоидов касается гиппокампа, где в нормальных условиях находится большое

количество 5-HT-1 рецепторов [Lopez J.F., Chalmers D.T., Little K.Y. et al., 1998]. Действительно, уменьшение плотности и снижение чувствительности 5-HT-1 рецепторов опосредовано МкР [Meijer O.C., Van Oosten R.V. and De Kloet E.R., 1997], в то же время адреналэктомия приводит к восстановлению нормального количества указанных рецепторов в гиппокампе [Lopez J.F., Chalmers D.T., Little K.Y. et al., 1998].

Кортизол также оказывает выраженное влияние на ферменты деградации моноаминов, в частности, на МАО [Sapolsky R.M., 2000]. Повышение уровня кортизола также приводит к росту активности МАО-А, из-за чего в головном мозге снижается уровень норадреналина и серотонина [Slotkin T.A. et al., 1998], что подтверждается нейровизуализационными исследованиями МАО-активности и хорошо согласуется с моноаминовой гипотезой депрессии [Meyer J.H., 2012].

В условиях хронической гиперкортизолемии происходит снижение активности фермента дофамин-бета-гидроксилазы (ДБГ), конвертирующего дофамин в норадреналин. Низкий уровень активности ДБГ рассматривают как потенциальный маркер, отчетливо свидетельствующий о повышении уровня дофамина в условиях длительного влияния высокого уровня кортизола [Schatzberg A.F., Rothschild A.J., Langlais P.J. et al., 1985]. Это в большей степени касается психотической депрессии, патогенез которой (в частности, появление психотических симптомов) связывают с гиперактивацией дофаминовой системы. Об этом свидетельствует увеличение гомованилиновой кислоты (метаболита дофамина) в спинномозговой жидкости у больных с психотической депрессией [Aberg-Wistedt A., Wistedt B., Bertilsson L. et al., 1985]. Кроме того, в условиях длительной гиперкортизолемии посредством КРФ происходит активация норадренергических нейронов ствола мозга [Wong M-L., Kling M.A., Munson P.J. et al., 2000].

Повышенный уровень глюкокортикоидов также приводит к активации микроглии [Hinwood M., Morandini J. et al., 2011], атрофии пирамидных нейронов [Liu R.J. et al., 2008] и снижению уровня синаптических протеинов, таких как PSD95 (postsynaptic density) и synapsin I (белок из семейства нейроноспецифичных фосфопротеинов) в префронтальной коре, где развиваются нейродегенеративные процессы [Li N. et al., 2010], что напрямую связано с когнитивным снижением [Miracle A.D., Brace M.F. et al., 2006]. Не менее стресс-чувствительный регион — передняя часть поясной коры, уменьшение объема которой также достоверно наблюдается у пациентов с депрессией [Price J.L., 2012, Van Tol M.J., 2010].

### **Роль резистентности глюкокортикоидных рецепторов в патофизиологии депрессии**

При изучении функционирования ГГН-оси возникает закономерный вопрос: почему у пациентов с депрессией при повышенном уровне кортизола не работает система отрицательной обратной связи, которая бы смогла уменьшить его продукцию, тем самым снизив риск серьезных нейротоксических эффектов на головной мозг?

Дело в том, что при депрессии наблюдается снижение чувствительности глюкокортикоидных рецепторов (ГкР) [Holsboer F., 2000]. Так, по мнению ряда авторов, основной механизм, который приводит к гиперактивации ГГН-оси, связан именно с нарушением обратных тормозящих эффектов эндогенных глюкокор-



тикоидов из-за дисфункции ГКР [Herbert J, Goodyer I.M. et al., 2006, Anacker C., Zunszain P.A. et al., 2011].

Одним из последствий потери ГкР-опосредованных эффектов для функций клеток является их гиперстимуляция с помощью других, в первую очередь, глутаматергических механизмов, из-за которых происходит гиперактивация кальций-зависимых ферментов. Это приводит к образованию нейротоксичных свободных радикалов, уменьшению транспорта глюкозы в клетку с последующей потерей энергетического потенциала и снижению выработки мозгового нейротрофического фактора (BDNF), который обеспечивает трофическую поддержку структуры и функции нейрона. Вследствие сочетания данных эффектов длительное воздействие глюкокортикоидов вызывает атрофию апикальных дендритов и в конечном счете приводит к гибели клетки [Sapolsky R.M., 2000].

Недостаточность функционирования ГкР может иметь и генетическую основу. Так, посмертные исследования пациентов с депрессией показали снижение уровней мРНК ГкР ([Webster M.J., Knable M.B. et al., 2002]. Кроме того, повышение уровня метилирования промоторного участка гена ГкР приводит к снижению экспрессии гена ГкР, что говорит уже об эпигенетических нарушениях при депрессии [Mc Gowan P.O., Sasaki A. et al., 2009]. Полиморфизмы гена ГкР могут быть связаны с депрессией [Koper J.W., van Rossum E.F. et al., 2014]. Обнаружено, что полиморфизмы гена, кодирующего FK506-связывающий белок 51 (FKBP5), имеют ассоциацию с развитием депрессии. Ген данного белка находится на хромосоме 6p21.31 в области, связанной с развитием психозов. Однако он связан с ГГН-осью и участвует в регуляции чувствительности глюкокортикоидных рецепторов и уровня кортизола. В частности, с развитием депрессии связаны следующие полиморфизмы FKBP5: rs1360780 Т-аллель и rs3800373 С-аллель [Rao Sh. et al., 2016].

Минералкортикоидные рецепторы (МкР) также играют важную роль в регуляции ГГН-оси, но лишь в обычных физиологических условиях, так как при увеличении кортизола, например, при сильном стрессе, ГкР оказываются задействованными в большей степени [Reul J.M., Gesing A. et al., 2000]. Однако, несмотря на то что большинство работ посвящено изучению именно ГкР, имеются доказательства того, что дисфункция МкР также может быть вовлечена в патогенез депрессии [Otte C., Hinkelmann K. et al., 2009].

Гипофункцией ГкР можно также объяснить еще один парадокс: персистирование нейровоспаления у депрессивных больных, несмотря на повышенный уровень глюкокортикоидов, которые в физиологических условиях это воспаление должны уменьшать [Watkins L.R., Nguyen K.T. et al., 1999]. Так, считается, что стресс-индуцированная активация симпатической нервной системы в комбинации со стероидной резистентностью ведет к активации микроглии в мозге и макрофагов и моноцитов на периферии, способствуя развитию нейровоспаления [Cryan J.F., Leonard B.E., 2010].

### **Роль кортикотропин-рилизинг-фактора в патофизиологии депрессии**

Несмотря на распространенное мнение, что главные проявления гиперактивации ГГН-оси связаны только лишь с гиперкортизолемией [Jiang H.K., Wang J.Y. et



al., 2000], появляется все больше данных, что повышенный уровень кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ), являющегося главным регулятором ГГН-оси, оказывает куда большим негативным эффектом на функциональные системы головного мозга [Naughton M., Dinan T.G. et al., 2014, Waters R.P., Rivalan M., 2015].

Эффекты КРФ зависят от зон его синтеза и мест наибольшей концентрации его рецепторов. Так, помимо гипоталамуса, он выделяется также в нейронах миндалевидного тела [Swanson L.W., Sawchenko P.E., 1983], гиппокампа [Chen Y., Bender R.A., 2001] и голубого пятна [Valentino R.J., Van Bockstaele E., 2008]. Данный нейропептид оказывает локальное нейромодулирующее воздействие на нейроны в течение нескольких секунд после высвобождения, действуя через два специфических рецептора КРФ 1 и 2 типов (КРФР1, КРФР2), которые широко распространены в различных отделах головного мозга [Gallagher J.P., Orozco-Cabal L. F. et al., 2008]. Стоит также отметить, что к семейству КРФ-нейропептидов, помимо самого КРФ, относятся еще и урокортины (UCN 1, 2, 3), которые так же, как и вазопрессин, орексин и диноρφин, влияют на гомеостаз мозга (табл. 3.1).

Таблица 3.1

### Примеры действия некоторых нейропептидов в ЦНС

Пептид	Место выброса	Рецептор (локализация рецептора)	Функции, связанные со стрессом
КРГ	Центральное ядро миндалевидного тела	КРФР1 (базолатеральное ядро миндалевидного тела)	Память о стрессоре, тревожность <sup>1</sup> Прекращение стресса <sup>1</sup>
	Голубое пятно	КРФР2 КРФР1 (голубое пятно)	Взаимодействие с норадреналиновой системой <sup>2</sup>
	Гиппокампальные интернейроны	КРФР1 (пирамидные клетки)	Стресс-обусловленное обучение и память <sup>3</sup>
	Опорное ядро концевой полоски (Bed nucleus of stria terminalis, BnST)	КРФР1 (прилежащее ядро) и КРФР2	Стресс-обусловленная тревога <sup>4</sup>
Урокортин	Ядро Едингера–Вестфаля	КРФР1 и КРФР2	Взаимодействие с КРГ-системой в период обострения и хронического стресса <sup>5</sup>
Урокортин 2 и 3	–	КРФР2	Роль в стрессе не установлена
Вазопрессин	Гипоталамические дендриты, миндалевидное тело и BnST	V1A (перегородка, гиппокамп, BnST и др.) и V1B	Стресс-опосредованная социальная память и, возможно, эиоциональность <sup>4</sup>
Орексин	Латеральная область гипоталамуса	OX1 и OX2	Стресс-опосредованное изменение цикла сон-бодрствование <sup>4</sup>
Диноρφин	Гиппокампальные дендриты	Несколько опиоидных рецепторов	Стресс-опосредованная дисфория <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Muller M.B. et al. 2003; <sup>2</sup> Valentino R.J., Van Bockstaele E. 2008; <sup>3</sup> Chen Y., Dube CM, Rice CJ, Baram T.Z. 2008; <sup>4</sup> Koob G.F. 2008; <sup>5</sup> Kozicz T. 2007.

В зависимости от дозы и времени воздействия КРФ на мишени различаются и его эффекты. Например, высвобождение КРФ в оптимальных дозах при остром стрессе в центральном ядре миндалевидного тела способствует консолидации памяти [Roosendaal B., Brunson K. L. et al., 2002], а в гиппокампе — увеличению пластичности синапсов [Wang H.L., Wayner M.J. et al., 1998]. Однако при воздействии высоких доз КРФ в течение длительного времени происходит ухудшение функции гиппокампа, что проявляется повреждением нейронов и уменьшением числа синапсов [Ehlers C.L., 1983].

Так, в течение всего эпизода меланхоличной депрессии у пациентов обнаруживается повышенный уровень КРФ в плазме [Gallagher J.P., Orozco-Cabal L.F. et al., 2008] и спинно-мозговой жидкости [Nemeroff C.B., Widerlov E. et al., 1984]. В посмертных исследованиях пациентов с депрессией найдены доказательства гиперактивности КРГ в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, корковых областях, ядрах моста и голубом пятне [Austin M.C., Janosky J.E., 2003]. В то же время повышенный уровень КРФ у пациентов с депрессией снижался после курса электросудорожной [Nemeroff C.B., Bissette G. et al., 1991] или антидепрессивной терапии [De Bellis M.D., Gold P.W. et al., 1993].

Более того, у здоровых индивидов, в семьях которых выявлялись случаи депрессии, результаты комбинированного ДЕКС/КРГ теста (DEX/CRH: dexamethasone-suppression/corticotropin-releasing hormone-stimulation test), который сочетает супрессию дексаметазоном со стимуляцией КРФ, оказываются в промежутке между результатами пациентов с депрессией и контрольной группой здоровых добровольцев. Данные результаты указывают на то, что даже небольшие изменения в функционировании ГГН-оси имеют генетический бэкграунд, который с возрастом повышает риск развития депрессии или других опосредованных стрессом заболеваний [Modell S., 1998]. Показано, что частота аллеля G (rs242939) гена КРФР1 повышена у пациентов с депрессией [Liu Zh. et al., 2013]. В совокупности эти наблюдения поддерживают концепцию того, что дисрегуляция ГГН-оси, которая проявляется в том числе повышенным уровнем КРФ, возможно, имеет генетическую основу и представляет фактор риска развития депрессии.

При депрессии также наблюдается снижение активности нейротрофических факторов. Это приводит к снижению синаптических связей в гиппокампе и префронтальной коре, что коррелирует с депрессивной симптоматикой [Miller B.R., Hen R., 2014]. Обнаружено наличие тесной связи между нейротрофическими факторами, в частности, нейротрофическим фактором мозга (BDNF), и КРФ, который модулирует их продукцию, выработку и активность [Bennett M.R., Lagopoulos J., 2014].

Интересно и то, что изменения в рецепторном аппарате КРФ также влияют на формирование определенных симптомокомплексов. Так, повторные стрессорные воздействия в эксперименте приводят к изменению соотношения рецепторов КРФР1 и КРФР2 в сторону увеличения КРФР1 в областях мозга, связанных с депрессией. КРФР1 способен модулировать тревожное поведение и независимо от ГГН-оси, а его недостаток защищает человека от формирования негативных последствий стресса независимо от возраста. Это связано с тем, что КРФР1 контролируют глутаматергические, норадренергические и дофаминергические ней-

ронные контуры, внося значимый вклад в проявления расстройств, связанных со стрессом [Waters R.P., 2014]. Это подтверждают и обширные данные, свидетельствующие о том, что три основные нейромедиаторные системы (серотониновая, норадреналиновая и дофаминовая) тесно взаимодействуют и влияют на уровень КРФ [Waters R.P., 2014]. Так, в голубом пятне (источник норадренергической системы в головном мозге), дорсальном ядре шва (источник серотонинергической системы) и в вентральной области покрышки среднего мозга (ключевая структура дофаминергической системы) обнаруживается высокий уровень экспрессии КРФР1 и КРФР2, а общий уровень экспрессии этих рецепторов и их соотношение считается, по некоторым данным, важным показателем индивидуальной переносимости стресса и риска развития депрессии [Wood S.K., Walker H.E. et al., 2010, Pijker A.T., van Rossum E.F., 2012, Bangasser D.A., Valentino R.J., 2014].

Например, в дорсальном ядре шва КРФ имеет противоположные эффекты на серотонинергическую систему в зависимости от того, на какие рецепторы (КРФР1 или КРФР2) он действует. Так, активация КРФР1 в этой области приводит к усилению ГАМК-ергических тормозящих воздействий на серотониновую систему, а активация КРФР2 оказывает, наоборот, потенцирующее действие [Roche M., Commons K.G. et al., 2003; Kirby L.G., Freeman-Daniels E., 2008].

Также доказано влияние КРФ на формирование ведущего симптома депрессии — ангедонии, которая характеризуется снижением активности в мезолимбических дофаминовых проекциях от вентральной области покрышки до прилежащего ядра (вентральный стриатум) и далее до коры головного мозга [Treadway M.T., Zald D.H., 2011]. КРФ в период острого стресса стимулирует выброс дофамина в прилежащем ядре, что является важным звеном системы «вознаграждения». Однако после сильного острого стресса или при его длительном воздействии КРФ не стимулирует выброс дофамина, что можно рассматривать как один из механизмов формирования ангедонии [Lemos J.C., Wanat M.J. et al., 2012].

Дисбаланс в нейромедиаторных системах затрагивает и саму ГГН-ось, так как ацетилхолин, дофамин и норадреналин содействуют секреции КРФ в гипоталамусе, а серотонин, в свою очередь, ингибирует секрецию КРФ в гипоталамусе и АКТГ в гипофизе, что тоже вносит свой вклад в дисфункцию ГГН-оси [Calogero A.E., Gallucci W.T. et al., 1988].

Еще одна важная особенность физиологии депрессии заключается в растормаживании REM-фазы сна (REM — Rapid Eye Movement с англ. «быстрое движение глаз»), которое специфично связывают с центральной активностью КРФ и снижением уровня соматотропин-рилизинг-гормона (СРГ), регулирующего фазу медленного сна [Steiger A., 2003]. Так, в одном клиническом исследовании по оценке безопасности и переносимости антагонистов КРФР1 (R121919) проводились записи ЭЭГ во время сна до и после 28 дней лечения [Held K., Kunzel H., 2004]. По результатам оказалось, что большинство пациентов со значительными нарушениями REM-стадии сна показали улучшение симптомов депрессии между 50 и 90% по шкале Гамильтона для оценки депрессии, в то время как улучшение у пациентов с нормальными стадиями сна было стабильно ниже 50%. Обобщенные результаты позволяют предположить, что растормаживание REM-фазы сна вероятно, может

рассматриваться как специфический показатель, отражающий центральную активность КРФ, с помощью которого возможно выделение пациентов с депрессией, у которых целесообразно проведение терапии антагонистами КРФР1, широко используемыми для терапии эндокринологических заболеваний [Waters R.P., 2015].

### **Роль ДГЭА в патогенезе депрессии**

В последние годы большой интерес вызывает синтезирующийся в корковом слое надпочечников и в головном мозге стероид дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфат (ДГЭА-С), которые оказывают влияние на различные ткани (мозг, печень, почки, гонады) [Webb S.J., 2006]. В организме человека ДГЭА является предшественником тестостерона и эстрогена. ДГЭА вырабатывается из холестерина в ретикулярной зоне надпочечников, у взрослых гормон также секретируется половыми железами. С возрастом его уровень снижается, что предположительно обусловлено естественными процессами старения организма [Feldman H.A., Johannes C.B., 2001, Kroboth P.D., Amico J.A. et al., 2003].

Роль ДГЭА в патофизиологии депрессии активно обсуждается в научной литературе [Wong S.Y., Leung J.C. et al., 2011]. Высокая концентрация ДГЭА наблюдается в головном мозге, где регулируя активность нейронов через рецепторы на клеточной мембране, он участвует в ответе на стресс и оказывает значительное влияние на функционирование нервной системы и иммунного гомеостаза [Kasperska-Zajac A., 2011; Morita T., Senzaki K., 2014], а также оказывает положительный эффект на процессы обучения и памяти, стимулируя процесс нейрогенеза в гиппокампе [Sakr H.F., Khalil K.I. et al., 2014]. Кроме того, в отличие от кортизола, обладающего катаболическими функциями, ДГЭА обладает в нервной системе анаболическими, регенерирующими, а также нейропротекторными функциями [Maninger N., Wolkowitz O.M., 2009], которые могут быть опосредованы воздействием нейротрофического фактора мозга (BDNF) и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [Genud R., Merenlender A. et al., 2009; Sakr H.F., Khalil K.I. et al., 2014].

Помимо этого одним из интересных свойств ДГЭА, которое находит свое место в патогенезе депрессии, является возможность влиять на 11-гидроксистероиддегидрогеназу, тем самым снижая уровень кортизола, из-за чего соотношение кортизола и ДГЭА считается более точным отражением глюкокортикоидной активности у пациентов с депрессией [Markopoulou K., Papadopoulos A., 2009], а повышение соотношения кортизол/ДГЭА было предложено в качестве маркера депрессии [Maninger N., Wolkowitz O.M., 2009].

Также существуют данные, что возрастное снижение уровня ДГЭА в сыворотке крови может быть связано с развитием таких сердечно-сосудистых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия [Thijs L., Fagard R. et al., 2003]. Имеются также доказательства положительного эффекта ДГЭА при легочной гипертензии благодаря действию на мембранные и ядерные рецепторы и связанные с ними ионные каналы для  $\text{Ca}^{++}$  [Savineau J.P., Marthan R., 2013]. Помимо этого, низкий уровень ДГЭА связан с повышенным содержанием холестерина, липопротеидов высокой плотности и триглицеридов, что в совокупности играет важную роль в формировании метаболического синдрома [Karbowska J., Kochan Z., 2013].

Учитывая приведенные данные, свидетельствующие о роли половых стероидов в формировании депрессии, интерес представляет возможность применения этих препаратов в терапии депрессивных состояний. При этом открытым остается вопрос о регуляции соматических нарушений при использовании гормонзаместительной терапии (ГЗТ) в качестве препаратов для аугментации действия антидепрессантов.

Таким образом, роль половых стероидов в формировании депрессивного симптомокомплекса очевидна, но при этом недостаточно изучена и сложна. В отношении этих гормонов нет однозначных и прямых ответов, так как эффекты их носят нелинейный характер распределения, при анализе каждого конкретного случая достаточно сложно отделить влияние одного гормона от других. Тем не менее, исследования на животных и наиболее близкая экстраполяция результатов на клиническую практику необходимы для более точного понимания происходящих процессов и для целевого назначения терапии.

### Литература

- Aberg-Wistedt A. Higher CSF levels of HVA and 5-HIAA in delusional compared to non delusional depression / A. Aberg-Wistedt, B. Wistedt, L. Bertilsson // *Arch Gen. Psychiatry*. — 1985. — Vol. 42. — P. 925–926.
- Anacker C. The glucocorticoid receptor: Pivot of depression and of antidepressant treatment? / C. Anacker, P.A. Zunszain et al. // *Psychoneuroendocrinology*. — 2011. — Vol. 36. — P. 415–425.
- Austin M.C. Increased corticotropin-releasing hormone immunoreactivity in monoamine-containing pontine nuclei of depressed suicide men / M.C. Austin, J.E. Janosky, H.A. Murphy // *Mol. Psychiatry*. — 2003. — Vol. 8. — P. 324–332.
- Bangasser D.A. Sex differences in stress-related psychiatric disorders: neurobiological perspectives / D.A. Bangasser, R.J. Valentino // *Front. Neuroendocrinol.* — 2014. — Vol. 35 (3). — P. 303–319.
- Belzung C. The design of new antidepressants: can formal models help? A first attempt using a model of the hippocampal control over the HPA-axis based on a review from the literature / C. Belzung, E. Billelde de Villemeur // *Behavioural Pharmacology*. — 2010. — Vol. 21. — P. 677–689.
- Bennett M.R. Stress and trauma: BDNF control of dendritic-spine formation and regression / M.R. Bennett, J. Lagopoulos // *Prog. Neurobiol.* — 2014. — Vol. 112. — P. 80–99.
- Brown E.S. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? / E.S. Brown, F.P. Varghese, B.S. McEwen // *Biol. Psychiatry*. — 2004. — Vol. 55. — P. 1–9.
- Brunetti A. Decreased brain glucose utilization in patients with Cushing's disease / A. Brunetti, M.J. Fulham, L. Aloj et al. // *J. Nucl. Med.* — 1998. — Vol. 39 (5). — P. 786–790.
- Calogero A.E. Catecholamine effects upon rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone secretion in vitro / A.E. Calogero, W.T. Gallucci, G.P. Chrousos, P.W. Gold // *J. Clin. Invest.* — 1988. — Vol. 82. — P. 839–846.
- Chen Y. Novel and transient populations of corticotropin-releasing hormone-expressing neurons in developing hippocampus suggest unique functional roles: a quantitative spatiotemporal analysis / Y. Chen, R.A. Bender, M. Frotscher, T.Z. Baram // *J. Neurosci.* — 2001. — Vol. 21. — P. 7171–7181.
- Chen Y. Rapid loss of dendritic spines after stress involves derangement of spine dynamics by corticotropin-releasing hormone / Y. Chen, C.M. Dube, C.J. Rice, T.Z. Baram // *J. Neurosci.* — 2008. — Vol. 28. — P. 2903–2911.
- Cryan J.F. (ed.) *Depression: From Psychopathology to Pharmacotherapy (Modern Trends Pharmacopsychiatry. Vol. 27)* / ed. by J.F. Cryan, B.E. Leonard. — Basel: Karger Medical and Scientific Publishers, 2010. — 282 p.



- De Bellis M.D. Association of fluoxetine treatment with reductions in csf concentrations of corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin in patients with major depression / M.D. De Bellis, P.W. Gold, T.D. Geraciotti, Jr. et al. // *Am. J. Psychiatry*. — 1993. — Vol. 150. — P. 656–657.
- De Leon M.J. Cortisol reduces hippocampal glucose metabolism in normalelderly, but not in Alzheimer's disease / M.J. De Leon, T. McRae, H. Rusinek et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 3251–3259.
- Duvarci S. Glucocorticoids enhance the excitability of principal basolateral amygdala neurons / S. Duvarci, D. Pare // *J. Neurosci.* — 2007. — Vol. 27. — P. 4482–4491.
- Ehlers C.L. Corticotropin releasing factor produces increases in brain excitability and convulsive seizures in rats / C.L. Ehlers et al. // *BrainRes.* — 1983. — Vol. 278. — P. 332–336.
- Ellis P.M. Is platelet imipramine binding reduced in depression? A meta-analysis / P.M. Ellis, C. Salmond // *Biol. Psychiat.* — 1994. — Vol. 36 (5). — P. 292–299.
- Feldman H.A. Low dehydroepiandrosterone and ischemic heart disease in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study / H.A. Feldman, C.B. Johannes, A.B. Araujo et al. // *Am. J. Epidemiol.* — 2001. — Vol. 153 (1). — P. 79–89
- Ferrari F. The Neurobiology of Depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence / F. Ferrari, R.F. Villa // *Mol. Neurobiol.* — 2017. — Vol. 54 (7). — P. 4847–4865.
- Gallagher J.P. Synaptic physiology of central CRH system / J.P. Gallagher, L.F. Orozco-Cabal, J. Liu, P. Shinnick-Gallagher // *Eur. J. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 583. — P. 215–225.
- Genud R. DHEA lessens depressive-like behavior via GABA-ergic modulation of the mesolimbic system / R. Genud, A. Merenlender, I. Gispan-Herman et al. // *Neuropsychopharmacology*. — 2009. — Vol. 34. — P. 577–584.
- Hauger R. Regulation of the stress response by corticotropin releasing factor / R. Hauger, F.M. Dautzenberg // *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine* / ed. by P. Conn and M.E. Freeman. — Totowa, NJ: Humana Press, 2000. — P. 267–293.
- Held K. Treatment with the crh1-receptor-antagonist r121919 improves sleep-EEG in patients with depression / K. Held, H. Kunzel, M. Ising et al. // *J. Psychiatr. Res.* — 2004. — Vol. 38. — P. 129–136.
- Herbert J. Do corticosteroids damage the brain? / J. Herbert, I.M. Goodyer, A.B. Grossman et al. // *J. Neuroendocrinol.* — 2006. — Vol. 18. — P. 393–411.
- Hinwood M. Evidence that microglia mediate the neurobiological effects of chronic psychological stress on the medial prefrontal cortex / M. Hinwood, J. Morandini, T.A. Day, F.R. Walker // *Cerebral Cortex*. — 2011. — Vol. 22. — P. 1442–1454.
- Holsboer F. Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy / F. Holsboer, M. Ising // *Annu. Rev. Psychology*. — 2010. — Vol. 61. — P. 81–109.
- Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy / F. Holsboer // *J. Affect. Disord.* — 2001. — Vol. 62. — P. 77–91.
- Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression / F. Holsboer // *Neuropsychopharmacology*. — 2000. — Vol. 23 (5). — P. 477–501.
- Jiang H.K. The central mechanism of hypothalamic-pituitary-adrenocortical system hyperfunction in depressed patients / H.K. Jiang, J.Y. Wang, J.C. Lin // *Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2000. — Vol. 54 (2). — P. 227–234.
- Karbowska J. Effects of DHEA on metabolic and endocrine functions of adipose tissue / J. Karbowska, Z. Kochan // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* — 2013. — Vol. 14 (2). — P. 65–74.
- Kasperska-Zajac A. Does dehydroepiandrosterone influence the expression of urticaria? — a minireview / A. Kasperska-Zajac // *Inflammation*. — 2011. — Vol. 34. — P. 362–366.
- Kirby L.G. Corticotropin-releasing factor increases GABA synaptic activity and induces inward current in 5-hydroxytryptamine dorsal raphe neurons / L.G. Kirby, Freeman-E. Daniels, J.C. Lemos et al. // *J. Neurosci.* — 2008. — Vol. 28. — P. 12927–12937.

- Koob G.F. A role for brain stress systems in addiction / G.F. Koob // *Neuron*. — 2008. — Vol. 59. — P. 11–34.
- Koper J.W. Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes and their expression in health and disease / J.W. Koper, E.F.C. van Rossum, E.L.T. van den Akker // *Steroids*. — 2014. — Vol. 92. — P. 62–73.
- Kozicz T. On the role of urocortin 1 in the non-preganglionic Edinger-Westphal nucleus in stress adaptation / T. Kozicz // *Gen. Comp. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 153. — P. 235–240.
- Kroboth P.D. Influence of DHEA administration on 24-h cortisol concentrations / P.D. Kroboth // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 96–99.
- Lemos J.C. Severe stress switches CRF action in the nucleus accumbens from appetitive to aversive / J.C. Lemos, M.J. Wanat, J.S. Smith et al. // *Nature*. — 2012. — Vol. 7420. — P. 402–406.
- Li N. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists / N. Li, B. Lee, R.J. Liu et al. // *Science*. — 2010. — Vol. 329. — P. 959–964.
- Liu R.J. Stress blunts serotonin- and hypocretin-evoked EPSCs in prefrontal cortex: role of corticosterone-mediated apical dendritic atrophy / R.J. Liu, G.K. Aghajanian // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 2008. — Vol. 105 (1). — P. 359–364.
- Liu Zh. Negative life events and corticotropin-releasing-hormone receptor1 gene in recurrent major depressive disorder [Электронный ресурс] / Zh. Liu, W. Liu, L. Yao et al. // *Sci. Rep.* — 2013. — Vol. 3. — Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3607833> <http://dx.doi.org/10.1038/srep01548>.
- Lopez J.F. Regulation of serotonin-1A, glucocorticoid and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression / J.F. Lopez, D.T. Chalmers, K.Y. Little et al. // *Biol. Psychiat.* — 1998. — Vol. 43. — P. 547–573.
- Maninger N. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS) / N. Maninger, O.M. Wolkowitz, V.I. Reus et al. // *Front. Neuroendocrinol.* — 2009. — Vol. 30. — P. 65–91.
- Markopoulou K. The ratio of cortisol/ DHEA in treatment resistant depression / K. Markopoulou, A. Papadopoulou, M.F. Juruena et al. // *Psychoneuroendocrinology*. — 2009. — Vol. 34. — P. 19–26.
- Mc Gowan P.O. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse / P.O. Mc Gowan, A. Sasaki, A.C. D'Alessio et al. // *Nat. Neurosci.* — 2009. — Vol. 12 (3). — P. 342–348.
- McEwen B.S. Possible mechanisms for atrophy of the human hippocampus / B.S. McEwen // *Mol. Psychiatry*. — 1997. — Vol. 2. — P. 255–262.
- Meijer O.C. Elevated basal trough levels of corticosterone suppress hippocampal 5-hydroxytryptamine (1A) receptor expression in adrenalectomized rats: implication for the pathogenesis of depression / O.C. Meijer, R.V. van Oosten, E.R. De Kloet // *Neuroscience*. — 1997. — Vol. 80. — P. 419–426.
- Meyer J.H. Neuroimaging markers of cellular function in major depressive disorder: implications for therapeutics, personalized medicine and prevention / J.H. Meyer // *Clin. Pharmacol. Therapeutics*. — 2012. — Vol. 91. — P. 201–214.
- Miller B.R. The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety / B.R. Miller, R. Hen // *Curr. Opin. Neurobiol.* — 2014. — Vol. 30. — P. 51–58.
- Miracle A.D. Chronic stress impairs recall of extinction of conditioned fear / A.D. Miracle, M.F. Brace, K.D. Huyck et al. // *Neurobiol. Learn. Memory*. — 2006. — Vol. 85. — P. 213–218.
- Modell S. Hormonal response pattern in the combined DEX-CRH test is stable over time in subjects at high familial risk for affective disorders / S. Modell, C. Lauer, W. Schreiber et al. // *Neuropsychopharmacology*. — 1998. — Vol. 18 (4). — P. 253–262.
- Morita T. Plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in patients with major depressive disorder correlate with remission during treatment with antidepressants / T. Morita, K. Senzaki, R. Ishihara et al. // *Hum. Psychopharmacol.* — 2014. — Vol. 29. — P. 280–286.



- Muller M.B. Limbic corticotropin-releasing hormone receptor 1 mediates anxiety-related behavior and hormonal adaptation to stress / M.B. Muller, S. Zimmermann, I. Sillaber et al. // *Nature Neurosci.* — 2003. — Vol. 6. — P. 1100–1107.
- Naughton M. Corticotropin-releasing hormone and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in psychiatric disease / M. Naughton, T.G. Dinan, L.V. Scott // *Handb. Clin. Neurol.* — 2014. — Vol. 124. — P. 69–91.
- Nemeroff C.B. Elevated concentrations of corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients / C.B. Nemeroff, E. Widerlov, G. Bissette et al. // *Science.* — 1984. — Vol. 226. — P. 1342–1344.
- Nemeroff C.B. Neuropeptide concentrations in the cerebrospinal fluid of depressed patients treated with electroconvulsive therapy. Corticotrophin-releasing factor, beta-endorphin and somatostatin / C.B. Nemeroff, G. Bissette, H. Akil, M. Fink // *Br. J. Psychiatry.* — 1991. — Vol. 158. — P. 59–63.
- Nicolaides N.C. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids / N.C. Nicolaides, E. Kyrtzi, A. Lamprokostopoulou et al. // *Neuroimmunomodulation.* — 2015. — Vol. 22 (1–2). — P. 6–19.
- Otte C. Modulation of the mineralocorticoid receptor as add-on treatment in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept study / C. Otte, K. Hinkelmann, S. Moritz et al. // *J. Psychiatr. Res.* — 2009. — Vol. 44 (6). — P. 339–346.
- Pijker A.T. Glucocorticoid sensitivity in mood disorders / A.T. Pijker, E.F. van Rossum // *Neuroendocrinology.* — 2012. — Vol. 95 (3). — P. 179–186.
- Price J.L. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders / J.L. Price, W.C. Drevets // *Trends in Cognitive Sciences.* — 2012. — Vol. 16. — P. 61–71.
- Rao Sh. Common variants in FKBP5 gene and major depressive disorder (MDD) susceptibility: a comprehensive meta-analysis [Электронный ресурс] / Sh. Rao, Y. Yao, J. Ryan et al. // *Scientific Reports.* — 2016. — Vol. 6. — Режим доступа: <https://www.nature.com/articles/srep32687>.
- Reul J.M. The brain mineralocorticoid receptor: greedy for ligand, mysterious in function / J.M. Reul, A. Gesing, S. Droste et al. // *Eur. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 405 (1–3). — P. 235–249.
- Roche M. Circuitry underlying regulation of the serotonergic system by swim stress / M. Roche, K.G. Commons, A. Peoples, R.J. Valentino // *J. Neurosci.* — 2003. — Vol. 23. — P. 970–977.
- Roosendaal B. Involvement of stress released corticotropin-releasing hormone in the basolateral amygdala in regulating memory consolidation / B. Roosendaal, K.L. Brunson, B.L. Holloway, et al. // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 2002. — Vol. 99. — P. 13 908–13 913.
- Sakr H.F. Effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) on memory and brain derived neurotrophic factor (BDNF) in a rat model of vascular dementia / H. F. Sakr, K.I. Khalil, A.M. Hussein, et al. // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2014. — Vol. 65. — P. 41–53.
- Sapolsky R.M. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders / R.M. Sapolsky // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 57. — P. 925–935.
- Sapolsky R.M. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death / R.M. Sapolsky // *Biol Psychiatry.* — 2000. — Vol. 48. — P. 755–765.
- Savineau J.P. Role of DHEA in cardiovascular diseases / J.P. Savineau, R. Marthan, E. Dumas de la Roque // *Biochem. Pharmacol.* — 2013. — Vol. 85 (6). — P. 718–726.
- Schatzberg A.F. A corticosteroid/ dopamine hypothesis for psychotic depression and related states / A.F. Schatzberg, A.J. Rothschild, P.J. Langlais et al. // *J. Psychiatr. Res.* — 1985. — Vol. 19. — P. 57–64.
- Slotkin T.A. Effects of aging and glucocorticoid treatment on monoamine oxidase subtypes in rat cerebral cortex: therapeutic implications / T.A. Slotkin, F.J. Seidler, J.C. Ritchie // *Brain Res. Bull.* — 1998. — Vol. 47. — P. 345–348.
- Steiger A. Sleep and endocrinology / A. Steiger // *J. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 254. — P. 13–22.
- Surget A. Antidepressants recruit new neurons to improve stress response regulation / A. Surget, A. Tanti, E.D. Leonardo et al. // *Molecular Psychiatry.* — 2011. — Vol. 16 (12). — P. 1177–1188.

- Swanson L.W. Organization of ovine corticotropin-releasing factor immunoreactive cells and fibers in the rat brain: an immunohistochemical study / L.W. Swanson, P.E. Sawchenko, J. Rivier, W.W. Vale // *Neuroendocrinology*. — 1983. — Vol. 36. — P. 165–186.
- Thijs L. Are low dehydroepiandrosterone sulphate levels predictive for cardiovascular diseases? A review of prospective and retrospective studies / L. Thijs, R. Fagard, F. Forette et al. // *Acta Cardiol.* — 2003. — Vol. 58 (5). — P. 403–410.
- Treadway M.T. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience / M.T. Treadway, D.H. Zald // *Neurosci. Biobehav. Reviews*. — 2011. — Vol. 35. — P. 537–555.
- Ulrich-Lai Y.M. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses / Y.M. Ulrich-Lai, J.P. Herman // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2009. — Vol. 10. — P. 397–409.
- Valentino R.J. Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress / R.J. Valentino, E. van Bockstaele // *Eur. J. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 583. — P. 194–203.
- Van Tol M.J. Regional brain volume in depression and anxiety disorders / M.J. van Tol, N.J. van der Wee, O.A. van den Heuvel et al. // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2010. — Vol. 67. — P. 1002–1011.
- Wang H.L. Corticotrophin-releasing factor produce salong-lasting enhancement of synaptic efficacy in the hippocampus / H.L. Wang, M.J. Wayner, C.Y. Chai, E.H. Lee // *Eur. J. Neurosci.* — 1998. — Vol. 10. — P. 3428–3437.
- Waters R.P. Evidence for the role of corticotropin-releasing factor in major depressive disorder / R.P. Waters, M. Rivalan, D.A. Bangasser et al. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2015. — Vol. 58. — P. 63–78.
- Watkins L.R. Dynamic regulation of proinflammatory cytokines / L.R. Watkins, K.T. Nguyen, J.E. Lee, S.F. Maier // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1999. — Vol. 461. — P. 153–178.
- Webb S.J. The diological actions of dehydroepiandrosterone involves multiple receptors / S.J. Webb // *Drug. Metab. Rev.* — 2006. — Vol. 38 (1–2). — P. 89–116.
- Webster M.J. Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders / M.J. Webster, M.B. Knable, J. O'Grady, et al. // *Mol. Psychiatry*. — 2002. — Vol. 7 (9). — P. 985–994.
- Wong M-L. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone / M-L. Wong, M.A. Kling, P.J. Munson et al. // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. — 2000. — Vol. 97. — P. 325–330.
- Wong S.Y. Low DHEAS levels are associated with depressive symptoms in elderly Chinese men: results from a large study / S.Y. Wong, J.C. Leung, T. Kwok et al. // *Asian J. Androl.* — 2011. — Vol. 13. — P. 898–902.
- Wood S.K. Individual differences in reactivity to social stress predict susceptibility and resilience to a depressive phenotype: role of corticotropin-releasing factor / S.K. Wood, H.E. Walker, R.J. Valentino, S. Bhatnagar // *Endocrinology*. — 2010. — Vol. 151. — P. 1795–1805.

### 3.3.2. ПЕПТИДНЫЕ ГОРМОНЫ: ЛЕПТИН, ГРЕЛИН, АДИПОНЕКТИН

Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В., Кибитов А.О, Горобец Л.Н.

#### Список сокращений

5НТ	— серотонин
АГ	— ацелированный грелин
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АРЯ	— аркуатное ядро
АсП	— агути-сходный пептид

БЛА	— базолатеральная амигдала
ВПО	— вентральная покрышечная область
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота
ГГН-ось	— гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ДАГ	— деацетилированный грелин
ИМТ	— индекс массы тела
КТРГ	— кортикотропин-рилизинг-гормон
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
мРНК	— матричная рибонуклеиновая кислота
НПΥ	— нейропептид Υ
ПОМК	— проопиомеланокортин
СИОЗС	— селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СТГ	— соматотропный гормон
ТТГ	— тиреотропный гормон
ЦНС	— центральная нервная система
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
BDNF	— нейротрофический фактор мозга
DA	— дофамин
GHSR	— ген грелинового рецептора
INF	— интерферон
LEP	— ген лептина
LEPR	— ген лептинового рецептора
Th	— Т-клеточный

Имеются данные о повышенном риске депрессии у людей, страдающих ожирением [Johnston E., Johnston S., McLeod P., Johnston M., 2004], включая и проспективное исследование, где ожирение коррелировало с повышенным риском развития депрессии в течение последующих 5 лет [Roberts R., Deleger S., Strawbridge W., Kaplan G., 2003]. Изучение общих патофизиологических механизмов, которые могут объяснить общие закономерности развития депрессии и ожирения, проводится в различных направлениях — функционирование ГГН-оси [Weber-Hamann B., Kopf D., Lederbogen F. et al., 2005], нейромедиаторные системы [Neary N.M., Goldstone A.P., Bloom S.R., 2004], влияние половых гормонов [Davis S.R., Tran J., 2001]. Одним из перспективных направлений в настоящее время является изучение роли пептидных гормонов, т.к. их можно рассматривать как связующее звено между депрессией, нарушениями пищевого поведения и ожирением.

Связь депрессивных симптомов с нарушениями пищевого поведения широко известна как по данным научных работ, так и в клинической практике. При этом депрессия может сопровождаться как снижением аппетита и потерей веса, так и повышением массы тела [De Wit L., Luppino F., van Straten A. et al., 2010]. Подобная вариабельность клинической картины депрессивных нарушений дает основание предполагать, что и связанные с ними изменения гормонального фона могут отличаться по своему характеру.

Данные нейровизуализационных и нейроморфологических исследований [Drevets W.C., Price J.L., Furey M.L., 2008] показывают, что наиболее выраженные изменения при депрессии происходят в определенных областях центральной нервной системы (медиальной префронтальной коре, каудолатеральной орбитальной коре, амигдале, гиппокампе и вентромедиальной части базальных ганглий). Интересно, что эти области связаны не только с регуляцией настроения, но и с нейроэндокринными системами центральной регуляции пищевого поведения [Zarouna S., Wozniak G., Papachristou A., 2015], прежде всего через пептидные гормоны: лептин, грелин, адипонектин [Zarouna S., Wozniak G., Papachristou A., 2015], что обуславливает внимание к оценке роли этих гормонов в патофизиологии депрессии.

Система пептидных гормонов лептина и грелина принимает участие в регуляции циклов «сон—бодрствование» и «голодание—насыщение». Эти гормоны регулируют и ГГН-ось: лептин прямо ингибирует продукцию кортизола в клетках коры надпочечников [Glasow A., Bornstein S., 2000], в то время как грелин, напротив, стимулирует активность кортизола через соматотропный гормон (СТГ) [Mozid A.M., Tringali G., Forsling M.L. et al., 2003; Kluge M., Schussler P., Zuber V. et al., 2007]. Влияние лептина и грелина на метаболизм, энергетический гомеостаз, пищевое поведение и регуляцию сна хорошо изучено, однако о связи этих гормонов с депрессией известно немного. Имеющиеся данные остаются противоречивыми и часто конфликтными [Zarouna S., Wozniak G., Papachristou A., 2015], а генетических исследований по этому вопросу проведено недостаточно.

Экспериментальные исследования показали, что рецепторы к лептину и грелину имеются в областях мозга, задействованных в формировании не только пищевого поведения, но и эмоций — базолатеральной амигдале (БЛА) [Han Z., Yan J.Q., Luo G.G. et al., 2003] и гиппокампе [Shanley L.J., Irving A.J., Harvey J., 2001; Oomura Y., Hori N., Shiraishi T. et al., 2006; Moon M., Kim S., Hwang L. et al., 2009]. Лептин и грелин активно модулируют нейромедиацию серотонина (5HT) и дофамина (DA), задействованных в системе награды мозга (reward system) [Fulton S., Pissios P., Manchon R.P. et al., 2006], отвечающей за эмоциональную мотивацию организма к выполнению витальных функций (питание, прием жидкости, размножение). Возможно, что эффект лептина на потребление пищи связан прежде всего с DA-нейромедиацией в системе награды [Hommel J.D., Trinko R., Sears R.M. et al., 2006].

Дофаминергические нейромедиаторные механизмы системы подкрепления также вовлечены в формирование депрессий [Martin-Soelch C., 2009; Proulx C.D., Nikosaka O., Malinow R., 2014; Whitton A.E., Treadway M.T., Pizzagalli D.A., 2015], в частности, в формирование таких симптомов, как ангедония, заторможенность, изменение аппетита, снижение мотивации, нарушение эмоционального подкрепления поведения [Stein D.J., 2008; Heshmati M., Russo S.J., 2015].

Наиболее явное проявление этих взаимосвязей выявляется при анализе патофизиологии и генетики приступообразного переживания, наиболее биологизированного и близкого к аддикциям варианта нарушений пищевого поведения, где значительна роль лептина и грелина во взаимодействии с серотонином и дофамином [Кибитов А.О., Мазо Г.Э., 2016].

## Лептин

### Общие сведения и физиология

Лептин является пептидным гормоном и синтезируется преимущественно адипоцитами жировой ткани пропорционально общей массе тела и в дальнейшем циркулирует в крови как протеин массой 16-kDa [Zupancic M.L., Mahajan A., 2011]. Лептин также продуцируется в меньшем количестве в мышцах, желудке и плаценте [Valleau J.C., Sullivan E.L., 2014].

Лептин осуществляет физиологическое действие через лептиновые рецепторы. На сегодня известны 6 изоформ лептинового рецептора: «длинная» форма с полным сигнальным спектром, 4 «коротких» — с ограниченным сигнальным спектром и одна форма, циркулирующая как растворимый рецептор [Valleau J.C., Sullivan E.L., 2014].

Лептин — снижающий аппетит (анорексигенный) гормон, который регулирует уровень потребления пищи и вес тела в рамках долговременной регуляции энергетического гомеостаза [Jequier E., 2002; Meier U., Gressner A.M., 2004] и играет ключевую роль в системах энергетической регуляции, в основном через структуры гипоталамуса [Yamada-Goto N., Katsuura G., Ochi Y. et al., 2012].

Уровень лептина имеет высокий уровень генетического контроля: по данным полногеномного ассоциативного исследования гены лептина, транспортера ГАМК и глицина, белка-регулятора глюкокиназы, регулятора трансляции циклина связаны с уровнем лептина в плазме крови, но при этом не имеют связи с ожирением и ИМТ [Kilpeläinen T.O., Carli J.F., Skowronski A.A. et al., 2016].

В экспериментах показано, что введение экзогенного лептина вызывает у мышей поведенческий эффект, подобный действию антидепрессантов, еще более выраженный у трансгенных мышей с избыточной выработкой лептина и гиперлептинемией. При этом у генетически модифицированных мышей (нокаутные по гену лептина) с отсутствием лептина выражены признаки депрессивно-подобного поведения, которые успешно купируются введением экзогенного лептина [Yamada N., Katsuura G., Ochi Y. et al., 2011]. Локальная генетическая инактивация лептинового рецептора в гиппокампе мышей также вызывает признаки депрессивно-подобного поведения и повышает потребление сладкого, что позволяет предполагать важную роль лептиновой системы гиппокампа для позитивного настроения и активного преодоления стресса [Guo M., Huang T.Y., Garza J.C. et al., 2013]. Вероятную связь лептина с атипичной депрессией можно также предположить при оценке его влияния на систему регуляции циклов «сон—бодрствование». У генетически модифицированных мышей с неактивным рецептором лептина и не отвечающих на лептин обнаруживается снижение локомоторной активности и нарушения сна: гиперсомния и удлинение фазы спокойного сна [Wang Y., He J., Kastin A.J. et al., 2013].

Изначально лептин рассматривался преимущественно как гормон регуляции энергетического гомеостаза и пищевого поведения. Его роль в данных областях изучена достаточно хорошо. Так, известно, что проходя через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), лептин оказывает непосредственное воздействие на субпо-

пуляцию гипоталамических нейронов аркуатного ядра (АРЯ). Наиболее ранним и выраженным действием лептина на мозговые структуры является его анорексигенный эффект на гипоталамус [Meister B., 2000]. Лептин регулирует пищевое поведение и гомеостаз веса тела путем ингибирования орексигенного нейропептида Y (НПУ) и стимулирования анорексигенных проопиомеланокортиновых (ПОМК) АРЯ, которые проецируются в латеральный гипоталамус [Elias C.F., Aschkenasi C., Lee C. et al., 1999] и паравентрикулярные ядра (ПВЯ) [Oomura Y., Hori N., Shiraishi T. et al., 2006]. Снижение уровней лептина, происходящее при голодании, повышает уровень агути-сходного пептида (АсП) в гипоталамусе, который увеличивает прием пищи [Korner J., Savontaus E., Chua S.C. Jr. et al., 2001]. Таким образом, воздействие лептина на АРЯ приводит к подавлению секреции нейропептида Y, агути-подобного пептида, орексигенных нейротрансмиттеров и стимулирует проопиомеланокортин. Подобные изменения гомеостаза уменьшают необходимость потребления пищи и повышают расход энергии организмом.

Снижение уровня лептина наблюдается при недостаточном питании, повышение — при употреблении калорийной пищи. Лептин также увеличивает расход энергии и термогенез, стимулируя симпатическую нервную систему [Shanley L.J., Irving A.J., Harvey J., 2001]. Уровень лептина у женщин выше, чем у мужчин, что может быть связано с иным распределением жира в организме, стимулирующим эффектом эстрогенов и прогестерона или подавляющим действием андрогенов [Rosenbaum M., Nicolson M., Hirsch J. et al., 1996].

### **Влияние лептина на ЦНС**

Известно, что основная часть лептина, действующая на рецепторы мозга, происходит из жировой ткани и впоследствии пересекает ГЭБ. Несмотря на это, есть также доказательства того, что лептин частично секретируется гипофизом [Morash B., Li A., Murphy P.R. et al., 1999] и скорее всего способен поступать из ЦНС в плазму [Wiesner G., Vaz M., Collier G. et al., 1999]. У женщин более высокие уровни продукции мозгового лептина, чем у мужчин [Wiesner G., Vaz M., Collier G. et al., 1999], на что указывает обнаруженный у них более высокий уровень циркулирующего в крови лептина. Роль центрально-продуцируемого лептина была недостаточно исследована, и его участие в регуляции поведения и психопатологии пока не изучено. При этом имеются сведения о том, что у людей с дефицитом лептина его введение увеличивало концентрацию серого вещества в таких областях мозга, как передняя поясная извилина, нижняя теменная доля и мозжечок [Matochik J.A., London E.D., Yildiz B.O. et al., 2005].

Лептин, по имеющимся данным, регулирует несколько нейротрансмиттерных систем и областей мозга, критичных для регуляции поведения, включая дофаминергическую [Fulton S., Pissios P., Manchon R.P. et al., 2006; Burghardt P.R., Love T.M., Stohler C.S. et al., 2012] и серотонинергическую [Collin M., Håkansson-Ovesjö M.L., Misane I. et al., 2000; Yadav V.K., Oury F., Suda N. et al., 2009].

Рецепторы лептина в большом количестве представлены в базолатеральной амигдале (БЛА) [Huan J.N., Li J., Han Y. et al., 2003], но их влияние на поведение вне сферы пищевого (такое, как эмоции, обучение, страх, агрессию и аддикцию)



остаётся неясным. У пациентов с врожденным дефицитом лептина введение последнего уменьшало активацию амигдалы в ответ на картинки с пищей [Frank S., Heni M., Moss A. et al., 2011]. Это дает возможность предположить, что лептин регулирует эмоциональный ответ на пищу. Помимо этого, лептиновые рецепторы расположены в гиппокампе, который играет важную роль в обучении и памяти. В гиппокампе лептин усиливает индукцию синаптической пластичности [Shanley L.J., Irving A.J., Harvey J. 2001; Oomura Y., Hori N., Shiraishi T. et al., 2006], увеличивая подвижность и количество дендритических филоподий [O'Malley D., MacDonald N., Mizielinska S. et al., 2007].

Лептин и рецепторы к нему также локализованы на протяжении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой ГГН-оси [Roubos E.W., Dahmen M., Kozicz T. et al., 2012], которая является важным регулятором стрессового ответа и эмоциональных расстройств. Интересно, что уровни адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола обратно коррелируют с уровнем лептина [Licinio J., Mantzoros C., Negrão A.B. et al., 1997], и лептин может прямо ингибировать продукцию кортизола в адренокорковых клетках [Glasow A., Bornstein S.R., 2000]. Лептин также экспрессируется в клетках переднего гипофиза и наиболее часто в клетках, экспрессирующих АКТГ [Jin L., Burguera B.G., Couce M.E. et al., 1999].

### Лептин и воспаление

Лептин принадлежит к тому же семейству протеинов, что и воспалительный цитокин IL-6, и «длинная» форма рецептора лептина передает внутриклеточные сигналы схожим с рецептором IL-6 образом. Уровень лептина в крови повышается при острых инфекциях, под действием воспалительных цитокинов и в ответ на выброс эндотоксинов [Ahima R.S., Osei S.Y., 2004].

Воспалительные цитокины, подобные лептину, значимо коррелируют с ИМТ. Люди с ожирением имеют резистентность к лептину, при которой высокие уровни циркулирующего лептина не в состоянии уменьшить прием пищи и увеличить расход энергии. В то же время состояние гиперлептинемии способно вызывать повышение уровня воспалительных цитокинов. Ожирение, таким образом, может быть расценено как состояние хронического воспаления [Visser M., Bouter L.M., McQuillan G.M. et al., 1999].

Повышение уровней лептина, вероятно, влияет на усиление воспаления, связанного с повышением массы тела. Активация лептиновых рецепторов вызывает выброс провоспалительных цитокинов у грызунов и людей [Morton G.J., Gelling R.W., Niswender K.D. et al., 2005; Deng J., Liu Y., Yang M. et al., 2012; Kwon H., Pessin J.E., 2013] и стимулирует экспрессию провоспалительных цитокинов в человеческой плаценте [Lappas M., Yee K., Permezel M. et al., 2005]. У крыс периферическое воспаление, вызванное материнским ожирением, приводило к повышению маркеров воспаления в гиппокампе потомства с одновременным повышением тревоги и снижением пространственного обучения [Bilbo S.D., Tsang V., 2010]. Эти изменения сохранялись и во взрослом возрасте, несмотря на перевод потомства с грудного вскармливания на специфическую диету. Предполагается, что воздействие перинатального воспаления вызывает необратимые изменения мозга.



Интерферон (INF)-альфа, повышающий уровень провоспалительных цитокинов, вызывает дисфункцию в развитии серотонинергической системы крыс [Ishikawa T., Fujioka H., Ishimura T. et al., 2007], а цитокины снижают выживаемость серотонинергических нейронов как в черной субстанции, так и в ростральном шве [Schwartz M.W., Seeley R.J., Woods S.C. et al., 1997]. Таким образом, материнское воспаление повышает риск депрессии и тревоги посредством механизмов серотониновой дисфункции.

Лептин затрагивает множество механизмов, модулирующих воспаление, включая выделение воспалительных цитокинов, таких как ФНО-альфа и ИЛ-6, связываясь с лептиновым рецептором, находящимся на моноцитах [Zarkesh Esfahani H., Pockley G., Metcalfe R.A. et al., 2001]. Лептин также влияет на Т-клеточный (Th) иммунитет, повышая Th1, секретирующие провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-2 и IFN-γ, и подавляя Th2, секретирующие регуляторные цитокины, такие как ИЛ-4 [Lord G.M., Matarese G., Howard J.K. et al., 1998]. Показано, что у пациентов с депрессией имеется повышение воспалительных цитокинов, таких как TNF-альфа и ИЛ-6 [Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W. et al., 2010]. Усиление воспалительных процессов было также обнаружено при множестве различных психических расстройств, таких как посттравматическое стрессовое расстройство [Gill J.M., Saligan L., Woods S. et al., 2009], генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство [Hoge E.A., Brandstetter K., Moshier S. et al., 2009], шизофрения [Körschenhausen D.A., Hampel H.J., Ackenheil M. et al., 1996] и расстройства аутистического спектра [Pardo C.A., Vargas D.L., Zimmerman A.W., 2005]. Высокие уровни воспалительных цитокинов, вызванные избыточным циркулирующим лептином, могут объяснить взаимосвязь между ожирением и психопатологией, в частности с депрессией.

### **Роль лептина в регуляции стрессорного ответа**

Нарушения уровня лептина способны вызвать дезрегуляцию ГН-оси, ведущую к повышению тревоги и эмоциональным расстройствам. Взаимосвязь стресса и пищевого поведения была достаточно подробно изучена и было установлено, что изменения в составе потребляемой пищи и голодание способны влиять на активность ГН-оси, а также на ее чувствительность в отношении других внешних стрессоров [Dallman M.F., 1993; Joëls M., Karst H., DeRijk R. et al., 2008]. Наличие подобных взаимосвязей позволяет предположить, что лептин, как один из непосредственных регуляторов пищевого поведения, также способен оказывать воздействие на ГН-ось и стрессорный ответ.

Было установлено, что у крыс с врожденным дефицитом лептиновых рецепторов активность ГН-оси была повышена [Farooqi I.S., Matarese G., Lord G.M. et al., 2002; Hebebrand J., Muller T.D., Holtkamp K. et al., 2007]. У лабораторных животных в подобных случаях отмечались выраженная прожорливость, увеличение массы тела и повышенная секреция стрессовых гормонов (инсулин, АКТГ, кортизол). Подобные изменения в активности ГН-оси могут быть обусловлены способностью лептина опосредованно влиять на секрецию кортикотропин-рилизинг-гормона (КТРГ) паравентрикулярными ядрами гипоталамуса [Arvaniti K., Huang Q., Richard D., 2001].

При однократном внутримозговом введении лептина крысам отмечали дозозависимое повышение секреции КТРГ [Uehara Y., Shimizu H., Ohtani K. et al., 1998]. Повышение уровня КТРГ в подобных случаях приводило к анорексигенному эффекту, свойственному также и лептину. В то же время длительное введение лептина у мышей, напротив, вело к снижению секреции КТРГ [Arvaniti K., Huang Q., Richard D., 2001]. На настоящий момент точно не установлено, обусловлена ли подобная разница в эффектах лептина на гипоталамус частотой его введения, видом использованных животных или какими-либо другими факторами. Так, по одной из теорий, действие лептина на гипоталамус может нивелироваться при повышенной концентрации эндогенного кортизола [Jang M., Mistry A., Swick A.G. et al., 2000].

Воздействие лептина на гипофиз осуществляется как непосредственно, так и путем изменения секреции КРГ гипоталамусом. При этом было установлено, что уровень мРНК лептиновых рецепторов в передней доле гипофиза значительно ниже такового в гипоталамусе [Zamorano P.L., Mahesh V.B., De Sevilla L.M. et al., 1997]. Непосредственный эффект лептина на гипофиз также остается дискуссионным: *in vitro* лептин не повышал секрецию АКТГ клетками гипофиза, хотя последние «отвечали» повышением секреции на введение КТРГ [Heiman M.L., Ahima R.S., Craft L.S. et al., 1997]. По ряду предположений лептин в гипофизе может оказывать пара-/аутокринное воздействие на клетки железы, осуществляя взаимосвязь между различными гипофизарными гормонами и физиологическими процессами, обусловленными ими (рост, размножение, пищевое поведение) [Myers M.G., Cowley M.A., Münzberg H., 2008]. Интересно, что введение кортизола/дексаметазона у людей вызывало выраженное повышение уровня лептина, в то время как колебания эндогенного кортизола в пределах физиологических норм показатели лептина не изменяли [Newcomer J.W., Selke G., Melson A.K. et al., 1998].

В целом исследования показали, что лептин снижает выраженность стрессорного ответа (секрецию АКТГ и кортизола) у приматов и мышей [Ahima R.S., Prabakaran D., Mantzoros C., 1996; Wilson M.E., Fisher J., Brown J., 2005]. В то же время у крыс лептин снижал при стрессе только секрецию кортизола, не влияя при этом на уровни АКТГ [Heiman M.L., Ahima R.S., Craft L.S. et al., 1997]. Интересно также, что в экспериментах лептин ингибировал секрецию АКТГ в ответ на большинство стрессоров, кроме действия холода, когда АКТГ, наоборот, повышался [Hochól A., Nowak K.W., Belloni A.S. et al., 2000].

### Лептин и депрессия

На сегодняшний день не существует убедительных данных о взаимосвязи между показателями лептина и депрессивной симптоматикой. Роль лептина в патогенезе депрессивного расстройства прежде всего подтверждена рядом экспериментов на животных. Так, у Ob/ob мышей с лептиновой недостаточностью наблюдалось депрессивное поведение и отмечалось снижение мРНК белка-переносчика серотонина дорсального шва [Collin M., Håkansson-Ovesjö M.L., Misane I. et al., 2000]. Регулярные интрацеребровентрикулярные инфузии лептина приводили при этом к уменьшению количества сайтов для связывания пароксетина, селективному ингибированию 5-НТ транспортеров в лобной коре, но не в ядрах

шва [Collin M., Håkansson-Ovesjö M.L., Misane I. et al., 2000]. У Db/db мышей с дефектом «длинной» формы лептинового рецептора и повышенным уровнем циркулирующего лептина также было отмечено депрессивно-тревожное поведение [Sharma D., Wang J., Fu P.P. et al., 2010]; при этом у мышей с низкими показателями лептина введение последнего приводило к исчезновению депрессивных симптомов и повышению нейрональной активности в гиппокампе [Lu X.Y., Kim C.S., Frazer A. et al., 2006; Garza J.C., Guo M., Zhang W. et al., 2012]. В то же время введение лептина у мышей с искусственно вызванным ожирением не оказывало эффекта на депрессивное поведение и функцию гиппокампа [Yamada N., Katsuura G., Ochi Y. et al., 2011]. Это дает возможность предположить, что в основе взаимовлияния между ожирением, лептином и депрессией лежит нарушение восприимчивости к лептину в ЦНС [Yamada N., Katsuura G., Ochi Y. et al., 2011]. В другом исследовании на мышах депрессивная симптоматика была смоделирована удалением специфических лептиновых рецепторов в гиппокампе [Guo M., Huang T.Y., Garza J.C. et al., 2013]. В совокупности данные исследования на мышах дают основание предполагать, что лептин может быть эффективным антидепрессантом для пациентов с нормальной массой тела, однако не будет оказывать влияние на депрессивную симптоматику у пациентов с ожирением и резистентностью к гормону.

По одной из теорий связующим звеном между лептином и депрессивной симптоматикой может быть нейротрансмиттер серотонин. Так, было отмечено, что у грызунов лептин способен ингибировать нейрональную NO-синтазу [Leshan R.L., Greenwald-Yarnell M., Patterson C.M. et al., 2012]. Данный эффект схож с механизмом действия СИОЗС: ингибирование NO-синтазы препятствует обратному захвату серотонина в синапсах, повышая концентрацию серотонина в гипоталамусе и стволе мозга [Calapai G., Corica F., Corsonello A. et al., 1999]. Более того, изменение уровня серотонина под действием лептина может оказывать влияние на пищевое поведение.

Однако исследования, проведенные у пациентов с депрессией, дают противоречивые результаты. В исследовании без контроля ИМТ у пациентов с депрессией наблюдались более низкие показатели лептина и холестерина [Jow G.M., Yang T.T., Chen C.L., 2006]. Kraus и соавт. сообщили о значительном снижении уровня лептина у пациентов с депрессией в сравнении со здоровой контрольной группой при одинаковых средних показателях ИМТ [Kraus T., Haack M., Schuld A. et al., 2001]. Другое исследование продемонстрировало, что уровень лептина у женщин обратно коррелировал с показателями шкал тревоги и депрессии Гамильтона вне зависимости от веса [Lawson E.A., Miller K.K., Blum J.I. et al., 2012]. Более низкий уровень лептина в сравнении со здоровой контрольной группой наблюдался также у пациентов, предпринявших попытку суицида [Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E. et al., 2002]. Низкие уровни лептина отмечались и при биполярном аффективном расстройстве, в особенности у пациентов с выраженными маниакальными эпизодами [Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E. et al., 2002].

При этом далеко не все исследования продемонстрировали обратную корреляцию между уровнем лептина и наличием депрессивных симптомов. Так, Pasco и соавт. в своем эпидемиологическом исследовании установили, что у женщин,

имевших большой депрессивный эпизод в анамнезе, уровень лептина был повышен вне зависимости от массы тела, и авторы предполагают, что повышенные уровни лептина могут служить биомаркером высокого риска развития депрессивного эпизода [Pasco J.A., Jacka F.N., Williams L.J. et al., 2008]. Другое исследование по изучению депрессии у группы пациентов с метаболическим синдромом обнаружило, что с депрессией коррелировали повышенные уровни лептина, особенно при наличии соматических симптомов (слабость, нарушения сна, аппетита и пищеварения) в структуре эпизода [Chirinos D.A., Goldberg R., Gellman M. et al., 2013]. На основании подобных диаметрально противоположных результатов исследований было сделано предположение, что взаимосвязь между лептином и депрессией может быть представлена U-образной кривой [Valleau J.C., Sullivan E.L., 2014]. В подобном случае как чрезмерно высокие, так и низкие уровни лептина способствуют формированию депрессивной симптоматики.

Исследования изменений показателей лептина при проведении терапии антидепрессантами также продемонстрировали противоречивые результаты. В исследовании Esel и соавт. назначение антидепрессантов способствовало дальнейшему увеличению изначально повышенных показателей лептина [Esel E., Ozsoy S., Tutus A. et al., 2005]. В другом исследовании терапия циталопрамом не оказала существенного влияния на показатели лептина [Kauffman R.P., Castracane V.D., White D.L. et al., 2005].

Одним из возможных объяснений подобной вариабельности действия лептина является изменение концентрации последнего при формировании к нему резистентности. Люди с ожирением более склонны к развитию хронического депрессивного состояния в сравнении с людьми нормального веса [Simon G.E., Von Korff M., Saunders K. et al., 2006]. При этом ожирение и повышение процента жировой ткани от общей массы тела сопровождается повышением уровня лептина [Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L. et al., 1996]. Повышение уровня лептина в данных случаях не способствует снижению массы тела, так как при ожирении отмечается резистентность к данному гормону [El-Haschimi K., Pierroz D.D., Hileman S.M. et al., 2000; Münzberg H., Myers M.G. Jr., 2005].

Несмотря на высокий уровень лептина при лептинорезистентности, его эффект в таких случаях соответствует низким показателям гормона. По мнению Chirinos и соавт., если лептин является фактором, влияющим на развитие депрессии, то чем выше его показатели при лептинорезистентности, тем более выражена депрессивная симптоматика [Chirinos D.A., Goldberg R., Gellman M. et al., 2013]. При изучении дебюта депрессии в более позднем возрасте повышенные показатели лептина чаще были обнаружены у мужчин, чем у женщин [Milaneschi Y., Simonsick E.M., Vogelzangs N. et al., 2012].

При изучении взаимосвязи между депрессивной симптоматикой, показателями лептина и ожирением было отмечено, что для пациентов с низкой и нормальной массой тела было более свойственно сочетание депрессивных симптомов с низкими показателями циркулирующего лептина [Morris A.A., Ahmed Y., Stoyanova N. et al., 2012]. В то же время для пациентов с повышенной массой тела и страдающих ожирением было более характерно сочетание депрессивных симптомов с высокими показателями лептина [Morris A.A., Ahmed Y., Stoyanova N. et al., 2012].

Имеются данные о специфичности психопатологической симптоматики (преобладание слабости, нарушений сна и аппетита) в группе пациентов с метаболическим синдромом в случаях корреляции высокого уровня лептина и депрессии [Chirinos D.A., Goldberg R., Gellman M. et al., 2013]. Это привлекает внимание к возможной роли лептина в формировании атипичной депрессии, в частности, в спектре биологической связи между лептинорезистентностью и депрессией [De Carvalho Ferreira J.P., Masquio D.C., da Silveira Campos R.M. et al., 2015]. Люди с ожирением более склонны к развитию депрессивных состояний [Simon G.E., Von Korff M., Saunders K., 2006], ожирение и увеличение массы жировой ткани сопровождается повышением уровня лептина [Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L. et al., 1996], часто отмечается лептинорезистентность [El-Haschimi K., Pierroz D.D., Hileman S.M. et al., 2000; Munzberg H., Myers M.G., 2005]. Предполагается, что подобный механизм задействован и при формировании депрессии [Chirinos D.A., Goldberg R., Gellman M. et al., 2013], в частности, отдельных ее подтипов.

Таким образом, роль лептина в регуляции стресса и формировании депрессии до сих пор остается неоднозначной. Предполагается, что в эксперименте лептин может действовать и как «антистрессорный» гормон, и как гормон острого ответа на стресс в зависимости от исследуемого вида стрессора и условий внешней среды. Различаются также данные исследований об изменениях показателей лептина при депрессивном расстройстве. Ввиду этого стоит обратить внимание на то, что депрессия не является однородным состоянием, а представляет собой группу расстройств, объединенных клиническими признаками при достаточно высокой вариабельности симптоматики, которая может быть обусловлена различными патогенетическими механизмами развития симптомов. Депрессивные нарушения могут быть представлены как снижением аппетита и потерей массы тела, так и повышением последних в случаях атипичной депрессии. Таким образом, можно предположить, что лептин играет различные роли в патогенезе депрессивного расстройства в зависимости от клинической картины. Дополнительные исследования взаимосвязи показателей лептина с определенными типами депрессии могут дать более полное представление об участии этого гормона в этиологии/патогенезе расстройств настроения и формировании коморбидной связи с соматическими заболеваниями. Но оценка роли лептина при депрессии артикулирует еще одну возможность — изучение феноменологических показателей в зависимости от уровня лептина, что может определить новый подход к выделению подтипов депрессии с учетом не только клинических, но и биологических показателей [Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Горобец Л.Н., 2016].

Такой подход может способствовать и ответу на вопрос: являются ли изменения лептина при депрессии первичным или вторичным явлением? Можно предположить, что изменения уровня лептина у пациентов с депрессией связаны с уже имеющимися соматическими проблемами. Но также нельзя исключить, что расстройства настроения и повышенный уровень стресса могут оказывать влияние на аппетит и массу тела, что способствует гормональному дисбалансу и создает условия для формирования соматических проблем, таких как ожирение и связанные с ним сердечно-сосудистые заболевания и диабет второго типа.



Имеющиеся данные дают возможность предполагать, что нарушения гормональной сферы ведут к нарушению пищевого поведения и развитию воспалительного ответа, которые становятся основой для развития не только широкого круга соматических расстройств, но и депрессивной симптоматики. Для решения этих вопросов необходимы дальнейшие исследования влияния лептина на центральные и периферические компоненты нервной и эндокринной систем для установления более точных механизмов взаимосвязи развития ожирения, депрессии, реакций на стресс и формирования определенных типов пищевого поведения.

## **Грелин**

### **Общие сведения и физиология**

Грелин — повышающий аппетит (орексигенный) гормон, вырабатываемый главным образом в желудке, также играет роль в регуляции аппетита, веса и жировых отложений [Meier U., Gressner A.M., 2004], но в рамках краткосрочной регуляции энергетического гомеостаза, и, как считается, являющийся функциональным «противовесом» лептину.

Грелин является орексигенным (аппетит-стимулирующим) гормоном. Грелин через гипоталамические механизмы стимулирует выработку гормона роста, усиливает потребление пищи и вызывает повышение массы тела [Strasser F., 2012]. Он участвует в регуляции энергетического гомеостаза, аппетита и уровня глюкозы крови [Nakazato M., Murakami N., Date Y. et al., 2001; McFarlane M.R., Brown M.S., Goldstein J.L. et al., 2014]. Грелин способствует повышению приема пищи путем стимуляции гипоталамических нейронов, содержащих орексигенные пептиды [Kamegai J., Tamura H., Shimizu T. et al., 2001]. Повышение уровня грелина отмечается при чувстве голода и в момент приема пищи; снижение — после еды [Cummings D.E., Purnell J.Q., Frayo R.S. et al., 2001].

Грелину также отводится роль регулятора энергии в широком смысле: через внегипоталамические механизмы грелин активно влияет на гедонистические и стимулирующие эффекты пищи, настроение и тревогу, регуляцию циклов «сон — бодрствование», обучение и память, процессы нейрогенеза [Strasser F., 2012].

Грелин — пептидный гормон, состоящий из 28 аминокислот [Kojima M., Hosoda H., Date Y. et al., 1999]. Он синтезируется преимущественно желудочными нейроэндокринными клетками, однако также обнаруживается в ряде других органов, включая кишечник, почки, щитовидную железу, легкие, лимфатическую ткань, плаценту, гипоталамус и гипофиз [Gnanapavan S., Kola B., Bustin S.A. et al., 2002].

Грелин существует в двух формах: ацетилированной (АГ) и деацетилированной (ДАГ) [Delhanty P.J.D., Neggers S.J., van der Lely A.J. et al., 2014]. Большинство основных функций гормона выполняется АГ, в то время как о функциях ДАГ точные сведения на сегодня отсутствуют.

Выработка грелина регулируется гормонами (окситоцином и вазопрессином) и нейромедиаторами — адреналином, норадреналином и дофамином, преимущественно через D1-рецепторы [Iwakura H., Ariyasu H., Hosoda H. et al., 2011].



Молекула грелина является производным от препрогрелина, и в процессе образования гормона происходит выделение ряда других пептидов, например обестатина [Zhang J.V., Ren P.G., Avsian-Kretchmer O. et al., 2005]. Сходство генов грелина и его рецептора у позвоночных говорит об универсальности и важности грелиновой системы для организма [Gahete M.D., Rincón-Fernández D., Villa-Osaba A. et al., 2014].

Грелин является эндогенным лигандом для рецептора гормона роста, способствуя повышению выделения последнего [Takaya K., Ariyasu H., Kanamoto N. et al., 2000]. Грелин также способен стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось на различных уровнях. В гипоталамусе грелин повышает экспрессию гена кортикотропин-рилизинг-гормона (КТРГ), увеличивая его секрецию [Mozid A.M., Tringali G., Forsling M.L. et al., 2003]. Исследования также показали повышение уровней адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола при введении грелина как у грызунов, так и у людей [Wren A.M., Small C.J., Ward H.L. et al., 2000; Kluge M., Schüssler P., Zuber V. et al., 2007]. Грелин подавляет секрецию ФСГ и ЛГ и повышает уровень тироксина, снижая при этом ТТГ [Kluge M., Schmidt D., Uhr M. et al., 2013]. Грелин также способен оказывать влияние на гомеостаз глюкозы, уровни глюкагона и инсулина [Dezaki K., 2013].

### **Грелин и пищевое поведение**

Грелин является одним из ключевых гормонов в регуляции энергетического гомеостаза, аппетита и приема пищи, модулируя активность головного мозга в областях, контролирующих пищевое поведение [Malik S., McGlone F., Bedrossian D. et al., 2008]. В связи с этим существует достаточно большое количество исследований, посвященных роли грелина в этиологии и патогенезе расстройств пищевого поведения.

Генетические исследования не показали связи полиморфизмов в гене грелина и риска развития анорексии [Pinheiro A.P., Bulik C.M., Thornton L.M. et al., 2010; Kindler J., Bailer U., de Zwaan M. et al., 2011]. Однако в ряде исследований выявлено повышение уровня грелина у пациентов с неврогенной анорексией в сравнении со здоровой контрольной группой [Otto B., Cuntz U., Fruehauf E. et al., 2001; Tanaka M., Naruo T., Yasuhara D. et al., 2003; Soriano-Guillén L., Barrios V., Campos-Barros A. et al., 2004; Monteleone P., Serritella C., Martiadis V. et al., 2008; Sedláčková D., Kopecková J., Papezová H. et al., 2011]. Предполагается, что это скорее всего связано с резким изменением статуса питания и энергетическими запасами тела [Soriano-Guillén L., Barrios V., Campos-Barros A. et al., 2004]. Сравнение показателей грелина у конституционально худых пациенток и больных неврогенной анорексией с одинаковыми ИМТ показало большее повышение уровня гормона только в группе больных [Tolle V., Kadem M., Bluet-Pajot M.T. et al., 2003]. Более того, имеются данные, что концентрацию грелина могут повышать изображения еды и даже навязчивые мысли о ней, свойственные пациентам с расстройствами пищевого поведения [Schüssler P., Kluge M., Yassouridis A. et al., 2012].

Грелиновая система у пациентов с анорексией реагирует на прием пищи сходным со здоровыми людьми образом. Согласно данным большинства исследований процентное снижение гормона после еды при анорексии соответствует таковому

у здоровых людей [Sedláčková D., Kopecková J., Papezová H. et al., 2011]; при этом на фоне терапии анорексии показатели грелина снижались и выраженность изменений при этом негативно коррелировала с прибавкой массы тела [Monteleone P., Maj M., 2013]. Подобные изменения позволили сделать вывод о том, что повышение уровня грелина при анорексии скорее следствие, чем причина заболевания. Более того, показатели грелина у пациентов с анорексией часто оставались повышенными и после приема пищи, что обычно свидетельствует об адаптации организма к голоданию [Sedláčková D., Kopecková J., Papezová H. et al., 2011].

По использованию грелина в качестве терапевтического средства при анорексии на сегодня было проведено два исследования. 5 пациенток с рестриктивным типом анорексии, получавшие грелин в течение 14 дней, сообщали об усилении чувства голода и повышении энергетических затрат, что может свидетельствовать о сохранении сигнальной активности грелиновой системы при заболевании [Hotta M., Ohwada R., Akamizu T. et al., 2009]. В то же время в другом исследовании введение грелина не приводило к существенным изменениям аппетита [Miljic D., Pekic S., Djurovic M. et al., 2006].

Полиморфизм гена грелина не обнаружил связи также и с нервной булимией [Kindler J., Bailer U., de Zwaan M. et al., 2011].

Уровни грелина натошак у пациентов с булимией в одних исследованиях повышены в сравнении со здоровым контролем [Kojima S., Nakahara T., Nagai N. et al., 2005]; в ряде других исследований подобных различий выявлено не было [Tanaka M., Nakahara T., Kojima S. et al., 2004; Monteleone P., Serritella C., Martiadis V. et al., 2008].

Существуют предположения о том, что компульсивный прием пищи у пациентов с булимией может быть спровоцирован повышенным уровнем грелина [Monteleone P., Serritella C., Martiadis V. et al., 2008]. На это указывает более выраженное, чем у здоровых людей, повышение уровня грелина в цефалической фазе пищеварения (при виде еды, ощущении ее запаха). Помимо этого, снижение уровня грелина после приема пищи у пациентов с булимией было меньше, чем у здоровых людей [Kojima S., Nakahara T., Nagai N. et al., 2005; Ando T., 2013], что может быть причиной отсутствия чувства насыщения после эпизодов переедания.

Сходные с булимией изменения показателей грелина были обнаружены и при приступообразном переедании [Troisi A., Di Lorenzo G., Lega I. et al., 2005]. У пациентов с данной патологией уровень грелина был изначально снижен и мало изменялся на фоне приема пищи [Geliebter A., Gluck M.E., Hashim S.A., 2005].

### **Грелин в регуляции стрессорного ответа**

Уровни грелина в плазме крови повышаются под влиянием психологического стресса; считается, что грелин играет важную роль в вызванных стрессом изменениях и нарушениях пищевого поведения, способствующих избыточному потреблению пищи [Chuang J.C., Perello M., Sakata I. et al., 2011; Schellekens H., Finger B.C., Dinan T.G. et al., 2012].

Хронический социальный стресс, как поведенческая модель депрессии, способствует повышению уровней грелина, а у мышей, нокаутных по гену грелинового рецептора, стресс вызывает существенный повреждающий эффект, что говорит

о «защитной» функции системы грелина в отношении стрессорных последствий [Lutter M., Sakata I., Osborne-Lawrence S. et al., 2008].

Грелин играет значительную роль в функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси. Его участие в ответе организма на острые и хронические стрессоры может быть одним из важных звеньев патогенеза стресс-индуцированных расстройств настроения. Как известно, в ответ на стрессоры клетки паравентрикулярных ядер (ПВЯ) гипоталамуса выделяют аргинин-вазопрессин и КТРГ, что ведет к дальнейшему выделению АКТГ гипофизом и глюкокортикоидов надпочечниками. В то же время при длительном стрессе избыток глюкокортикоидов ведет к тревоге, депрессии, атрофии гиппокампа с нарушениями памяти и к повышению приема пищи с увеличением массы тела [Staufenbiel S.M., Penninx B.W., Spijker A.T. et al., 2013].

Согласно экспериментальным данным стрессорные воздействия приводят к повышению уровней грелина, его мРНК и количества желудочных грелиновых клеток [Asakawa A., Inui A., Kaga T. et al., 2001; Ochi M., Tominaga K., Tanaka F. et al., 2008], причем эти изменения весьма длительны, сохраняются в течение месяца после воздействия стрессора [Lutter M., Krishnan V., Russo S.J. et al., 2008].

Однако точного понимания роли грелина в стрессорном ответе на сегодня нет. Хотя рецептор грелина и представлен в гипоталамусе, его содержание в клетках ПВЯ весьма незначительно [Mani B.K., Walker A.K., Lopez Soto E.J. et al., 2014]. Это указывает на то, что грелин скорее всего не прямо влияет на функцию ГГН-оси. В одном из исследований указано на высокую частоту рецепторов грелина в передней доле гипофиза и их активацию при стрессе [Spencer S.J., Xu L., Clarke M.A. et al., 2012]. Согласно этому же исследованию грелин может опосредованно активировать нейроны ПВЯ и непосредственно переднюю долю гипофиза, способствуя секреции АКТГ [Schmid S.M., Hallschmid M., Jauch-Chara K. et al., 2008; Spencer S.J., Xu L., Clarke M.A. et al., 2012].

Одним из участков мозга, вероятно, участвующих в передаче сигнала от грелина в ПВЯ, является голубое пятно. Предполагается, что стрессоры активируют выделение норадреналина из его нейронов, стимулируя КТРГ нейроны ПВЯ и запуская ГГНО [Jansen A.S., Schmidt E.D., Voorn P. et al., 2003]. Опытным путем было установлено, что введенный в желудочки мозга грелин связывается с нейронами голубого пятна [Cabral A., Fernandez G., Perello M., 2013]. Согласно одной из гипотез развития депрессии при низком уровне грелина не происходит полноценной активации ГГН-оси в ответ на стрессор, что ведет к быстрому истощению компенсаторных ресурсов организма и формированию депрессивной симптоматики [Spencer S.J., Emmerzaal T.L., Kozicz T. et al., 2015].

### **Грелин и аффективные расстройства**

Имеются данные о связи между полиморфизмом гена грелина и депрессией [Nakashima K., Akiyoshi J., Hatano K. et al., 2008], однако данные остаются конфликтными.

Данные о связи уровней грелина и депрессивной симптоматики у людей ограничены и противоречивы: уровни грелина в плазме крови пациентов с депресси-

ей ниже, чем у здоровых людей [Barim A.O., Aydin S., Colak R. et al., 2009], выше [Gecici O., Kuloglu M., Atmaca M. et al., 2005; Kurt E., Guler O., Serteser M. et al., 2007; Ozsoy S., Besirli A., Abdulrezzak U. et al., 2014] или сравнимы [Kluge M., Schüssler P., Schmid D. et al., 2009; Matsuo K., Nakano M., Nakashima M. et al., 2012; Schanze A., Reulbach U., Scheuchenzuber M. et al., 2008].

В одном из исследований сообщалось о том, что уровни грелина выше при терапевтически резистентной депрессии [Ishitobi Y., Kohno K., Kanehisa M. et al., 2012]. В других исследованиях отмечалось снижение показателей грелина при терапии антидепрессантами [Ozsoy S., Besirli A., Abdulrezzak U. et al., 2014] и при проведении электросудорожной терапии [Kurt E., Guler O., Serteser M. et al., 2007]. Возможно, что для адекватной оценки уровней грелина необходимы не однократные измерения, а функциональное, динамическое наблюдение. Так как уровень грелина зависит от индекса массы тела и приема пищи, различия в полученных данных могут быть обусловлены гетерогенными методиками обследования.

Изучение уровней грелина при нарушениях сна в структуре депрессии показало, что у пациентов с бессонницей уровни гормона были ниже, чем в здоровой контрольной группе [Motivala S.J., Tomiyama A.J., Ziegler M. et al., 2009]. Интересно, что положительное влияние грелина на паттерны сна было обнаружено только при депрессии у мужчин; у женщин подобного эффекта не отмечалось [Kluge M., Schüssler P., Dresler M. et al., 2011]. Повышение уровня грелина в утренние часы после плохого сна соответствует наблюдениям о частой связи депрессии, хронической бессонницы и ожирения [Schmid S.M., Hallschmid M., Jauch-Chara K. et al., 2008].

Грелин обладает антидепрессивным эффектом и вовлечен в механизмы пищевого подкрепления [Chuang J.C., Perello M., Sakata I. et al., 2011]. Подкожные инъекции грелина вызывают у мышей поведенческие корреляты анксиолитического и антидепрессивного эффектов [Lutter M., Sakata I., Osborne-Lawrence S. et al., 2008]. Экспериментальная блокада экспрессии гена грелина в мозге также вызывает анксиолитический и антидепрессивный эффект и снижает массу тела крыс без изменений общей двигательной активности [Kanehisa M., Akiyoshi J., Kitaichi T. et al., 2006].

Антидепрессивный эффект грелина может быть связан с его возможностями гипоталамической регуляции: повышением экспрессии дельта-опиоидного рецептора и белка-переносчика серотонина [Poretti M.B., Rask-Andersen M., Kumar P. et al., 2015] и ингибированием серотониновой нейромедиации [Brunetti L., Di Nisio C., Recinella L., 2010]. Имеются данные о существенной роли грелина в нарушении цикла «сон—бодрствование» при депрессиях [Strasser F., 2012].

Однако некоторые исследования показали наличие у грелина, напротив, протревожного и депрессогенного эффектов [Kanehisa M., Akiyoshi J., Kitaichi T. et al., 2006; Hansson C., Haage D., Taube M. et al., 2011]. Введение грелина крысам в течение 4 недель привело к снижению уровня серотониновой нейромедиации в дорсальном ядре шва и появлению признаков депрессивно-подобного поведения [Hansson C., Haage D., Taube M. et al., 2011]. В другом исследовании попытка заблокировать действие грелина в латеральных мозговых желудочках крыс вела к

антидепрессивному эффекту [Kanehisa M., Akiyoshi J., Kitaichi T. et al., 2006]. Однако отсутствие в данном опыте измерений концентрации грелина после проведенных манипуляций не дает возможности адекватно оценить связь наблюдавшегося эффекта с грелиновой системой.

Есть предположения, что в нестрессовой обстановке низкий уровень грелина способствует формированию легкой тревоги, при стрессовых же ситуациях его возросшие показатели уменьшают избыточную тревожность [Spencer S.J., Xu L., Clarke M.A. et al., 2012]. Также есть предположения, что депрессивное/тревожное поведение у грызунов возникает лишь в первые минуты введения грелина и во многом зависит от наличия доступной пищи в этот момент [Currie P.J., Khelemsky R., Rigsbee E.M. et al., 2012].

Хотя на сегодняшний день точная роль грелина в патогенезе депрессии полностью не ясна, большинство исследований сходятся на том, что его эффект является преимущественно антидепрессивным. Так, сообщается о том, что мыши с повышенным уровнем грелина продемонстрировали значительно меньше сходного с депрессией поведения в тесте с вынужденным плаванием [Lutter M., Sakata I., Osborne-Lawrence S. et al., 2008]. У мышей с дефицитом грелинового рецептора десятидневное голодание, ведущее к хроническому повышению уровня грелина, не способствовало улучшению тревожных и депрессивных проявлений в поведении [Lutter M., Sakata I., Osborne-Lawrence S. et al., 2008].

В то же время у нокаутных мышей с генетическим отсутствием грелина отмечалась большая частота депрессивно-подобного поведения, чем у их обычных сородичей [Walker A.K., Rivera P.D., Wang Q. et al., 2014]. При этом антидепрессивный эффект отмечался у этих мышей при введении им нейропротекторных препаратов, способствующих гиппокамальному нейрогенезу. Усиление нейрогенеза данной области представляет новую стратегию в терапии депрессии. Известно, что грелин повышает гиппокамальный нейрогенез, а мыши без рецептора к грелину имели сниженную клеточную пролиферацию и более высокий уровень апоптоза нейронов в области зубчатой извилины [Moon M., Kim S., Hwang L. et al., 2009]. Стрессовая нагрузка вызывала у этих мышей более выраженное депрессивно-подобное поведение. Возможно, грелин в определенной степени регулирует настроение путем гиппокамального нейрогенеза, и антидепрессивный эффект грелина обусловлен его пронеурогенными свойствами [Walker A.K., Rivera P.D., Wang Q. et al., 2014]. Данное исследование дает возможность не только предположить вероятный механизм антидепрессивного эффекта грелина, но и связать нейродегенеративные процессы с аффективными нарушениями. Введение грелина также способствовало реверсии депрессивного поведения у грызунов с ольфакторной бульбэктомией [Carlini V.P., Machado D.G., Buteler F. et al., 2012].

Установлено, что грелин способен усиливать как норадренергическую [Carlini V.P., Machado D.G., Buteler F. et al., 2012], так и серотонинергическую нейромедиацию [Hansson C., Alvarez-Crespo M., Taube M. et al., 2014], и его антидепрессивная активность отчасти может быть объяснена с позиции моноаминовой теории депрессии [Krishnan V., Nestler E.J., 2008]. Катехоламинергические, прежде всего дофаминовые (ДА) нейроны вентральной покрышки среднего мозга — важ-



нейшего ядра системы «награды» — экспрессируют рецепторы к грелину и регулируют его выделение при приеме пищи [Lockie S., Andrews Z., 2013] в рамках формирования подкрепляющего эффекта мотивации потребления пищи через систему «награды». Показано, что однократные инъекции грелина в область вентральной покрышки способны стимулировать прием пищи [Chuang J.C., Perello M., Sakata I. et al., 2011], что прямо доказывает участие грелина в механизмах подкрепления естественными стимулами — пищей при формировании пищевого поведения.

Известно о важной роли грелина в механизмах системы «награды» и подкрепления как естественными стимулами (в том числе сладкой пищей), так и психоактивными веществами ПАВ (алкоголь), причем генетические варианты гена грелина связаны с повышенным потреблением сахара, при этом антагонисты рецептора грелина снижают это потребление, а сам грелин — повышает [Landgren S., Simms J.A., Thelle D.S. et al., 2011].

Многие исследования отводят грелину ключевую роль в сложном взаимодействии между стрессом, настроением и приемом пищи [Spencer S.J., Emmerzaal T.L., Kozicz T. et al., 2015]. Исследования на генетических моделях с использованием животных, нокаутных по генам рецептора грелина и орексина, показали, что грелин вызывает влечение к пище с использованием механизмов, требующих орексина, и не связанных с необходимостью в пище для регуляции гомеостаза [Perello M., Sakata I., Birnbaum S. et al., 2010], что подтверждает роль грелина как внеметаболического модулятора пищевого поведения.

В современных исследованиях [Schellekens H., Finger B.C., Dinan T.G. et al., 2012] система грелина рассматривается как эффективная мишень для терапевтических стратегий в рамках борьбы с избыточным весом и ожирением, причем не только с целью снижения аппетита, но и специфических влияний на систему награды, которая обеспечивает и пищевое вознаграждение (food reward) [Dickson S.L., Egecioglu E., Landgren S. et al., 2011], и психологический комфорт после приема пищи в состояниях стресса, тревоги и депрессии, как показано в экспериментальных исследованиях [Chuang J.C., Perello M., Sakata I. et al., 2011].

Исследования терапевтической активности грелина при депрессии у людей практически отсутствуют. Имеются данные об улучшении настроения у здоровых индивидов при однократном введении 100  $\mu\text{g}$  грелина [Schmid D.A., Held K., Ising M. et al., 2005]. Четырехкратное введение 50  $\mu\text{g}$  показало выраженный терапевтический эффект у пациентов с депрессивной симптоматикой [Kluge M., Schüssler P., Dresler M. et al., 2011].

Таким образом, на основании приведенных выше данных на сегодня можно говорить о том, что грелин играет значимую роль не только в развитии нарушений пищевого поведения, но также и в формировании тревожных и аффективных расстройств. Несмотря на это, однозначное понимание его действия в развитии данных заболеваний пока отсутствует. Можно предположить, что вариабельность изменений показателей грелина в разных исследованиях депрессии связана с тем, что в них не было учтено существование различных форм данного расстройства. Таким образом, ряд депрессивных состояний может протекать с повышением показателей грелина, а некоторые, напротив, с понижением уровня этого гормона.



Это подтверждает гипотезу о существовании различных биологических форм депрессии, которые требуют дифференцированного подхода к диагностике и лечению. При этом необходимо обратить внимание, что большая часть исследований на животных смогла продемонстрировать достаточно высокий потенциал грелина как нового средства в антидепрессивной терапии. В связи с этим актуальны дальнейшие исследования действия грелина на аффективные нарушения, включая увеличение числа исследований среди пациентов с депрессией.

## **Адипонектин**

### **Общие сведения и физиология**

Адипонектин — пептид из 244 аминокислот, секретируемый адипоцитами и активно участвующий в гомеостазе глюкозы и липидов [Berg A.H., Combs T.P., Scherer P.E., 2002], стимулирует окисление жирных кислот и подавляет печеночный глюконеогенез. Рецепторы к адипонектину наиболее выраженно представлены в белой и бурой жировой тканях, при этом также они обнаруживаются в скелетных мышцах, имеются на сердечных миоцитах и клетках эндотелия [Pineiro R., Iglesias M.J., Gallego R. et al., 2005]. Адипонектин также является одним из главных противовоспалительных адипокинов. Он способен ингибировать выработку молекул адгезии, индуцируемых TNF, активацию макрофагов, их трансформацию, пролиферацию и миграцию через эндотелий [Yokota T., Oritani K., Takahashi I. et al., 2000].

### **Роль адипонектина в формировании депрессии**

Первые эпидемиологические исследования взаимосвязи изменений показателей адипонектина и риска развития депрессии были опубликованы в 2006 году [Leo R., Di Lorenzo G., Tesauro M. et al., 2006]. Авторам удалось не только установить, что при депрессивном расстройстве показатели адипонектина были значительно снижены в сравнении с контрольной группой, но также выявить корреляции между уровнем снижения данного гормона и тяжестью депрессии по шкале Гамильтона. Дальнейшие исследования показали, что снижение показателей адипонектина также обратно коррелирует с тяжестью тревоги [Nagata T., Yamada H., 2006]. При этом в одном из исследований было отмечено, что у пациентов, получавших терапию антидепрессантами в течение двенадцати месяцев, показатели адипонектина были выше, чем у здорового контроля [Narita K., Murata T., Takahashi T. et al., 2006]. Недостатками данного исследования было отсутствие плацебо-контроля и измерение показателей адипокинов только после курса терапии. В другом исследовании не было отмечено изменений показателей адипонектина после шести месяцев терапии амитриптилином или пароксетином [Weber-Hamann B., Kratzsch J., Kopf D. et al., 2006].

В большинстве исследований адипонектин рассматривается как одно из «связующих звеньев» между повышением массы тела и депрессивной симптоматикой, и согласно основной гипотезе психические нарушения связаны в таких случаях с гипoadипонектинемией [Yilmaz Y., 2008]. Несмотря на это, имеется ряд исследований, в которых не удалось выявить изменений показателей адипонектина у паци-

ентов с депрессией [Pan A., Ye X., Fanco O.H. et al., 2008]. Есть предположения, что это может быть связано с эффектами сопутствующей психофармакотерапии и изменениями веса у обследованных больных. Также на сегодня имеются данные, что депрессивная симптоматика при снижении показателей адипонектина далеко не всегда сопровождается изменениями массы тела [Zeugmann S., Quante A., Heuser I. et al., 2010]. По имеющимся данным и повышение массы тела, и депрессия вызывают снижение уровней адипонектина; при этом если они сопутствуют друг другу, то гипoadипонектинемия будет выражена в большей степени. Интересно, что по результатам мета-анализа исследований о взаимосвязи адипонектина и депрессии положительные результаты были выявлены только в исследованиях пациентов европейской популяции [Hu Y., Dong X., Chen J., 2015].

Одним из возможных механизмов редукции адипонектина при депрессии является активация провоспалительных каскадов [Diniz B.S., Teixeira A.L., Talib L.L. et al., 2010]. Так, было установлено, что повышение уровня IL-6 ведет к снижению трансляции и транскрипции генов адипонектина [Fasshauer M., Kralisch S., Klier M. et al., 2003]. Однако необходимо учитывать, что данная взаимосвязь может носить двухсторонний характер. Так, резкие изменения массы тела могут привести к нарушениям синтеза адипонектина, уменьшению его участия в регуляции про-/противовоспалительных каскадов и формировании неконтролируемого воспалительного ответа с вовлечением нервной системы [Bruun J.M., Lihn A.S., Verdich C. et al., 2003]. Известно также, что нарушения в функции ГГН-оси (повышение уровня глюкокортикоидов) у пациентов с депрессией ведет к снижению уровней мРНК адипонектина в жировой ткани [Taylor V.H., MacQueen G.M., 2010].

Снижение уровня адипонектина было отмечено также при ряде других нейropsychиатрических заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, и других когнитивных дефицитах у пожилых пациентов [Une K., Takei Y.A., Tomita N. et al., 2011].

На основании этих данных предложено две гипотезы. Первая заключается в том, что снижение адипонектина является неспецифическим маркером когнитивных нарушений, и уменьшение его концентрации ведет к повышению риска развития и когнитивных расстройств, и депрессивной симптоматики [Une K., Takei Y.A., Tomita N. et al., 2011]. Например, было установлено, что интрацеребровентрикулярное введение адипонектина мышам приводило к антидепрессивно-подобному эффекту [Liu J., Guo M., Zhang D. et al., 2012], а *in vitro* адипонектин способствовал пролиферации гиппокампальных стволовых нервных клеток [Zhang D., Guo M., Zhang W. et al., 2011].

Вторая гипотеза предполагает, что снижение уровня адипонектина при депрессии запускает провоспалительный каскад, ведущий, в свою очередь, к формированию когнитивных расстройств [Forlenza O.V., Diniz B.S., Talib L.L. et al., 2010].

### **Взаимодействие пептидных гормонов при депрессии**

В настоящее время не вызывает сомнения значимая роль пептидных гормонов в поддержании энергетического баланса и регуляции пищевого поведения. При изучении их значения в патофизиологических механизмах формирования депрессии имеется много вопросов. Вместе с тем, вероятно, рассмотрение в отдельности

каждого из этих гормонов не может дать исчерпывающих ответов. Кроме того, нельзя исключить, что роль пептидных гормонов в большей степени имеет значение для формирования отдельных депрессивных симптомокомплексов, а возможно, и специфических подтипов этого заболевания.

Лептин и грелин находятся в сложном регуляторном взаимодействии, которое не исчерпывается простой реципрокной схемой, и справедливо говорить о целостной системе «лептин—грелин», имеющей высокий уровень генетического контроля, что важно для использования показателей этой системы в качестве эндотипов. Поэтому представляется важным рассмотреть варианты и особенности их взаимного влияния на специфические депрессивные проявления.

В доступной литературе представлено ограниченное количество исследований, изучающих связь депрессии и соотношения лептин/грелин. Большинство из этих работ анализируют изменения уровня лептина и грелина в процессе терапии. Анализ результатов имеет определенные ограничения в связи с малыми выборками, а также различным влиянием используемых терапевтических тактик на аппетит и повышение массы тела. В исследовании здоровой выборки (Япония) высокий уровень грелина (но не лептина) в плазме крови связан с риском формирования депрессивных симптомов у женщин, а у мужчин не обнаружено никакой связи [Akter S., Pham N.M., Nanri A. et al., 2014]. Этот факт косвенно может свидетельствовать о роли этих гормонов в формировании именно атипичной депрессии, которая в 3 раза чаще встречается среди женщин, чем среди мужчин [Posternak M.A., Zimmerman M., 2002].

Грелин и лептин действуют противоположно в регуляции энергетического гомеостаза и функционального контроля массы тела. Одновременное наличие рецепторов грелина и лептина в наибольшей степени имеется в клетках гипоталамуса (аркуатное ядро), при этом делеция грелинового рецептора в результате генно-инженерных манипуляций не приводит к изменениям в чувствительности к экзогенному лептину в виде анорексигенного эффекта и снижения массы тела [Perello M., Scott M.M. et al., 2012]. В нейронах гипоталамуса лептин способен снижать экспрессию гена грелинового рецептора посредством влияния на регуляторные элементы в промоторе гена [Komori T., Doi A., Furuta H. et al., 2010]. Генетически модифицированные животные, не имеющие грелина или грелинового рецептора, не обнаруживают изменений в потреблении пищи и массы тела [Bewick G.A., Kent A., Campbell D. et al., 2009]. Эти животные не являются аноректическими карликами и не отличаются от нормальных животных по размеру, росту, потреблению пищи, строению тела, репродуктивности, общему поведению. Как и у нормальных животных, у них голодание снижает уровень лептина и инсулина в плазме, экзогенный грелин стимулирует аппетит, формируется ожирение, вызванное диетой. По всей вероятности, грелин не является прямым регулятором уровней лептина и инсулина и не критичен для жизненно важных функций организма [Sun Y., Ahmed S., Smith R.G., 2003].

Эксперимент с трансгенными животными, имеющими избыток грелина в желудке и мозге, показал, что у них повышен уровень циркулирующего грелина, имеется гиперфагия, избыточный расход энергии, интолерантность к глюкозе,

снижение секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой и сниженная чувствительность к лептину [Bewick G.A., Kent A., Campbell D. et al., 2009].

В эксперименте на культурах клеток показано, что лептинорезистентность может быть следствием ингибирующего эффекта грелина на возбуждение нейронов, вызванное действием лептина, причем первый процесс протекает с использованием цитокиновых механизмов [Heldsinger A., Grabauskas G., Wu X. et al., 2014]. Одновременно диета с высоким содержанием жира приводит к грелин-резистентности у животных — рецепторы клеток аркуатного ядра гипоталамуса не отвечают на грелин и не происходит увеличения потребления пищи, что может быть результатом гиперлептинемии [Briggs D.I., Lockie S.H., Benzler J. et al., 2014]. Тесная взаимосвязь и взаимовлияние пептидных гормонов может способствовать формированию специфических депрессивных проявлений.

Имеется достаточно доказательств активного вовлечения грелина и лептина в работу системы «награды» в рамках DA мезокортиколимбической системы мозга, формирующей эмоциональную мотивацию к витальным функциям и служащей субстратом аддиктивных состояний. Лептин и грелин вовлечены в предвкушение, ожидание и мотивационную структуру потребления пищи через прямое и косвенное влияние на систему подкрепления [Van Zessen R., Van der Plasse G., Adan R.A., 2012].

1. *Повышение аппетита* у пациентов с депрессией (наиболее часто это отмечается при атипичной депрессии) и связанное с этим формирование ожирения и метаболического синдрома представляют собой сложный биологический процесс, в котором важная роль принадлежит и пептидным гормонам.

Однократная внутривенная инъекция грелина приводит к усилению аппетита у 90% здоровых добровольцев, 77% сообщали о ярком пластичном образе своей любимой пищи сразу после инъекции. После инъекции регистрируется немедленное увеличение уровней гормона роста, кортизола и АКТИТ, при этом уровень лептина и глюкозы не изменяется [Schmid D.A., Held K., Ising M., 2005].

Введение лептина и грелина в полости желудочков мозга изменяет физическую активность животных: лептин вызывает увеличение физической активности, а грелин полностью устраняет этот эффект [Tang G.B., Tang X.F., Li K. et al., 2015].

Изучение взаимодействия стресса и поведения, связанного с пищей, с концентрациями нейрого르몬ов на добровольцах, показало, что адипонектин и BDNF сопряжены со стрессом, а грелин (но не лептин) — с уровнем потребления пищи [Kim K.W., Won Y.L., Ko K.S. et al., 2015]. Деацетилированный грелин снижается пропорционально ИМТ, а лептин, напротив, повышается, но эта связь исчезает в состоянии клинического ожирения при больших значениях ИМТ ( $> 40 \text{ кг/м}^2$ ) [Ozkan Y., Timurkan E.S., Aydin S. et al., 2013]. Триглицериды могут ингибировать транспорт грелина и лептина через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и могут способствовать лептинорезистентности [Banks W.A., 2012].

Анализ связи полиморфизма генов лептина и грелина с ожирением и сопутствующими метаболическими нарушениями в основном включает наиболее распространенные генетические варианты: полиморфизм G-2548A гена лептина (LEP), полиморфизмы Q223R, гена лептинового рецептора (LEPR) и полимор-

физм Leu72Met гена грелинового рецептора (GHSR), хотя результаты остаются противоречивыми и нуждаются в репликации [Ghalandari H., Hosseini-Esfahani F., Mirmiran P., 2015].

Избыточное потребление пищи (и при депрессии также) скорее всего объясняется нарушениями в системе пищевого вознаграждения. Грелин (но не лептин) является важнейшим элементом реализации влечения к пище в виде поведенческих проявлений в результате эффекта стимулов, связанных с пищей; эффект опосредован системами гипоталамуса как на уровне групп нейронов, так и на уровне отдельных клеток [Van der Plasse G., Merckstein M., Luijendijk M.C., 2013].

В то же время изучение мышей, нокаутных по генам лептина и грелина, показало, что отсутствие лептина суживает поведенческие проявления предвкушения пищи, а отсутствие грелина практически не изменяет это поведение [Gunapala K.M., Gallardo C.M., Hsu C.T. et al., 2011], что говорит о комплексном и сложном характере их взаимных влияний в процессах регуляции пищевого поведения.

Анорексигенные гормоны лептин и инсулин уменьшают пищевое подкрепление и ингибируют соответствующие системы в ЦНС. Напротив, орексигенный гормон грелин активирует как гомеостатические, так и подкрепляющие системы пищевого поведения. В эксперименте выяснилось, что грелин не влияет на гедонистические свойства пищи («liking»), но существенно увеличивает подкрепляющие свойства в модели самовведения, аналогичной применяемой для изучения аддитивных свойств ПАВ («wanting»), причем эффект снимается антагонистами D1-рецепторов, что является прямым доказательством роли DA-системы [Overduin J., Figlewicz D.P., Bennett-Jay J. et al., 2012]. Блокада дофаминового рецептора второго типа D2, но не первого типа (D1), ослабляет острый гипофагический эффект лептина у голодных мышей. Мыши, нокаутные по гену D2-рецептора, имеют также ослабленный ответ на лептин. В то же время блокада D2-рецептора не влияет на острый гипофагический эффект меланокортина или гиперфагический эффект грелина. Вероятно, через DA-нейромедиацию происходит регуляция гедонистических мотиваций пищевого поведения, а регуляция потребления пищи в целях поддержания гомеостаза идет через систему меланокортина [Billes S.K., Simonds S.E., Cowley M.A., 2012].

2. *Нарушения сна.* Грелин и лептин глубоко вовлечены в синхронизацию внешних и внутренних циркадианных биоритмов в рамках соподчиненности биохронологических процессов, нарушения которых играют существенную роль в этиопатогенезе депрессий. Так, глюкокортикоиды, мелатонин и лептин принимают участие во внутренней синхронизации множественных ритмов разной частоты и модальности, а грелин осуществляет сигнализацию ритмов приема пищи, которая также синхронизирована с инсулином [Challet E., 2015].

Уровни гормона роста, кортизола, лептина и грелина, а также мелатонина имеют высокий уровень корреляции с циклами «сон—бодрствование» и циркадианными ритмами, в том числе световым циклом. Существуют также внутренние ритмы, например, регулирующие метаболизм глюкозы и липидов, обеспечиваемые генетическими системами, экспрессия которых выступает внутренним «пейсмейкером» ритмов («clock»-гены). Нарушения циркадианных ритмов могут

приводить к разбалансировке метаболизма глюкозы и липидов, сбоем ритмов мелатонина и кортизола и потере ритмичности «clock»-генов [Kim T.W., Jeong J.H., Hong S.C., 2015].

Депривация сна, как хорошо известно, дает определенный терапевтический эффект при лечении депрессивных расстройств. В настоящее время представлено достаточное количество экспериментальных работ, нацеленных на изучение влияния депривации сна на уровень лептина и грелина. Ограничения длительности сна приводят к снижению уровней лептина и повышению уровней грелина в плазме крови, проявлениям голода и повышению аппетита, стимулированию системы «награды» мозга, активации экспрессии многих генов, связанных с ожирением и, что очень важно, показано, что уровень наследуемости ИМТ выше у тех, кто привычно спит мало [Copinschi G., Leproult R., Spiegel K., 2014]. Очевидна связь генетического контроля длительности сна и систем регуляции пищевого поведения и энергетического гомеостаза. Более длинный сон, как показано в педиатрических исследованиях (дети 8–11 лет), способствует меньшему потреблению пищи, снижению уровня лептина в плазме по утрам и меньшему весу [Hart C.N., Carskadon M.A., Considine R.V. et al., 2013].

Интересно, что полиморфизм 3111 T/C в гене CLOCK, одном из важнейших генов, контролирующих внутренние ритмы, связан с результатами терапии по снижению веса: носители минорного аллеля С более резистентны к снижению веса, имеют сниженную длительность сна и повышенное содержание грелина в плазме, а также хронобиологические изменения: сдвинутое время завтрака и повышенную активность в вечернее время [Garautet M., Sánchez-Moreno C., Smith C.E. et al., 2011], что характерно для депрессивно-подобных состояний.

3. *Стрессорная реактивность, межличностные конфликты.* Личностная сенситивность, несмотря на скептическое отношение ряда исследователей, рассматривается в качестве одного из диагностических проявлений атипичной депрессии. Экспериментальные исследования показывают увеличение уровня грелина, связанное со стрессорными воздействиями. У здоровых женщин, испытывающих стрессорные воздействия, прежде всего вследствие интерперсональной напряженности, уровень грелина выше, а лептина ниже в плазме, чем у женщин без подобных проблем. Они также потребляют больше высококалорийной жирной и сладкой пищи, причем другие виды стрессоров не имеют подобного эффекта [Jaremka L.M., Belury M.A., Andridge R.R. et al., 2014].

Лептин снижен у женщин с малым весом и повышен у женщин с ожирением, грелин негативно связан с ИМТ, оба гормона влияют на системы регуляции настроения и стрессорной реактивности. Лептин негативно связан с показателями шкал депрессий и тревоги Гамильтона, связь сохраняется после нормирования на вес и долю жира и шкалы восприятия стресса, а влияние грелина не обнаруживается. Однако уровень грелина позитивно связан с уровнем восприятия стресса, но это влияние исчезает после нормирования на вес и долю жира [Lawson E.A., Miller K.K., Blum J.I. et al., 2012].

Лептин ингибирует, а грелин усиливает нейроэндокринный ответ на стрессорные воздействия в виде выброса норадреналина в паравентрикулярном ядре



гипоталамуса [Kawakami A., Okada N., Rokkaku K. et al., 2008]. Экспериментальная модель депрессии с использованием хронического стресса социального поражения вызывала повышение потребления пищи, снимаемое флуоксетином, и значительный пик концентрации ацетилгрелина в плазме непосредственно перед наступлением темноты был сдвинут при действии флуоксетина. При этом изменений уровней лептина и кортикостерона в сыворотке крови не было обнаружено [Kumar J., Chuang J.C., Na E.S. et al., 2013]. Стресс ограничения двигательной активности у мышей снижает уровень грелина в плазме крови, но повышает уровень лептина. Понижение температуры воздуха и инсулин, но не глюкоза, повышают уровень лептина, а инсулин и глюкоза снижают уровень грелина [Nakahara K., Okame R., Katayama T. et al., 2010].

### **Опыт использования уровней лептина и грелина как биомаркеров**

Имеется опыт использования уровней лептина и грелина как биомаркеров, прежде всего в рамках оценки риска вторичного набора веса после терапии по его снижению при ожирении. Исходное отношение лептин/грелин предполагается использовать как биомаркер для прогноза эффективности терапии по снижению веса: высокие показатели этого отношения прогнозируют набор веса после терапии (шестимесячная низкоэнергетическая диета), с разной точностью для женщин и мужчин [Crujeiras A.B., Díaz-Lagares A., Abete I. et al., 2014].

Изучение добровольцев с повышенным весом после восьминедельной программы снижения веса (гипокалорийная диета) выявило, что непосредственно после завершения программы лептин и инсулин в плазме были существенно снижены, грелин не изменился. Среди тех, кто набрал вес снова в размере не менее 10% от потери, лептин был повышен, а грелин снижен. Набор веса к 32-й неделе негативно коррелировал с грелином и позитивно с лептином на исходной точке и к 8-й неделе терапии. Значимые различия получены для мужчин (грелин) и женщин (лептин). Снижение уровня грелина к концу терапии связано с повышенным риском набора веса, а большее снижение лептина к концу терапии способствует удержанию сниженного веса. Предлагается использование системы биомаркеров: высокий лептин и низкий грелин на старте связаны с высоким риском набора потерянного веса [Crujeiras A.B., Goyenechea E., Abete I. et al., 2010]. Лептин и грелин включены в панель валидных биомаркеров для раннего выявления и оценки риска развития метаболического синдрома: увеличение уровня лептина и снижение уровня грелина [Srikanthan K., Feyh A., Visweshwar H. et al., 2016].

У пациентов с ожирением, особенно подростков, имеется выраженная депрессивная симптоматика. Показано, что сниженные уровни лептина в плазме являются наилучшим предиктором снижения депрессивных симптомов в процессе комплексной программы по снижению веса у подростков, независимо от возраста и изменений массы тела, процента жировой ткани и соотношения лептин/адипонектин, причем эффект более выражен у подростков женского пола [De Carvalho-Ferreira J.P., Masquio D.C., da Silveira Campos R.M. et al., 2015].

Использование грелина как биомаркера требует изучения влияния пола. Уровень грелина у девушек (14–16) значительно выше, чем у юношей, причем у деву-

шек с ожирением он оказался ниже, чем у нормальных по весу, а у мальчиков такой связи обнаружено не было. Грелин негативно коррелирует с лептином только у девушек [Soriano-Guillén L., Ortega L., Navarro P. et al., 2015].

К настоящему времени имеются достаточно веские основания полагать, что пептидные гормоны (лептин и грелин) регулируют не только энергетический баланс и пищевое поведение, но и задействованы в формировании ответа на стресс и, возможно, в формировании аффективной патологии. Возможность участия пептидных гормонов в механизмах формирования депрессивных расстройств и обоснованность рассмотрения их уровней как вероятных элементов эндотипа атипичной депрессии способствует более продуктивному изучению связи этого расстройства с определенными соматическими проблемами.

### Литература

- Кибитов А.О. Генетические факторы патогенеза и клиническая генетика приступообразного переедания / А.О. Кибитов, Г.Э. Мазо // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2016. — Т. 116, № 7. — С. 113–119.
- Незнанов Н.Г. Атипичная депрессия: от фенотипа к эндотипу / Н.Г. Незнанов, Г.Э. Мазо, А.О. Кибитов, Л.Н. Горобец // Социальная и клиническая психиатрия. — 2016. — Т. 26, № 3. — С. 5–16.
- Ahima R.S. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting / R.S. Ahima, D. Prabakaran, C. Mantzoros et al. // Nature. — 1996. — Vol. 382(6588). — P. 250–252.
- Ahima R.S. Leptin signaling / R.S. Ahima, S.Y. Osei // Physiol. Behav. — 2004. — Vol. 81 (2). — P. 223–241.
- Akter S. Association of serum leptin and ghrelin with depressive symptoms in a Japanese working population: a cross-sectional study [Электронный ресурс] / S. Akter, N.M. Pham, A. Nanri et al. // BMC Psychiatry. — 2014. — Vol. 14. — Article No. 203. — Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4261564/>.
- Ando T. Possible role of preproghrelin gene polymorphisms in susceptibility to bulimia nervosa / T. Ando, G. Komaki, T. Naruo et al. // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. — 2006. — Vol. 141, Part B. — P. 929–934.
- Ando T. Ghrelin gene variants and eating disorders / T. Ando // Vitam. Horm. — 2013. — Vol. 92. — P. 107–123.
- Arvaniti K. Effects of leptin and corticosterone on the expression of corticotropin-releasing hormone, agouti-related protein, and proopiomelanocortin in the brain of ob/ob mouse / K. Arvaniti, Q. Huang, D. Richard // Neuroendocrinology. — 2001. — Vol. 73 (4). — P. 227–236.
- Asakawa A. A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice / A. Asakawa, A. Inui, T. Kaga et al. // Neuroendocrinology — 2001. — Vol. 74. — P. 143–147.
- Atmaca M. Serum leptin and cholesterol values in suicide attempters / M. Atmaca, M. Kuloglu, E. Tezcan et al. // Neuropsychobiology. — 2002. — Vol. 45(3). — P. 124–127.
- Banks W.A. Role of the blood-brain barrier in the evolution of feeding and cognition / W.A. Banks // Ann. NY Acad. Sci. — 2012. — Vol. 1264. — P. 13–19.
- Barim A.O. Ghrelin, paraoxonase and arylesterase levels in depressive patients before and after citalopram treatment / A.O. Barim, S. Aydin, R. Colak et al. // Clin. Biochem. — 2009. — Vol. 42. — P. 1076–1081.
- Berg A.H. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism / A.H. Berg, T.P. Combs, P.E. Scherer // Trends in Endocrinology and Metabolism. — 2002. — Vol. 13 (2). — P. 84–89.

- Bewick G.A. Mice with hyperghrelinemia are hyperphagic and glucose intolerant and have reduced leptin sensitivity / G.A. Bewick, A. Kent, D. Campbell et al. // *Diabetes*. — 2009. — Vol. 58 (4). — P. 840–846.
- Bilbo S.D. Enduring consequences of maternal obesity for brain inflammation and behavior of offspring / S.D. Bilbo, V. Tsang // *FASEB J.* — 2010. — Vol. 24 (6). — P. 2104–2115.
- Billes S.K. Leptin reduces food intake via a dopamine D2 receptor-dependent mechanism / S.K. Billes, S.E. Simonds, M.A. Cowley // *Mol. Metab.* — 2012. — Vol. 27 (1–2) — P. 86–93.
- Briggs D.I. Evidence that diet-induced hyperleptinemia, but not hypothalamic gliosis, causes ghrelin resistance in NPY/AgRP neurons of male mice / D.I. Briggs, S.H. Lockie, J. Benzler et al. // *Endocrinology*. — 2014. — Vol. 155 (7). — P. 2411–2422.
- Brunetti L. Obestatin inhibits dopamine release in rat hypothalamus / L. Brunetti, C. Di Nisio, L. Recinella // *Eur. J. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 641 (2–3). — P. 142–147.
- Bruun J.M. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans / J.M. Bruun, A.S. Lihn, C. Verdicch et al. // *Am. J. Physiology*. — 2003. — Vol. 285 (3). — P. E527–E533.
- Burghardt P.R. Leptin regulates dopamine responses to sustained stress in humans / P.R. Burghardt, T.M. Love, C.S. Stohler et al. // *J. Neurosci.* — 2012. — Vol. 32 (44). — P. 15 369–15 376.
- Cabral A. Analysis of brain nuclei accessible to ghrelin present in the cerebrospinal fluid / A. Cabral, G. Fernandez, M. Perello // *Neuroscience*. — 2013. — Vol. 253. — P. 406–415.
- Calapai G. Leptin increases serotonin turnover by inhibition of brain nitric oxide synthesis / G. Calapai, F. Corica, A. Corsonello et al. // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 104 (7). — P. 975–982.
- Carlini V.P. Acute ghrelin administration reverses depressive-like behavior induced by bilateral olfactory bulbectomy in mice / V.P. Carlini, D.G. Machado, F. Buteler et al. // *Peptides*. — 2012. — Vol. 35. — P. 160–165.
- Cellini E. Case-control and combined family trios analysis of three polymorphisms in the ghrelin gene in European patients with anorexia and bulimia nervosa / E. Cellini, B. Nacmias, M. Brecelj-Andersluh et al. // *Psychiatr. Genet.* — 2006. — Vol. 16. — P. 51–52.
- Challet E. Keeping circadian time with hormones / E. Challet // *Diabetes Obes. Metab.* — 2015. — Vol. 17, Suppl. 1. — P. 76–83.
- Chirinos D.A. Leptin and its association with somatic depressive symptoms in patients with the metabolic syndrome / D.A. Chirinos, R. Goldberg, M. Gellman et al. // *Ann. Behav. Med.* — 2013. — Vol. 46 (1). — P. 31–39.
- Chuang J.C. Ghrelin mediates stress-induced food-reward behavior in mice / J.C. Chuang, M. Perello, I. Sakata et al. // *J. Clin. Invest.* — 2011. — Vol. 121 (7). — P. 2684–2692.
- Collin M. Decreased 5-HT transporter mRNA in neurons of the dorsal raphe nucleus and behavioral depression in the obese leptin-deficient ob/ob mouse / M. Collin, M.L. Håkansson-Ovesjö, I. Misane et al. // *Brain Res. Mol. Brain Res.* — 2000. — Vol. 81 (1–2). — P. 51–61.
- Considine R.V. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans / R.V. Considine, M.K. Sinha, M.L. Heiman et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334 (5). — P. 292–295.
- Copinschi G. The important role of sleep in metabolism / G. Copinschi, R. Leproult, K. Spiegel // *Front. Horm. Res.* — 2014. — Vol. 42. — P. 59–72.
- Crujeiras A.B. Weight regain after a diet-induced loss is predicted by higher baseline leptin and lower ghrelin plasma levels / A.B. Crujeiras, E. Goyenechea, I. Abete et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95 (11). — P. 5037–5044.
- Crujeiras A.B. Pre-treatment circulating leptin/ghrelin ratio as a non-invasive marker to identify patients likely to regain the lost weight after an energy restriction treatment / A.B. Crujeiras, A. Díaz-Lagares, I. Abete et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 2014. — Vol. 37 (2). — P. 119–126.

- Cummings D.E. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans / D.E. Cummings, J.Q. Purnell, R.S. Frayo // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50. — P. 1714–1719.
- Currie P.J. Ghrelin is an orexigenic peptide and elicits anxiety-like behaviors following administration into discrete regions of the hypothalamus / P.J. Currie, R. Khelemsky, E.M. Rigsbee et al. // *Behav. Brain Res.* — 2012. — Vol. 226. — P. 96–105.
- Dallman M.F. Stress update. Adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to chronic stress / M.F. Dallman // *Trends Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 4 (2). — P. 62–69.
- Davis S.R. Testosterone influences libido and well being in women / S.R. Davis, J. Tran // *Trends in Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 12 (1). — P. 33–37.
- De Carvalho-Ferreira J.P. Is there a role for leptin in the reduction of depression symptoms during weight loss therapy in obese adolescent girls and boys? / J.P. De Carvalho-Ferreira, D.C. Masquio, R.M. da Silveira Campos et al. // *Peptides*. — 2015. — Vol. 65. — P. 20–28.
- De Wit L. Depression and obesity: a meta-analysis of community-based studies / L. De Wit, F. Luppino, A. Van Straten et al. // *Psychiatry Res.* — 2010. — Vol. 178. — P. 230–235.
- Delhanty P.J.D. Should we consider des-acyl ghrelin as a separate hormone and if so, what does it do? / P.J.D. Delhanty, S.J. Neggers, A.J. van der Lely // *Front. Horm. Res.* — 2014. — Vol. 42. — P. 163–174.
- Deng J. Leptin exacerbates collagen-induced arthritis via enhancement of Th17 cell response / J. Deng, Y. Liu, M. Yang et al. // *Arthritis Rheum.* — 2012. — Vol. 64 (11). — P. 3564–3573.
- Dezaki K. Ghrelin function in insulin release and glucose metabolism / K. Dezaki // *Endocr. Dev.* — 2013. — Vol. 25. — P. 135–143.
- Dickson S.L. The role of the central ghrelin system in reward from food and chemical drugs / S.L. Dickson, E. Egecioglu, S. Landgren et al. // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 340 (1). — P. 80–87.
- Diniz B.S. Increased soluble TNF receptor 2 in antidepressant-free patients with late-life depression / B.S. Diniz, A.L. Teixeira, L.L. Talib et al. // *J. Psychiatr. Res.* — 2010. — Vol. 44. — P. 917–920.
- Dowlati Y. A meta-analysis of cytokines in major depression / Y. Dowlati, N. Herrmann, W. Swardfager et al. // *Biol. Psychiatry*. — 2010. — Vol. 67 (5). — P. 446–457.
- Drevets W.C. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression / W.C. Drevets, J.L. Price, M.L. Furey // *Brain Struct. Funct.* — 2008. — Vol. 213. — P. 93–118.
- El-Haschimi K. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity / K. El-Haschimi, D.D. Pierroz, S.M. Hileman et al. // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 105 (12). — P. 1827–1832.
- Elias C.F. Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area / C.F. Elias, C. Aschkenasi, C. Lee et al. // *Neuron*. — 1999. — Vol. 23 (4). — P. 775–786.
- Esel E. Effects of antidepressant treatment and of gender on serum leptin levels in patients with major depression / E. Esel, S. Ozsoy, A. Tutus et al. // *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*. — 2005. — Vol. 29 (4). — P. 565–570.
- Farooqi I.S. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency / I.S. Farooqi, G. Matarese, G. M. Lord et al. // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 110 (8). — P. 1093–1103.
- Fasshauer M. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes / M. Fasshauer, S. Kralisch, M. Klier et al. // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2003. — Vol. 301 (4). — P. 1045–1050.
- Flint J. The Genetics of Major Depression / J. Flint, K.S. Kendler // *Neuron*. — 2014 — Vol. 81 (3). — P. 484–503.
- Forlenza O.V. Clinical and biological predictors of Alzheimer's disease in patients with amnesic mild cognitive impairment / O.V. Forlenza, B.S. Diniz, L.L. Talib et al. // *Revista Brasileira de Psiquiatria*. — 2010. — Vol. 32. — P. 216–222.

- Frank S. Leptin therapy in a congenital leptin-deficient patient leads to acute and long-term changes in homeostatic, reward, and food-related brain areas / S. Frank, M. Heni, A. Moss et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 96 (8). — P. E1283–E1287.
- Fulton S. Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway / S. Fulton, P. Pissios, R.P. Manchon et al. // Neuron. — 2006. — Vol. 51 (6). — P. 811–822.
- Gahete M.D. Ghrelin gene products, receptors, and GOAT enzyme: biological and pathophysiological insight / M.D. Gahete, D. Rincón Fernández, A. Villa-Osaba et al. // J. Endocrinol. — 2014. — Vol. 220. — P. R1–R24.
- Garaulet M. Ghrelin, sleep reduction and evening preference: relationships to CLOCK 3111 T/C SNP and weight loss [Электронный ресурс] / M. Garaulet, C. Sánchez-Moreno, C.E. Smith et al. // PLoS One. — 2011. — Vol. 6 (2). — Article No. e17435. — Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3046145>.
- Garza J.C. Leptin restores adult hippocampal neurogenesis in a chronic unpredictable stress model of depression and reverses glucocorticoid-induced inhibition of GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signaling / J.C. Garza, M. Guo, W. Zhang et al. // Mol. Psychiatry. — 2012. — Vol. 17 (8). — P. 790–808.
- Gecici O. High serum leptin levels in depressive disorders with atypical features / O. Gecici, M. Kuloglu, M. Atmaca et al. // Psychiatry Clin. Neurosci. — 2005. — Vol. 59. — P. 736–738.
- Geliebter A. Plasma ghrelin concentrations are lower in binge-eating disorder / A. Geliebter, M.E. Gluck, S.A. Hashim // J. Nutr. — 2005. — Vol. 135. — P. 1326–1330.
- Ghalandari H. The Association of Polymorphisms in Leptin/Leptin Receptor Genes and Ghrelin / Ghrelin Receptor Genes With Overweight/Obesity and the Related Metabolic Disturbances. A Review / H. Ghalandari, F. Hosseini Esfahani, P. Mirmiran // Int. J. Endocrinol. Metab. — 2015. — Vol. 13 (3). — P. e19073.
- Gill J.M. PTSD is associated with an excess of inflammatory immune activities / J.M. Gill, L. Saligan, S. Woods // Perspect Psychiatr Care. — 2009. — Vol. 45 (4). — P. 262–277.
- Glasow A. Leptin and the adrenal gland / A. Glasow, S.R. Bornstein // Eur. J. Clin. Invest. — 2000. — Vol. 30 (Suppl. 3). — P. 39–45.
- Gnanapavan S. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans / S. Gnanapavan, B. Kola, S.A. Bustin et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 2988–2991.
- Gunapala K.M. Single gene deletions of orexin, leptin, neuropeptide Y, and ghrelin do not appreciably alter food anticipatory activity in mice / K.M. Gunapala, C.M. Gallardo, C.T. Hsu et al. // PLoS One. — 2011. — Vol. 6 (3). — P. 1–12. — Article No. e18377.
- Guo M. Selective deletion of leptin receptors in adult hippocampus induces depression-related behaviours / M. Guo, T.Y. Huang, J.C. Garza et al. // Int. J. Neuropsychopharmacol. — 2013. — Vol. 16 (4). — P. 857–867.
- Han Z. Leptin receptor expression in the basolateral nucleus of amygdala of conditioned taste aversion rats / Z. Han, J.Q. Yan, G.G. Luo et al. // World J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 9 (5). — P. 1034–1037.
- Hansson C. Central administration of ghrelin alters emotional responses in rats: behavioral, electrophysiological and molecular evidence / C. Hansson, D. Haage, M. Taube et al. // Neuroscience. — 2011. — Vol. 180. — P. 201–211.
- Hansson C. Influence of ghrelin on the central serotonergic signaling system in mice / C. Hansson, M. Alvarez-Crespo, M. Taube et al. // Neuropharmacology. — 2014. — Vol. 79. — P. 1–8.
- Hart C.N. Changes in children's sleep duration on food intake, weight, and leptin / C.N. Hart, M.A. Carskadon, R.V. Considine et al. // Pediatrics. — 2013. — Vol. 132 (6). — P. e1473–e1480.
- Hebebrand J. The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications / J. Hebebrand, T.D. Muller, K. Holtkamp et al. // Mol. Psychiatry. — 2007. — Vol. 12 (1). — P. 23–35.

- Heiman M.L. Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress / M.L. Heiman, R.S. Ahima, L.S. Craft et al. // *Endocrinology*. — 1997. — Vol. 138 (9). — P. 3859–3863.
- Heldsinger A. Ghrelin induces leptin resistance by activation of suppressor of cytokine signaling 3 expression in male rats: implications in satiety regulation / A. Heldsinger, G. Grabauskas, X. Wu et al. // *Endocrinology*. — 2014. — Vol. 155 (10). — P. 3956–3969.
- Heshmati M. Anhedonia and the brain reward circuitry in depression / M. Heshmati, S.J. Russo // *Current Behavioral Neuroscience Reports*. — 2015. — Vol. 2 (3). — P. 146–153.
- Hochól A. Effects of leptin on the response of rat pituitary-adrenocortical axis to ether and cold stresses / A. Hochól, K.W. Nowak, A.S. Belloni et al. // *Endocr Res*. — 2000. — Vol. 26 (2). — P. 129–140.
- Hoge E.A. Broad spectrum of cytokine abnormalities in panic disorder and posttraumatic stress disorder / E.A. Hoge, K. Brandstetter, S. Moshier et al. // *Depress. Anxiety*. — 2009. — Vol. 26 (5). — P. 447–455.
- Hommel J.D. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding / J.D. Hommel, R. Trinko, R.M. Sears et al. // *Neuron*. — 2006. — Vol. 51 (6). — P. 801–810.
- Hotta M. Ghrelin increases hunger and food intake inpatients with restricting-type anorexia nervosa: a pilot study / M. Hotta, R. Ohwada, T. Akamizu et al. // *Endocr. J.* — 2009. — Vol. 56. — P. 1119–1128.
- Hu Y. Adiponectin and depression: A meta-analysis / Y. Hu, X. Dong, J. Chen // *Biomedical Reports*. — 2015. — Vol. 3 (1). — P. 38–42.
- Huan J.N. Adipocyte-selective reduction of the leptin receptors induced by antisense RNA leads to increased adiposity, dyslipidemia, and insulin resistance / J.N. Huan, J. Li, Y. Han et al. // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278 (46). — P. 45 638–45 650.
- Ishikawa T. Expression of leptin and leptin receptor in the testis of fertile and infertile patients / T. Ishikawa, H. Fujioka, T. Ishimura et al. // *Andrologia*. — 2007. — Vol. 39 (1). — P. 22–27.
- Ishitobi Y. Serum ghrelin levels and the effects of antidepressants in major depressive disorder and panic disorder / Y. Ishitobi, K. Kohno, M. Kanehisa et al. // *Neuropsychobiology*. — 2012. — Vol. 66. — P. 185–192.
- Iwakura H. Oxytocin and dopamine stimulate ghrelin secretion by the ghrelin-producing cell line, MGN3-1 in vitro / H. Iwakura, H. Ariyasu, H. Hosoda et al. // *Endocrinology*. — 2011. — Vol. 152 (7). — P. 2619–2625.
- Jang M. Leptin rapidly inhibits hypothalamic neuropeptide Y secretion and stimulates corticotropin-releasing hormone secretion in adrenalectomized mice / M. Jang, A. Mistry, A.G. Swick et al. // *J. Nutr.* — 2000. — Vol. 130 (11). — P. 2813–2820.
- Jansen A.S. Substance induced plasticity in noradrenergic innervation of the paraventricular hypothalamic nucleus / A.S., Jansen, E.D. Schmidt, P. Voorn et al. // *Eur. J. Neurosci.* — 2003. — Vol. 17. — P. 298–306.
- Jaremka L.M. Interpersonal stressors predict ghrelin and leptin levels in women / L.M. Jaremka, M.A. Belury, R.R. Andridge et al. // *Psychoneuroendocrinology*. — 2014. — Vol. 48. — P. 178–188.
- Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance / E. Jequier // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2002. — Vol. 967. — P. 379–388.
- Jin L. Leptin and leptin receptor expression in normal and neoplastic human pituitary: evidence of a regulatory role for leptin on pituitary cell proliferation / L. Jin, B.G. Burguera, M.E. Couce et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84 (8). — P. 2903–2911.
- Joëls M. The coming out of the brain mineralocorticoid receptor / M. Joëls, H. Karst, R. DeRijk et al. // *Trends Neurosci.* — 2008. — Vol. 31 (1). — P. 1–7.
- Johnston E. The relation of body mass index to depressive symptoms / E. Johnston, S. Johnston, P. McLeod, M. Johnston // *Canadian J. Public Health*. — 2004. — Vol. 95. — P. 179–183.



- Jow G.M. Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia / G.M. Jow, T.T. Yang, C.L. Chen // J. Affect. Disord. — 2006. — Vol. 90 (1). — P. 21–27.
- Kamegai J. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats / J. Kamegai, H. Tamura, T. Shimizu et al. // Diabetes. — Vol. 50. — P. 2438–2443.
- Kanehisa M. Administration of antisense DNA for ghrelin causes an antidepressant and anxiolytic response in rats / M. Kanehisa, J. Akiyoshi, T. Kitaichi et al. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 2006. — Vol.30 (8). — P. 1403–1407.
- Kauffman R.P. Impact of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram on insulin sensitivity, leptin and basal cortisol secretion in depressed and non-depressed euglycemic women of reproductive age / R.P. Kauffman, V.D. Castracane, D.L. White et al. // Gynecol. Endocrinol. — 2005. — Vol. 21 (3). — P. 129–137.
- Kawakami A. Leptin inhibits and ghrelin augments hypothalamic noradrenaline release after stress / A. Kawakami, N. Okada, K. Rokkaku et al. // Stress. — 2008. — Vol. 11 (5). — P. 363–369.
- Kilpeläinen T.O. Genome-wide meta-analysis uncovers novel loci influencing circulating leptin levels / T.O. Kilpeläinen, J.F. Carli, A.A. Skowronski et al. // Nat. Commun. — 2016. — Vol. 7. — P. 10 494. doi: 10.1038/ncomms10494.
- Kim K.W. Job Stress and Neuropeptide Response Contributing to Food Intake Regulation / K.W. Kim, Y.L. Won, K.S. Ko et al. // Toxicol. Res. — 2015. — Vol. 31 (4). — P. 415–420.
- Kim T.W. The impact of sleep and circadian disturbance on hormones and metabolism [Электронный ресурс] / T.W. Kim, J.H. Jeong, S.C. Hong // Int. J. Endocrinol. — 2015. — Article ID 591729. — <http://dx.doi.org/10.1155/2015/591729>.
- Kindler J. No association of the neuropeptide Y (Leu7Pro) and ghrelin gene(Arg51Gln, Leu72Met, Gln-90Leu) single nucleotide polymorphisms with eating disorders / J. Kindler, U. Bailer, M. de Zwaan et al. // Nord. J. Psychiatry. — 2011. — Vol. 65. — P. 203–207.
- Kluge M. Ghrelin administered in the early morning increases secretion of cortisol and growth hormone without affecting sleep / M. Kluge, P. Schussler, V. Zuber et al. // Psychoneuroendocrin. — 2007. — Vol. 32 (3). — P. 287–292.
- Kluge M. Ghrelin plasma levels are not altered in major depression / M. Kluge, P. Schüssler, D. Schmid et al. // Neuropsychobiology. — 2009. — Vol. 59. — P. 199–204.
- Kluge M. Effects of ghrelin on psychopathology, sleep and secretion of cortisol and growth hormone inpatients with major depression / M. Kluge, P. Schüssler, M. Dresler et al. // J. Psychiatr. Res. — 2011. — Vol. 45. — P. 421–426.
- Kluge M. Ghrelin suppresses nocturnal secretion of luteinizing hormone (LH) and thyroid stimulating hormone (TSH) in patients with major depression / M. Kluge, D. Schmidt, M. Uhr et al. // J. Psychiatr. Res. — 2013. — Vol. 47. — P. 1236–1239.
- Kojima M. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach / M. Kojima, H. Hosoda, Y. Date et al. // Nature. — 1999. — Vol. 402. — P. 656–660.
- Kojima S. Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa / S. Kojima, T. Nakahara, N. Nagai et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2005. — Vol. 62. — P. 74–78.
- Komori T. Regulation of ghrelin signaling by a leptin-induced gene, negative regulatory element-binding protein, in the hypothalamic neurons / T. Komori, A. Doi, H. Furuta et al. // J. Biol. Chem. — 2010. — Vol. 285 (48). — P. 37 884–37 894.
- Korner J. Leptin regulation of AgRP and Npy mRNA in the rat hypothalamus / J. Korner, E. Savontaus, S.C. Chua, Jr. et al. // J Neuroendocrinol. — 2001. — Vol. 13 (11). — P. 959–966.
- Körschenhausen D.A. Fibrin degradation products in post mortem brain tissue of schizophrenics: a possible marker for underlying inflammatory processes / D.A. Körschenhausen, H.J. Hampel, M. Ackenheil et al. // Schizophr. Res. — 1996. — Vol. 19. — P. 103–109.

- Kumar J. Differential effects of chronic social stress and fluoxetine on meal patterns in mice / J. Kumar, J.C. Chuang, E. S. Na et al. // *Appetite*. — 2013. — Vol. 64. — P. 81–88.
- Kraus T. Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia / T. Kraus, M. Haack, A. Schuld et al. // *Neuroendocrinology*. — 2001. — Vol. 73 (4). — P. 243–247.
- Krishnan V. The molecular neurobiology of depression / V. Krishnan, E.J. Nestler // *Nature*. — 2008. — Vol. 455. — P. 894–902.
- Kurt E. The effects of electroconvulsive therapy on ghrelin, leptin and cholesterol levels in patients with mood disorders / E. Kurt, O. Guler, M. Serteser et al. // *Neurosci. Lett.* — 2007. — Vol. 426. — P. 49–53.
- Kwon H. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance [Электронный ресурс] / H. Kwon, J.E. Pessin // *Front Endocrinol (Lausanne)*. — 2013. — Vol. 12 (4). — P. 71. — Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3679475>
- Landgren S. The ghrelin signaling system is involved in the consumption of sweets / S. Landgren, J.A. Simms, D.S. Thelle et al. // *PLoS One*. — 2011. — Vol. 6 (3). — Article No : e18170.
- Lappas M. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies / M. Lappas, K. Yee, M. Permezel, G.E. Rice // *J. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 186 (3). — P. 457–465.
- Lawson E.A. Leptin levels are associated with decreased depressive symptoms in women across the weight spectrum, independent of body fat / E.A. Lawson, K.K. Miller, J.I. Blum et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2012. — Vol. 76 (4). — P. 520–525.
- Leo R. Decreased plasma adiponectin concentration in major depression / R. Leo, G.Di Lorenzo, M. Tesauro et al. // *Neuroscience Letters*. — 2006. — Vol. 407 (3). — P. 211–213.
- Leshan R.L. Leptin action through hypothalamic nitric oxide synthase-1-expressing neurons controls energy balance / R.L. Leshan, M. Greenwald Yarnell, C.M. Patterson et al. // *Nat. Med.* — 2012. — Vol. 18 (5). — P. 820–823.
- Lewinsohn P.M. Adolescent psychopathology: IV. Specificity of psychosocial risk factors for depression and substance abuse in older adolescents / P.M. Lewinsohn, I.H. Gotlib, J.R. Seeley // *J. Am. Acad. Child & Adolescent Psychiatry*. — 1995. — Vol. 34 (9). — P. 1221–1229.
- Licinio J. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function / J. Licinio, C. Mantzoros, A.B. Negrão et al. // *Nat. Med.* — 1997. — Vol. 3 (5). — P. 575–579.
- Liu J. Adiponectin is critical in determining susceptibility to depressive behaviors and has antidepressant like activity / J. Liu, M. Guo, D. Zhang et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 2012. — Vol. 109. — P. 12248–12253.
- Lockie S. The hormonal signature of energy deficit: Increasing the value of food reward / S. Lockie, Z. Andrews // *Mol. Metab.* — 2013. — Vol. 2. — P. 329–336.
- Lord G.M. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression / G.M. Lord, G. Matarese, J.K. Howard et al. // *Nature*. — 1998. — Vol. 394 (6696). — P. 897–901.
- Lu X.Y. Leptin: a potential novel antidepressant / X.Y. Lu, C.S. Kim, A. Frazer et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 2006. — Vol. 103 (5). — P. 1593–1598.
- Lutter M. Orexin signaling mediates the antidepressant-like effect of calorie restriction / M. Lutter, V. Krishnan, S.J. Russo et al. // *J. Neurosci.* — 2008. — Vol. 28. — P. 3071–3075.
- Lutter M. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress / M. Lutter, I. Sakata, S. Osborne-Lawrence et al. // *Nat. Neurosci.* — 2008. — Vol. 11 (7). — P. 752–753.
- Malik S. Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior / S. Malik, F. McGlone, D. Bedrossian et al. // *Cell Metab.* — 2008. — Vol. 7. — P. 400–409.

- Mani B.K.* Neuroanatomical characterization of a growth hormone secretagogue receptor-green fluorescent protein reporter mouse / B.K. Mani, A.K. Walker, E.Lopez Soto et al. // *J. Comp. Neurol.* — 2014. — Vol. 522. — P. 3644–3666.
- Martin-Soelch C.* Is depression associated with dysfunction of the central reward system? / C. Martin-Soelch // *Biochem. Soc. Transactions.* — 2009. — Vol. 37. — P. 313–317
- Matochik J.A.* Effect of leptin replacement on brain structure in genetically leptin-deficient adults / J.A. Matochik, E.D. London, B.O. Yildiz et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2005. — Vol. 90 (5). — P. 2851–2854.
- Matsuo K.* Neural correlates of plasma acylated ghrelin level in individuals with major depressive disorder / K. Matsuo, M. Nakano, M. Nakashima et al. // *Brain Res.* — 2012. — Vol. 1473. — P. 185–192.
- McFarlane M.R.* Induced ablation of ghrelin cells in adult mice does not decrease food intake, body weight, or response to high-fat diet / M.R. McFarlane, M.S. Brown, J.L. Goldstein et al. // *Cell Metab.* — 2014. — Vol. 20. — P. 54–60.
- Meier U.* Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin / U. Meier, A.M. Gressner // *Clin. Chem.* — 2004. — Vol. 50 (9). — P. 1511–1525.
- Meister B.* Control of food intake via leptin receptors in the hypothalamus / B. Meister // *Vitam Horm.* — 2000. — Vol. 59. — P. 265–304.
- Milaneschi Y.* Health, Aging, and Body Composition Study. Leptin, abdominal obesity, and onset of depression in older men and women / Y. Milaneschi, E.M. Simonsick, N. Vogelzangs et al. // *J. Clin. Psychiatry.* — 2012. — Vol. 73 (9). — P. 1205–1211.
- Miljic D.* Ghrelin has partial or no effect on appetite, growth hormone, prolactin and cortisol release in patients with anorexia nervosa / D. Miljic, S. Pekic, M. Djurovic et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 1491–1495.
- Monteleone P.* No association of the Arg51Gln and Leu72Met polymorphisms of the ghrelin gene with anorexia nervosa or bulimia nervosa / P. Monteleone, A. Tortorella, E. Castaldo // *Neurosci. Lett.* — 2006. — Vol. 398. — P. 325–327.
- Monteleone P.* Plasma obestatin, ghrelin, and ghrelin/obestatinratio are increased in underweight patients with anorexia nervosa but not in symptomatic patients with bulimia nervosa / P. Monteleone, C. Serritella, V. Martiadis et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93. — P. 4418–4421.
- Monteleone P.* Dysfunctions of leptin, ghrelin, BDNF and endocannabinoids in eating disorders: beyond the homeostatic control of food intake / P. Monteleone, M. Maj // *Psychoneuroendocrinology.* — 2013. — Vol. 38. — P. 312–330.
- Moon M.* Ghrelin regulates hippocampal neurogenesis in adult mice / M. Moon, S. Kim, L. Hwang et al. // *Endocr. J.* — 2009. — Vol. 56. — P. 525–531.
- Morash B.* Leptin gene expression in the brain and pituitary gland / B. Morash, A. Li, P.R. Murphy et al. // *Endocrinology.* — 1999. — Vol. 140 (12). — P. 5995–5998.
- Morris A.A.* The association between depression and leptin is mediated by adiposity / A.A. Morris, Y. Ahmed, N. Stoyanova et al. // *Psychosom Med.* — 2012. — Vol. 74 (5). — P. 483–488.
- Morton G.J.* Leptin regulates insulin sensitivity via phosphatidylinositol-3-OH kinase signaling in mediobasal hypothalamic neurons / G.J. Morton, R.W. Gelling, K.D. Niswender et al. // *Cell Metab.* — 2005. — Vol. 2 (6). — P. 411–420.
- Motivala S.J.* Nocturnal levels of ghrelin and leptin and sleep in chronic insomnia / S.J. Motivala, A.J. Tomiyama, M. Ziegler et al. // *Psychoneuroendocrinology.* — 2009. — Vol. 34. — P. 540–545.
- Mozid A.M.* Ghrelin is released from rat hypothalamic explants and stimulates corticotrophin-releasing hormone and arginine-vasopressin / A.M. Mozid, G. Tringali, M.L. Forsling et al. // *Horm. Metab. Res.* — 2003. — Vol. 35 (8). — P. 455–459.

- Münzberg H. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance / H. Münzberg, M.G. Myers, Jr. // *Nat. Neurosci.* — 2005. — Vol. 8 (5). — P. 566–570.
- Myers M.G. Mechanisms of leptin action and leptin resistance / M.G. Myers, M.A. Cowley, H. Münzberg // *Annu. Rev. Physiol.* — 2008. — Vol. 70. — P. 537–556.
- Nagata T. Psycho-neuro-immunological aspects of eating disorders / T. Nagata, H. Yamada // *Int. Congress Series.* — 2006. — Vol. 1287. — P. 279–284.
- Nakahara K. Nutritional and environmental factors affecting plasma ghrelin and leptin levels in rats / K. Nakahara, R. Okame, T. Katayama et al. // *J. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 207 (1). — P. 95–103.
- Nakashima K. Ghrelin gene polymorphism is associated with depression, but not panic disorder / K. Nakashima, J. Akiyoshi, K. Hatano et al. // *Psychiatr. Genet.* — 2008. — Vol. 18 (5). — P. 257. doi: 10.1097/YPG.0b013e328306c979
- Nakazato M. A role for ghrelin in the central regulation of feeding / M. Nakazato, N. Murakami, Y. Date et al. // *Nature.* — 2001. — Vol. 409. — P. 194–198.
- Narita K. Plasma levels of adiponectin and tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with remitted major depression receiving long-term maintenance antidepressant therapy / K. Narita, T. Murata, T. Takahashi et al. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psych.* — 2006. — Vol. 30. — P. 1159–1162.
- Neary N.M. Appetite regulation: From the gut to the hypothalamus / N.M. Neary, A.P. Goldstone, S.R. Bloom // *Clin. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 60 (2). — P. 153–160
- Newcomer J.W. Dose-dependent cortisol-induced increases in plasma leptin concentration in healthy humans / J.W. Newcomer, G. Selke, A.K. Melson et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1998. — Vol. 55. — P. 995–1000.
- Ochi M. Effect of chronic stress on gastric emptying and plasma ghrelin levels in rats / M. Ochi, K. Tomimaga, F. Tanaka et al. // *Life Sci.* — 2008. — Vol. 82. — P. 862–868.
- O'Malley D. Leptin promotes rapid dynamic changes in hippocampal dendritic morphology / D. O'Malley, N. MacDonald, S. Mizielinska et al. // *Mol Cell Neurosci.* — 2007. — Vol. 35 (4). — P. 559–572.
- Oomura Y. Leptin facilitates learning and memory performance and enhances hippocampal CA1 long-term potentiation and CaMK II phosphorylation in rats / Y. Oomura, N. Hori, T. Shiraishi et al. // *Peptides.* — 2006. — Vol. 27. — P. 2738–2749.
- Otto B. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa / B. Otto, U. Cuntz, E. Fruehauf et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 145. — P. 669–673.
- Overduin J. Ghrelin increases the motivation to eat, but does not alter food palatability / J. Overduin, D.P. Figlewicz, J. Bennett-Jay et al. // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2012. — Vol. 303 (3). — P. R259–R269.
- Ozkan Y. Acylated and desacylated ghrelin, preptin, leptin, and nesfatin-1 Peptide changes related to the body mass index [Электронный ресурс] / Y. Ozkan, E.S. Timurkan, S. Aydin et al. // *Int. J. Endocrinol.* — 2013. — Article ID 236085. — Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/236085>.
- Ozsoy S. Serum ghrelin and leptin levels in patients with depression and the effects of treatment / S. Ozsoy, A. Besirli, U. Abdulrezzak et al. // *Psychiatry Investig.* — 2014. — Vol. 11 (2). — P. 167–172.
- Pan A. The association of depressive symptoms with inflammatory factors and adipokines in middle-aged and older Chinese / A. Pan, X. Ye, O.H. Fanco et al. // *PLoS ONE.* — 2008. — Vol. 3 (1). — Article e1392.
- Pardo C.A. Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism / C.A. Pardo, D.L. Vargas, A.W. Zimmerman // *Int. Rev. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 17 (6). — P. 485–495.
- Pasco J.A. Leptin in depressed women: cross-sectional and longitudinal data from an epidemiologic study / J.A. Pasco, F.N. Jacka, L.J. Williams et al. // *J. Affect. Disord.* — 2008. — Vol. 107 (1–3). — P. 221–225.
- Perello M. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner / M. Perello, I. Sakata, S. Birnbaum et al. // *Biol. Psychiatry.* — 2010. — Vol. 67 (9). — P. 880–886.

- Perello M.* Functional implications of limited leptin receptor and ghrelin receptor coexpression in the brain / M. Perello, M.M. Scott et al. // *J. Comp. Neurol.* — 2012. — Vol. 520 (2). — P. 281–294.
- Pineiro R.* Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes / R. Pineiro, M.J. Iglesias, R. Gallego et al. // *FEBS Letters* — 2005. — Vol. 579, No. 23. — P. 5163–5169.
- Pinheiro A.P.* Association study of 182 candidate genes in anorexia nervosa / A.P. Pinheiro, C.M. Bulik, L.M. Thornton et al. // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* — 2010. — Vol. 153, part B. — P. 1070–1080.
- Poretti M.B.* Ghrelin effects expression of several genes associated with depression-like behavior / M.B. Poretti, M. Rask-Andersen, P. Kumar et al. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. — 2015. — Vol. 56. — P. 227–234.
- Posternak M.A.* Partial validation of the atypical features subtype of major depressive disorder / M.A. Posternak, M. Zimmermann // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2002. — Vol. 59. — P. 70–76.
- Radloff L.S.* The use of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale in adolescents and young adults. Special issue: The emergence of depressive symptoms during adolescence / L.S. Radloff // *J. Youth and Adolescence*. — 1991. — Vol. 20. — P. 149–166.
- Roberts R.* Prospective association between obesity and depression: Evidence from the Alameda County Study / R. Roberts, S. Deleger, W. Strawbridge, G. Kaplan // *Int. J. Obesity*. — 2003. — Vol. 27. — P. 514–521.
- Rosenbaum M.* Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin / M. Rosenbaum, M. Nicolson, J. Hirsch et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 3424–3437.
- Roubos E.W.* Leptin and the hypothalamo-pituitary-adrenal stress axis / E.W. Roubos, M. Dahmen, T. Kozicz et al. // *Gen. Comp. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 177 (1). — P. 28–36.
- Proulx C.D.* Reward processing by the lateral habenula in normal and depressive behaviors / C.D. Proulx, O. Hikosaka, R. Malinow // *Nat. Neurosci.* — 2014. — Vol. 17. — P. 1146–1152.
- Schanze A.* Ghrelin and eating disturbances in psychiatric disorders / A. Schanze, U. Reulbach, M. Scheuchenzuber et al. // *Neuropsychobiology*. — 2008. — Vol. 57. — P. 126–130.
- Schellekens H.* Ghrelin signaling and obesity: at the interface of stress, mood and food reward / H. Schellekens, B.C. Finger, T.G. Dinan et al. // *Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 135 (3). — P. 316–326.
- Schmid D.A.* Ghrelin stimulates appetite, imagination of food, GH, ACTH and cortisol, but does not affect leptin in normal controls / D.A. Schmid, K. Held, M. Ising et al. // *Neuropsychopharmacology*. — 2005. — Vol. 30. — P. 1187–1192.
- Schmid S.M.* A single night of sleep deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men / S.M. Schmid, M. Hallschmid, K. Jauch-Chara et al. // *J. Sleep Res.* — 2008. — Vol. 17. — P. 331–334.
- Schüssler P.* Ghrelin levels increase after pictures showing food / P. Schüssler, M. Kluge, A. Yassouridis et al. // *Obesity (Silver Spring)*. — 2012. — Vol. 20. — P. 1212–1217.
- Schwartz M.W.* Leptin increases hypothalamic proopiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus / M.W. Schwartz, R.J. Seeley, S.C. Woods et al. // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 46 (12). — P. 2119–2123.
- Sedláčková D.* Changes of plasma obestatin, ghrelin and NPY in anorexia and bulimia nervosa patients before and after a high-carbohydrate breakfast / D. Sedláčková, J. Kopecková, H. Papezová et al. // *Physiol. Res.* — 2011. — Vol. 60. — P. 165–173.
- Shanley L.J.* Leptin enhances NMDA receptor function and modulates hippocampal synaptic plasticity / L.J. Shanley, A.J. Irving, J. Harvey // *J. Neurosci.* — 2001. — Vol. 21. — Article RC186.
- Sharma D.* Adiponectin antagonizes the oncogenic actions of leptin in hepatocellular carcinogenesis / D. Sharma, J. Wang, P.P. Fu et al. // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 52 (5). — P. 1713–1722.



- Simon G.E. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population / G.E. Simon, M. Von Korff, K. Saunders et al. // Arch. Gen. Psychiatry. — 2006. — Vol. 63 (7). — P. 824–830.
- Spencer S.J. Ghrelin regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and restricts anxiety after acute stress / S.J. Spencer, L. Xu, M.A. Clarke et al. // Biol. Psychiatry. — 2012. — Vol. 72. — P. 457–465.
- Spencer S.J. Ghrelin's Role in the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Stress Response: Implications for Mood Disorders / S.J. Spencer, T.L. Emmerzaal, T. Kozicz et al. // Biol. Psychiatry. — 2015. — Vol. 78 (1). — P. 19–27.
- Soriano-Guillén L. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation / L. Soriano-Guillén, V. Barrios, A. Campos-Barros et al. // J. Pediatr. — 2004. — Vol. 144. — P. 36–42.
- Soriano-Guillén L. Sex-related differences in the association of ghrelin levels with obesity in adolescents / L. Soriano Guillén, L. Ortega, P. Navarro et al. // Clin. Chem. Lab. Med. — 2015. — Vol. 54 (8). — P. 1371–1376.
- Srikanthan K. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population / K. Srikanthan, A. Feyh, H. Visweshwar et al. // Int. J. Med. Sci. — 2016. — Vol. 13 (1). — P. 25–38.
- Staufenbiel S.M. Hair cortisol, stress exposure, and mental health in humans: A systematic review / S.M. Staufenbiel, B.W. Penninx, A.T. Spijker et al. // Psychoneuroendocrinology. — 2013. — Vol. 38. — P. 1220–1235.
- Stein D.J. Depression, anhedonia, and psychomotor symptoms: the role of dopaminergic neurocircuitry / D.J. Stein // CNS Spectrums. — 2008. — Vol. 13 (7). — P. 561–565.
- Strasser F. Clinical application of ghrelin / F. Strasser // Curr. Pharm. Des. — 2012. — Vol. 18 (31). — P. 4800–4812.
- Sun Y. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite / Y. Sun, S. Ahmed, R.G. Smith // Mol. Cell. Biol. — 2003. — Vol. 23 (22). — P. 7973–7981.
- Takaya K. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans / K. Takaya, H. Ariyasu, N. Kanamoto et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 4908–4911.
- Tanaka M. Fasting plasma ghrelin levels in subtypes of anorexia nervosa / M. Tanaka, T. Naruo, D. Yasuhara et al. // Psychoneuroendocrinology. — 2003. — Vol. 28. — P. 829–835.
- Tanaka M. Effect of nutritional rehabilitation on circulating ghrelin and growth hormone levels in patients with anorexia nervosa / M. Tanaka, T. Nakahara, S. Kojima et al. // Regul. Pept. — 2004. — Vol. 122. — P. 163–168.
- Tang G.B. Intracerebroventricular administration of leptin increase physical activity but has no effect on thermogenesis in cold-acclimated rats / G.B. Tang, X.F. Tang, K. Li et al. // Sci. Rep. — 2015. — Vol. 5. — Article 11189. — doi: 10.1038/srep11189.
- Taylor V.H. The role of adipokines in understanding the associations between obesity and depression / V.H. Taylor, G.M. MacQueen // J. Obesity. — 2010. — Article ID 748048. — doi: 10.1155/2010/748048.
- Tolle V. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women / V. Tolle, M. Kadem, M.T. Bluet-Pajot et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 109–116.
- Troisi A. Plasma ghrelin in anorexia, bulimia and binge-eating disorder: relations with eating patterns and circulating concentrations of cortisol and thyroid hormones / A. Troisi, G. Di Lorenzo, I. Lega et al. // Neuroendocrinology. — 2005. — Vol. 81. — P. 259–266.
- Uehara Y. Hypothalamic corticotropin-releasing hormone is a mediator of the anorexigenic effect of leptin / Y. Uehara, H. Shimizu, K. Ohtani et al. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47 (6). — P. 890–893.
- Une K. Adiponectin in plasma and cerebrospinal fluid in MCI and Alzheimer's disease / K. Une, Y.A. Takei, N. Tomita et al. // Eur. J. Neurology. — 2011. — Vol. 18. — P. 1006–1009.



- Valleau J.C. The impact of leptin on perinatal development and psychopathology / J.C. Valleau, E.L. Sullivan // *J. Chem. Neuroanat.* — 2014. — Vol. 61–62. — P. 221–232.
- Van der Plasse G. Food cues and ghrelin recruit the same neuronal circuitry / G. Van der Plasse, M. Merkesteyn, M.C. Luijendijk // *Int. J. Obes. (Lond.)*. — 2013. — Vol. 37 (7). — P. 1012–1019.
- Van Zessen R. Contribution of the mesolimbic dopamine system in mediating the effects of leptin and ghrelin on feeding / R. Van Zessen, G. Van der Plasse, R.A. Adan // *Proc. Nutr. Soc.* — 2012. — Vol. 71 (4). — P. 435–445.
- Visser M. Elevated C reactive protein levels in overweight and obese adults / M. Visser, L.M. Bouter, G.M. McQuillan et al. // *JAMA*. — 1999. — Vol. 282. — P. 2131–2135.
- Walker A.K. The P7C3 class of neuroprotective compounds exerts antidepressant efficacy in mice by increasing hippocampal neurogenesis / A.K. Walker, P.D. Rivera, Q. Wang et al. // *Mol. Psychiatry*. — 2015 (epub. 2014). — Vol. 20 (4). — P. 500–508.
- Wang Y. Hypersomnolence and reduced activity in pan-leptin receptor knockout mice / Y. Wang, J. He, A.J. Kastin et al. // *J. Mol. Neurosci.* — 2013. — Vol. 51 (3). — P. 1038–1045.
- Weber-Hamann B. Activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system and oral glucose tolerance in depressed patients / B. Weber-Hamann, D. Kopf, F. Lederbogen et al. // *Neuroendocrinology*. — 2005. — Vol. 81. — P. 200–204.
- Weber-Hamann B. Resistin and adiponectin in major depression: the association with free cortisol and effects of antidepressant treatment / B. Weber-Hamann, J. Kratzsch, D. Kopf et al. // *J. Psychiatr. Res.* — 2007 (epub 2006). — Vol. 41(3–4). — P. 344–350.
- Weissman M.M. Sex differences and the epidemiology of depression / M.M. Weissman, G.L. Klerman // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1977. — Vol. 34 (1). — P. 98–111.
- Wells J.E. Psychiatric epidemiology study, part I: Methodology and lifetime prevalence for specific psychiatric disorders / J.E. Wells, J.A. Bushnell, A.R. Hornblow et al. // *Aust. New Zealand J. Psychiatry*. — 1989. — Vol. 23. — P. 315–326.
- Whitton A.E. Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia / A.E. Whitton, M.T. Treadway, D.A. Pizzagalli // *Current Opinion in Psychiatry*. — 2015. — Vol. 28 (1). — P. 7–12.
- Wiesner G. Leptin is released from the human brain: influence of adiposity and gender / G. Wiesner, M. Vaz, G. Collier et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84 (7). — P. 2270–2274.
- Wilson M.E. Chronic subcutaneous leptin infusion diminishes the responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in female rhesus monkeys / M.E. Wilson, J. Fisher, J. Brown // *Physiol. Behav.* — 2005. — Vol. 84 (3). — P. 449–458.
- Wren A.M. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion / A.M. Wren, C.J. Small, H.L. Ward et al. // *Endocrinology*. — 2000. — Vol. 141. — P. 4325–4328.
- Yadav V.K. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure / V.K. Yadav, F. Oury, N. Suda et al. // *Cell*. — 2009. — Vol. 138 (5). — P. 976–989.
- Yamada N. Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity / N. Yamada, G. Katsuura, Y. Ochi et al. // *Endocrinology*. — 2011. — Vol. 152 (7). — P. 2634–2643.
- Yamada N. An approach toward CNS dysfunction associated with metabolic syndrome; implication of leptin, which is a key molecule of obesity, in depression associated with obesity / N. Yamada, G. Katsuura, Y. Ochi et al. // *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. — 2012. — Vol. 32 (5–6). — P. 245–250.
- Yilmaz Y. Psychopathology in the context of obesity: the adiponectin hypothesis / Y. Yilmaz // *Medical Hypotheses*. — 2008. — Vol. 70 (4). — P. 902–903.
- Yokota T. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages / T. Yokota, K. Oritani I. Takahashi et al. // *Blood*. — 2000. — Vol. 96. — P. 1723–1732.

- Zamorano P.L.* Expression and localization of the leptin receptor in endocrine and neuroendocrine tissues of the rat / P.L. Zamorano, V.B. Mahesh, L.M. De Sevilla et al. // *Neuroendocrinology*. — 1997. — Vol. 65 (3). — P. 223–228.
- Zarkesh-Esfahani H.* High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes / H. Zarkesh Esfahani, G. Pockley, R.A. Metcalfe et al. // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 167 (8). — P. 4593–4599.
- Zarouna S.* Mood disorders: A potential link between ghrelin and leptin on human body? / S. Zarouna, G. Wozniak, A.I. Papachristou // *World J. Experiment. Med.* — 2015. — Vol. 5 (2). — P. 103–109.
- Zeugmann S.* Inflammatory biomarkers in 70 depressed inpatients with and without the metabolic syndrome / S. Zeugmann, A. Quante, I. Heuser et al. // *J. Clin. Psychiatry*. — 2010. — Vol. 71 (8). — P. 1007–1016.
- Zhang J.V.* Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake / J.V. Zhang, P.G. Ren, O. Avsian Kretchmer et al. // *Science*. — 2005. — Vol. 310. — P. 996–999.
- Zhang D.* Adiponectin stimulates proliferation of adult hippocampal neural stem/progenitor cells through activation of p38 mitogen activated protein kinase (p38MAPK)/glycogen synthase kinase  $\beta$  (GSK  $\beta$ )/ $\beta$  catenin signaling cascade / D. Zhang, M. Guo, W. Zhang et al. // *J. Biol. Chem.* — 2011. — Vol. 286. — P. 44 913–44 920.
- Zupancic M.L.* Leptin as a neuroactive agent / M.L. Zupancic, A. Mahajan // *Psychosom. Med.* — 2011. — Vol. 73 (5). — P. 407–414.

### 3.3.3. ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНАЯ ОСЬ

*Горобец Л.Н., Иванова Г.П., Ганзенко М.А.*

#### Список сокращений

АИТ	— аутоиммунный тиреоидит
ГГНО	— гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось
ГГТО	— гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ТЗ	— трийодтиронин
Т4	— тироксин
ТГ	— тиреоидные гормоны
ТРГ	— тиреотропин-рилизинг-гормон
ТСПА	— тироксинсвязывающий преальбумин
ТТГ	— тиреотропный гормон
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ЦНС	— центральная нервная система
СМЖ	— спинномозговая жидкость

Тиреоидные гормоны (ТГ) оказывают значительное влияние на процессы созревания головного мозга, нейропластичность и состояние нейромедиаторных систем. Поражение ЦНС при дисфункциях щитовидной железы возникает практически всегда и клинически проявляется расстройствами настроения и когнитивными нарушениями [Калинин А.П., Котов С.В., 2001].

Однако точный механизм возникновения нарушений центральной нервной деятельности при дефиците тиреоидных гормонов в настоящее время до конца

не известен. Нейропсихологическое тестирование объективно показало, что торпидность мыслительных процессов, уменьшение объема кратковременной памяти при гипотиреозе объясняются снижением постоянного потенциала головного мозга из-за глубокого нарушения нейроэндокринного взаимодействия [Союстова Е.Л., Клименко Л.Л., Деев А.И., Фокин В.Ф., 2008]. Whybrow P.C. и Prauge (1981) выдвинули гипотезу о единстве патогенетического звена развития гипотиреоидных изменений психики и депрессии на уровне рецепторов катехоламинов [цит. по Гусова З.Р., 2002].

В настоящее время изменения в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (ГГТО) оси при депрессии объясняют с помощью гипотезы «мозгового гипотиреоза», согласно которой при депрессии формируется состояние локального гипотиреоза головного мозга с нормальными концентрациями ТГ в периферической крови [Сапронов Н.С., Федотова Ю.О., 2002; Foltyn W., Nowakowska-Zajdel E., Danikiewicz A., Brodziak A., 2002]. Данное состояние, как полагают, может быть обусловлено ингибированием фермента 5-дейодиназы 2 типа, осуществляющего обеспечение образования 80% всего трийодтиронина (Т3) в ЦНС, что приводит к уменьшению образования Т3, который обладает мощным антидепрессивным действием [Rack S.K., Makela E.H., 2000; Wiersinga W.M. et al., 2001], и возникает так называемая «эутиреоидная тироксинемия».

Данная гипотеза подтверждается сведениями о повышении уровня тироксина (Т4) и Т3 при одновременном снижении уровня Т3 в спинномозговой жидкости (СМЖ) при депрессии [Kirkegaard V., Faber J., 1991]. Снижение активности 5-дейодиназы 2 типа при депрессивных расстройствах в настоящее время в основном объясняют действием гиперкортизолемии [Nemeroff, 1989].

Состояние «мозгового гипотиреоза» может быть связано также с нарушением транспорта Т4 через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [Bahls S.V., de Carvalho G.A., 2004]. Тироксинсвязывающий преальбумин (ТСПА) является основным транспортным белком ТГ в ЦНС, его сродство к Т4 составляет 39,3%, а к Т3 — только 1,4%. Высокое содержание ТСПА в СМЖ (10–25%) подчеркивает важную роль этого белка в процессах транспорта ТГ через ГЭБ [Palha J.A., Morreale de Escobar R.D., Episkopou V. et al., 2000]. Снижение уровня ТСПА в СМЖ, наблюдаемое у пациентов, страдающих депрессией, может свидетельствовать в пользу локального гипотиреоза ЦНС при нормальном содержании ТГ и ТТГ на периферии [Sullivan G.M., Hatterer J.A., Herbert J. et al., 1999; Bahls S.V., de Carvalho G.A., 2004]. Снижение транспорта Т4 через ГЭБ и уменьшение образования Т3 в головном мозге, возможно, приводят к наблюдаемому при депрессии повышенному уровню ТРГ в СМЖ [Bahls S.V., de Carvalho G.A., 2004].

Имеются убедительные данные, подтвержденные во многих клинических исследованиях о характерной дисфункции ГГТО — оси у пациентов с депрессией, которые заключаются в увеличении концентрации Т4 и снижении концентрации Т3 в плазме крови [Sullivan P.F., Wilson D.A., Mulder R.T. et al., 1997], снижении чувствительности тиреотропного гормона (ТТГ) в ответ на экзогенное введение тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ) [Sullivan P.F., Wilson D.A., Mulder R.T. et al., 1997; Larsen J.K., Faber J., 2004], уплощении нормальных колебаний концентрации

ТТГ в ночное время суток [Foltyn W., Nowakowska-Zajdel E., Danikiewicz A. et al., 2002]. У больных депрессивным расстройством также было выявлено снижение конверсии Т4 в Т3, предполагаемая причина этого — повышение уровня кортизола, а также усиление активного транспорта Т3 через ГЭБ [Jackson I.M., 1998]. Хроническая гиперкортизолемиа вызывает увеличение секреции ТТГ вследствие нарушения функциональных связей гипоталамуса с другими областями головного мозга, в особенности с гиппокампом [Jackson I.M., 1995].

В то же время в многочисленных исследованиях по изучению взаимосвязи между дисфункцией щитовидной железы и депрессивными расстройствами показана их неоднозначность [Brouwer J.P., Appelhof B.C., Hoogendijk W.J.C. et al., 2005; Chueire V.B., Romaldini J.H., Ward L.S., 2007; Haggerty J.J. Jr., Garbutt J.C., Evans D.L., Golden R.N. et al., 1990; Holtmann M., Duketis E., Goth K., Poustka L., 2010]. Так, накоплены значительные клинические данные о том, что та или иная степень психических нарушений наблюдается у всех без исключения больных гипотиреозом, а иногда они доминируют в клинической симптоматике [Дубчак Л.В., Дубанова Е.А., Хворостина А.В., 2002; Laryea E.A. 1993; Ladenson P.W., Singer P.A., Ain K.B. et al., 2000].

По мнению других исследователей, больные с гипотиреозом предрасположены к развитию депрессивных и тревожных расстройств [Михайлова Е.Б., Гатин Ф.Ф., 2006; Haggerty J., Garbutt J.C., Evans D.L., 1990; Haggerty J.J. Jr., Prange A.J., 1995; Davis J.D., Stern R.A., Flashman L.A., 2003]. Приводятся данные о том, что распространенность недостаточной функции щитовидной железы при депрессии достигает 50%, а риск развития депрессивных нарушений в течение жизни у больных, страдающих гипотиреозом, в 7 раз выше по сравнению со здоровыми людьми [Larisch R., Kley K., 2004]. Преобладает мнение, что психопатологические нарушения при гипотиреозе характеризуются полиморфизмом и неоднородностью психических расстройств как в отношении регистра психической патологии, так и в отношении клинических проявлений различных форм психопатологических состояний.

Следует подчеркнуть, что депрессивные симптомы, часто встречающиеся при явном гипотиреозе, при субклиническом гипотиреозе могут быть ведущими в картине болезни [Михайлова Е.Б., 2006; Davis J.D., Tremont G., 2007]. С состоянием гипотиреоза уже на субклинической стадии нередко связаны проблемы женского бесплодия, врожденные аномалии развития; болезни сердечно-сосудистой системы; желудочно-кишечного тракта; психосоматические расстройства, что определяет высокую социальную значимость проблемы рассматриваемого заболевания. Также найдена связь субклинических форм гипотиреоза с такими состояниями, как депрессия (32,6%), невротические расстройства (18,8%), органические психические нарушения (28,9%), а также расстройства личности (19,5%) [Левченко И.А., Фадеев В.В., 2002; Михайлова Е.Б., 2006]. В группе депрессивных нарушений по структуре клинических расстройств указанные авторы выделяют: астено-депрессивные, дисфорические, ипохондрические и истеро-депрессивные. Отмечено, что при невротических состояниях наиболее часто встречаются: генерализованные тревожные расстройства, панические состояния, социальная фобия и соматизи-

рованные расстройства. Кроме того, уже на стадии субклинического гипотиреоза снижаются познавательная функция, память, внимание, интеллект.

Анализ данных свидетельствует, что в указанном аспекте научному рассмотрению подвергались лишь фазы субклинического и манифестного гипотиреоза, наблюдаемые, в частности, при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) [Bunevicius R., Matulevicius V., 1993; Bunevicius R., Kazanavicius G., Telksnys A., 1994]. Последний факт объясняется сложившимся стереотипом взглядов на АИТ, который характеризуется торпидным, относительно доброкачественным течением на протяжении ряда лет без кажущегося ухудшения здоровья, неспецифичностью ранних признаков болезни [Гусова З.Р., 2002].

Так, например, в исследовании Г.П. Ивановой (2011) показано, что психические расстройства непсихотического уровня формируются еще на стадии сохранной гормонопродуцирующей функции щитовидной железы и представлены двумя основными синдромами: астеническим и депрессивным, нередко являясь первыми клиническими проявлениями болезни, помимо характерных параклинико-эндокринологических признаков, результатов ультразвукового исследования (УЗИ), показателей функционального состояния и наличия антител к компонентам ткани щитовидной железы. Синдромальная характеристика депрессивного состояния у больных АИТ определяется в основном тревожно-депрессивным (53%), астено-депрессивным (31%) и депрессивно-ипохондрическим (16%) вариантами.

Клинико-психопатологический анализ данных показывает, что астенический и ипохондрический варианты депрессивных расстройств достоверно чаще диагностировались у женщин, а тревожный вариант, напротив, значимо чаще среди мужчин. При диффузной структуре зоба АИТ на стадии эутиреоза для мужчин на фоне гипотимических состояний более типичны соматовегетативные расстройства, а для женщин — тревожные проявления с фобическими реакциями; при диффузно-узловой структуре железы у мужчин наблюдается тенденция к развитию психопатологических состояний тревожно-депрессивного спектра, а у женщин — к формированию депрессивных расстройств с тревожно-фобическими проявлениями.

Вероятно, гендерный фактор создает фон, который во многом обуславливает особенности формирования психопатологических расстройств у мужчин и женщин, что подтверждает правомерность концепции гендерных различий в психопатологии вообще и при аутоиммунных заболеваниях в частности и согласуются с данными научной литературы [Берн Ш. Гендерная психология., 2004; Grossman Ch.J., Me Cruden A.B., Stimson W.H., 1994; Druckmann X., 2001; Viswanath B., Maroky A.S., Math S.B., 2011].

Таким образом, несмотря на большой пласт научной литературы, касающейся связи депрессии с дисфункциями щитовидной железы, в настоящее время нет единого мнения. Фактически одна группа исследователей обнаружила, что функционирование щитовидной железы и уровни аутоантител щитовидной железы не связаны с тяжестью депрессии, несмотря на связь с наличием депрессивных симптомов [Fam J., Rush A.J., Burt T., Chan E.S., 2015]. Подтверждая эти результаты, общее исследование населения не показало существенной разницы в депрессивных симптомах

между индивидуумами с эутиреозом и теми, у которых гипотиреоз характеризуется субклиническими проявлениями [Fjaellegaard K., Kvetny J., Allerup P.N., 2015].

Напротив, еще одно проведенное исследование популяции обнаружило увеличение распространенности диагноза депрессии на протяжении жизни у пациентов с положительным реагированием на антитела к пероксидазе в щитовидной железе, что указывает на возможность ее использования в качестве маркера проявлений депрессии, несмотря на отсутствие связи между диагнозом депрессии и ТТГ или свободными уровнями Т4 [van de Ven A.C., Muntjewerff J.W., Netea-Maier R.T., 2012]. Интересно отметить, что уровни Т3 и Т4, полученные из волос, были значительно ниже у пациентов, переживавших депрессивный эпизод, что может предполагать возможность использования гормонов щитовидной железы в качестве потенциальных биомаркеров [Wei J., Sun G., Zhao L., Liu X., 2014]. В этом смысле в будущих исследованиях следует сосредоточить внимание на легкодоступных маркерах функции щитовидной железы, которые имеют значимое прогностическое значение при диагностике депрессивного расстройства, поскольку исследования, изучающие их использование в качестве признаков, подобных маркерам, продемонстрировали в основном неоднозначные результаты.

## Литература

- Берн Ш. Гендерная психология / Ш. Берн. — М.: Прайм-Еврознак, 2004. — 320 с.
- Гусова З.Р. Клинико-иммунологические особенности различных форм аутоиммунного тиреоидита и способы их иммунокоррекции : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2002. — 24 с.
- Дубчак Л.В. Миотоническая дистрофия и гипотиреоз: трудности диагностики / Л.В. Дубчак, Е.А. Дубанова, А.В. Хворостина, В.Ю. Кузьмина // Неврологический журнал. — 2002. — № 1. — С. 36–40.
- Иванова Г.П. Современные представления об особенностях клинко-психопатологических и иммуноэндокринных взаимодействий при аутоиммунном тиреоидите / Г.П. Иванова, Л.Н. Горобец // Социальная и клиническая психиатрия. — 2011. — № 1. — С. 68–75.
- Калинин А.П. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях / А.П. Калинин, С.В. Котов. — М.: Медицина, 2001. — 272 с.
- Левченко И.А. Субклинический гипотериоз (обзор литературы) / И.А. Левченко, В.В. Фадеев // Проблемы эндокринологии. — 2002. — № 2. — С. 15–20.
- Михайлова Е.Б. Психические нарушения при субклинической форме гипотиреоза / Е.Б. Михайлова // Актуальные вопросы социальной и клинической психиатрии: сб. науч. тр. — М., 2006 (b). — С. 35–38.
- Михайлова Е.Б. Клинико-терапевтические особенности психических нарушений при субклинической форме гипотиреоза / Е.Б. Михайлова, Ф.Ф. Гатин // Материалы научно-практической конференции молодых ученых. — Казань, 2006. — С. 95–96.
- Сапронов Н.С. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы и мозг / Н.С. Сапронов, Ю.О. Федотова. — СПб: Формиздат, 2009. — 252 с.
- Союстова Е.Л. Энергетический метаболизм мозга у старших возрастных групп при патологии щитовидной железы / Е.Л. Союстова, Л.Л. Клименко, А.И. Деев, В.Ф. Фокин // Клиническая геронтология. — 2008. — № 7. — С. 51–56.
- Ader R. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system / R. Ader, N. Cohen, A. Felden // Lancet. — 1995. — Vol. 345 (8942). — P. 99–103.



- Bahls S.V.* The relation between thyroid function and depression: a review / S.V. Bahls, G.A. de Carvalho // *Rev. Bras. Psiquiatr.* — 2004. — Vol. 26 (1). — P. 41–49.
- Bauer M.* Thyroid hormone, neural tissue and mood modification / M. Bauer, P.V. Whybrow // *World J. Biol. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 2 (2). — P. 59–69.
- Blum M.R.* Subclinical thyroid dysfunction and depressive symptoms among elderly: a prospective cohort study / M.R. Blum, L.W. Wijsman, V.S. Virgini et al. // *Neuroendocrinology.* — 2016. — Vol. 103 (3–4). — P. 291–299. doi:10.1159/000437387.
- Brouwer J.P.* Thyroid and adrenal axis in major depression: a controlled study in outpatients / J.P. Brouwer, B.C. Appelhof, W.J. Hoogendijk et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 152 (2). — P. 185–191. doi:10.1530/eje.1.01828.
- Bunevicius R.* Short-lasting behavioral effects of thyrotropin-releasing hormone in depressed women: results of placebo-controlled study / R. Bunevicius, V. Matulevicius // *Psychoneuroendocrinology.* — 1993. — Vol. 18 (5–6). — P. 445–449.
- Bunevicius R.* Thyrotropin response to TRH stimulation in depressed patients with autoimmune thyroiditis / R. Bunevicius, G. Kazanavicius, A. Telksnys // *Biol. Psychiatry.* — 1994. — Vol. 36. — P. 543–547.
- Carta M.G.* The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood disorders in the community: a field of interest for public health in the future [Электронный ресурс] / M.G. Carta, A. Loviselli, M.C. Hardoy et al. // *BMC Psychiatry.* — 2004. — Vol. 4 — P. 25. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/1471-244X-4-25>.
- Chueire V.B.* Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly / V.B. Chueire, J.H. Romaldini, L.S. Ward // *Arch Gerontol Geriatr.* — 2007. — Vol. 44 (1). — P. 21–28. doi:10.1016/j.archger.2006.02.001
- Davis J.D.* Cognitive and neuropsychiatric aspects of subclinical hypothyroidism: significance in the elderly / J.D. Davis, R.A. Stern, L.A. Flashman // *Curr. Psychiatry Rep.* — 2003. — Vol. 5 (5). — P. 384–390.
- Davis J.D.* Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibili / J.D. Davis, G. Tremont // *Minerva Endocrinol.* — 2007. — Vol. 32 (1). — P. 49–65.
- Druckmann X.* Review: Female sex hormones, autoimmune diseases and immune response / X. Druckmann // *Gynecol. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 15, Suppl. 6. — P. 69–76.
- Engum A.* Thyroid autoimmunity, depression and anxiety; are there any connections? An epidemiological study of a large population / A. Engum, T. Bjørø, A. Mykletun, A.A. Dahl // *J. Psychosom. Res.* — 2005. — Vol. 9 (5). — P. 263–268. doi:10.1016/j.jpsychores.2005.04.002.
- Fam J.* Thyroid autoimmune antibodies and major depressive disorder in women / J. Fam, A.J. Rush, T. Burt et al. // *Ann. Acad. Med. Singapore.* — 2015. — Vol. 44 (8). — P. 284–289.
- Fjællegaard K.* Well-being and depression in individuals with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity — a general population study / K. Fjællegaard, J. Kvetny, P.N. Allerup et al. // *Nord. J. Psychiatry.* — 2015. — Vol. 69 (1). — P. 73–78. doi:10.3109/08039488.2014.929741.
- Foltyn W.* Hypothalamic-pituitary-thyroid axis in depression / W. Foltyn, E. Novakovska-Zaidel, A. Danikiewicz et al. // *Psychiatr. Pol.* — 2002. — Vol. 36 (2). — P. 281–292.
- Grossman Ch.J.* Bilateral Communication Between the Endocrine and Immune Systems / Ch. J. Grossman, A.B. Me Cruden, W.H. Stimson. — Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verl., 1994. — 235 p.
- Haggerty J.* Subclinical hypothyroidism: a review of neuropsychiatric aspects / J. Haggerty, J.C. Garbult, D.L. Evans // *J. Psychiatry Med.* — 1990. — Vol. 20 (2). — P. 193–208.
- Haggerty J.J., Jr.* Borderline hypothyroidism and depression / J.J. Haggerty, Jr., A.J. Prange, Jr. // *Ann. Rev. Med.* — 1995. — Vol. 46. — P. 37–46.
- Haggerty J.J., Jr.* Prevalence of antithyroid antibodies in mood disorders / J.J. Haggerty, Jr., S.G. Silva, M. Marquardt et al. // *Depress. Anxiety.* — 1997. — Vol. 5 (2). — P. 91–96. doi:10.1002/(SICI)1520-6394(1997)5:2 < 91::AID-DA5 > 3.3.CO;2-K.

- Holtmann M. Severe affective and behavioral dysregulation in youth is associated with increased serum TSH / M. Holtmann, E. Duketis, K. Goth et al. // *J. Affect. Disord.* — 2010. — Vol. 121 (1–2) — P. 184–188. doi:10.1016/j.jad.2009.06.009.
- Jackson I.M. Does thyroid hormone have a role as adjunctive therapy in depression? / I.M. Jackson // *Thyroid.* — 1996. — Vol. 6 (1). — P. 63–67.
- Jackson I.M. The thyroid axis and depression / I.M. Jackson // *Thyroid.* — 1998. — Vol. 8. — P. 951–956.
- Kirkegaard V. Free thyroxine and 3,3',5'-thyrodothyronine levels in cerebrospinal fluid in patients with endogenous depression / V. Kirkegaard, J. Faber // *Acta Endocrinol. (Copenh.).* — 1991. — Vol. 124 (2). — P. 166–172.
- Kirkegaard C., Kørner A., Faber J. Increased production of thyroxine and inappropriately elevated serum thyrotropin in levels in endogenous depression. // *Biol. Psychiatry.* — 1990. — Vol. 27(5). — P. 472–476. doi:10.1016/0006-3223(90)90438-8.
- Kuijpers J.L. Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum / J.L. Kuijpers, H.L. Vader, H.A. Drexhage et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 145 (5). — P. 579–584. doi:10.1530/eje.0.1450579.
- Ladenson P.W. American thyroid association guidelines for detection of thyroid dysfunction / P.W. Ladenson, P.A. Singer, K.B. Ain et al. // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 1573–1575.
- Larisch R. Depression and anxiety in different thyroid function states / R. Larisch, K. Kley // *Horm. Metab. Res.* — 2004. — Vol. 36 (9). — P. 650–653.
- Larsen J.K. Relationship between mood and TSH response to TRH stimulation in bipolar affective disorder / J.K. Larsen, J. Faber, E.M. Christensen et al. // *Psychoneuroendocrinology.* — 2004. — Vol. 29 (7). — P. 917–924.
- Laryea E.A. Subclinical hypothyroidism. To treat or not to treat / E.A. Laryea // *Can. Fam. Physician.* — 1993. — Vol. 39. — P. 2001–2003.
- Müssig K. Thyroid peroxidase antibody positivity is associated with symptomatic distress in patients with Hashimoto's thyroiditis / K. Müssig, A. Künle, A.L. Säuberlich et al. // *Brain Behav. Immun.* — 2012. — Vol. 26 (4). — P. 559–563. doi:10.1016/j.bbi.2012.01.006.
- Nemeroff V.B. Clinical significance of psychoneuroendocrinology in psychiatry: focus on the thyroid and adrenal / V.B. Nemeroff // *J. Clin. Psychiatry.* — 1989. — Vol. 50 (5 suppl. — P. 13–20.
- Palha J.A. Transthyretin regulates thyroid hormones level in the choroid plexus, but not in the brain parenchyma: Study in a transthyretin-null mouse model / J.A. Palha, R.D. Morealle de Escobar, V. Episcopou et al. // *Endocrinology.* — 2000. — Vol. 141 (9). — P. 3261–3272.
- Park Y.J. Subclinical hypothyroidism (SCH) is not associated with metabolic derangement, cognitive impairment, depression or poor quality of life (QoL) in elderly subjects / Y.J. Park, E.J. Lee, Y.J. Lee et al. // *Arch. Gerontol. Geriatr.* — 2010. — Vol. 50 (3). — P. 68–73. doi:10.1016/j.archger.2009.05.015.
- Premachandra B.N. Low T3 syndrome in psychiatric depression / B.N. Premachandra, M.A. Kabir, I.K. Williams // *J. Endocrinol. Invest.* — 2006. — Vol. 29 (6). — P. 568–572. doi:10.1007/BF03344150.
- Rack S.K. Hypothyroidism and depression: a therapeutic challenge / S.K. Rack, E.H. Makela // *Ann. Psychopharmacol.* — 2000. — Vol. 34 (10). — P. 1142–1145.
- Sullivan G.M. Low levels of transthyretin in the CSF of depressed patients / G.M. Sullivan, J.A. Hatterer, J. Herbert et al. // *Amer. J. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 156 (5). — P. 710–715.
- Sullivan P.D. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in major depression / P.D. Sullivan, D.A. Wilson, R.T. Mulder et al. // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1997. — Vol. 95 (5). — P. 370–378.
- Van de Ven A.C. Association between thyroid function, thyroid autoimmunity, and state and trait factors of depression / A.C. Van de Ven, J. W. Muntjewerff, R. T. Netea-Maier et al. // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2012. — № 126 (5). — P. 377–384. doi:10.1111/j.1600-0447.2012.01870.x.

- Wei J. Hair thyroid hormones concentration in patients with depression changes with disease episodes in female Chinese / J. Wei, G. Sun, L. Zhao et al. // *Psychiatry Res.* — 2014. — Vol. 220 (1–2). — P. 251–253. doi:10.1016/j.psychres.2014.07.029.
- Viswanath B. Gender differences in the psychological impact of tsunami / B. Viswanath, A.S. Maroky, S.B. Math et al. // *J. Soc. Psychiatry.* — 2011. — Vol. 43. — P. 164–177.
- Wiersinga W.M. Thyroid hormone replacement therapy / W.M. Wiersinga // *Horm. Res.* — 2001. — Vol. 56, (suppl. 1). — P. 103–120.
- Williams M.D. Thyroid function and the natural history of depression: findings from the Caerphilly Prospective Study (CaPS) and a meta-analysis / M.D. Williams, R. Harris, C.M. Dayan et al. // *Clin. Endocrinol. Oxf.* — 2009 — Vol. 70 (3). — P. 484–492. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03352.x.

### 3.3.4. ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ПОЛОВАЯ ОСЬ

Ганзенко М.А., Горобец Л.Н., Мазо Г.Э.

#### Список сокращений

ГПП-ось	— гипоталамо-гипофизарно-половая ось
ЭР	— рецепторы к эстрогену
СИОЗС	— селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
КРГ-нейроны	— нейроны, содержащие кортикотропин-рилизинг-гормон
ПМС	— предменструальный синдром
ПТСР	— посттравматическое расстройство
5-НТ	— серотонин (5-гидрокситриптами́н)
МАО	— моноаминооксидаза
ГНРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон
ЭР $\alpha$ и ЭР $\beta$	— альфа и бета типы рецепторов к эстрогену
BDNF	— мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor)
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ГАМК	— гаммааминомасляная кислота
ЦНС	— центральная нервная система
ГГН	— гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
ГЗТ	— гормонзаместительная терапия

Значительное влияние на развитие аффективных расстройств оказывают гормоны гипоталамо-гипофизарно-половой оси (ГПП-оси). Большинство исследований по изучению этой проблемы базируются на выявлении высокой подверженности к развитию депрессии у женщин и ее связи с функционированием репродуктивной системы [Shively C.A., Bethea C.L., 2004].

Многочисленные исследования доказали, что заболеваемость депрессией у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин, причем пики манифеста аффективных нарушений сопряжены с периодами изменений в гормональной активности, такими как послеродовой период и период менопаузального перехода. Кроме этого, лютеиновая фаза менструального цикла, в которой происходит изменение гормональной активности, сопровождается специфическими состояниями — предменструальный синдром и предменструальное дисфорическое расстрой-

ство, которые включают в свою структуру выраженные изменения в аффективной сфере.

Изучение специфики депрессивных нарушений в критические периоды у женщин дало возможность выделить предменструальное дисфорическое расстройство, послеродовую депрессию и депрессию периода менопаузального перехода в отдельную группу — аффективные нарушения, связанные с репродуктивным циклом. В последние годы в научной литературе все чаще используется термин «гормонозависимые депрессии». Необходимо признать, что на основании современного понимания патофизиологии депрессивных состояний ни одно депрессивное нарушение вне зависимости от половой принадлежности не развивается без участия гормональной составляющей, в частности, нарушения функционирования ГГН-оси. Но, возможно, именно связанные с репродуктивным циклом депрессивные расстройства целесообразно рассматривать с точки зрения вовлеченности гормональной составляющей. Именно в этих случаях собственно аффективные нарушения тесно связаны с другими соматическими проявлениями, а также с манифестом и ухудшением течения соматических заболеваний, определяемых гормональным статусом, что и образует сложный психосоматический симптомокомплекс. Рассмотрение депрессий, связанных с репродуктивным циклом в качестве гормонозависимых состояний, определяет и специфические подходы к терапии, включающие не только тимоаналептические, но и гормональные препараты.

Наиболее неблагоприятный период времени для манифестации расстройств депрессивного характера у женщин приходится на детородный возраст [Marcus S.M., 2009], когда уровень стероидных и пептидных гормонов в организме может претерпевать значимые колебания. Тот факт, что риск развития аффективных расстройств является самым высоким в период перименопаузального периода (45–55 лет) [Woods N.F., Smith-Di Julio K., Percival D.B. et al., 2008], когда происходят наиболее драматические колебания гормонального фона, указывает на участие половых стероидов в этиологии депрессии у женщин. Именно в этот период женщины сталкиваются с манифестом, или ухудшением течения ряда значимых соматических проблем, таких как сердечно-сосудистые заболевания [Matthews K.A., Crawford S.L. et al., 2009], остеопороз [Finkelstein J.S., Brockwell S.E. et al., 2008]. Однако механизмы, лежащие в основе развития депрессии у женщин и ее связи с разнообразными соматическими расстройствами, пока недостаточно ясны.

Широкая распространенность депрессивных расстройств у женщин обусловлена также и генетической предрасположенностью, меньшей устойчивостью к стрессовым жизненным событиям, а также колебаниями концентраций половых гормонов во время менструального цикла, а возможно, и комбинацией всех вышеперечисленных факторов [Steiner M., Dunn E., Born L., 2003]. Это и определяет специфичность психопатологической структуры депрессии у женщин с вовлечением большого количества сомато-вегетативных нарушений, а также вероятность связи депрессии с соматическими расстройствами.

Существенно меньше исследований, нацеленных на изучение связи половых стероидов и депрессии у мужчин. Основные вопросы, возникающие в этом кон-

тексте, касаются влияния возрастного гипогонадизма у мужчин на повышенную восприимчивость к стрессу, что может быть базисом для формирования аффективной симптоматики.

### **Роль эстрогенов в формировании депрессии**

Постоянные колебания концентраций эстрогенов в течение всего периода репродуктивного цикла оказывают непосредственное влияние на состояние моноаминовых систем, прежде всего на систему серотонина. Эстрогены могут влиять на различные структуры головного мозга, в которых представлены рецепторы к эстрогену (ЭР), оказывая влияние на ацетилхолиновую, серотониновую, дофаминовую и норадреналиновую нейромедиаторные системы [Das A., and Chaudhuri S.K., 1995; Mudd L.M. et al., 1998; McEwen B.S., Alvers S.E., 1999]. Эстроген активирует моноаминовую нейромедиацию и увеличивает серотонинергическую (5-HT) постсинаптическую чувствительность [Halbreich U., Rojansky N. et al., 1995], увеличивает количество 5HT-рецепторов, транспорт и захват нейротрансмиттеров [McEwen B.S., Alves S.E., Bulloch K., 1997; Bergemann N., Riecher-Rössler A., 2005]. Эстроген в целом влияет на синтез 5HT-рецепторов [Dickinson S.L., Curzon G., 1986], способствует увеличению количества 5-HT<sub>1</sub>-рецепторов и уменьшению числа 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов, а также снижает активность моноаминоксидазы (МАО) [Chakravorty S.G., Halbreich U., 1997].

Эстрогены задействованы в регуляции суточных колебаний концентрации серотонина в гипоталамусе, в то же время прогестерон усиливает уровень обмена серотонина. Косвенным свидетельством взаимного влияния эстрогена и серотониновой системы является и то, что антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), эффективны в отношении коррекции предменструальных нарушений, в том числе предменструального дисфорического расстройства [A. Handley P., Williams M., 2015; Kornstein S.G., Smith K.C., 2004]. Использование СИОЗС оказывает влияние не только на аффективные, но и на соматические проявления. Эти данные указывают на возможные нарушения функций серотониновых рецепторов у женщин, страдающих предменструальным дисфорическим расстройством [Steiner M., Born L., 2000].

Рецепторы к эстрогенам широко представлены в различных отделах головного мозга: гипоталамусе, гиппокампе, черной субстанции, субталамических ядрах, в преоптической области, амигдале, в горизонтальных и диагональных ядрах фронтальной коры. В настоящее время выделяют два типа рецепторов к эстрогену — ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$ , которые имеют различную локализацию и выполняют различные функции [Gillies G.E., McArthur S., 2010]. Эти рецепторы входят в суперсемейство ядерных рецепторов, влияющих на транскрипцию, к числу которых относятся также рецепторы стероидных гормонов надпочечников, гормонов щитовидной железы, витамина D<sub>3</sub> [Driggers P.H., Segars J.H., 2002]. Ядерные  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторы эстрадиола функционально и генетически разные, они отличаются своими связывающими свойствами, специфичностью и имеют различные пространственно-временные типы экспрессии [Бабичев В.Н., 2005(а)]. С ЭР  $\alpha$  в большей степени связана репродуктивная функция, ЭР  $\beta$  более широко представлены в различных

структурах головного мозга (коре и ядрах гипоталамуса), легких, кишечнике, мочевом пузыре, жировой ткани, т.е. в большей степени определяет нерепродуктивные функции эстрогена.

Это подтверждают экспериментальные исследования на животных, в которых обнаружены различия во времени включения в ответ на ишемию мозга и при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите: ЭР $\alpha$  реагируют раньше, чем ЭР $\beta$  [Tiwarei-Woodruff S. et al., 2007], что проявляется в различиях во влиянии на поведение мышей [Liu F., Day M. et al., 2008].

Эстрогены оказывают прямое действие на нейроны паравентрикулярных ядер гипоталамуса, содержащие кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ-нейроны) [Gotoh K., Masaki T. et al., 2009]. Увеличение количества КРГ-нейронов в гипоталамусе при депрессивных расстройствах сопровождается увеличением содержания рецепторов к эстрогенам в ядрах этих нейронов [Bao A-M. et al., 2005].

Эстрогены способны влиять на уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF), вероятно, опосредованно, за счет модулирования серотониновой нейромедиации [Wu Y.C., Hill R.A., Gogos A., Van Den Buuse M., 2013] а также через ЭР [Sohrabji F., Miranda R.C., Toran-Allerand C.D., 1995].

Введение 17-бета-эстрадиола в минимальных дозах, которые обеспечивают близкий к физиологическому уровень эстрадиола в крови, значительно улучшает когнитивные процессы у овариоэктомированных крыс [Wise P.M. et al., 2005]. Кроме того, выявлено, что в эксперименте введение экзогенных эстрогенов в различные периоды менструального цикла (а значит, и при различных уровнях собственных эстрогенов) приводит к разным эффектам в отношении настроения, при этом результат зачастую зависит от дозы гормона [Федотова Ю.О., 2008]. Стимуляция 5-HT $1A$ - или 5-HT $2B/2C$ -подтипов серотониновых рецепторов в условиях низкого или высокого уровня эндогенных эстрогенов оказывала антидепрессивно-подобный эффект у самок. При стимуляции 5-HT $2B/2C$ -рецепторов при низком или среднем уровне эндогенных эстрогенов уровень тревожности снижался, а при их высоком уровне степень тревожности у самок крыс увеличивалась. Однако блокада 5-HT $2A/2C$ -подтипа серотониновых рецепторов однонаправленно вызывала анксиолитический эффект в условиях как низкого, так и высокого содержания эндогенных эстрогенов. Имеются основания говорить о возможных конкурентных и синергичных взаимоотношениях в ряде случаев между эстрогенами и нейромедиаторами в контроле высшей нервной деятельности при дефиците эстрогенов [Федотова Ю.О., 2008].

Таким образом, большинство работ, касающихся влияния эстрогена (ов) на формирование депрессивных нарушений, сосредоточено на его связи с моноаминовой трансмиссией, однако механизмы, лежащие в основе развития депрессии у женщин, пока остаются недостаточно ясны.

### **Роль прогестерона в формировании депрессии**

Многие функции прогестерона тесно связаны с функциями эстрогенов. Для этих гормонов характерно регулярное и ритмичное изменение концентраций во время менструального цикла. Вероятно, в связи с разными ритмами их высвобож-



дения для поддержания баланса часть функций эстрогена и прогестерона дублируются.

В целом роль прогестерона в ЦНС можно оценить как протективную: защита от оксидативного и экзотоксического повреждения [Nilsen J., Brinton R.D., 2002], восстановление после физического повреждения [Pettus E.H., Wright D.W., Stein D.G., Hoffman S.W., 2005], защита и восстановление мозга после инсульта [Jiang N., Chopp M., Stein D., Feit H., 1996], защита от разрушительного воздействия воспалительных цитокинов [He J. et al., 2004], снижение эксайтотоксичности [Kaore S., Langade D. et al., 2012]. Все эти функции характерны как для мужчин, так и для женщин, однако большая концентрация прогестерона у женщин, а также большая распространенность рецепторов к прогестерону в ключевых областях головного мозга делают женщин репродуктивного возраста более стойкими к подобным вредностям и объясняют большую уязвимость после наступления менопаузы. Также описано, что в результате воздействия прогестерона в неокортексе повышается уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что свидетельствует об улучшении энергетических процессов головного мозга в этих отделах [Al-Daham et al., 1999].

Прогестерон моделирует выработку BDNF в глиальных клетках головного мозга [Kaur P. et al., 2007], причем исследователи говорят о принципиальной роли прогестерона в этом процессе [Singh M., Su C., 2013]. BDNF — нейротрофин, уровень которого снижается при депрессии, отражает нарушение когнитивных функций у пациентов с аффективными заболеваниями. Вероятно, именно этот фактор опосредует положительное влияние прогестерона на когнитивные функции при депрессии [Singh M., Su C., 2013].

Прогестерон, как и другие половые стероиды, влияет на работу нейромедиаторных систем. Например, прогестерон способен подавлять активность ГАМК-ергических нейронов [Kaore S., Langade D. et al., 2012]. При этом метаболит прогестерона — аллопрегнанолаон — является положительным аллостерическим модулятором ГАМК рецепторов типа A [Deutsch S.I., Mastropaolo J., Hitri A., 1992]. Прогестерон способен изменять серотониновую нейромедиацию через влияние на аффинность 5HT- рецепторов в отношении серотонина [Moses-Kolko E.L. et al., 2011], а также напрямую через нейротрансмиттерные системы [Бабицев В.Н., 2005(b)].

Предполагается, что посредством влияния на перечисленные нейромедиаторные системы прогестерон участвует в развитии депрессивной симптоматики. Имеются данные, позволяющие говорить о связи уровня прогестерона с развитием тревоги как в структуре депрессивной симптоматики, так и в развитии заболеваний тревожного спектра.

Повышение уровня тревоги как результата происходящих изменений показателей гормонального статуса большинство авторов связывают прежде всего со снижением концентрации прогестерона в структурах головного мозга, что наиболее ярко проявляется в клинической картине перименопаузальных нарушений и предменструального синдрома (ПМС). Данный факт справедлив как для психически здоровых женщин, так и для женщин, страдающих теми или иными

психическими отклонениями [Seeman M.V., 1997]. Развитие психопатологической составляющей ПМС связывают с особенностями метаболизма прогестерона в ЦНС. Установлено, что при нормальном метаболизме прогестерона в головном мозге образуется аллопрегнанолон, обладающий способностью стимулировать ГАМК-А-рецепторы и повышать активность хлоридных ионных каналов нейронных мембран, обеспечивая анксиолитический эффект. В случаях нарушения метаболизма прогестерона (один из возможных путей развития ПМС) образуется прегнанолон и прегнанолон-сульфат, являющиеся антагонистами как А-, так и В-ГАМК-рецепторов. Прегнанолон также воздействует на моноаминовую нейромедиацию, повышая активность моноаминооксидазы (МАО) и катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) — ферментов, инактивирующих серотонин и катехоламины, а также усиливает обратный захват серотонина, что может способствовать формированию депрессивных симптомов, достаточно часто возникающих в структуре ПМС и пременопаузального перехода [Nillni Y.I. et al. 2011; Schiller C.E. et al., 2014; Ганзенко М.А., Байрамов А.А., Грицевская Е.М., Мазо Г.Э., 2017]. Проявление послеродовых дисфорических расстройств, а также высокий риск развития и более серьезных психических нарушений может объясняться резким падением уровня прогестерона [Brockington I.F., Meakin C.J., 1994; Harris B. et al., 1994].

В ряде научных работ сообщается об обратной корреляции уровней аллопрегнанолон с различными проявлениями, присущими посттравматическому расстройству (ПТСР). Было замечено, что успешная терапия антидепрессантами ассоциирована с повышением уровня аллопрегнанолон как позитивного мозгового ГАМК-рецепторного комплекса [Girdler S.S., Klatzkin R., 2007; Pinna G., Dong E. et al., 2003; Pinna G., Costa E., Guidotti A., 2004; Zhang L.M., Bitran D., 2016]. Со свойствами аллопрегнанолон как позитивного модулятора ГАМК-рецепторного комплекса также связывают его способность противодействовать анксиогенному эффекту [Bitran D. et al., 2000].

### **Роль тестостерона в формировании депрессии**

Изучение связи уровня тестостерона с развитием депрессивных расстройств у мужчин дало противоречивые результаты. Имеющиеся исследования говорят о снижении уровня тестостерона у мужчин с депрессией по сравнению со здоровыми мужчинами [Wang C. et al., 1995; McIntyre R. et al., 2006; Pope H.G. et al., 2003; Schweiger U. et al., 1999] и по сравнению с периодом ремиссии [Steiger A. et al., 1991]. Также выявляют более частую встречаемость депрессий у мужчин с гипогонадизмом ( $T < 250 \text{ ng/dL}$ ) — около 20% [Miner M. et al., 2010; Shores M.M. et al., 2004]. Следует также указать, что часто речь идет о биодоступной форме тестостерона [McIntyre R. et al., 2006].

В целом при анализе статей, посвященных депрессии у мужчин, можно предположить, что влияние тестостерона носит нелинейный характер. С одной стороны, мужчины с подтвержденным гипогонадизмом чаще страдают депрессией [Shores M.M. et al., 2004], а у мужчин с депрессией отмечается более низкий уровень биодоступного тестостерона [McIntyre R. et al., 2006]. Большая тяжесть депрессии и укорочение ремиссии также связаны с гипогонадизмом у мужчин

[Shores M.M. et al., 2004; Yesavage J. et al., 1985]. Кроме того, при сравнении тяжести и длительности депрессивных эпизодов стало ясно, что более тяжелое течение депрессии связано с более низким уровнем тестостерона у мужчин [Yesavage J. et al., 1985; Shores M.M. et al., 2004]. С другой стороны, высокий уровень тестостерона связан с рискованным поведением, агрессией, отсутствием семьи, безработицей, что в некоторых исследовательских работах предположительно также связано с депрессивными проявлениями [Booth A., Johnson D., Granger D., 1999]. Вышеперечисленное дает основание предполагать наличие связи психопатологической структуры депрессии и уровня тестостерона.

Рецепторы к андрогенам были найдены в коре, гипофизе, гипоталамусе, преоптическом регионе, таламусе, амигдале и в стволе головного мозга. Эффекты андрогенов в головном мозге затрагивают в том числе сон, когнитивные функции, поведенческие реакции, а также влияют на агрессивность и чувство уверенности в себе [Sarrel P.M., 1999]. Предполагаемым механизмом влияния тестостерона на симптомы депрессии может быть то, что он является модулятором ГАМК-рецепторов и ингибирует центральные 5-HT<sub>3</sub>-рецепторы [Khera M., 2013]. В числе механизмов антидепрессивного эффекта тестостерона также указывается его способность превращаться в эстроген под воздействием ароматазы, прямое влияние на сигнальные пути ЭР и регуляция BDNF и глюкокортикоидных рецепторов [Carrier N., Kabbaj M., 2012]. Важную роль играет фермент внеклеточная регулируемая сигналом киназа 2 (Erk2 — extracellular signal-regulated kinases 2) в области зубчатой извилины гиппокампа в качестве ключевого медиатора антидепрессивного влияния тестостерона [Carrier N., Kabbaj M., 2012]. Проведение исследований, нацеленных на изучение эффективности заместительной терапии тестостероном при депрессивных расстройствах, возможно, поможет прояснить роль андрогеновых рецепторов в развитии депрессивных состояний у мужчин [Carnahan R.M., Perry P.J., 2004].

На основании результатов исследований было выдвинуто предположение о связи между депрессией и тестостероном также и у женщин [Fava M., 2000; Morisson M.F., 1998; Burger H., Davis S., 1998; Yonkers K.A., 1998; Sands R., Studd J., 1995; Davies S., Tran J., 2001; Guzik D.S., Hoeger K., 2000; Weber B. et al., 2000], но полученные данные также противоречивы: низкий уровень тестостерона может вызывать депрессию у женщин после овариоэктомии, и, наоборот, высокий уровень тестостерона может также быть причиной депрессии [Davies S., Tran J., 2001].

Сообщают о повышении концентрации андростендиона, тестостерона и дегидротестостерона у женщин, страдающих тяжелой депрессией. Предполагается, что источником этих андрогенов являются в основном надпочечники, активирующиеся в условиях стресса, они сопровождают повышенную выработку кортизола вследствие гиперстимуляции надпочечников благодаря повышенной активности ГГН-оси [Weber B. et al., 2000].

Необходимо учитывать, что все гормоны, помимо взаимодействия с теми или иными системами организма, существенно влияют друг на друга. Количество рецепторов к прогестерону в центральных отделах головного мозга регулируется уровнем эстрогена при том, что один из рецепторов к прогестерону (PR-A) способен подавлять активность других стероидных рецепторов, андрогенов и эстрогена

[Kordon C. et al., 2005]. Таким образом, большинство эффектов эстрогена как на половую систему, так и на работу ГМ зависит от отношения эстроген/прогестерон.

Тестостерон свободно проникает в головной мозг, и в некоторых регионах головного мозга его влияние на мозг мужчины основывается на превращении в эстрогены с помощью локальных ароматазных ферментов. Зависимое от эстрогеновых рецепторов влияние на такие процессы, как нейрогенез, апоптоз и миграция, в этом случае происходит благодаря фиксированным постоянным половым различиям в количестве клеток и их представленности в специфических регионах или ядрах [De Vries G.J. et al., 2002; Forger N.G., 2009; Tobet S. et al., 2009].

Также следует учитывать, что мозг продуцирует дополнительное количество эстрогенов и прогестерона [Zwain I., Yen S., 1999]. Из тестостерона в астроцитах и глиальных клетках под воздействием ароматазы формируется эстроген [Hutchinson J.B., 2002; Scharfman H.E., MacLusky N.J., 2006, 2008]. Это может влиять на результаты исследований, искажая временную связь между снижением периферических гормонов и проявлением депрессии.

Однако в ряде случаев влияние гормонов может быть конкурентным. Например, доказано, что эстроген и тестостерон влияют на формирование тубулина и микротрубочек, которые составляют основу цитоскелета и обеспечивают динамичную пластичность клеток. При этом эстроген изменяет процесс полимеризации микротрубочек, не влияя на деполимеризацию. Тестостерон же ингибирует деполимеризацию без влияния на полимеризацию [Kipp J.L., Ramirez V.D., 2003; Joe I. et al., 2005].

## Литература

- Бабичев В.Н. Половые гормоны и ЦНС / В.Н. Бабичев // Российский химический журнал. — 2005(b). — Т. XLIX, № 1. — С. 94–103.
- Бабичев В.Н. Физиологический смысл множественности рецепторов половых гормонов / В.Н. Бабичев // Биомедицинская химия. — 2005(a). — Т. 51, № 6. — С. 603–616.
- Ганзенко М.А. Роль прогестерона в формировании депрессии в период менопаузального перехода / М.А. Ганзенко, А.А. Байрамов, Е.М. Грицевская, Г.Э. Мазо // Психическое здоровье. — 2017. — № 2. — С. 85–90.
- Федотова Ю.О. Фармакотерапия нарушений высшей нервной деятельности при дисбалансе эстрогенов (экспериментальное исследование): автореф. дисс. ... д-ра биол. наук / Федотова Юлия Олеговна; Волгогр. гос. мед. ун-т. — Волгоград, 2008. — 44 с.
- Al-Daham M.I. Regulation of cyclic AMP level by progesterone in ovariectomized rat neocortex / M.I. Al-Daham, M.H. Jalilian Tehrani, R.H. Thalmann // Brain Res. — 1999. — Vol. 824 (2). — P. 258–266.
- Bao A.M. Colocalization of corticotropin-releasing hormone and estrogen receptor- in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in mood disorders / A.M. Bao, A. Hestiantoro, Van E. J.W. Someren et al. // Brain. — 2005. — Vol. 128. — P. 1301–1313.
- Bergemann N., ed. Estrogen Effects in Psychiatric Disorders / ed. by N. Bergemann, Riecher-A. Rössler. — Wien-NewYork: Springer, 2005. — 296 p.
- Bitran D. The neurosteroid pregnanolone prevents the anxiogenic-like effect of inescapable shock in the rat / D. Bitran, D.A. Klubansky, G.A. Martin // Psychopharmacology (Berl). — 2000. — Vol. 151. — P. 31–37.

- Booth A. Testosterone and men's health / A. Booth, D. Johnson, D. Granger // J. Behav. Med. — 1999. — Vol. 22 (1). — P. 1–19.
- Brockington I.F. Clinical clues to the aetiology of puerperal psychosis / I.F. Brockington, C.J. Meakin // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 1994. — Vol. 18. — P. 417–429.
- Burger H. Should women treated with testosterone? / H. Burger, S. Davis // Clin. Endocrinol. — 1998. — Vol. 49. — P. 159–160.
- Carnahan R.M. Depression in aging men / R.M. Carnahan, P.J. Perry // Drugs Aging. — 2004. — Vol. 21 (6). — P. 361–376.
- Carrier N. Extracellular Signal-Regulated Kinase 2 Signaling in the Hippocampal Dentate Gyrus Mediates the Antidepressant Effects of Testosterone / N. Carrier, M. Kabbaj // Biol. Psychiatry. — 2012. — Vol. 71. — P. 642–651.
- Chakravorty S.G. The influence of estrogen on monoamine oxidase activity / S.G. Chakravorty, U. Halbreich // Psychopharmacol. Bull. — 1997. — Vol. 33. — P. 229–233.
- Das A. Effects of sex steroids on the concentrations of some brain neurotransmitters in male and female rats: some new observations / A. Das, S.K. Chaudhuri // Indian J. Physiol. Pharmacol. — 1995. — Vol. 39. — P. 223–230.
- Davies S. Testosterone influences libido and well being in women / S. Davies, J. Tran // Trends Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 12. — P. 33–37.
- Davis, S. Androgen replacement in women: a commentary / S. Davies // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 1886–1891.
- De Vries G.J. A model system for study of sex chromosome effects on sexually dimorphic neural and behavioral traits / G.J. de Vries, E.F. Rissman, R.B. Simerly et al. // J. Neuroscience. — 2002. — Vol. 22 (20). — P. 9005–9014.
- Deutsch S.I. GABA-active steroids: endogenous modulators of GABA-gated chloride ion conductance / S.I. Deutsch, J. Mastropaolo, A. Hitri // Clin. Neuropharmacol. — 1992. — Vol. 15. — P. 352–364.
- Dickinson S.L. 5-Hydroxytryptamine-mediated behavior in male and female rats / S.L. Dickinson, G. Curzon // Neuropharmacology. — 1986. — Vol. 25. — P. 771–776.
- Driggers P.H. Estrogen action and cytoplasmic signaling pathways. Part II: the role of growth factors and phosphorylation in estrogen signaling / P.H. Driggers, J.H. Segars // Trends in Endocrinology and Metabolism. — 2002. — Vol. 13 (10). — P. 422–427.
- Fava M. New approaches to the treatment of refractory depression / M. Fava // J. Clin. Psychiatry. — 2000. — Vol. 61. — P. 26–32.
- Finkelstein J.S. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women / J.S. Finkelstein, S.E. Brockwell, V. Mehta et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93. — P. 861–868.
- Forger N.G. The organizational hypothesis and final common pathways: Sexual differentiation of the spinal cord and peripheral nervous system / N.G. Forger // Horm. Behav. — 2009. — Vol. 55. — P. 605–610.
- Gillies G.E. Estrogen Actions in the Brain and the Basis for Differential Action in Men and Women: A Case for Sex-Specific Medicines / G.E. Gillies, S. McArthur // Pharmacol. Rev. — 2010. — Vol. 62 (2). — P. 155–198. doi:10.1124/pr.109.002071.
- Girdler S.S. Neurosteroids in the context of stress: implications for depressive disorders / S.S. Girdler, R. Klatzkin // Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 116 (1). — P. 125–139.
- Gotoh K. Hypothalamic neuronal histamine signaling in the estrogen deficiency-induced obesity / K. Gotoh, T. Masaki, S. Chiba et al. // J. Neurochem. — 2009. — Vol. 110 (6). — P. 1796–1805. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06272.x.
- Guzick D.S. Sex hormones and hysterectomies / D.S. Guzick, K. Hoeger // New Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 730–731.



- Halbreich U.* Estrogen augments serotonergic activity in postmenopausal women / U. Halbreich, N. Rojansky, S. Palter et al. // *Biol. Psychiatry*. — 1995. — Vol. 37. — P. 434–441.
- Handley A.P.* The efficacy and tolerability of SSRI/SNRIs in the treatment of vasomotor symptoms in menopausal women: A systematic review / A.P. Handley, M. Williams // *J. Am. Assoc. Nurse Pract.* — 2015. — Vol. 27 (1). — P. 54–61. doi: 10.1002/2327-6924.12137.
- Harris B.* Maternity blues and major endocrine changes: Cardiff puerperal mood and hormone study II / B. Harris, L. Lovett, R.G. Newcombe et al. // *BMJ*. — 1994. — Vol. 308. — P. 949–953.
- He J.* Progesterone and allopregnanolone reduce inflammatory cytokines after traumatic brain injury / J. He, C.O. Evans, S.W. Hoffman et al. // *Exp. Neurol.* — 2004. — Vol. 189. — P. 404–412.
- Hutchinson J.B.* Gender-specific steroid metabolism in neuronal differentiation / J.B. Hutchinson // *Cell. Mol. Neurobiol.* — 1997. — Vol. 17. — P. 1471–1482.
- Jiang N.* Progesterone is neuroprotective after transient middle cerebral artery occlusion in male rats / N. Jiang, M. Chopp, D. Stein, H. Feit // *Brain Res.* — 1996. — Vol. 735. — P. 101–107.
- Joe I.* The non-genomic Action of Sex Steroids / I. Joe, J.L. Kipp, V.D. Ramirez // *Hormones and the Brain* / ed. by C. Kordon et al. — Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2005. — P. 61–73.
- Kaore S.* Novel actions of progesterone: what we know today and what will be the scenario in the future? / S. Kaore, D. Langade, V. Yadav et al. // *J. Pharmacy&Pharmacology*. — 2012. — Vol. 64 (8). — P. 1040–1062. doi: 10.1111/j.2042-7158.2012.01464.x.
- Kaur P.* Progesterone increases brain-derived neurotrophic factor expression and protects against glutamate toxicity in a mitogen-activated protein kinase- and phosphoinositide-3 kinase-dependent manner in cerebral cortical explants / P. Kaur, P.K. Jodhka, W.A. Underwood et al. // *J. Neurosci. Res.* — 2007. — Vol. 85. — P. 2441–2449.
- Kenny A.M.* Effects of testosterone on behavior, depression, and cognitive function in older men with mild cognitive loss / A.M. Kenny, G. Fabregas, C. Song et al. // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* — 2004. — Vol. 59. — P. 75–78.
- Khera M.* A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications / M. Khera, D. Crawford, A. Morales et al. // *Eur. Urol.* — 2014. — Vol. 65 (1). — P. 115–123.
- Kipp J.L.* Estradiol and testosterone have opposite effects on microtubule polymerization / J.L. Kipp, V.D. Ramirez // *Neuroendocrinology*. — 2003. — Vol. 77. — P. 258–272.
- Kordon C., ed.* *Hormones and the Brain* / ed. by C. Kordon, R.C. Gaillard et al. — Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 2005. — 238 p.
- Kornstein S.G.* Antidepressant Treatment of Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder / S.G. Kornstein, K.C. Smith // *Primary Psychiatry*. — 2004. — Vol. 11 (12). — P. 53–57.
- Liu F.* Activation of estrogen receptor-beta regulates hippocampal synaptic plasticity and improves memory / F. Liu, M. Day, L.C. Muniz, et al. // *Nat. Neurosci.* — 2008. — Vol. 11. — P. 334–343.
- Marcus S.M.* Depression during pregnancy: rates, risks and consequences. Motherisk Update 2008 / S.M. Marcus // *Can. J. Clin. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 16. — P. 15–22.
- Matthews K.A.* Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition / K.A. Matthews, S.L. Crawford, C.U. Chae et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 54. — P. 2366–2373.
- McEwen B.S.* Estrogen actions in the central nervous system / B.S. McEwen, S.E. Alvers // *Endocrine Rev.* — 1999. — Vol. 20. — P. 279–307.
- McEwen B.S.* Ovarian steroids and the brain: Implications for cognition and aging / B.S. McEwen, S.E. Alvers, K. Bulloch // *Neurology*. — 1997. — Vol. 48 (suppl. 7). — P. S8–S15.
- McHenry J.* Sex differences in anxiety and depression: Role of testosterone / J. McHenry, N. Carrier, E. Hull, M. Kabbaj // *Frontiers in Neuroendocrinology*. — 2014. — Vol. 35. — P. 42–57.
- McIntyre R.* Calculated bioavailable testosterone levels and depression in middle-aged men / R. McIntyre, S.D. Mancini, B.S. Einfeld et al. // *Psychoneuroendocrinology*. — 2006. — Vol. 31. — P. 1029–1035.



- Miner M.* Testosterone (T) supplementation significantly improves depression symptoms in hypogonadal men enrolled in the testim registry in the us (TRIUS) / M. Miner, M. Khera, R. Bhattacharya et al. // «Medical Balneology from molecules to society»: 37 th ISMH World Congress, Paris June 23–26 2010. — Abstract 214. — P. 348.
- Morisson M.F.* Androgens in the elderly: will androgens replacement therapy improve mood, cognition, and quality of life in aging men and women / M.F. Morisson // *Psychopharmacol. Bull.* — 1998. — Vol. 33. — P. 293–296.
- Moses-Kolko E.L.* Age, Sex, and Reproductive Hormone Effects on Brain Serotonin-1A and Serotonin-2A Receptor Binding in a Healthy Population / E.L. Moses-Kolko, J.C. Price, N. Shah et al. // *Neuropsychopharmacology.* — 2011. — Vol. 36. — P. 2729–2740. doi:10.1038/npp.2011.163.
- Mudd L.M.* Effects of growth factors and estrogen on the development of septal cholinergic neurons from the rat / L.M. Mudd, J. Torres, T.F. Lopez, J. Montague // *Brain Res. Bull.* — 1998. — Vol. 45 (2). — P. 137–142.
- Nillni Y.I.* Anxiety sensitivity, the menstrual cycle, and panic disorder: A putative neuroendocrine and psychological interaction [Электронный ресурс] / Y.I. Nillni, D.J. Toufexis, K.J. Rohan // *Clin. Psychol. Rev.* — 2011. — Vol. 31 (7). — P. 1183–1191. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.07.006>.
- Nilsen J.* Impact of progestins on estrogen-induced neuroprotection: synergy by progesterone and 19-norprogesterone and antagonism by medroxyprogesterone acetate / J. Nilsen, R.D. Brinton // *Endocrinology.* — 2002. — Vol. 143. — P. 205–212.
- Ochedalski T.* Interaction between estrogen and oxytocin on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity / T. Ochedalski, S. Subburaju, P.C. Wynn, G. Aguilera // *J. Neuroendocrinol.* — 2007. — Vol. 19. — P. 189–197. doi: 10.1111/j.1365-2826.2006.01525.x.
- Pettus E.H.* Progesterone treatment inhibits the inflammatory agents that accompany traumatic brain injury / E.H. Pettus, D.W. Wright, D.G. Stein, S.W. Hoffman // *Brain Res.* — 2005. — Vol. 1049. — P. 192 112–192 119.
- Pinna G.* Fluoxetine and norfluoxetine stereospecifically facilitate pentobarbital sedation by increasing neurosteroids [Электронный ресурс] / G. Pinna, E. Costa, A. Guidotti // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101 (16). — P. 6222–6225. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1073/pnas.0401479101>.
- Pinna G.* In socially isolated mice, the reversal of brain allopregnanolone down-regulation mediates the anti-aggressive action of fluoxetine [Электронный ресурс] / G. Pinna, E. Dong, K. Matsumoto et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2003. — Vol. 100 (4). — P. 2035–2040. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1073/pnas.0337642100>.
- Pope H.G.* Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized placebo-controlled trial / H.G. Pope, G.H. Cohane, G. Kanayama et al. // *J. Psychosom. Res.* — 2003. — Vol. 55. — P. 133–145.
- Redmond G.P.* Androgens and women's health / G.P. Redmond // *Int. J. Fertil. Womens Med.* — 1998. — Vol. 43. — P. 91–97.
- Rohr U.D.* The impact of testosterone imbalance on depression and women's health / U.D. Rohr // *Maturitas.* — 2002. — Vol. 41 (suppl. 1). — P. S25–S46.
- Sands R.* Exogenous androgens in postmenopausal women / R. Sands, J. Studd // *Am. J. Med.* — 1995. — Vol. 98. — P. 76–79.
- Sarrel P.M.* Psychosexual effects of menopause: Role of androgens / P.M. Sarrel // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 180. — P. 319–321.
- Scharfman H.E.* Estrogen and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in hippocampus: complexity of steroid hormone-growth factor interactions in the adult CNS: Review / H.E. Scharfman, N.J. MacLusky // *Front. Neuroendocrinol.* — 2006. — Vol. 27 (4). — P. 415–435.

- Scharfman H.E. Estrogen-growth factor interactions and their contributions to neurological disorders: Review / H.E. Scharfman, N.J. MacLusky // *Headache*. — 2008. — Vol. 48 (suppl. 2). — P. S77–S89. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01200.x.
- Schiller C.E. Allopregnanolone as a mediator of affective switching in reproductive mood disorders [Электронный ресурс] / C.E. Schiller, P.J. Schmidt, D.R. Rubinow // *Psychopharmacology (Berl)*. — 2014. — Vol. 231 (17). — P. 3557–3567. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3599-x>.
- Schweiger U. Testosterone, gonadotropin, and cortisol secretion in male patients with major depression / U. Schweiger, M. Deuschle, B. Weber et al. // *Psychosom. Med.* — 1999. — Vol. 61. — P. 292–296.
- Seeman M.V. Psychopathology in women and men: Focus on female hormones / M.V. Seeman // *Am. J. Psychiatry*. — 1997. — Vol. 154. — P. 1641–1647.
- Seidman S.N. Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with SSRI-refractory depression / S.N. Seidman, J.G. Rabkin // *J. Affect. Disorders*. — 1998. — Vol. 48. — P. 157–161.
- Seidman S.N. Intramuscular testosterone supplementation to selective serotonin reuptake inhibitor in treatment-resistant depressed men: randomized placebo-controlled clinical trial / S.N. Seidman, M. Miyazaki, S.P. Roose et al. // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2005. — Vol. 25 (6). — P. 584–588.
- Seidman S.N. Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial / S.N. Seidman, E. Spatz, C. Rizzo, S.P. Roose // *J. Clin. Psychiatry*. — 2001. — Vol. 62. — P. 406–412.
- Shively C.A. Cognition, mood disorders and sex hormones / C.A. Shively, C.L. Bethea // *ILAR Journal*. — 2004. — Vol. 45 (2). — P. 189–199.
- Shores M.M. Increased incidence of diagnosed depressive illness in hypogonadal older men / M.M. Shores, K.L. Sloan, A.M. Matsumoto et al. // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2004. — Vol. 61. — P. 162–167.
- Singh M. Progesterone, brain-derived neurotrophic factor and neuroprotection / M. Singh, C. Su // *Neuroscience*. — 2013. — Vol. 239. — P. 84–91.
- Sohrabji F. Identification of a putative estrogen response element in the gene encoding brain-derived neurotrophic factor / F. Sohrabji, R.C. Miranda, C.D. Toran-Allerand // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1995. — Vol. 92. — P. 11110–11114.
- Steiger A. Sleep EEG and nocturnal secretion of Testosterone and cortisol in patients with major Endogenous depression during acute phase and after remission / A. Steiger, U. Von Bardeleben, K. Wiedemann, F. Holsboer // *J. Psychiat. Res.* — 1991. — Vol. 25 (4). — P. 169–177.
- Steiner M. Advances in the diagnosis and treatment of premenstrual dysphoria / M. Steiner, L. Born // *CNS Drugs*. — 2000. — Vol. 13. — P. 286–304.
- Steiner M. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond / M. Steiner, E. Dunn, L. Born // *J. Affective Disorders*. — 2003. — Vol. 74. — P. 67–83.
- Tiwari-Woodruff S. Differential neuroprotective and antiinflammatory effects of estrogen receptor (ER) alpha and ERbeta ligand treatment / S. Tiwari-Woodruff, L.B. Morales, R. Lee, R.R. Voskuhl // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2007. — Vol. 104. — P. 14813–14818.
- Tobet S. Brain sex differences and hormone influences: a moving experience? / S. Tobet, J.G. Knoll, C. Hartshorn et al. // *J. Neuroendocrinol.* — 2009. — Vol. 21 (4). — P. 387–392. doi: 10.1111/j.1365-2826.2009.01834.x.
- Wang C. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men — a clinical research center study / C. Wang, G. Alexander, N. Berman et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 81. — P. 3578–3583.
- Weber B. Testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone concentrations are elevated in female patients with major depression / B. Weber, S. Lewicka, M. Deuschle et al. // *Psychoneuroendocrinology*. — 2000. — Vol. 25. — P. 765–771.

- Wise P. Are estrogens protective or risk factors in brain injury and neurodegeneration? Reevaluation after the Women's health initiative: Review / P.M. Wise, D.B. Dubal, S.W. Rau et al. // *Endocr. Rev.* — 2005. — Vol. 26 (3). — P. 308–312.
- Woods N.F. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study / N.F. Woods, J.K. Smith-Di, D.B. Percival et al. // *Menopause.* — 2008. — Vol. 15. — P. 223–232.
- Wu Y.C. Sex differences and the role of estrogen in animal models of schizophrenia: interaction with BDNF / Y.C. Wu, R.A. Hill, A. Gogos, M. van den Buuse // *Neuroscience.* — 2013. — Vol. 239. — P. 67–83. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.10.024.
- Yesavage J. Plasma Testosterone Levels, Sexuality, and Age Depression / J. Yesavage, J. Davidson, L. Widrow, P. Berger // *Biol. Psychiatry, Brief Reports.* — 1985. — Vol. 20. — P. 222–225.
- Yonkers K.A. Women and Depression: Who is at risk? / K.A. Yonkers // *Am. J. Obstetrics. Gynecol.* — 1998. — Vol. 69. — P. 98–101.
- Zhang L.M. Involvement of allopregnanolone in the anti-PTSD-like effects of AC-5216 [Электронный ресурс] / L.M. Zhang, Z.K. Qiu, X.F. Chen et al. // *J. Psychopharmacol.* — 2016. — Vol. 30 (5). — P. 474–481. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1177/0269881115625115>.
- Zwain I. Neurosteroidogenesis in astrocytes, oligodendrocytes, and neurons of cerebral cortex of rat brain / I. Zwain, S. Yen // *Endocrinology.* — 1999. — Vol. 140. — P. 3843–3852.

### 3.4. ИММУННАЯ СИСТЕМА

Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Горобец Л.Н., Иванова Г.П., Козловская С.Н.,  
Дубинина Е.Е.

#### Список сокращений

IDO	— индоламин-2,3-диоксигеназа
INF	— интерферон
NMDA	— N-метил-D-аспартат
АИТ	— аутоиммунный тиреоидит
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
ГГН-система	— гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ИЛ(1,6,8)	— интерлейкины
ФНО-α	— фактор некроза опухоли-α

Впервые роль иммунного воспаления в патогенезе психических расстройств была отмечена австрийским психиатром Wagner v. Jauregg, который в 1927 г. получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие, свидетельствующее о том, что активация иммунной системы введением инфекционных агентов (с использованием аттенуированных штаммов *S. Typhii*, *Plasmodium malariae* или *Mycobacterium tuberculosis*) способствует улучшению психического состояния пациентов.

Цитокиновая гипотеза — основное направление в изучении связи депрессии и иммунных нарушений. Цитокины — это пептиды, которые вносят свой вклад в «химический сигнальный язык», посредством которого происходит регуляция развития, репарации тканей, гемопоэза, воспаления, специфического и неспецифиче-

ского иммунного ответов. Высокоактивные цитокиновые полипептиды, такие как интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8) и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), обладают плеiotропной активностью, обилием функциональных возможностей, фактически действуя внутри комплексной общей сети, где один цитокин может влиять на продукцию и реактивность других цитокинов.

Многие цитокины также участвуют в регуляции развития, миграции, клеточной пролиферации, секреции гормонов и обратной связи между нервными клетками и тканями; поэтому продукция цитокинов в иммунной системе (особенно во время инфекции) оказывает влияние на нервную систему и наоборот.

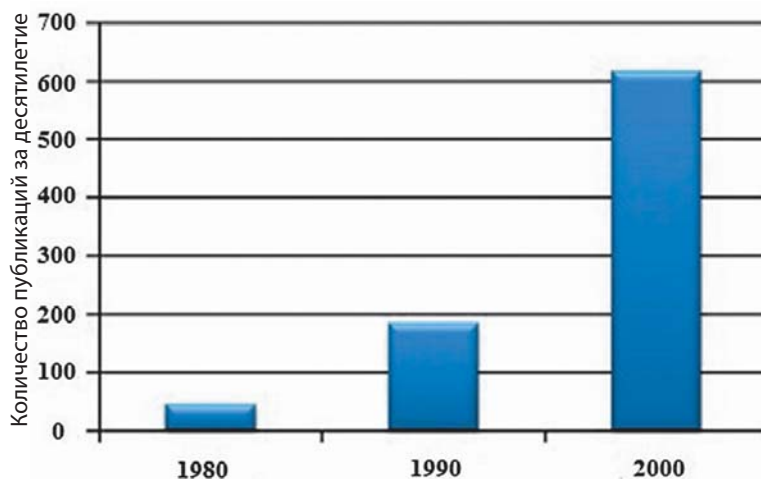
В течение последних десятилетий активно изучается роль различных иммунных факторов в патофизиологии депрессии. Первые сообщения об иммунных аномалиях у лиц с депрессией появились около 30 лет назад, но полученные результаты были противоречивы. В ранних исследованиях авторы указывали на снижение иммунной функции у лиц с депрессией [Weisse C.S., 1992]. Согласно более поздним источникам у этих пациентов выявлялась иммунная активация [Kronfol Z., 2002].

Smith R.S. первым предположил, что депрессия ассоциируется с повышенной секрецией цитокинов, особенно ИЛ-1, макрофагами [Smith R.S., 1991]. В литературе встречаются сообщения о повышенной циркуляции лейкоцитов [Kronfol Z., House J.D., 1989], активированных Т-клеток [Maes M. et al., 1992] и повышении уровня цитокинов при депрессивных расстройствах [Kronfol Z., 2002]. Содержание неоптерина, маркера активации клеточно-опосредованного иммунитета, было повышено в плазме крови и моче у пациентов с депрессией [Duch D.S. et al., 1984]. Однако другие авторы не нашли доказательств, касающихся иммунной активности при депрессии [Natelson B.N. et al., 1999].

В разных исследованиях оценивался уровень интерлейкинов у депрессивных больных. О повышении уровня ИЛ-1 $\beta$  было сообщено в нескольких исследованиях [Griffiths J. et al., 1997; Owen B.M. et al., 2001] и в то же время не подтверждено в других работах [Brambilla F. et al., 1998]. Сообщается о повышенном уровне ИЛ-1 $\beta$  и пониженном уровне ИЛ-6 в спинномозговой жидкости пациентов, страдающих депрессией; при этом уровень цитокина коррелировал с выраженностью аффективного расстройства [Levine J. et al., 1999].

В ряде обзоров сообщалось, что депрессия ассоциируется с повышением уровня так называемых «позитивных» острофазовых белков в плазме крови: гаптоглобина, церулоплазмينا, С-реактивного белка, гемопексина,  $\alpha_1$ -антитрипсина,  $\alpha_1$ -гликопротеиновой кислоты и понижением «негативных» острофазовых белков: трансферрина, альбумина, ретинол-связывающего белка [Maes M., 1995; Kronfol Z., 2002]. Эти данные легли в основу постулата о том, что хроническая депрессия ассоциируется с хроническим воспалительным процессом [Maes M., 1995]. Согласуются с этим и сообщения о пациентах с депрессией, демонстрирующих повышение концентрации воспалительных маркеров, таких как простагландин [Lieb J. et al., 1983] и комплемент [Kronfol Z., 1989].

С момента опубликования первого обзора [Maes M., 1993], касающегося роли иммунных нарушений в патофизиологии депрессии, замечен нарастающий интерес исследователей к этой проблеме, о чем свидетельствуют данные, приведенные на рис. 3.2.



**Рис. 3.2.** Количество публикаций, анализирующих иммунные нарушения при депрессии [Loftis J.M., Huckans M., Morasco B.J., 2010]

На рис. 3.3 отражены основные биологические нарушения, определяющие роль провоспалительных цитокинов в развитии депрессии.

Имеется несколько уровней доказательств важнейшей роли иммунных нарушений в патофизиологических механизмах депрессии.

В первую очередь, данные о развитии цитокиновой активации непосредственно в мозге. Существуют экспериментальные доказательства того, что цитокины могут попадать в мозг разными способами: 1) через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ); 2) посредством активации эндотелиальных клеток, которые располагаются в церебральной васкулатуре и продуцируют медиаторы воспаления, проходящие сквозь барьер; 3) с помощью цитокиновых рецепторов, связанных с вагусным нервом и сигнализирующих о воспалительных изменениях в мозг [Raison C.L. et al., 2009; Si Q. et al., 2004]. В мозге провоспалительные цитокины активируются как нейрональными, так и другими клетками (например, клетками микроглии, астроцитов и олигодендроглии) через каскад нуклеарного  $\kappa\text{B}$ - фактора, что совпадает с воспалительным ответом на периферии [Si Q. et al., 2004].

Провоспалительные цитокины могут объяснить роль стрессов (как психологических, так и физиологических) в патофизиологии депрессии [Maes M., Song C., Lin A., 1998]. Повышенная уязвимость пациентов с депрессией к психосоциальным стрессам — это, возможно, ключевой фактор, ведущий к активации иммунной и эндокринной осей при депрессии. Известно, что даже небольшой стресс в виде публичного выступления вызывает повышение активности нуклеарного фактора  $\kappa\text{B}$  — ключевого элемента в индукции воспалительного каскада [Pace T.W. et al., 2006]. При хроническом стрессе, вызванном супружескими проблемами у лиц, которые еще не страдали от депрессии, выявлено повышение плазменного С-реактивного белка, ИЛ-6 и других воспалительных медиаторов [McDade T.W. et al., 2006; Kielcolt-Glaser J.K. et al., 2005]. Существует предположение, что воспалительные изменения, ассоциированные с активацией микроглии, возникают в мозге

## Факторы способствующие возникновению депрессии

Усиленная транслокация ЛПС из грам-бактерий (гипотеза повышенной проницаемости кишечника; Maes et al., 2009)

Иммунотерапия (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$ , ИЛ-2)

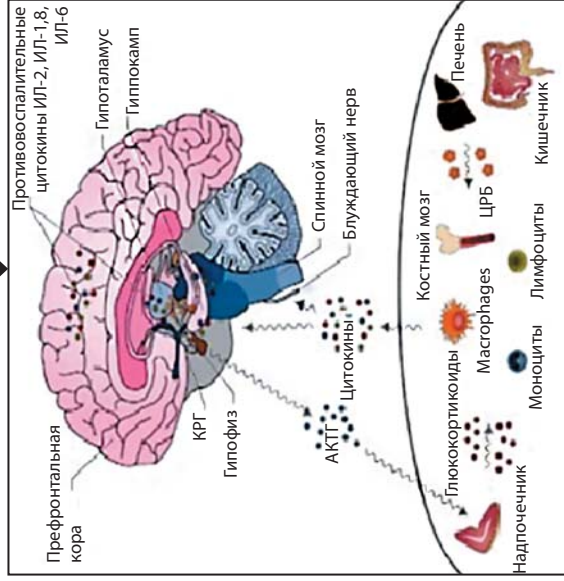
## Бактериальные и вирусные инфекции

Другие заболевания (например, сердечно-сосудистые)

### Воздействие хронического стресса и стрессов на ранних этапах жизни

Генетические факторы (например, полиморфизмы в гене ИЛ-10)

Увеличение sCAM, ЦРБ и ИЛ-6 предрасполагало к развитию симптомов депрессии (Wirtz et al., 2009; Gimeno et al., 2009)



Центральные эффекты, связанные с депрессией

Увеличение ИЛ-6 в ЦСЖ (Lindqvist et al., 2009)

Увеличение ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в гиппокампе, префронтальной коре и nucleus tractus solitarius

(Gibb et al., 2008; Chourbaji et al., 2006)

Усиление активности индоламин 2,3 диоксигеназы и серотонинового обмена (Gotbout et al., 2008)

Усиление фосфорилирования p38 MAP-киназы во фронтальной коре p38 MAP-киназы во фронт-

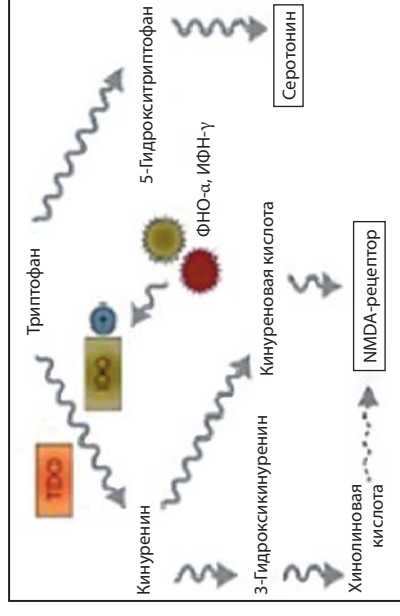
тальной коре (Loftis et al., 2009)

Уменьшение нейрогенеза и нейротрофинов (например, нейротрофического фактора мозга)

(Maes et al., 2009)

Изменения в моноаминовх и глутаматергических нейротрансмиттерах и рецепторах

2a



Периферические эффекты, связанные с депрессией

Иммуносупрессия (Kiank et al., 2006)

Увеличение ЦРБ (Hjwren et al. 2009)

Увеличение ИЛ-1, ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, ИФН-γ/ИЛ-4, ИЛ-10 (Brietzke et al., 2009; O'Mahony et al., 2005)

al., 2006; Ioffis et al., 2008; Howren et al., 2009; Bob et al., 2009; Gabbay et al., 2009; Maes et al., 2008)

Увеличение ИР-1РА и уменьшение ИР-1Б (Ovaskainen et al., 2009)

Усиление активности индопамин 2,3-липоксигеназы (IPQ) (Moreau et al., 2008)

Оксидативная потеря тетрагидробиоптерина (BH4) (Neurauter et al., 2008)

**Рис. 3.3.3.** Роль провоспалительных цитокинов в развитии депрессии [Loftis J.M., Huckans M., Morasco B.J., 2010]



[Frank M.G. et al., 2007]. Механизм, посредством которого психологический стресс влияет на периферический и центральный воспалительный каскад, координируется автономной нервной системой. Так, высвобождение норадреналина и адреналина, следующее за активацией симпатической нервной системы, ведет к активации  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов на иммунных клетках периферической крови (особенно на макрофагах и моноцитах) посредством инициации высвобождения провоспалительных цитокинов, через активацию каскада нуклеарного фактора  $\kappa B$ ; антагонисты этих адренорецепторов блокируют стресс-индуцированное повышение цитокинов [Mazzeo R.S. et al., 2001]. Обратная стимуляция парасимпатической нервной системы имела противоположный эффект на стресс-индуцированный воспалительный ответ. Такая стимуляция вагусного нерва ведет к высвобождению ацетилхолина, который активирует  $\alpha 7$ -субъединицу никотиновых рецепторов посредством снижения активации нуклеарного фактора  $\kappa B$  [Pavlov V.A., Tracey K.J., 2005]. Возможно, что антидепрессантно-подобное действие стимуляции вагусного нерва, которое используется при лечении резистентной депрессии, связано с противовоспалительной активностью.

Была обнаружена связь провоспалительных цитокинов с нарушениями в серотониновой нейромедиации, которые всегда рассматривались как важный аспект в этиологии депрессии [Maes M., Meltzer H.Y., Scharpé S. et al., 1993]. Известно, что некоторые инфекции могут индуцировать депрессию вследствие снижения уровня триптофана — предшественника серотонина. Вирусные инфекции способствуют тому, что интерлейкин-2, интерфероны  $\gamma$  и  $\alpha$  индуцируют активацию фермента — индоламина-2,3-диоксигеназы (IDO), который разрушает триптофан. Низкий уровень триптофана ассоциируется с депрессией, так как это может в последующем ограничивать синтез серотонина [Corpen A., Wood K., 1978]. Провоспалительные цитокины модулируют высвобождение нейротрансмиттеров [Zielasek J., Hartung H.P., 1996], активируя триптофан-кинурениновый путь метаболизма, конечным продуктом которого является серотонин. Серотонин, кроме функции нейротрансмиттера, выполняет роль нейромодулятора: он вовлечен в активацию лимфоцитов, в задержку ответов гиперчувствительности, хемотаксис и макрофагальную функцию [Moessner R., Lesch K.P., 1998]. Цитокины могут повышать обратный захват моноаминовых нейротрансмиттеров и таким образом снижать их внутрисинаптическую концентрацию в мозге [Miller A.H. et al., 2009; Moron J.A. et al., 2003].

Была описана связь провоспалительных цитокинов с нарушениями в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси [Maes M., Bosmans E., Meltzer H.Y. et al., 1993]. В результате иммунной стимуляции активируются кортикотропин-рилизинг-факторсодержащие нейроны паравентрикулярных ядер гипоталамуса с последующей секрецией адренокортикотропного гормона (АКТГ) [Silverman M.N. et al., 2003]. ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 также способны активировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, но в меньшей степени [Silverman M.N. et al., 2003]. Однако активация ГГН-оси выявляется лишь у 50–70% пациентов [Strohle A., Holsboer F. et al., 2003].

Получены данные о связи иммунных процессов с нейродегенеративными изменениями, характерными для депрессии. Последствия влияния воспаления на

структуру и функцию гиппокампа и префронтальной коры — ключевые направления в изучении патологических нарушений при депрессии. Существует мнение, что длительная редукция в нейрогенезе, следующая за сильным или хроническим стрессом, может отражать повреждение гиппокампальной пластичности и способствует когнитивным симптомам депрессии [Lucassen P.J. et al., 2010].

В физиологической концентрации провоспалительные цитокины обеспечивают трофическую поддержку нейронов, улучшая нейрогенез и нормализуя когнитивную функцию [Bernardino L. et al., 2008]. Но в патологической концентрации они могут вести к снижению уровня нейротрофинов, уменьшению нейрональной реконструкции, снижению нейрогенеза и повышению активации глутаматергического пути, что ведет к нейрональному апоптозу, окислительному стрессу и индукции апоптоза в астроцитах и олигодендроцитах [Goshen T. et al., 2007; Barrientos R.M. et al., 2003; Tilleux S., Hermans E., 2007; Gavillet M. et al., 2008].

В дополнение к провоспалительным цитокинам, оксиду азота и глюкокортикоидам глутамат играет определенную роль в патологических процессах, которые ассоциированы с депрессией. Провоспалительные цитокины и воспалительные медиаторы (такие, как оксид азота) повышают высвобождение глутамата и снижают экспрессию транспортеров глутамата в астроцитах и олигодендроглии посредством снижения обратного захвата глутамата и повышения его внутрисинаптической концентрации [Pitt D. et al., 2003].

Стимуляция экstrasинаптических N-метил-D-аспартат (NMDA) глутаматных рецепторов не только вызывает токсическое повреждение нейронов и астроцитов, но еще и снижает синтез BDNF — ключевого нейротрофического фактора, необходимого для нейронального восстановления [Pitt D. et al., 2003]. Дополняют потенциальные нейротоксические изменения ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , которые выступают в роли триггеров высвобождения реактивных свободно-радикальных соединений из активированной микроглии и астроцитов, они токсичны и для нейронов, и для олигодендроглии [Pitt D. et al., 2003; Hardingham G.E. et al., 2002]. В результате этих изменений происходит потеря астроцитов, олигодендроглии и нейрональный апоптоз в префронтальной коре, миндалине и гиппокампе — регионах, вовлеченных в генез симптомов депрессии [Buntinx M. et al., 2004].

Следующее предположение касается возможной связи нейротоксических эффектов провоспалительных цитокинов, избытка глутамата — активации триптофан-кинуруенинового пути метаболизма с выделением конечных нейротоксических продуктов, что в конечном итоге может вести к нейродегенерации при депрессии. Триптофан метаболизируется по двум основным направлениям, одно из которых ведет к синтезу серотонина, другое — к образованию кинуруенина и кинуруениновой кислоты. В последнем случае триптофан метаболизируется с помощью двух ферментов: IDO, широко представленного в периферических тканях и мозге, и триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO), преимущественно локализующегося в печени (Myint A.M., Kim Y.K., 2003). IDO активируется провоспалительными цитокинами, TDO — кортизолом. При депрессии концентрация и цитокинов, и кортизола повышена, поэтому вполне закономерно, что метаболизм в направлении триптофан-кинуруенинового пути превалирует [Myint A.M., Kim Y.K., 2003].

Guillemin G.J. et al., 2001]. Противовоспалительные цитокины снижают активность этого пути [Musso T. et al., 1994].

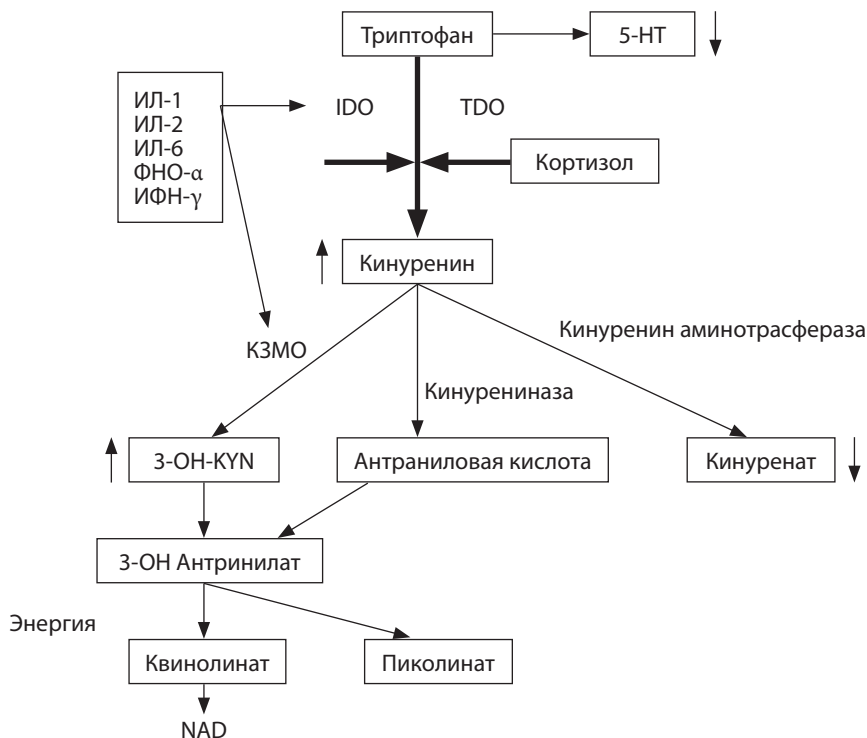
Существуют два основных направления, по которым идет метаболизм триптофана до формирования кинуренина. Кинуренин-гидроксилаза метаболизирует кинуренин сначала до 3-гидрокскинуренина и затем до 3-гидроксиантраниловой кислоты и квинолиновой кислоты. Это направление доминирует при депрессии и деменции [Myint A.M., Kim Y.K., 2003; Guillemin G.J. et al., 2001]. В глии и нейронах 3-гидрокскинуренин увеличивает образование реактивных кислородных радикалов, в то время как квинолиновая кислота активирует NMDA глутаматные рецепторы, и таким образом повышается апоптоз. С другой стороны, кинуренин может метаболизироваться с помощью кинуренинаминотрансферазы до нейропротективных конечных продуктов — кинурениновой кислоты — антагониста NMDA-рецепторов [Musso T. et al., 1994].

В мозге метаболизм триптофана с помощью IDO проходит и в микроглии, и в астроцитах [Stone T.W., Darlington L.G., 2002]. Микроглия синтезирует и 3-гидроксиантраниловую и квинолиновую кислоту, в то время как астроциты продуцируют главным образом кинурениновую кислоту, метаболизируют квинолининовую кислоту и в физиологических условиях могут снижать влияние нейротоксинов [Perkins M.N., Stone T.W., 1982].

При хронической депрессии, однако, активированная микроглия продуцирует избыток нейротоксина, который не может адекватно метаболизироваться астроцитами. В дальнейшем квинолининовая кислота может вызывать апоптоз астроцитов. Это ведет к снижению метаболического и физического буфера, который обычно обеспечивается астроцитами, и таким образом нейроны остаются незащищенными перед нейродегенеративным действием квинолининовой кислоты [Grant R.S., Kapoor V., 1998] (рис. 3.4).

Структурные изменения выявляются в мозге больных с хронической депрессией, что поддерживает нейродегенеративную гипотезу депрессии [Sheline Y.I. et al., 1999]. Известно о сокращении размеров гиппокампа у больных с большой депрессией [Ongur D. et al., 1998], снижении числа астроцитов и потери нейронов в префронтальной коре [Rajkowska G. et al., 1999] и стриатуме. Такие изменения могут быть следствием хронического вялотекущего воспаления, в котором провоспалительные цитокины, оксид азота, простагландин E2 и другие воспалительные медиаторы играют ключевую роль; цитокины индуцируют синтез циклооксигеназы и оксида азота в мозге и таким образом способствуют воспалительному повреждению [Leonard B.E., 2007]. Угнетение синтеза нейротрофинов в мозге кортизолом [Nibuya M. et al., 1999] и нейротоксическое действие квинолининовой кислоты дополняет дальнейшее развитие воспалительных изменений.

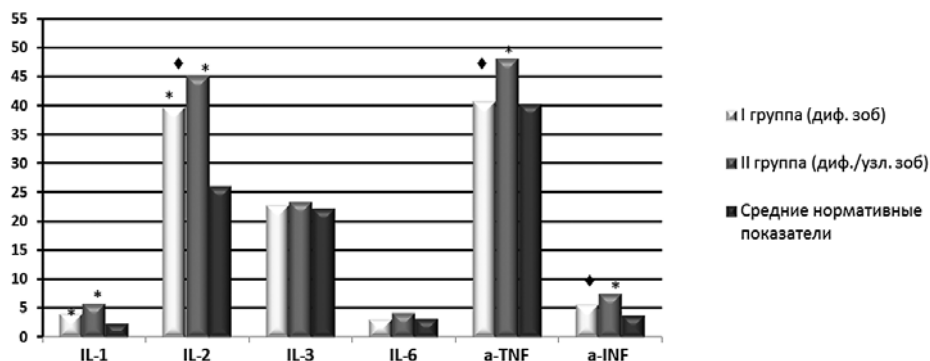
Исходя из существующих представлений о том, что психические расстройства при заболеваниях иммунного происхождения могут являться результатом каскада изменений в системе цитокинов [Figuerola-Vega N., 2010; Sharpley C.F., 2011], в исследовании Ивановой Г.П. (2012) был осуществлен анализ профилей цитокинов с учетом различных вариантов психических расстройств непсихотического уровня у больных с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) на стадии эутиреоза при раз-



Кинурениновый путь и воздействие индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO). При депрессии триптофан преимущественно метаболизируется через кинурениновые пути. Двумя ключевыми ферментами, которые преобразуют триптофан в кинуренин, являются индоламин 2,3-диоксигеназа (IDO) и 3-диоксигеназа (TDO). IDO довольно широко распространена в периферических тканях, головном мозге и индуцируется провоспалительными цитокинами. TDO находится в печени и индуцируется глюкокортикоидами. При депрессии кинуренин в дальнейшем метаболизируется в 3-гидроксикинуруенин, посредством фермента кинуренин 3-монооксигеназы (KMO), который также индуцируется провоспалительными цитокинами. Наиболее важным конечным продуктом этого воспалительного пути является нейротоксин хинолиновой кислоты, который активирует NMDA глутаматные рецепторы на нейронах и ведет к нейрональному апоптозу. Активированная микроглия синтезирует хинолиновую кислоту в мозге, когда кислота содержится в низких концентрациях, астроциты могут метаболизировать токсин в никотинамид аденин динуклеотид (NAD). Высокие концентрации хинолиновой кислоты отмечаются при хронической депрессии, вызывая апоптоз астроцитов. таким образом, повышая уязвимость нейронов к нейротоксическому повреждению

**Рис. 3.4.** Кинурениновый путь метаболизма триптофана [Cryan J.F., Leonard B.E., 2010]

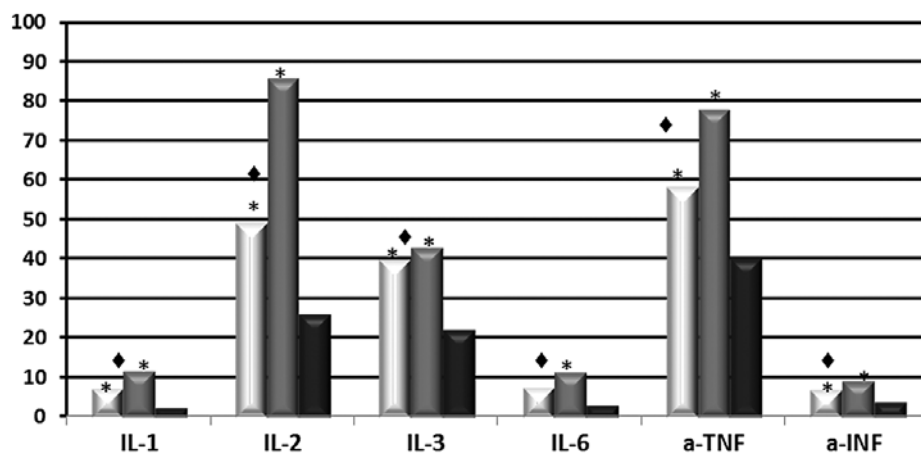
личной структуре зоба, который показал статистически значимые расхождения по уровню изучаемых цитокинов с нормативными показателями в популяции в каждой из групп как при астенических, так и при аффективных нарушениях. Кроме того, обнаружены межгрупповые различия: при астении — для IL-2, ФНО-α, α-INF ( $p < 0,01$ ); при депрессии — для IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, ФНО-α, α-INF ( $p < 0,01$ ) с преобладанием значений показателей при диффузно-узловой структуре зоба. Уровень цитокинов достигал значимого максимума у больных с депрессивными расстройствами ( $p < 0,01$ ) при различных структурах зоба (рис. 3.5, 3.6).



**Рис. 3.5.** Показатели уровней исследуемых цитокинов у больных АИТ с астеническими расстройствами (F48) с учетом структуры зоба.

♦  $p < 0,01$  — достоверность межгрупповых различий;

\*  $p < 0,01$  — достоверность различий между показателями нормы и группами



**Рис. 3.6.** Показатели уровней исследуемых цитокинов у больных АИТ с депрессивными расстройствами (F32.8) с учетом структуры зоба.

♦  $p < 0,01$  — достоверность межгрупповых различий;

\*  $p < 0,01$  — достоверность различий между показателями нормы и группами

По результатам сопоставления иммунных показателей с учетом нозологической принадлежности было показано, что астенические и аффективные расстройства различаются не только по ведущему психопатологическому синдрому, но и по качественным и количественным изменениям в спектре цитокинов, на что указывают достоверные ( $p < 0,01$ ) различия по всем изучаемым цитокинам (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, ФНО- $\alpha$ ), кроме интерферона- $\alpha$ , в большей степени выраженные у субъектов с аффективной патологией.

Проведенный корреляционный анализ между клиническими характеристиками в формализованной оценке и иммунологическими параметрами показал заинтересованность со стороны иммунной системы: IL-1 ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,01$ ), IL-2 ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,01$ ),  $\alpha$ -INF ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,01$ ) в формировании астении при ауто-

иммунном процессе, что согласуется с литературными данными о существующих клинико-иммунологических корреляциях в развитии астенических расстройств [Мороз И.Н., 2003; Александровский Ю.А., Чехонин В.П., 2005]. Также установлено, что высокий уровень IL-2 соотносится с выраженностью тревожных проявлений (НАМА:  $r_s = 0,48$ ,  $p < 0,01$ ; SCL ANX:  $r_s = 0,46$ ,  $p < 0,01$  и шкала STAI-II:  $r_s = 0,50$ ,  $p < 0,01$ ) в фазе эутиреоза АИТ. Кроме того, данные о наличии корреляционной связи между высоким уровнем интерлейкина IL-6 ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,01$ ), цитокина ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,001$ ) и выраженностью показателя депрессии свидетельствует о том, что при подъеме в периферической крови уровня IL-6 и ФНО- $\alpha$  следует ожидать проявление психических нарушений аффективного спектра у больных с АИТ.

Обнаруженная взаимосвязь между иммунными и психопатологическими показателями позволяет сделать предположение, что иммунный дисбаланс в спектре цитокинов является одним из звеньев патогенеза психических расстройств при тиреоидите Хашимото. Важно отметить, что IL-1, IL-2, IL-6 и ФНО- $\alpha$  относятся к ряду провоспалительных цитокинов, что дает основание говорить о вовлеченности врожденного иммунитета в формирование психопатологических отклонений на раннем доклиническом этапе у больных с АИТ.

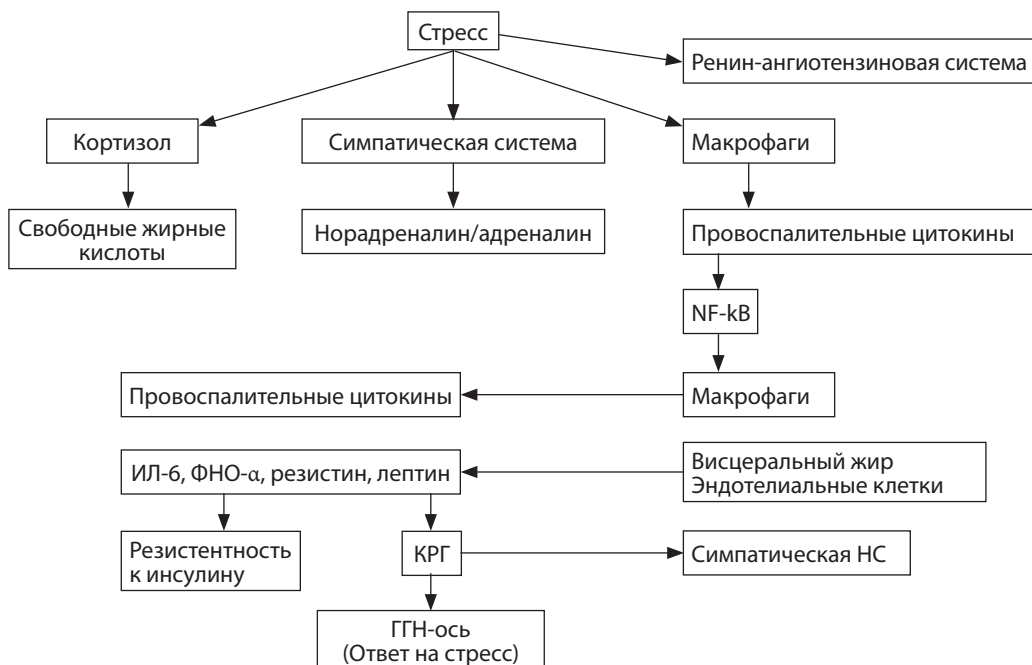
Данные множественного регрессионного анализа по изучению сочетанного влияния независимых переменных на психопатологические конструкты позволили выделить устойчивые мультивариативные модели влияния иммунных факторов на формирование депрессивной симптоматики, к которым относятся: активация показателей клеточного звена иммунитета — повышение уровня концентрации натуральных киллеров (CD16+), продукции цитокинов IL-1, 6, ФНО- $\alpha$  и активация гуморального звена иммунитета — увеличение количества СИС и содержания антител к ТПО.

Изучение роли иммунных нарушений при депрессии выявили и ряд противоречий. Хотя наиболее обсуждаемой в современной научной литературе представляется гипотеза о патологической активации иммунной системы, далеко не во всех экспериментальных исследованиях выявляется повышенное содержание провоспалительных цитокинов. Кроме того, ряд исследователей находят подтверждение тому, что патофизиологические механизмы депрессии ассоциируются также и с иммунной супрессией.

Известно, что провоспалительные цитокины могут вызвать депрессивно-подобное состояние [Smith R.S., 1991], но развитие их происходит далеко не у всех пациентов. Попытка сопоставить риски развития депрессии у пациентов с соматической патологией, сопряженной с иммунными нарушениями, также не дала возможность ответить на вопрос: активация или супрессия? Депрессия обнаруживалась при таких аутоиммунных заболеваниях, как ревматоидный артрит [Dicknes C. et al., 2002], при различных аллергических заболеваниях [Marshall P.S., 1993], рассеянном склерозе [Minden S.L., Schiffer R.B., 1990; Касаткин Д.С., 2006].

В то же время депрессивные расстройства встречаются и при патологиях, характеризующихся угнетением иммунной функции (таких, например, как онкологические и инфекционные болезни).





Стресс и метаболический синдром: роль воспаления. Стресс является причиной активации кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ) в кортиколимбических областях мозга. КРФ активирует ГН-ось, что приводит к увеличению циркулирующих глюкокортикоидов. В дополнение, КРФ активирует голубое пятно, что вызывает усиление центральной и периферической симпатической активности. Стресс усиливает высвобождение провоспалительных цитокинов из микроглии головного мозга и макрофагов крови. Также норадреналин и адреналин из симпатической системы активируют макрофаги и микроглию, таким образом, делая вклад в воспалительный ответ. Появляющаяся при депрессии в результате сниженного стрессового порога хроническая гиперкортизолемиа, в сочетании с активацией передней доли гипофиза провоспалительным цитокином ИЛ-6, десенсибилизирует глюкокортикоидные рецепторы 2 типа на иммунных клетках, а также в гипофизе, гипоталамусе и на нейронах. Это и является причиной глюкокортикоидной резистентности. Усиление мобилизации жиров вызванной глюкокортикоидами приводит к усилению отложений висцерального жира в целом. Висцеральный жир действует как экстра-эндокринный орган и высвобождает провоспалительные цитокины, вместе с пептидами лептином и резистином. Лептин способствует активации ГН-оси. В то время как резистин вместе с глюкокортикоидами принимает участие в формировании инсулиновой резистентности.

**Рис. 3.7.** Взаимосвязь стресса и воспаления

Кроме того, возникает вопрос: почему воспаление возникает у депрессивных больных, несмотря на часто выявляемое повышение глюкокортикоидов? Одно объяснение заключается в том, что резистентность глюкокортикоидных рецепторов в мозге и на периферии способствует супрессии большинства иммунных клеток с возможным исключением натуральных клеток-киллеров. Другое возможное объяснение: стресс-индуцированная активация симпатической нервной системы в комбинации со стероидной резистентностью ведет к активации микроглии в мозге и макрофагов и моноцитов на периферии, способствуя развитию воспаления [Cryan J.F., Leonard B.E., 2010] (рис. 3.7).

Однако, несмотря на клинические и экспериментальные доказательства того, что при депрессии концентрация воспалительных цитокинов повышается в присутствии высокой концентрации глюкокортикоидов, существуют и доказательства

того, что синтетический глюкокортикоид дексаметазон имеет антидепрессивное действие. Учитывая имеющиеся противоречия, необходимо признать, что в патогенез депрессии вовлечены сложные биологические процессы, неоднородность которых может определяться множеством разнообразных факторов; поэтому на данном этапе вероятнее всего корректно говорить об иммунной дисрегуляции, сопряженной с депрессией.

### Литература

- Александровский Ю.А. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств / Ю.А. Александровский, В.П. Чехонин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 256 с.
- Касаткин Д.С. Возможные механизмы формирования синдрома усталости в клинике рассеянного склероза / Д.С. Касаткин, Н.Н. Спирин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2006. — № 3. — С. 87–92.
- Мороз И.Н. Клинико-иммунологическая характеристика больных с астеническими расстройствами и обоснование применения для их лечения иммуностропных препаратов: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Мороз Ирина Николаевна; ГНЦ ССП им. В. П. Сербского. — М., 2003. — 49 с.
- Ader R. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system / R. Ader, N. Cohen, A. Felden // Lancet. — 1995. — Vol. 345 (8942). — P. 99–103.
- Barrientos R.M. Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation produced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist / R.M. Barrientos, D.B. Sprunger, S. Campeau et al. // Neuroscience. — 2003. — Vol. 121 (4). — P. 847–853.
- Bernardino L. Tumor necrosis factor-alpha modulates survival, proliferation, and neuronal differentiation in neonatal subventricular zone cell cultures / L. Bernardino, F. Agasse, B. Silva et al. // Stem. Cells. — 2008. — Vol. 26 (9). — P. 2361–2371.
- Brambilla F. Plasma concentrations of interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in anorexia and bulimia nervosa / F. Brambilla, L. Bellodi, M. Brunetta, G. Perna // Psychoneuroendocrinology. — 1998. — Vol. 23 (5). — P. 439–447.
- Buntinx M. Cytokine-induced cell death in human oligodendroglial cell lines: I. Synergistic effects of IFN-gamma and TNF-alpha on apoptosis / M. Buntinx, M. Moreels, F. Vandenabeele et al. // J. Neurosci. Res. — 2004. — Vol. 76 (6). — P. 834–845.
- Coppen A. Triptophan and depressive illness / A. Coppen, K. Wood // Psychol. Med. — 1978. — Vol. 8 (1). — P. 49–57.
- Cryan J.F., ed. Depression From Psychopathology to Pharmacotherapy / ed. by J.F. Cryan, B.E. Leonard. — Basel: Karger, 2010. — 274 p. — (Modern Trends Pharmacopsychiatry. Vol. 27).
- Dicknes C. Depression in rheumatoid arthritis, a systematic review of the literature with meta-analysis / C. Dicknes, L. McGowan, D. Clark-Carter, F. Creed // Psychosom. Med. — 2002. — Vol. 64 (1). — P. 52–60.
- Duch D.S. Urinary excretion of biopterin and neopterin in psychiatric disorders / D.S. Duch, J.H. Woolf, C.A. Nichol et al. // Psychiatry Res. — 1984. — Vol. 11 (2). — P. 83–89.
- Figuerola-Vega N. The association of the angiopoietin/Tie-2 system with the development of metastasis and leukocyte migration in neuroendocrine tumors / N. Figuerola-Vega // Endocr. Relat. Cancer. — 2010. — Vol. 17 (4). — P. 897–908.
- Frank M.G. Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses / M.G. Frank, M.V. Baratta, D.B. Sprunger et al. // Brain Behav. Immun. — 2007. — Vol. 21 (1). — P. 47–59.
- Gavillet M. Modulation of astrocytic metabolic phenotype by proinflammatory cytokines / M. Gavillet, I. Allaman, P. J. Magistretti // Glia. — 2008. — Vol. 56 (9). — P. 975–989.

- Goshen T. A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes / T. Goshen, T. Kreisel, H. Ounallah-Saad et al. // *Psychoneuroendocrinology*. — 2007. — Vol. 32 (8–10). — P. 1106–1115.
- Grant R.S. Murine glial cells regenerate NAD, after peroxide-induced depletion, using either nicotinic acid, nicotinamide, or quinolinic acid as substrates / R.S. Grant, V. Kapoor // *J. Neurochem.* — 1998. — Vol. 70 (4). — P. 1759–1763.
- Griffiths J. Neuroendocrine measures and lymphocyte subsets in depressive illness: influence of a clinical interview concerning life experiences / J. Griffiths, A.V. Ravindran, Z. Merali, H. Anisman // *Psychoneuroendocrinology*. — 1997. — Vol. 22 (4). — P. 225–236.
- Guillemin G.J. IFN-beta1b induces kynurenine pathway metabolism in human macrophages: potential implications for multiple sclerosis treatment / G. J. Guillemin, S.J. Kerr, L.A. Pemberton et al. // *J. Interferon Cytokine Res.* — 2001. — Vol. 21 (12). — P. 1097–1101.
- Hardingham G.E. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways / G.E. Hardingham, Y. Fukunaga, H. Bading // *Nat. Neurosci.* — 2002. — Vol. 5 (5). — P. 405–414.
- Kielcolt-Glaser J.K. Hostile marital interactions, proinflammatory cytokine production, and wound healing / J.K. Kielcolt-Glaser, T.J. Loving, J.R. Stowell et al. // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2005. — Vol. 62 (12). — P. 1377–1384.
- Kramer C.K. Association between systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, hyperprolactinemia and thyroid autoantibodies / C.K. Kramer, T.F. Tourinho, W.P. de Castro, M. da Costa Oliveira // *Arch. Med. Res.* — 2005. — Vol. 36 (1). — P. 54–58.
- Kronfol Z. Immune dysregulation in major depression: a critical review of exciting evidence / Z. Kronfol // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2002. — Vol. 5. — P. 333–343.
- Kronfol Z. Lymphocyte mitogenesis, immunoglobulin and complement levels in depressed patients and normal controls / Z. Kronfol, J.D. House // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1989. — Vol. 80 (2). — P. 142–147.
- Leonard B.E. Inflammation, depression and dementia: are they connected? / B.E. Leonard // *Neurochem. Res.* — 2007. — Vol. 32 (10). — P. 1749–1756.
- Levine J. Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression / J. Levine, Y. Barak, K.N. Chennappa et al. // *Neuropsychobiology*. — 1999. — Vol. 40 (4). — P. 171–176.
- Lieb J. Elevated levels of prostaglandin E2 and thromboxane B2 in depression / J. Lieb, R. Karmali, D. Horrobin // *Prostaglandins Leukot. Med.* — 1983. — Vol. 10 (4). — P. 361–367.
- Loftis J.M. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: Current theories and novel treatment strategies / J.M. Loftis, M. Huckans, B.J. Morasco // *Neurobiol. Disease*. — 2010. — Vol. 37. — P. 519–533.
- Lucassen P.J. Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: Implications for depression and antidepressant action / P.J. Lucassen, P. Meerlo, A.S. Naylor et al. // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2010. — Vol. 20 (1). — P. 1–17.
- Maes M. A review on the acute phase response in major depression / M. Maes // *Rev. Neurosci.* — 1993. — Vol. 4 (4). — P. 407–416.
- Maes M.A. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis / M. Maes // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. — 1995. — Vol. 19 (1). — P. 11–38.
- Maes M.A. Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? / M. Maes, E. Bosmans, H.Y. Meltzer et al. // *Am. J. Psychiatry*. — 1993. — Vol. 150 (8). — P. 1189–1193.
- Maes M. Relationships between lower plasma L-tryptophan levels and immune-inflammatory variables in depression / M. Maes, H.Y. Meltzer, S. Scharpé et al. // *Psychiatry Res.* — 1993. — Vol. 49 (2). — P. 151–165.
- Maes M. The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety / M. Maes, C. Song, A. Lin et al. // *Cytokine*. — 1998. — Vol. 10 (4). — P. 313–318.

- Maes M. Immune disorders in depression: higher T helper/T suppressor-cytotoxic cell ratio / M. Maes, W. Stevens, L. DeClerck et al. // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1992. — Vol. 86 (6). — P. 423–431.
- Marshall P.S. Allergy and depression, a neurochemical threshold model of the relation between the illnesses / P.S. Marshall // *Psychol. Bull.* — 1993. — Vol. 113 (1). — P. 23–24.
- Mazzeo R.S. Interleukin-6 response to exercise and high-altitude exposure: influence of alpha-adrenergic blockade / R.S. Mazzeo, D. Donovan, M. Fleshner et al. // *J. Appl. Physiol.* — 2001. — Vol. 91 (5). — P. 2143–2149.
- McDade T.W. Psychosocial and behavioral predictors of inflammation in middle-aged and older adults: the Chicago health, aging, and social relations study / T.W. McDade, L. C. Hawkey, J.T. Cacioppo // *Psychosom. Med.* — 2006. — Vol. 68 (3). — P. 376–381.
- Miller A.H. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression / A.H. Miller, V. Maletic, C.L. Raison // *Biol. Psychiatry.* — 2009. — Vol. 65 (9). — P. 732–741.
- Minden S.L. Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research / S.L. Minden, R.B. Schiffer // *Arch. Neurol.* — 1990. — Vol. 47 (1). — P. 98–104.
- Moron J.A. Mitogen-activated protein kinase regulates dopamine transporter surface expression and dopamine transport capacity / J.A. Moron, I. Zakharova, J.V. Ferrer et al. // *J. Neurosci.* — 2003. — Vol. 23. — P. 8480–8488.
- Mössner R. Role of Serotonin in the Immune System and in Neuroimmune Interactions / R. Mössner, K.-P. Lesch // *Brain. Behav. Immun.* — 1998. — Vol. 12. — P. 249–271.
- Musso T. Interleukin-4 inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase expression in human monocytes / T. Musso, G.L. Gusella, A. Brooks et al. // *Blood.* — 1994. — Vol. 83 (5). — P. 1408–1411.
- Myint A.M. Cytokine-serotonin interaction through IDO: a neurodegeneration hypothesis of depression / A.M. Myint, Y.K. Kim // *Med. Hypotheses.* — 2003. — Vol. 61 (5–6). — P. 519–525.
- Natelson B.N. Is depression associated with immune activation? / B.N. Natelson, T. Denny, X.D. Zhou et al. // *J. Affect. Disord.* — 1999. — Vol. 53 (2). — P. 179–184.
- Nibuya M. Repeated stress increases catalytic TrkB mRNA in rat hippocampus / M. Nibuya, M. Takahashi, D.S. Russell, R.S. Duman // *Neurosci. Lett.* — 1999. — Vol. 267 (2). — P. 81–84.
- Ongur D. Glia reduction in subgenual prefrontal cortex in mood disorders / D. Ongur, I.R. Katz, B.S. Meyers // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1998. — Vol. 95. — P. 13 290–13 295.
- Owen B.M. Raised levels of plasma interleukin-1beta in major and postviral depression / B.M. Owen, D. Eccleston, I.N. Ferrier, A.H. Young // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2001. — Vol. 103 (3). — P. 226–228.
- Pace T.W. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress / T.W. Pace, T.C. Mletzko, O. Alagbe et al. // *Am. J. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 163 (9). — P. 1630–1633.
- Pavlov V.A. The cholinergic anti-inflammatory pathway / V.A. Pavlov, K.J. Tracey // *Brain Behav. Immun.* — 2005. — Vol. 19 (6). — P. 493–499.
- Perkins M.N. An iontophoretic investigation of the actions of convulsant kynurenes and their interaction with the endogenous excitant quinolinic acid / M.N. Perkins, T.W. Stone // *Brain Res.* — 1982. — Vol. 247 (1). — P. 184–187.
- Pitt D. Glutamate uptake by oligodendrocytes: Implications for excitotoxicity in multiple sclerosis / D. Pitt, I.E. Nagelmeier, H.C. Wilson, C.S. Raine // *Neurology.* — 2003. — Vol. 61 (8). — P. 1113–1120.
- Raison C.L. Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression / C.L. Raison, A.S. Borisov, M. Majer, et al. // *Biol. Psychiatry.* — 2009. — Vol. 65 (4). — P. 296–303.
- Rajkowska G. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression / G. Rajkowska, J.J. Miguel-Hidalgo, J. Wei et al. // *Biol. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 45 (9). — P. 1085–1098.

- Sharpley C.F. Cytokines and depression: findings, issues, and treatment implications / C.F. Sharpley, L.L. Agnew // *Rev. Neurosci.* — 2011. — Vol. 22 (3). — P. 295–302.
- Sheline Y.I. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression / Y.I. Sheline, M. Sanghavi, M.A. Mintun, M.H. Gado // *J. Neurosci.* — 1999. — Vol. 19 (12). — P. 5034–5043.
- Si Q. A novel action of minocycline: inhibition of human immunodeficiency virus type 1 infection in microglia / Q. Si, M. Cosenza, M.O. Kim et al. // *J. Neurovirol.* — 2004. — Vol. 10 (5). — P. 284–292.
- Silverman M.N. Cytokines and HPA axis regulation / M.N. Silverman, B.D. Pearce, A.H. Miller // *Cytokines and Mental Health* / ed. by Z. Kronfol. — Berlin-Hidelberg-New York: Springer Science & Business Media, 2003. — P. 85–122.
- Smith R.S. The macrophage theory of depression / R.S. Smith // *Med. Hypotheses.* — 1991. — Vol. 35 (4). — P. 298–306.
- Stone T.W. Endogenous kynurenes as targets for drug discovery and development / T.W. Stone, L.G. Darlington // *Nat. Rev. Drug. Discov.* — 2002. — Vol. 1 (8). — P. 609–620.
- Strohle A. Stress responsive neurohormones in depression and anxiety / A. Strohle, F. Holsboer // *Pharmacopsychiatry.* — 2003. — Vol. 36 (suppl. 3). — P. S207–S214.
- Tilleux S. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders / S. Tilleux, E. Hermans // *J. Neurosci. Res.* — 2007. — Vol. 85 (10). — P. 2059–2070.
- Weisse C.S. Depression and immunocompetence, a review of the literature / C.S. Weisse // *Psychol. Bull.* — 1992. — Vol. 111 (3). — P. 475–489.
- Zielasek J. Molecular mechanisms of microglial activation / J. Zielasek, H.P. Hartung // *Adv. Neuroimmunol.* — 1996. — Vol. 6 (2). — P. 191–222.

### 3.5. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В.

#### Список сокращений

IL	— интерлейкин
АТФ	— аденозинтрифосфат
АОС	— антиоксидантная система
АФК	— активные формы кислорода
БАР	— биполярное аффективное расстройство
ГПО	— глутатионпероксидазы
ГР	— глутатионредуктаза
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
МАО	— моноаминооксидаза
ОС	— окислительный стресс
ПНЖК	— полиненасыщенные жирные кислоты
ПОС	— прооксидантная система
СОД	— супероксиддисмутаза
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	— циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС	— центральная нервная система
ФНО-α	— фактор некроза опухоли-альфа

Известно, что любые изменения в организме, связанные с возникновением различного типа заболеваний (как соматических, так и психических), протекают на фоне стресса острого или хронического характера, связанного с включением механизмов адаптации. Независимо от причины, вызывающей возникновение стрессорного состояния, механизмы адаптации на начальных стадиях носят однотипный характер и сопряжены с изменениями окислительно-восстановительного и гормонального статусов, мобилизацией иммунно-воспалительных процессов (рис. 3.8).



**Рис. 3.8.** Механизмы адаптации

Все эти системы тесно связаны между собой. Специфические особенности в мобилизации этих систем проявляются в зависимости от факторов, являющихся причиной этих изменений. В норме включение адаптационных механизмов обуславливает перестройку организма к изменившимся условиям окружающей среды за счет интенсивного устранения поврежденных молекул и быстрого обновления химического состава клеток, что является предпосылкой выживания и нормального существования организма в меняющейся обстановке.

При патологических состояниях, в том числе и при депрессии, изменения окислительно-восстановительного, гормонального и иммунно-воспалительного статусов носят более длительный и интенсивный характер. Это фактически измененный метаболический фон организма, с которым связано нарушение функционирования основных сигнальных систем, приводящих к нарушению функциональной активности клеток. Специфический характер этих изменений при различных патологических состояниях обусловлен, во-первых, степенью интенсивности нарушений со стороны каждой системы и, во-вторых, особенностью этих нарушений внутри каждой системы, что, в свою очередь, отражается на состоянии других биохимических процессов в клетках.



С целью понимания особенностей этих изменений, их взаимосвязи между собой следует остановиться на оценке их роли в функционировании организма (рис. 3.9).

ДЕЙСТВИЕ ВТОРИЧНЫХ МЕССЕНЖЕРОВ НАПРАВЛЕНО НА АКТИВАЦИЮ ТРЕТИЧНЫХ МЕССЕНЖЕРОВ, ЧТО СОПРЯЖЕНО С МЕТАБОЛИЗМОМ  $Ca^{++}$ , РЕГУЛЯЦИЕЙ ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ БЕЛКОВ, АКТИВАЦИЕЙ ФАКТОРОВ ТРАНСКРИПЦИИ И ГИДРОЛИЗОМ ФОСФОЛИПИДОВ



**Рис. 3.9.** Биохимические механизмы влияния стресса на организм

Передача сигнала из внешней и внутренней среды организма осуществляется за счет взаимодействия первичных мессенджеров с определенными рецепторами клеточных мембран. К первичным мессенджерам относят гормоны, цитокины, факторы роста, нейротрансмиттеры, нейротрофины и другие. Образование лиганд-рецепторных комплексов сопровождается генерацией вторичных мессенджеров: АФК (активные формы кислорода),  $NO$ ., цАМФ (циклический аденозинмонофосфат), цГМФ (циклический гуанозинмонофосфат),  $Ca^{++}$ , продукты распада фосфолипидов (диацилглицерол, инозит-1,4,5-трифосфат), арахидоновая кислота.

Вторичные мессенджеры активно включаются в сигнальную трансдукцию, влияя на ключевые звенья метаболических процессов в клетке. Это осуществляется за счет их воздействия на третичное звено передачи сигнала, что связано с регуляцией метаболизма  $Ca^{++}$ , стимуляцией фосфорилирования белков, гидролизом фосфолипидов и активацией факторов транскрипции генов. В норме весь этот каскад взаимодействий приводит к определенному физиологическому ответу, связанному с процессами пролиферации, дифференцировки, апоптоза, клеточной адгезии, свертывания крови и т.д. и на последующем этапе замыкается на синтезе первичных мессенджеров [Suzuki Y.J., Forman H.J., Sevanian A., 1997; Дубинина Е.Е., 2006; Дубинина Е.Е., 2001; Gamaley I.A., Klyubin I.V. Roles of reactive oxygen species signaling and regulation of cellular functions. Inter. Rev. Cytology, 1999, v. 188, pp. 203–255]. При патологических процессах происходят изменения определенных звеньев этих реакций, что проявляется в нарушении физиологической активности клеток, появлении или изменении концентрации в крови специфических для данной патологии отдельных биохимических показателей.

Известно, что усиление свободно-радикальных процессов и развитие состояния окислительного стресса (ОС) являются одним из патогенетических звеньев любых патологических состояний организма, в том числе неврологических и психических заболеваний [Дубинина Е.Е. 2003; Dubinina E.E., Schedrina L.V., Neznakov N.G., Zalutskaya N.M., Zakharchenko D.V., 2014; Зенков Н.К., Ланкин В.З., 2001, 343 с.; Dubinina E.E., Pustygina A.V., 2007].

В организме функционируют две взаимосвязанные системы — прооксидантная (ПОС) и антиоксидантная (АОС). С ПОС связывают процессы образования реакционно-способных радикальных продуктов и их участие в окислительном разрушении биохимических соединений (белки, липиды, нуклеиновые кислоты, углеводы). АОС включает ферменты-антиоксиданты и компоненты неферментативной защиты, которые поддерживают концентрацию генерируемых АФК на уровне, обеспечивающем нормальное функционирование клеток.

Сбалансированное соотношение между этими двумя системами и самими компонентами антиоксидантной защиты необходимо для нормального течения метаболических процессов в тканях. Любая стрессорная реакция организма сопровождается нарушением сбалансированности в этих двух системах, что сопряжено с развитием в организме ОС [Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., 2016; Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А., 2006; Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., 1993; Palmieri B., Sblendorio V., 2006].

Интенсивность свободно-радикальных процессов и состояние АОС в первую очередь зависят от особенностей метаболических процессов в тканях и, соответственно, от функциональной нагрузки, которую выполняют эти ткани в организме. Большое значение имеют не только абсолютные величины АОС и ПОС, но и их соотношение между собой, а также буферная емкость АОС. Буферная емкость антиоксидантной системы может быть разной в зависимости от структурно-функциональных особенностей и метаболического фона тканей.

Ткань головного мозга обладает высокой чувствительностью, обусловленной ее биохимическими, физиологическими и анатомическими особенностями. Это связано с преобладанием процессов аэробного окисления, высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот, металлов переменной валентности, низким уровнем отдельных антиоксидантов. Отмечают особую чувствительность нервной ткани к АФК, обусловленную высоким метаболическим уровнем, уникальным липидным составом и минимальным уровнем клеточного обновления [Evans P.H., 1993; Halliwell B., 1992; Moniczewski A., Gawlik M., Smaga I., Niedzielska E., Kizek J., Przegalinski E. et al., 2015, 67, 560–568].

Для ткани мозга характерна высокая скорость метаболизма биогенных аминов, что связано с генерацией АФК. Большое внимание уделяют моноаминоксидазе (МАО), катализирующей реакцию окислительного дезаминирования биогенных моноаминов (дофамина, адреналина, норадреналина, гистамина, серотонина и др.) с образованием перекиси водорода [Узбеков М.Г., Мисионжчик Э.Ю., 2000]. В условиях ОС это может являться дополнительным источником генерации реакционно-способных радикальных продуктов, которые в присутствии металлов

переменной валентности могут инициировать перекисное окисление липидов (ПОЛ). Генерация АФК связана с метаболизмом арахидоновой кислоты с участием цикло-, липо- и монооксигеназ и образованием простагландинов, тромбоксанов, эпоксидиэкозатриеновых кислот и лейкотриенов [Дубинина Е.Е., 2006; Holtzman M.J., 1991; Girotti A.W., 1998].

В настоящее время считается, что одним из патогенетических звеньев депрессивных расстройств является ОС, который тесно сопряжен с изменением иммунологического и гормонального статуса организма [Leonard B., Maes M., 2012; Kubera M., Obuchowicz E., Goehler L. et al., 2011; Smaga I., Niedzielska E., Gawlik M. et al., 2015; Maes M., 2012; Мазо Г.Э., Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В. с соавт., 2016]. Интенсивную генерацию АФК в нервной ткани при депрессии связывают с нарушениями функционирования системы тканевого дыхания с участием митохондрий и метаболизма арахидоновой кислоты, катехоламинов, ксантиноксидазы и других оксидаз [Maes M., Galecki P., Chang Y.S., Berk M., 2011; Leonard B., Maes M., 2012; Michel T.M., Camara S., Tatchner T. et al., 2008; Dimopoulos N., Piperi C., Psarra V., Lea R.W., 2008].

Существует ряд механизмов, объясняющих роль митохондрий в развитии депрессии. Во-первых, создается дефицит АТФ, необходимый для функционирования синапсов и нейронов. Во-вторых, снижение АТФ может вызывать нейрональную дисфункцию и даже «клеточную энергетическую депрессию», приводящую к активации апоптоза за счет интенсивного поступления цитохрома из митохондрий в цитоплазму.

При депрессии отмечают повышение генерации оксида азота (NO), токсичность которого обусловлена его взаимодействием с супероксидным анион-радикалом и образованием пероксинитрита и пероксиазотистой кислоты. Эти соединения могут связываться с некоторыми аминокислотами, образуя нитросоединения типа NO-тирозин или L-аргинин-NO. Повышение уровня L-аргинин-NO играет важную роль в патофизиологии депрессии и механизме действия антидепрессантов [Selek S., Savas H.A., Gergerlioglu H.S., Bulbul F., Uz E., Yumru M., 2008; Savass H.A., Herken H., Yurekli M.U., Turkun H., Zoroglu S.S. et al., 2002]. Особенно высокий уровень NO-метаболитов обнаруживается в плазме больных, склонных к суициду [Kim Y.K., Paik J.W., Lee S.W. et al., 2006].

У пациентов с депрессией снижается активность нейрональной nNOS (нитро-синтаза) в голубом пятне, тогда как в мозжечке этих изменений не обнаруживают [Karolewich B., Szebeni K., Stockmeier C.A., Konick I., Overholser J.C., Jurjus G. et al., 2004]. Отмечается также уменьшение количества NOS-экспрессирующих нейронов. Иммуногистохимические исследования позволили зарегистрировать снижение клеточной экспрессии NOS в нейронах супрахиазматических ядер [Bernstein H.G., Heinemann A., Krell D., Dobrowolny H., Bielau H., Keilhoff G. et al., 2005]. Однако при депрессии и БАП в гиппокампе умерших людей было выявлено более высокое количество nNOS экспрессирующих нейронов [Olivera R.M., Guimaraes F.S., Deakin J.F., 2008].

Депрессия характеризуется изменением антиоксидантного статуса, который проявляется в снижении концентрации антиоксидантов в сыворотке крови:

цинка, альбумина, триптофана и тирозина, кофермента Q10, глутатиона (GSH), аскорбиновой кислоты, витамина Е, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот ( $\omega 3$ -ПНЖК) [Szewczyk B., Kubera M., Nowak G., 2011; Maes M., Vandoollaeghe E., Neels H. et al., 1997; Maes M., De Vos N., Pioli R. et al., 2000; Owen A.J., Batterham M.J., Probst Y.C. et al., 2005; Maes M., Galecki P., Chang Y.S., Berk M., 2011]. Таким образом, компоненты неферментативной антиоксидантной защиты вносят свой вклад в снижение общей антиоксидантной активности и коррелируют со степенью тяжести депрессии.

Изменения со стороны ферментативной активности при депрессии носят неоднозначный характер. Особенно уязвима глутатионовая система: выявлено снижение активности глутатионпероксидазы (ГПО) и концентрации восстановленной формы глутатиона в гемолизате эритроцитов крови женщин с депрессией [Kodivkova J., Vavrova L., Zeman M. et al., 2009]. В крови больных с аффективными расстройствами отмечается значительное снижение активности ГПО [Ozsán M.E., Gulec M., Ozerol E. et al., 2004]. Однако, по данным Billici [Billici M., Efe H., Koroğglu M.A., Uydu H.A., Bekaroğglu M., Değger O., 2001], в эритроцитах крови пациентов с депрессией активность ГПО, напротив, повышается. В других работах у пациентов с БАР не обнаружено каких-либо изменений в активности фермента [Andreazza A.C., Kapczinski F., Kauer-SantAnna M. et al., 2009].

Такой же разноплановый характер изменений наблюдается и при анализе литературных данных, касающихся активности глутатионредуктазы (ГР), каталазы, супероксиддисмутазы (СОД) [Talowska M., Szemraj J., Berk M., Maes M., Galecki P., 2015]. Возможно, это связано с особенностями методических подходов при определении активности этих ферментов, неоднородностью клинических групп больных.

С нашей точки зрения, при анализе активности каталазы, СОД и ГПО, в первую очередь, важны не только абсолютные величины их активности, но и сбалансированное соотношение между ними. Отсутствие однонаправленного изменения активности ферментов-антиоксидантов может привести к повышению уровня продукта СОД — перекиси водорода, а это, в свою очередь, может являться причиной «перекисной гибели» нейронов.

Интенсивная генерация АФК, нарушения со стороны антиоксидантного статуса больных с депрессивными расстройствами приводят к повышению окислительной деструкции липидов, белков, нуклеиновых кислот. Отмечают повышение уровня конечных продуктов ПОЛ: малонового диальдегида (МДА), шиффовых оснований, 4-гидрокси-2-ноненаля (4-HNE) (98) [Galecki P., Szemraj J., Bienkewicz M., Zboralski K., Galeska E., 2009; Khanzode S.D., Dakhale G.N., Khanzode S.S. et al., 2003; Sarandol A., Sarandol E., Eker S.S. et al., 2007].

В ряде исследований показано значительное повышение концентрации пероксидов в плазме больных, которое не меняется в зависимости от тяжести болезни. В то же время более высокий уровень пероксидов был выявлен у больных в острой фазе болезни по сравнению с хронической (более 2-х лет) формой [Maes M., Michaylova L., Kubera M. et al., 2010]. Таким образом, у пациентов с депрессией

усиливается интенсивность ПОЛ, показатели которого коррелируют со степенью тяжести болезни.

В последнее время все больше внимания уделяют окислительной деструкции белков, которая может носить специфический характер и являться одним из маркеров повреждения ткани мозга [Halliwell B., 1992; Aksenov M.Y., Aksenova M.V., Butterfield D.A., Geddes J.W., Markesbery W.R., 2001].

АФК способны атаковать и модифицировать аминокислоты, пептиды и белки. Окисление триптофана сопряжено с образованием N-формилкинуруенина и кинуруенина; окисление тирозина — с образованием ДОФА, битирозина, 3-нитротирозина и 3Cl-тирозина.

Окислительное повреждение ДНК у больных с депрессией связывают с образованием продукта окисления гуанина — 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), который обнаруживается в плазме и экскретируется с мочой [Andreazza A.C., Frey B.N., Erdtmann B. et al., 2007]. У пациентов с депрессией (и особенно у больных с рекуррентными депрессивными эпизодами) уровень 8-OHdG был достаточно высоким [Forlenza M.J., Miller G.E., 2006; Irie M., Miyata M., Kasai H., 2005; Maes M., Michaylova L., Kubera M. et al., 2009]. При депрессии повреждение митохондриальной ДНК связано со снижением уровня экспрессии генов [Gardner A., Johanson A., Wibom R. et al., 2003; Gardner A., Boles R.G., 2011].

Таким образом, развитие депрессии происходит на фоне ОС, что приводит к окислительной деструкции биомолекул клетки. ОС вызывает повреждение мембранных жирных кислот (таких, как  $\omega$ 3-ПНЖК, олеиновой и пальмитиновой), что, в свою очередь, влияет на проницаемость мембран и рецепторную экспрессию, включая 5-НТ-рецепторы.

Хронический ОС сопряжен с иммунным ответом организма, центральным и периферическим воспалением, апоптозом и нейродегенерацией, повреждением нейронов и снижением нейрогенеза, что косвенно затрагивает все основные предполагаемые клеточные механизмы развития депрессии. В настоящее время показано, что активация иммунитета, воспалительная реакция организма и ОС связаны между собой [Leonard B., Maes M., 2012; Kubera M., Obuchowicz E., Goehler L. et al., 2011; Moniczewski A., Gawlik M., Smaga I. et al., 2015].

При проявлении депрессивной симптоматики на фоне хронического ОС отмечается связь цитокинов с гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси; подавлением моноаминоергических медиаторных систем, в частности, серотонинергических и катехоламиноергических; снижением уровня моноаминовых нейротрансмиттеров серотонина и норадреналина; нарушением структуры рецепторов серотонинергической и дофаминергической системами [Maes M., Yirmiya R., Norberg J., Brene S., Hibbeln J. et al., 2009; Тиганов А.С., Копейко Г.И., Брусов О.С., Ключник Т.П., 2012; Leonard B., Maes M., 2012; Loftis J.M., Huckans M., Morasco B.J., 2010].

Сами цитокины могут провоцировать и усугублять состояние ОС при депрессии. ФНО- $\alpha$ , а также другие провоспалительные цитокины способствуют генерации АФК, что приводит к интенсификации процессов ПОЛ. В свою очередь, повышенная генерация АФК усиливает провоспалительный ответ через продукцию



цитокинов, клеточных адгезивных молекул [Maziere C., Auclair M., Maziere J.C., 1994].

Интенсификация свободно-радикальных процессов приводит к нарушению функционирования ГГН-оси, серотонинергической и симпато-адренергической систем. Причиной этих изменений при депрессии может быть окислительная деструкция компонентов клеточных мембран и, соответственно, рецепторного аппарата клетки или нарушение метаболизма самих гормонов и нейротрансмиттеров за счет АФК. Известно, что состояние кортикостероидных рецепторов играет ключевую роль в развитии депрессии. Не исключено, что у депрессивных больных окислительной деструкции подвергаются нуклеиновые кислоты, кодирующие рецепторные белки.

Процессы нарушения нейрогенеза при депрессии протекают на фоне изменения иммунологического, гормонального и окислительно-восстановительного статусов организма. Связь нейродегенерации с клеточно-опосредованной иммунной активацией и воспалением при депрессии объясняют, во-первых, увеличением продукции глюкокортикоидов, которые неблагоприятно влияют на гиппокамп и способствуют нейродегенерации [Plein H., Berk M., 2000]. Во-вторых, сами цитокины (IL-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и в меньшей степени IL-6) вызывают нейродегенерацию и снижение нейрогенеза.

В ЦНС цитокины могут участвовать в нейропротекции и нейродегенерации, в регуляции неиммунных факторов, таких как нейротрансмиттеры и гормоны. В гипоталамусе, гиппокампе и коре головного мозга обнаружен высокий уровень рецепторов провоспалительных цитокинов, особенно ФНО- $\alpha$ , интерлейкины L-1 $\beta$ , IL-6 [Khairova R.A., Machado-Vi R., Du J., Manji H.K., 2009; Boka G., Anglade P., Wallach D., Javoy-Agid Y., Hirsch E.C., 1994]. Maes M. и соавторы считают, что клеточно-опосредованная иммунная активация и воспаление при депрессии являются одной из причин нейродегенерации [Maes M., Yirmiya R., Noraberg J. et al., 2009].

На основании литературных данных трудно определить, что является пусковым механизмом депрессии. Нельзя исключить, что таким механизмом может выступать ОС как компонент общей стрессорной реакции организма. На фоне ОС развивается воспалительная и иммунная дисрегуляция, что может влиять на метаболизм нейротрансмиттеров, нейроэндокринную функцию, синаптическую пластичность и изменение нейрональной цикличности (оборота), что приводит к развитию депрессивной симптоматики. Это дает основание полагать, что использование в качестве аугментации действия антидепрессантов препаратов с антиоксидантной активностью может способствовать улучшению терапевтического ответа. Однако такой подход предполагает необходимость лабораторной диагностики, включающей широкий спектр показателей, характеризующий эндокринный, иммунологический и метаболический статус. Таким образом, окислительный стресс, изменения со стороны иммунного и гормонального статусов при стрессорных состояниях тесно связаны между собой и являются основными патогенетическими факторами депрессии, приводящими к более углубленным биохимическим изменениям.



## Литература

- Дубинина Е.Е. Роль окислительного стресса при патологических состояниях нервной системы / Е.Е. Дубинина // Успехи функциональной нейробиологии: сб. статей РАН / под ред. С.А. Дамбиновой, А.В. Арутюняна. — СПб: Изд. СПбГУ, 2003. — С. 285–301.
- Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение) / Е.Е. Дубинина. — СПб: Изд. «Медицинская пресса», 2006. — 400 с.
- Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса / Е.Е. Дубинина // Вопросы медицинской химии. — 2001. — Т. 47, № 6. — С. 561–581.
- Дубинина Е.Е. Окислительный стресс: общие понятия об активных формах кислорода и компонентах антиоксидантной системы / Е.Е. Дубинина, Л.В. Щедрина // Окислительный стресс в психиатрии и неврологии: коллективная монография / под ред. М.В. Иванова, Е.Е. Дубининой, Н.Г. Незнанова, В.А. Михайлова. — СПб: НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2016. — Гл. I. — С. 15–58.
- Дубинина Е.Е. Свободнорадикальные процессы при старении, нейродегенеративных заболеваниях и других патологических состояниях / Е.Е. Дубинина, А.В. Пустыгина // Биомедицинская химия. — 2007. — Т. 53, № 4. — С. 351–371.
- Дубинина Е.Е. Окислительный стресс и его влияние на функциональную активность клеток при болезни Альцгеймера / Е.Е. Дубинина, Л.В. Щедрина, Н.Г. Незнанов, Н.М. Залуцкая, Д.В. Захарченко // Биомедицинская химия. — 2007. — Т. 61, № 1. — С. 57–69.
- Зенков Н.К. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин. — М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001, 343 с.
- Мазо Г. Окислительный стресс в качестве одного из патогенетических звеньев в развитии депрессивных состояний / Г.Э. Мазо, Е.Е. Дубинина, Л.В. Щедрина, А.С. Крижановский // Окислительный стресс в психиатрии и неврологии: коллективная монография / под ред. М.В. Иванова, Е.Е. Дубининой, Н.Г. Незнанова, В.А. Михайлова. — СПб: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2016. — Гл. III. — С. 79–96.
- Меньшикова Е.Б. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных процессов / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков // Успехи современной биологии. — 1993. — Т. 113, № 4. — С. 442–455.
- Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др. — М.: Слово, 2006. — 556 с.
- Тиганов А.С. Новое в исследовании патогенеза и терапии эндогенной депрессии / А.С. Тиганов, Г.И. Копейко, О.С. Брусов, Т.П. Ключник // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2012. — № 11. — С. 65–72.
- Узбеков М.Г. Неспецифический синдром эндогенной интоксикации как интегральный компонент патогенеза психических расстройств / М.Г. Узбеков, Э.Ю. Мисионжик // Российский психиатрический журнал. — 2000. — № 4. — С. 56–68.
- Aksenov M.Y. Protein oxidation in the brain in Alzheimers disease / M.Y. Aksenov, M.V. Aksenova, D.A. Butterfield et al. // Neuroscience. — 2001. — Vol. 103 (2). — P. 373–383.
- Andreazza A.C. DNA damage in bipolar disorder / A.C. Andreazza, B.N. Frey, B. Erdtmann et al. // Psychiatry Res. — 2007. — Vol. 153 (1). — P. 27–32.
- Andreazza A.C. 3-nitrotyrosine and glutation antioxidant system patients in the early and late stages of bipolar disorder / A.C. Andreazza, F. Kapczinski, M. Kauer-SantAnna, et al. // J. Psychiatry Neurosci. — 2009. — Vol. 34 (4). — P. 263–271.
- Bernstein H.G. Hypothalamic nitric oxide synthase in affective disorder: focus on the suprachiasmatic nucleus / H.G. Bernstein, A. Heinemann, D. Krell et al. // Cell Mol. Biol. (Noisy-grand). — 2005. — Vol. 51 (3). — P. 279–284.

- Billici M.* Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments / M. Billici, H. Efe, M.A. Koroğlu et al. // *J. Affect. Disord.* — 2001. — Vol. 64. — P. 43–51.
- Boka G.* Immunocytochemical analysis of tumor necrosis factor and its receptors in Parkinsons disease / G. Boka, P. Anglade, D. Wallach et al. // *Neurosci. Lett.* — 1994. — Vol. 172. — P. 151–154.
- Dimopoulos N.* Increased plasma levels of 8- iso-PGFalpha and IL-6 in an elderly population with depression / N. Dimopoulos, C. Piperi, V. Psarra et al. // *Psychiatry Res.* — 2008. — Vol. 161 (1). — P. 59–66.
- Evans P.H.* Free radicals in brain metabolism and pathology / P.H. Evans // *Br. Med. Bull.* — 1993. — Vol. 49. — P. 577–587.
- Forlenza M.J.* Increased serum levels of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in clinical depression / M.J. Forlenza, G.E. Miller // *Psychosom. Med.* — 2006. — Vol. 68 (1). — P. 1–7.
- Galecki P.* Oxidative stress parameters after combined fluoxetine and acetylsalicylic acid therapy in depressive patients / P. Galecki, J. Szemraj, M. Bienkiewicz et al. // *Hum. Psychopharmacol.* — 2009. — Vol. 24. — P. 277–286.
- Gamaley I.A.* Roles of reactive oxygen species signaling and regulation of cellular functions / I.A. Gamaley, I.V. Klyubin // *Inter. Rev. Cytology.* — 1999. — Vol. 188. — P. 203–255.
- Gardner A.* Beyond the serotonin hypothesis: mitochondria, inflammation and neurodegeneration in major depression and affective spectrum disorders / A. Gardner, R.G. Boles // *Prog. Neuro. Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2011. — Vol. 35 (3). — P. 730–743.
- Gardner A.* Alterations of mitochondrial function and correlations with personality traits in selected major depressive disorder patients / A. Gardner, A. Johanson, R. Wibom et al. // *J. Affect. Disord.* — 2003. — Vol. 76 (1–3). — P. 55–68.
- Girotti A.W.* Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems / A.W. Girotti // *J. Lipid. Research.* — 1998. — Vol. 39. — P. 1529–1542.
- Halliwell B.* Reactive oxygen species and the central nervous system / B. Halliwell // *Free Radical in the Brain Aging. Neurological and Mental Disorders* / ed by L. Packer, L. Philipko, Y. Christen. — Berlin-New York: Springer-Verlag, 1992. — P. 21–40.
- Holtzman M.J.* Arachidonic Acid Metabolism. Implications of Biological Chemistry for Lung Function and Disease / M.J. Holtzman // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1991. — Vol. 143. — P. 188–203.
- Irie M.* Depression and possible cancer risk due to oxidative DNA damage / M. Irie, M. Miyata, H. Kasai // *J. Psychiatr. Res.* — 2005. — Vol. 39 (6). — P. 553–560.
- Karolewich B.* LownNOS protein in the locus coeruleus in major depression / B. Karolewich, K. Szebeni, C.A. Stockmeier et al. // *J. Neurochem.* — 2004. — Vol. 91 (5). — P. 1057–1066.
- Khairova R.A.* A potential role for proinflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder / R.A. Khairova, R. Machado-Vi, J. Du, H.K. Manji // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2009. — Vol. 12. — P. 561–578.
- Khanzode S.D.* Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors / S.D. Khanzode, G.N. Dakhale, S.S. Khanzode et al. // *Redox Rep.* — 2003. — Vol. 8 (6). — P. 365–370.
- Kim Y.K.* Increased plasma nitric oxide level associated with suicide attempt in depressive patients / Y.K. Kim, J.W. Paik, S.W. Lee et al. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 30 (6). — P. 1091–2006.
- Kodivkova J.* Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women / J. Kodivkova, L. Vavrova, M. Zeman et al. // *Clinical Biochemistry.* — 2009. — Vol. 42. — P. 1368–1374.
- Kubera M.* In animal models, psychosocial stress-induced [neuro]inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression / M. Kubera, E. Obuchowicz, L. Goehler et al. // *Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry.* — 2011. — Vol. 35. — P. 744–759.

- Leonard B.* Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitans play a role in the pathophysiology of unipolar depression / B. Leonard, M. Maes // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2012. — Vol. 36. — P. 764–785.
- Loftis J.M.* Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies / J.M. Loftis, M. Huckans, B.J. Morasco // *Neurobiol. Disease.* — 2010. — Vol. 37. — P. 519–533.
- Maes M.* Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitans play a role in the pathophysiology of unipolar depression / M. Maes // *Neurosci. Biobehav. Reviews.* — 2012. — Vol. 36. — P. 764–785.
- Maes M.* Lower serum vitamin E concentrations in major depression. Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness / M. Maes, N. de Vos, R. Pioli et al. // *J. Affect Disord.* — 2000. — Vol. 58 (3). — P. 241–246.
- Maes M.* A review on the oxidative and nitrosative stress [O&NS] pathways in major depression and their possible contribution to the neurodegenerative processes in that illness / M. Maes, P. Galecki, Y.S. Chang, M. Berk // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2011. — Vol. 35 (3). — P. 676–692.
- Maes M.* Increased plasma peroxides and serum oxidized low density lipoprotein antibodies in major depression: markers that further explain the higher incidence of neurodegeneration and coronary artery disease / M. Maes, L. Michaylova, M. Kubera et al. // *J. Affect Disord.* — 2010. — Vol. 125. — P. 287–294.
- Maes M.* Increased 8-hydroxy-deoxyguanosine, a marker of oxidative damage to DNA, in major depression and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome / M. Maes, L. Michaylova, M. Kubera et al. // *Neuro Endocrinol. Lett.* — 2009. — Vol. 30 (6). — P. 715–722.
- Maes M.* Lower serum zinc in major depression is a sensitive marker of treatment resistance and of the immune/inflammatory response in that illness / M. Maes, E. Vandoolaeghe, H. Neels et al. // *Biol. Psychiatry.* — 1997. — Vol. 42. — P. 349–358.
- Maes M.* The inflammatory and neurodegenerative [I&ND] hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression / M. Maes, R. Yirmiya, J. Norberg et al. // *Metab. Brain. Dis.* — 2009. — Vol. 24. — P. 27–53.
- Michel T.M.* Increased xanthine oxidase in the thalamus and putamen in depression / T.M. Michel, S. Camara, T. Tachner et al. // *World J. Biol. Psychiatry.* — 2008. — Vol. 12. — P. 1–7.
- Moniczewski A.* Oxidative stress as an etiopathological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 1. Chemical aspects and biological sources of oxidative stress in the brain / A. Moniczewski, M. Gawlik, I. Smaga et al. // *Pharmacological Reports.* — 2015. — Vol. 67. — P. 560–568.
- Olivera R.M.* Expression of neuronal nitric oxide synthase in the hippocampal formation in affective disorders / R.M. Olivera, F.S. Guimaraes, J.F. Deakin // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2008. — Vol. 41 (4). — P. 333–341.
- Owen A.J.* Low plasma vitamin E levels in major depression: diet or disease? / A.J. Owen, M.J. Batterham, Y.C. Probst et al. // *Eur. Clin. Nutr.* — 2005. — Vol. 59 (2). — P. 304–306.
- Ozsan M.E.* Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders / M.E. Ozsan, M. Gulec, E. Ozerol et al. // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 2004. — Vol. 19 (2). — P. 89–95.
- Palmieri B.* Oxidative stress detection: what for? / B. Palmieri, V. Sblendorio // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences. Part 1.* — 2006. — Vol. 10. P. 291–317.
- Plein H.* Changes in the platelet intracellular calcium response to serotonin in patients with major depression treated with electroconvulsive therapy: state or trait marker status / H. Plein, M. Berk // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 2000. — Vol. 15 (2). — P. 93–98.

- Sarandol A.* Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems / A. Sarandol, E. Sarandol, S.S. Eker et al. // *Hum. Psychopharmacol.* — 2007. — Vol. 22 (2). — P. 67–73.
- Savass H.A.* Possible role of nitric oxide and adrenomedulin in bipolar affective disorder / H.A. Savass, H. Herken, M.U. Yurekli et al. // *Neuropsychobiology.* — 2002. — Vol. 45 (2). — P. 57–61.
- Selek S.* The course nitric of oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode / S. Selek, H.A. Savas, H.S. Gergerlioglu et al. // *J. Affect. Disord.* — 2008. — Vol. 17 (1–3). — P. 89–94.
- Smaga I.* Oxidative stress as an entiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 2. Depression, anxiety, schizophrenia and autism / I. Smaga, E. Niedzielska, M. Gawlik et al. // *Pharmacological. Reports.* — 2015. — Vol. 67. — P. 569–580.
- Suzuki Y.J.* Oxidants as stimulators of signal transduction / Y.J. Suzuki, H.J. Forman, A. Sevanian // *Free Rad. Biol. Med.* — 1997. — Vol. 22 (1–2). — P. 269–285.
- Szewczyk B.* The role of zinc in neurodegenerative inflammatory pathways in depression / B. Szewczyk, M. Kubera, G. Nowak // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2011. — Vol. 35 (3). — P. 693–701.
- Talowska M.* Oxidant/antioxidant imbalance is an inherent feature of depression / M. Talowska, J. Szemraj, M. Berk et al. // *BMC Psychiatry.* — 2015. — Vol. 15. — P. 71–77.

### 3.6. ОМЕГА-3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Мазо Г.Э., Ганзенко М.А.

#### Список сокращений

$\omega$ 3-ПНЖК — омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты

ТГ — триглицериды

ХС — холестерин

ЛПВП — липопротеиды высокой плотности

ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности

ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты

АК — арахидоновая кислота

ЭПК — эйкозапентаеновая кислота

ДГК — докозагексаеновая кислота

PDGF — фактор роста эритроцитов

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ССС — сердечно-сосудистая система

ЭПК — эйкозопентановая кислота

ДГК — докозагексаеновая кислота

СРБ — С-реактивный белок

Начиная с 70-х годов XX в. наблюдается рост интереса специалистов, работающих в различных медицинских направлениях, к омега-3-полиненасыщенным жирным кислотам ( $\omega$ 3-ПНЖК) в связи с возможным их влиянием на риски формирования различных соматических и психических заболеваний. Это связано с наблюдениями датских исследователей Н. Bang и J. Dyerberg (1980), которые при изучении эскимосов Гренландии отметили расхождение между высоким содержа-

нием животных жиров в их ежедневном рационе и низкой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний.

Основную долю нутриентов эскимосы, как и многие народы Севера, получают из жирной морской рыбы и мяса морских млекопитающих, растительной пищи в их рационе крайне мало. Показатели липидного обмена у эскимосов лучше, чем у датчан (уровень ТГ (триглицеридов) и общего ХС (холестерина) в крови ниже, а уровень ЛПВП (липопротеидов высокой плотности) — выше). Аналогичный эффект наблюдался также среди жителей Японии, скандинавского побережья Европы. Однако, если коренные японцы переезжали, к примеру, на Гавайи и переходили на традиционную западную пищу, уровень антиатерогенного ХС ЛПВП в их крови понижался, а атерогенных ТГ и ХС ЛПОНП, наоборот, возрастал. Этот эффект получил объяснение благодаря открытию антиатерогенной роли  $\omega$ 3-ПНЖК, в избытке содержащихся в жире североатлантических рыб и морских млекопитающих [Curb J.D., Ueshima H., Rodriguez B.L. et al., 2011].

В настоящее время выделяют 4 класса полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК):  $\omega$ 3,  $\omega$ 6,  $\omega$ 7 и  $\omega$ 9 (такое деление на классы основано на химическом строении — положении первой двойной связи по отношению к углероду концевой метильной группы). Наиболее важными для организма являются  $\omega$ 3-ПНЖК и  $\omega$ 6-ПНЖК.

Основным представителем жирных кислот класса  $\omega$ 6 является арахидоновая кислота (АК). Она поступает в организм с пищей (растительными маслами, наибольшее количество содержится в льняном масле) и частично синтезируется организмом, что обеспечивает ее постоянное присутствие в организме человека.  $\omega$ 3-ПНЖК — эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) — поступают в организм только с пищей, основным источником являются жирные сорта морских рыб.

Наиболее масштабные эпидемиологические и клинические исследования ПНЖК проведены в кардиологии. Основные механизмы действия этих соединений в организме следующие:

- регуляция липидного обмена (снижение уровня триглицеридов (ТГ) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) в плазме крови, повышение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП);
- $\omega$ 3-ПНЖК являются конкурентными антагонистами  $\omega$ 6-ПНЖК (арахидоновой кислоты) в циклооксигеназных (синтез простагландинов и тромбоксанов) и липооксигеназных (синтез лейкотриенов) путях метаболизма. С этим связано подавление синтеза провоспалительных эйкозаноидов (простагландинов и лейкотриенов 4 серии) из АК. За счет этого механизма реализуется противовоспалительный и антиагрегантный эффекты  $\omega$ 3-ПНЖК;
- активизация синтеза противовоспалительных эйкозаноидов (простагландинов 3 и лейкотриенов 5 серии) из  $\omega$ 3-ПНЖК;
- уменьшение выработки фактора агрегации тромбоцитов, фактора некроза опухоли 7 и интерлейкина 1;

- подавление влияния на фактор роста эритроцитов (PDGF), уменьшение агрегации эритроцитов, стимуляция расслабления эндотелиальных клеток стенок кровяных сосудов;
- снижение жесткости стенок артерий в результате употребления  $\omega$ 3-ПНЖК;
- $\omega$ 3-ПНЖК участвуют в синтезе фосфолипидов клеточных мембран. Антиаритмогенное действие  $\omega$ 3-ПНЖК обусловлено влиянием их на мембранные ионные насосы: вследствие нормализации транспорта ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$  происходит стабилизация электрического потенциала мембраны кардиомиоцитов, что и приводит к уменьшению подверженности клеток аритмогенным влияниям;
- антиоксидантное действие.

Таким образом,  $\omega$ 3-ПНЖК играют важную роль в обеспечении жизнедеятельности человеческого организма. Они участвуют в формировании адекватной ответной реакции клеток организма на действие внешних патогенных факторов, регулируют липидный обмен, предупреждают развитие воспаления, образование тромбов, нарушения сердечного ритма. Благодаря этому сегодня  $\omega$ 3-ПНЖК входят в систему первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [Reiner Z., Catapano A.L. et al., 2011].

Омега3-ПНЖК имеют большое значение не только для сердечно-сосудистой системы, но и для всего организма в целом. Сегодня анализируется их роль в функционировании репродуктивной системы [Isen S.F., Secher N.J. et al., 2000], формировании заболеваний опорно-двигательного аппарата [Watkins B.A., Li Y., Lippman H.E., Seifert M.F., 2001], дерматологии [Gupta A.K., Ellis C.N., Tellnes D.C., 1989], онкологии [Hendrickse C.W., Keighley M.R., Neoptolemas J.P., 1995] и психиатрии [Ciappolino V., Delvecchio G., Agostoni C., Mazzocchi A., Altamura A.C., Brambilla P., 2016].

В эпидемиологических исследованиях показано, что употребление рыбы, богатой эйкозопентановой кислотой (ЭПК) и докозагексаеновой кислотой (ДГК) ассоциировано с уменьшением развития психических заболеваний, включая депрессию [Hibbeln J.R., 1998]. Мета-анализ подтвердил, что пациенты с депрессией имеют значительно более низкие уровни общего ЭПК и ДГК по сравнению с контрольной группой [Lin P.Y., Huang S.Y., Su K.P., 2010].

Однако  $\omega$ 3-ПНЖК имеют различную биохимическую структуру и различаются по физиологической роли в организме [Dyall S.C., 2015]. ДГК составляет 14% от общего количества жирных кислот в организме и концентрируется в мембранах нейронов и синапсов. Именно она является наиболее распространенным  $\omega$ 3-ПНЖК в мозге и выполняет уникальную и незаменимую роль [Salem N., Litman B., Kim H.-Y., Gawrisch K., 2001].

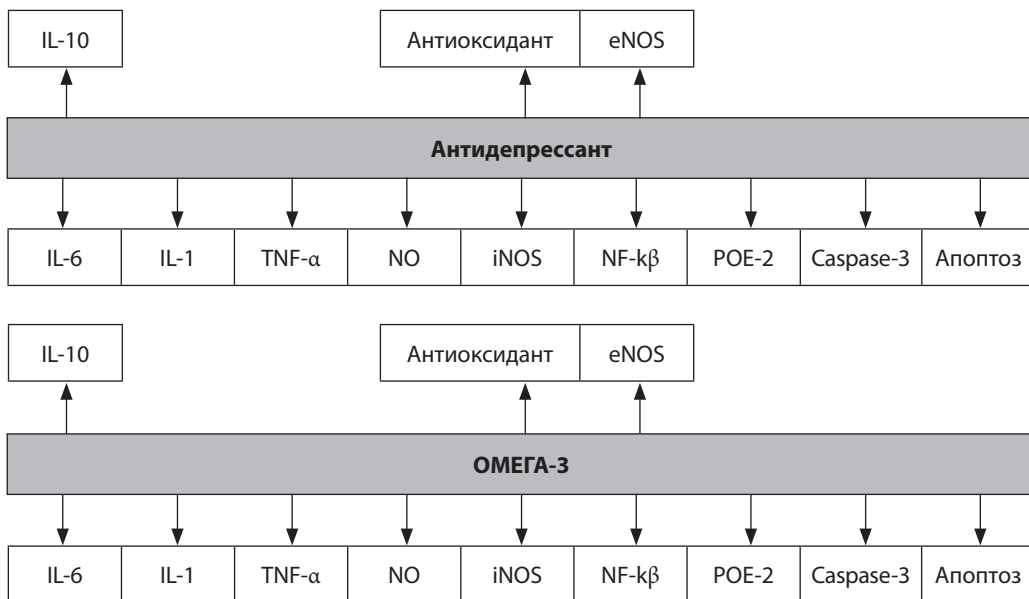
Некоторые клинические исследования сообщили о более значимой роли для ЭПК при расстройствах настроения [Martins J.G., 2009]. Важным доказательством стали исследования *post mortem*, где обнаружилось, что уровень докозагексаеновой кислоты был достоверно ниже в орбитофронтальной коре мозга у лиц с большими депрессивными эпизодами [McNamara R.K. et al., 2007] и биполярными нарушениями [McNamara R.K. et al., 2008].



Таким образом, в настоящее время имеется достаточно оснований предполагать, что  $\omega$ 3-ПНЖК может потенциально быть задействована в патофизиологии формирования депрессивного расстройства [Lauritzen L., Brambilla P., Mazzocchi A., Harsløf L.B., Ciappolino V., Agostoni C., 2016]. В настоящее время изучаются потенциальные механизмы, которые могли бы определять антидепрессивную активность  $\omega$ 3-ПНЖК.

В последнее десятилетие результаты многих экспериментальных исследований свидетельствуют в пользу того, что  $\omega$ 3-ПНЖК оказывают значимое влияние на воспаление, экспрессию генов апоптоза, оксидативный стресс, нейротрофические функции и нейротрансмиттерные системы [Sarris J., Mischoulon D., Schweitzer I. 2012; Du J., Zhu M. et al., 2014]. На рис. 3.10 продемонстрирован анализ биологических механизмов, который свидетельствует о задействованности практически идентичных факторов при действии антидепрессантов и  $\omega$ 3-ПНЖК.

Наиболее значимую роль в противовоспалительной активности  $\omega$ 3-ПНЖК имеет ЭПК. Клинические исследования показывают, что применение ЭПК в сравнении с плацебо и ДГК более эффективно в группе пациентов, имеющих биохимические показатели, характерные для депрессии (повышенный С-реактивный белок (ЦРБ)) [Rapaport M.H., Nierenberg A.A., Schettler P.J. et al., 2016].



Сравнительные противовоспалительные профили после воздействия антидепрессанта и омега-3. Стрелками вверх обозначено усиление экспрессии, стрелками вниз ослабление экспрессии. IL-10 — интерлейкин 10; eNOS — эндотелиальная синтаза окиси азота; IL-6 — интерлейкин 6; IL-1 — интерлейкин 1; TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли альфа; NO — окись азота; iNOS — индуцибельная синтаза окиси азота; NF- $\kappa$  $\beta$  — нуклеарный фактор активирующий белковый комплекс из В-клеток; PGE2 — простагландин E2.

**Рис. 3.10.** Противовоспалительные профили антидепрессантов и  $\omega$ 3-полиненасыщенных жирных кислот [Pascoe M.C., Crewther S.G., Carey L.M. et al., 2011]

## Литература

- Bang H.O. The composition of the Eskimo food in north western Greenland / H.O. Bang, J. Dyerberg, H.M. Sinclair // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1980. — Vol. 33 (12). — P. 2657–2661.
- Beydoun M.A.  $\Omega$ -3 fatty acid intakes are inversely related to elevated depressive symptoms among United States women / M.A. Beydoun, M.T.F. Kuczmarski, H.A. Beydoun et al. // *J. Nutr.* — 2013. — Vol. 143. — P. 1743–1752.
- Ciappolino V. The role of n-3 polyunsaturated fatty acids (n-3PUFAs) in affective disorders / V. Ciappolino, G. Delvecchio, C. Agostoni et al. // *J. Affect. Disord.* — 2017. — Vol. 224. — P. 32–47.
- Curb J.D. Differences in lipoprotein particle subclass distribution for Japanese Americans in Hawaii and Japanese in Japan: the INTERLIPID study / J.D. Curb, H. Ueshima, B.L. Rodriguez et al. // *J. Clin. Lipidol.* — 2011. — Vol. 5 (1). — P. 30–36.
- Du J. The Role of Nutrients in Protecting Mitochondrial Function and Neurotransmitter Signaling: Implications for the Treatment of Depression, PTSD, and Suicidal Behaviors / J. Du, M. Zhu, H. Bao et al. // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* — 2014. — Vol. 56 (15). — P. 2560–2578. DOI: 10.1080/10408398.2013.876960.
- Dyall S.C. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA [Электронный ресурс] / S.C. Dyall // *Front. Aging Neurosci.* — 2015. — Vol. 7. — Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00052>.
- Gupta A.K. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of fish oil and low-dose UVB in the treatment of psoriasis / A.K. Gupta, C.N. Ellis, D.C. Tellnes // *Br. J. Dermatol.* — 1989. — Vol. 120. — P. 801–807.
- Hendrickse C.W. Dietary omega-3 fats reduce proliferation and tumor yields at colorectal anastomosis in rats / C.W. Hendrickse, M.R. Keighley, J.P. Neoptolemas // *Gastroenterology.* — 1995. — Vol. 109 (2). — P. 431–439.
- Hibbeln J.R. Fish consumption and major depression / J.R. Hibbeln // *Lancet.* — 1998. — Vol. 351. — P. 12–13.
- Lauritzen L. DHA Effects in Brain Development and Function / L. Lauritzen, P. Brambilla, A. Mazzocchi et al. // *Nutrients.* — 2016. — Vol. 8 (1). — P. 3–17. doi:10.3390/nu8010006.
- Lin P.Y. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression / P.Y. Lin, S.Y. Huang, K.P. Su // *Biol. Psychiatry.* — 2010. — Vol. 68. — P. 140–147.
- Lsen S.F. Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high-risk pregnancies (Fish Oil Trials in Pregnancy (FOTIP)) / S.F. Lsen, N.J. Secher, A. Tabor et al. // *BJOG.* — 2000. — Vol. 107. — P. 382–395.
- Martins J.G. EPA but not DHA appears to be responsible for the efficacy of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in depression: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials / J.G. Martins // *J. Am. Coll. Nutr.* — 2009. — Vol. 28. — P. 525–542.
- McNamara R.K. Omega-3 fatty acid deficiency augments amphetamine-induced behavioral sensitization in adult mice: Prevention by chronic lithium treatment / R.K. McNamara, J. Sullivan, N.M. Richtand // *J. Psychiat. Research.* — 2008. — Vol. 42. — P. 458–468.
- McNamara R.K. Selective deficits in the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the postmortem orbitofrontal cortex of patients with major depressive disorder / R.K. McNamara, C.-G. Hahn, R. Jandacek et al. // *Biological Psychiatry.* — 2007. — Vol. 62. — P. 17–24.
- Pascoe M.C. Inflammation and depression: why poststroke depression may be the norm and not the exception / M.C. Pascoe, S.G. Crewther, L.M. Carey, D.P. Crewther // *Int. J. Stroke.* — 2011. — Vol. 6 (2). — P. 128–135. doi: 10.1111/j.1747-4949.2010.00565.x.
- Rapaport M.H. Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a proof-of-concept study / M.H. Rapaport, A.A. Nierenberg, P.J. Schettler et al. // *Mol. Psychiatry.* — 2016. — Vol. 21. — P. 71–79.

- Reiner Z. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation / Z. Reiner, A.L. Catapano, G. De Backer et al. // Eur. Heart. J. — 2011. — Vol. 32 (14). — P. 1769–1818.
- Salem N. Mechanisms of action of docosahexaenoic acid / N. Salem, B. Litman, H.-Y. Kim, K. Gawrisch // Lipids. — 2001. — Vol. 36. — P. 945–959.
- Sarris J. Omega-3 for bipolar disorder: meta-analyses of use in mania and bipolar depression / J. Sarris, D. Mischoulon, I. Schweitzer // J. Clin. Psychiatry. — 2012. — Vol. 73. — P. 81–86.
- Watkins B.A. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Skeletal Health. Minireview / B.A. Watkins, Y. Li, H.E. Lippman, M.F. Seifert // Experimental Biology and Medicine. — 2001. — Vol. 226. — P. 485–497.

### 3.7. НАРУШЕНИЯ ОДНОУГЛЕРОДНОГО МЕТАБОЛИЗМА

Жиляева Т.В., Касимова Л.Н.

#### Список сокращений

5-MTHF — 5-метилтетрагидрофолат

Glu-рецепторы — глутаматные рецепторы

MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза

NMDA — N-метил-D-аспарагиновая кислота

БДР — большое депрессивное расстройство

ОУМ — одноуглеродный метаболизм

РКИ — рандомизированные контролируемые исследования

СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ТЦА — трициклические антидепрессанты

SAM — S-аденозилметионин

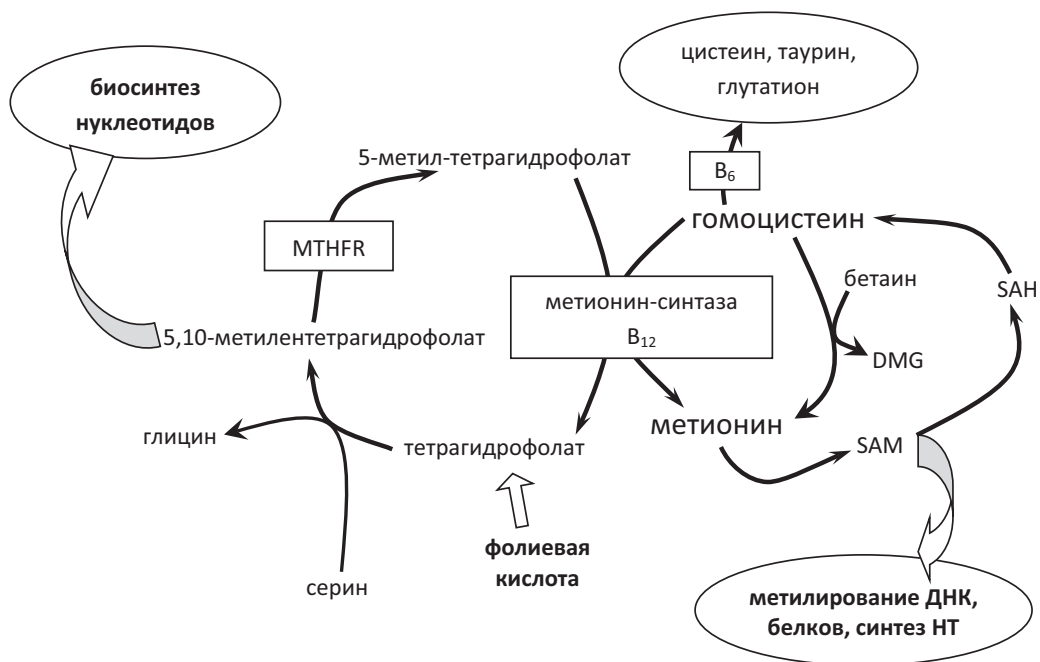
HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии

Нарушения одноуглеродного метаболизма (ОУМ) занимают особое место: их роль в патогенезе как депрессии, так и целого ряда соматических расстройств (в том числе сердечно-сосудистых) изучена к настоящему времени достаточно глубоко; при выявлении различных аспектов нарушений ОУМ они вполне успешно поддаются коррекции, что открывает перспективы для снижения риска депрессии и коморбидной патологии у носителей этих биохимических нарушений.

Одноуглеродный метаболизм состоит из нескольких связанных между собой биохимических циклов, основной ролью которых в организме является перенос атомов углерода (метильных групп) с одних молекул на другие (схема 1). Благодаря таким реакциям метилирования происходит синтез нуклеиновых кислот, отдельных аминокислот, фосфолипидов, нейротрансмиттеров и других биологически активных соединений.

Субстратом одноуглеродного метаболизма являются поступающие с пищей фолаты (витамин B<sub>9</sub>, дигидрофолат, содержится в листовых овощах, цитрусовых, бобовых, зерновых, дрожжах), которые в печени восстанавливаются до тетра-

гидроfolата. Одно из производных тетрагидроfolата — 5,10-метилентетрагидроfolат — является предшественником в реакциях биосинтеза нуклеотидов, необходимых для построения ДНК и РНК. Другое производное, 5-метилтетрагидроfolат, является переносчиком метильных групп с донорских молекул L-серина в смежный биохимический цикл восстановления гомоцистеина в метионин (L-серин при этом превращается в глицин) [Turner A.J., 1977]. Кроме того, 5-метилтетрагидроfolат играет важнейшую роль в восстановлении другого важного кофактора для ферментов, принимающих участие в синтезе моноаминовых нейротрансмиттеров: тетрагидробиоптерина (рис. 3.11) [Stahl S.M., 2008, Turner A.J., 1977].



**Рис. 3.11.** Основные процессы одноуглеродного обмена.

Примечания: MTHFR — метилентетрагидроfolатредуктаза, SAM — S-аденозилметионин, SAH — S-аденозилгомоцистеин, НТ — нейротрансмиттеры, DMG — диметилглицин.

Гомоцистеин является продуктом обмена других аминокислот, он не имеет самостоятельной биологической роли, не входит в состав белков, а при накоплении в количествах, превышающих физиологические нормы, становится токсичным. Поэтому в организме существует несколько путей его утилизации, среди которых важную роль играет как раз перенос метильной группы с производных folатов и превращение в метионин — другую чрезвычайно важную для функционирования организма аминокислоту [Sunden S.L., Renduchintala M.S. et al., 1997].

Благодаря метионину и процессам метилирования, в которых он участвует, осуществляется защита ДНК от повреждений и нормальная работа генетического аппарата, происходит синтез ферментов и других важных веществ, в частности моноаминовых нейротрансмиттеров [Folstein M., Liu T. et al., 2007; Naushad S.M.,

Divya C. et al., 2016; Soleimani E., Saliminejad K. et al., 2016]. После того как метионин отдает свою метильную группу в реакциях метилирования, он вновь превращается в гомоцистеин, а для утилизации гомоцистеина и восстановления его обратно в метионин необходимы метильные группы из цикла обмена фолатов.

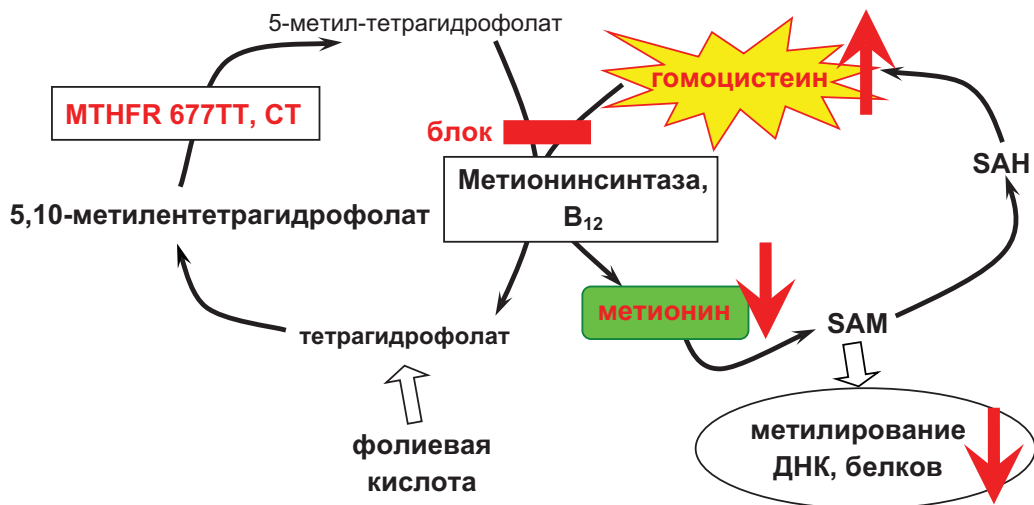
При дефиците фолатов или нарушении их обмена процесс превращения гомоцистеина в метионин нарушается, и это приводит к тому, что метионин, отрабатывая в реакциях метилирования, превращается в гомоцистеин, а возможности для восстановления не имеет. При этом гомоцистеин накапливается в избыточных количествах и оказывает токсические эффекты на целый ряд тканей в организме, а метионина, необходимого для большого количества биологически важных процессов, становится недостаточно (так называемая «биохимическая ловушка», схема 2). Механизмы токсического влияния гомоцистеина на различные ткани в настоящее время изучаются и будут описаны ниже.

Нарушения в работе цикла обмена фолатов, в свою очередь, могут быть обусловлены как непосредственным дефицитом фолатов (витамина B9), так и дефицитом других кофакторов для ферментов фолатного обмена. В частности, доказано, что дефицит цианокобаламина нарушает процесс переноса метильной группы с 5-метилтетрагидрофолата на гомоцистеин, из-за чего поддерживаются описанные выше биохимические нарушения (гипергомоцистеинемия и дефицит метилирования), а пиридоксин (витамин B6) играет роль в дополнительных механизмах нейтрализации гомоцистеина (схема 1).

К настоящему времени описано большое количество генетических мутаций и полиморфизмов в генах, кодирующих ферменты фолатного цикла, которые тоже являются причиной описанных биохимических нарушений. Наиболее изучен генетический полиморфизм метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) 677C > T: замена одного нуклеинового основания на другое (цитозина на тимидин) в позиции 677 гена MTHFR. Если индивид является гомозиготным носителем дефектного аллеля T описанного полиморфизма и имеет генотип MTHFR 677TT (TT), у него снижена эффективность работы фермента MTHFR на 60% от нормы, у гетерозиготных носителей — на 35%.

Известны и другие однонуклеотидные полиморфизмы и мутации, влияющие на нарушения ОУМ: в гене MTHFR к настоящему времени обнаружено 9 различных полиморфизмов, во всех генах ОУМ не менее 20. При этом полиморфизм MTHFR 677C > T признан наиболее сильно влияющим на обмен фолатов, гомоцистеина и метионина и наиболее изучен во взаимосвязи с различной патологией (Рис. 3.12).

Важно, что носительство генетических полиморфизмов ферментов фолатного цикла приводит к биохимическим нарушениям только при совпадении с определенными средовыми условиями: например, дефиците в питании фолатов при носительстве полиморфизма MTHFR 677C > T, дефиците цианокобаламина — при носительстве полиморфизмов B<sub>12</sub>-зависимого фермента метионинсинтазы. И, таким образом, своевременное выявление генетических полиморфизмов фолатного цикла у конкретного субъекта доступно коррекции с помощью соответствующих витаминов-кофакторов и субстратов.



**Рис. 3.12.** Нарушения ОУМ при носительстве полиморфного аллеля MTHFR 677C > T  
Примечания: MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза, SAM — S-аденозилметионин, SAH — S-аденозилгомоцистеин, DMG — диметилглицин

Гипергомоцистеинемия является наиболее достоверным сывороточным маркером нарушений одноуглеродного обмена. Выявление подгруппы пациентов с нарушениями ОУМ с помощью определения гомоцистеина плазмы легче и надежнее, чем с помощью определения уровня фолатов плазмы и эритроцитов [Bottiglieri T., Laundry M. et al., 2000]. Определение уровня гомоцистеина плазмы в настоящее время доступно в большом количестве лабораторий методами иммуноферментного и хроматографического анализа. Согласно общепринятым референсным значениям уровень гомоцистеина плазмы у взрослого здорового человека составляет от 5 до 12–15 мкмоль/л (по данным разных лабораторий и производителей тест-систем), однако согласно современным рекомендациям ВОЗ оптимальным можно считать уровень гомоцистеина ниже 10 мкмоль/л — после поправки, полученной в новых исследованиях на популяциях здоровых лиц. Уровень гомоцистеина 10–30 мкмоль/л считают легкой гипергомоцистеинемией, 30–100 мкмоль/л — умеренной гипергомоцистеинемией и более 100 мкмоль/л — тяжелой гипергомоцистеинемией [Мирошниченко И.И., Птицына С.Н. и др., 2009].

Таким образом, в настоящее время пристальное внимание исследователей приковано к таким аспектам нарушений ОУМ, как:

- экзогенные (алиментарные) причины: дефицит фолатов (витамина B<sub>9</sub>), витаминов B<sub>12</sub> и B<sub>6</sub>;
- эндогенные, наследственно обусловленные причины: однонуклеотидные полиморфизмы (реже мутации) генов обмена фолатов;
- биохимические патогенетические звенья, отвечающие за развитие патологических процессов в различных органах и тканях: гипергомоцистеинемия, дефицит метионина и его производных, а также дефицит тетрагидробиоптерина, нарушения трансформации серина в глицин и другие.



Доля участия каждого из описанных биохимических факторов в различных патологических процессах к настоящему времени часто является предметом дискуссии и пристального изучения. Кроме того, гипергомоцистеинемия является универсальным надежным биохимическим маркером нарушений ОУМ независимо от их причины.

Все эти аспекты взаимосвязаны между собой, как можно понять из схем 1 и 2. Дефицит витаминов и/или генетические полиморфизмы приводят к биохимическим нарушениям, которые развиваются одновременно и могут параллельно быть звеньями разных патологических процессов в организме.

Роль нарушений ОУМ в патогенезе заболеваний человека активно изучается в настоящее время в нескольких медицинских дисциплинах, в том числе в психиатрии. С нарушениями ОУМ связывают повышенный риск сердечно-сосудистых [Капустин С.И., Сироткина О.В. и др., 2001; Ford E.S., 2002; Trabetti E., 2008; Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P.R. et al., 2008], онкологических, неврологических расстройств [Блинов М.Н. и др., 2002; Weitalla D., Kuhn W., Müller T., 2004; Sharma S., Lipincott W., 2017], заболеваний венозной системы, широкого спектра проблем в акушерстве [Ford E.S., 2002; Trabetti E., 2008; Ельчанинов А.П., Капустин С.И. и др., 2002; Kondo A., Kamihira O., Ozawa H., 2008; Kharb S., Nanda S., 2017], шизофрении, биполярного расстройства и депрессии [Turner A.J., 1977; Bottiglieri T., Laundry M. et al., 2000; Reynolds E.H., Preece J.M., 1970].

В течение последних 20 лет установлено, что уровень гомоцистеина является независимым фактором риска инфаркта миокарда, инсульта, венозной тромбоэмболии, атеросклероза [Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P.R. et al., 2008; Moat S.J., 2008; Potter K., 2008; McCully K.S., 1969]. Повышение уровня гомоцистеина крови на 5 мкмоль/л увеличивает риск атеросклеротического поражения сосудов у женщин на 80% и у мужчин на 60% [Мирошниченко И.И., Птицына С.Н. и др., 2009; Ueland P.M., Refsum H., 2000]. При увеличении уровня гомоцистеина в плазме на 2,5 мкмоль/л риск инфаркта миокарда возрастает на 10%, а инсульта — на 20% [Virtanen J.K., Voutilainen S., Alfthan G., 2005; Homocysteine Studies Collaboration, 2002].

Показано, что гипергомоцистеинемия уже от 15 мкмоль/л может приводить к повреждению сосудистой стенки несколькими независимыми механизмами: за счет снижения эндотелийзависимой вазодилатации (нарушения синтеза оксида азота), нарушения антикоагуляционных свойств эндотелия, усиления перекисного окисления липидов и оксидативного повреждения клеток эндотелия [Loscalzo J., 1996; Durand P., Lussier-Cacan S., Blache D., 1997; Weiss N. et al., 2003], взаимодействия нейтрофилов с клетками эндотелия, гиперплазии интимы [Woodside J.V., Young I.S., 2002; Böger R.H., 2003; Victor V.M., Rocha M. et al., 2009], он может усиливать воспалительный процесс в сосудистой стенке, атерогенез и нестабильность имеющихся атеросклеротических бляшек [Hofmann M.A., Lalla E. et al., 2001].

Существуют сведения, что мозговые сосуды более чувствительны к воздействию окислительного стресса, вызванного гипергомоцистеинемией [Козлова С.Н., 2012]; при этом причинно-следственные взаимоотношения гипергомоцистеинемии и сосудистой патологии остаются дискутабельными. Интервенционные

исследования по снижению уровня гомоцистеина в популяциях высокого риска не принесли ожидаемого положительного протективного эффекта в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, что было обозначено в литературе как «гомоцистеиновое противоречие» [Blom H.J., Smulders Y., 2010]. Два обширных мета-анализа смогли слабо подтвердить лишь эффективность гомоцистеин-снижающей терапии при профилактике инсультов: снижение риска на 18% (RR 0,82, 95% CI 0,68–1,00;  $p = 0,045$ ) при приеме фолиевой кислоты более 36 месяцев и снижении уровня гомоцистеина более чем на 20% [Huo Y., Qin X., 2012], причем во втором мета-анализе эти данные были статистически незначимыми: RR 0,89, 95% CI 0,73–1,08 [Marti-Carvajal A.J., Sola I. et al., 2009]. Возможно, это связано с тем, что в большинстве гомоцистеин-снижающих исследований использовалась фолиевая кислота, которая является источником для синтеза пуринов и пиримидинов («строительные материалы» для синтеза ДНК и РНК); поэтому одним из побочных эффектов ее приема может быть ускорение процессов пролиферации и воспаления — ключевые механизмы в атерогенезе [Blom H.J., Smulders Y., 2010].

Повышение уровня гомоцистеина в крови до 14,5 мкмоль/л вдвое увеличивает риск развития болезни Альцгеймера у лиц старше 60 лет [Kidd P.M., 2008]. В исследовании 314 возрастных пациентов с легкими когнитивными нарушениями показано, что относительный дефицит фолатов плазмы является фактором, предшествующим развитию сосудистой деменции и болезни Альцгеймера [Quadri P., Fragiaco C. et al., 2004].

Согласно отдельным исследованиям нарушения обмена фолатов и генетические полиморфизмы ферментов фолатного цикла (в частности, MTHFR) являются общими факторами риска поздней депрессии и болезни Альцгеймера [Ye Q., Bai F., Zhang Z., 2016]. Повышенный уровень гомоцистеина может потенцировать ускорение отложений бета-амилоида, индуцировать поступление кальция в нейроны и усиливать оксидативный стресс [Ho P.I., Collins S.C. et al., 2001].

Нарушения репарации ДНК при дефиците фолатов из-за нарушения синтеза пуринов и снижения метилирования (вследствие дефицита метионина) усиливают чувствительность нейронов к бета-амилоидной цитотоксичности и развитию апоптоза [Kruman I.I., Kumaravel T.S. et al., 2002]. Производные гомоцистеина, в частности гомоцистеиновая кислота, также способствуют аккумуляции нейротоксической формы бета-амилоида [Hasegawa T., Ukai W. et al., 2005]. Кроме того, снижение активности фермента MTHFR может приводить к нарушениям метилирования ферментов, участвующих в патогенезе болезни Альцгеймера: специфических фосфатаз, модулирующих фосфорилирование и аккумуляцию Тау-протеина [Sontag J.M., Wasek B. et al., 2014]. При этом показано, что своевременные изменения диеты с увеличением потребления фолатов и витамина B12 способны отложить атрофию коры у носителей Т-аллеля полиморфизма MTHFR 677C > T с легким когнитивным расстройством [Rajagopalan P., Jahanshad N. et al., 2012].

Дефицит метионина и SAM (S-аденозилметионин), обусловленный нарушениями ОУМ, является причиной нестабильности генетического аппарата из-за нарушения процессов метилирования ДНК и ее защиты от случайных мутаций [Naushad S.M., Divya C. et al., 2016; Soleimani E., Saliminejad K. et al., 2016]. Кроме

того, фолаты являются необходимым источником для синтеза пуринов и пиримидинов, поэтому играют важную роль в синтезе и репликации ДНК [Kim J., Kim D.H. et al., 2009]. В связи с этим при дефиците фолатов может повышаться риск развития онкологических заболеваний. В ряде исследований продемонстрирован протективный эффект длительного приема фолатов в отношении колоректального рака ( $n = 88\,756$  [Giovannucci E., Stampfer M.J. et al., 1998],  $n = 1105$  [Kim J., Kim D.H. et al., 2009]) и рака молочной железы ( $n = 10\,786$  [Cancarini I., Krogh V. et al., 2015],  $n = 4850$  [Yang D., Baumgartner R.N. et al., 2013]).

В качестве одного из факторов этиопатогенеза депрессии нарушения обмена фолатов изучаются уже несколько десятилетий. Начало этому процессу было положено в 1960-х гг. [Miller A.L., 2008], когда в практику было внедрено большое количество лабораторных методов определения уровня фолатов сыворотки крови [Carney M.W.P., 1967]. В 1963 г. Gough и соавт. предположили, что сниженный уровень фолатов сыворотки ассоциирован с тревогой и депрессией [Carney M.W.P., 1967]. В 1967 г. Reynolds заметил, что при лечении больных эпилепсией фолатами у них отмечается улучшение настроения [Reynolds E.H., 1967]. Затем он обнаружил, что у 24% пациентов с депрессией выявляется сниженный уровень фолатов плазмы; причем у пациентов с дефицитом фолатов отмечались достоверно более высокие баллы по оценочным шкалам депрессии по сравнению с остальными депрессивными больными как при поступлении, так и при выписке [Reynolds E.H., Preece J.M. et al., 1970]. Reynolds предположил, что дефицит фолатов в плазме может быть как следствием нарушений диеты, характерных для больных депрессией, так и этиопатогенетическим фактором, который необходимо изучать [Reynolds E.H., Preece J.M. et al., 1970].

В последующем данные о снижении уровня фолатов плазмы при депрессии были получены и в других исследованиях [Ananth J., Noonan R., 1974, Carney M., Chary T. et al., 1990, Abou-Saleh M., Coppen A., 1998]. Согласно Miller, более трети больных с большой депрессией имеют дефицит фолатов [Miller A.L., 2008]. Даже в Китае, где в пищевой рацион входит большое количество зеленых овощей, у пациентов с большим депрессивным расстройством уровень фолатов плазмы значимо ниже, чем в группе здорового контроля, хотя и находится в пределах нормы [Lee S., Wing Y.K., Fong S., 1998]. Levitt и Joffe показали, что тяжесть и длительность депрессии значимо связана с уровнем фолатов сыворотки крови [Levitt A.J., Joffe R.T., 1989]. Wesson и соавт. продемонстрировали, что тяжесть депрессивного расстройства обратно коррелирует с уровнем фолатов в эритроцитах, и пациенты с изначально низким уровнем фолатов плазмы крови хуже отвечают на терапию антидепрессантами по сравнению с теми, у кого уровень фолатов выше [Wesson V.A., Levitt A.J., Joffe R.T., 1994]. Амбулаторные пациенты с депрессией с изначально низким уровнем фолатов чаще имеют меланхолическую симптоматику и более склонны не отвечать на терапию флуоксетином [Fava M., Borus J.S. et al., 1997]. Papakostas и соавт. подтвердили в своих исследованиях, что пациенты с депрессией, имеющие сниженный уровень фолатов плазмы, значительно хуже отвечают на терапию СИОЗС (флуоксетином) [Papakostas G.I., Petersen T. et al., 2004] и более склонны к рецидивам при лечении флуоксетином [Papakostas G.I.,

Petersen T. et al., 2004]. По данным Alpert и соавт., в группе гериатрических пациентов с депрессией низкий уровень фолатов сыворотки ассоциировался с худшим ответом как на СИОЗС (сертралин), так и на ТЦА (нортриптилин) [Alpert M., Silva R.R., Pouget E.R., 2003].

Меньший уровень фолатов, чем в группе контроля, отмечается и при мании, причем влияние диеты в данном исследовании было исключено [Hasanah C.I., Khan U.A. et al., 1997]. При долговременной терапии литием депрессии и БАР пациенты с низким уровнем фолатов имеют большую частоту рецидивов аффективных расстройств, чем пациенты с нормальным уровнем фолатов [Corpen A., Abou-Saleh M.T., 1982].

Также проведен ряд исследований на предмет взаимосвязи низкого уровня фолатов и риска депрессии в общей популяции. В Австралии было показано, что среди 412 субъектов в возрасте 60–64 лет низкий уровень фолатов плазмы и высокий уровень гомоцистеина ассоциирован с повышенным риском депрессии [Sachdev P.S., Parslow R.A. et al., 2005]. В США также было продемонстрировано, что в общей популяции низкий уровень фолатов плазмы и эритроцитов ассоциирован с наличием депрессивных симптомов [Morris M.S., Fava M. et al., 2003]. Во французском исследовании была показана ассоциация между высоким уровнем фолатов в диете и низким риском депрессии [Astorg P., Couthouis A. et al., 2008], однако в голландском исследовании такой связи обнаружено не было [Kamphuis M.H., Geerlings M.I. et al., 2008]. Ramos и соавт. провели исследование в латиноамериканской популяции, в которой проводилась фортификация пищи фолатами, и показали, что у пожилых женщин с низким уровнем фолатов плазмы риск возникновения депрессии вдвое выше, чем у таких же женщин с высоким уровнем фолатов, причем у мужчин в том же исследовании такой связи выявлено не было (возможно, существуют половые различия в особенностях влияния фолатов на настроение) [Ramos M.I., Allen L.H. et al., 2004].

Существовали предположения, что низкий уровень фолатов плазмы при депрессии связан со сниженным аппетитом, более частыми алкогольными эксцессами и не отражает каузальных взаимоотношений [Bottiglieri T., 2005]. Однако Ghadirian и соавт. показали, что у больных депрессией уровень фолатов значительно ниже, чем у других пациентов с психическими расстройствами и у пациентов с соматическими заболеваниями, находящихся в таких же условиях (стационар с одинаковой диетой) [Ghadirian A., Ananth J., Engelsmann F., 1980]. Кроме того, обратную каузальную связь позволяет исключить проспективный дизайн нескольких исследований. Так, согласно финскому исследованию, у мужчин среднего возраста ( $n = 2313$ ) при недостаточном содержании фолатов в пищевом рационе риск появления симптомов депрессии в последующем на 67% выше [Tolmunen T., Voutilainen S. et al., 2003, Tolmunen T., Hintikka J. et al., 2004]. В Корейском проспективном 2-летнем исследовании людей в возрасте 65 лет и старше ( $n = 521$ ) было показано, что низкий уровень фолатов, витамина B12 и высокий уровень гомоцистеина в начале исследования обуславливают повышенный риск заболеваемости депрессией через 2 года [Kim J.M., Stewart R. et al., 2008]. Мета-анализ 11 исследований (15 315 участников) обнаружил значимые взаимоотношения между низким

фолатным статусом и риском депрессии с учетом дополнительных факторов риска [Gilbody S., Lightfoot T., Sheldon T., 2007].

На связь депрессии с дефицитом фолатов указывает также тот факт, что среди пациентов с мегалобластной анемией с установленным дефицитом фолатов и отсутствием дефицита витамина B12 депрессия встречается более чем у 50% [Shorvon S.D., Carney M.W., 1980].

Как было показано выше (см. рис. 3.11), при дефиците витаминов B<sub>6</sub> и B<sub>12</sub>, даже если количество фолатов достаточное, также нарушается утилизация гомоцистеина и синтез метионина. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с депрессией выявляется низкий уровень кобаламина крови [Abou-Saleh M., Corpen A., 1998]. В других исследованиях таких данных обнаружено не было, и эти разногласия (так же, как и разногласия в исследованиях об ассоциации между дефицитом фолатов и депрессией), согласно мнению авторов, объясняются особенностями питания в конкретных географических областях. Именно поэтому уровень гомоцистеина является наиболее интегральным и точным показателем нарушений одноуглеродного метаболизма, что было показано в исследовании Bottiglieri [Stahl S.M., 2008].

Ассоциация генотипа ТТ полиморфизма MTHFR 677 с депрессией была показана в нескольких исследованиях [Chen C.S., Tsai J.C. et al., 2005; Kelly C.B., McDonnell A.P. et al., 2004; Tan E.C., Chong S.A. et al., 2004; Almeida O.P., McCaul K. et al., 2008]. Согласно популяционному исследованию Bjelland et al. высокий уровень гомоцистеина и генотип ТТ полиморфизма MTHFR 677 значимо ассоциирован с депрессией без коморбидного тревожного расстройства (оценка по HADS) [Bjelland I., Tell G.S. et al., 2003].

В ряде работ показано, что среди больных эндогенной депрессией частота встречаемости дефекта гена MTHFR и гипергомоцистеинемии достоверно выше, чем в общей популяции, согласно Lewis и соавт., на 35% [Lewis S.J., Lawlor D.A. et al., 2006; Coppen A., Bolander-Gouaille C., 2005; Muntjewerff J.W., Kahn R.S. et al., 2006; Almeida O.P., McCaul K. et al., 2008]. Однако в других работах значимой разницы во встречаемости аллелей этого гена среди больных депрессией не обнаружено [Gaysina D., Cohen S. et al., 2007]. Мета-анализ Gilbody S. et al. показал, что у индивидуумов с генотипом ТТ полиморфизма MTHFR 677 вероятность депрессии выше на 36% по сравнению с носителями генотипа СС MTHFR 677 [Gilbody S., Lewis S., Lightfoot T., 2007]. Другой мета-анализ показал, что восточно-азиатская популяция имеет больший генетический риск по MTHFR в плане развития депрессии, чем европейская популяция [Zintzaras E., 2006]. Возможно, наличие генетических особенностей фолатного обмена объясняет некоторые противоречия в исследованиях ассоциации фолатов пищевого рациона и депрессии. А данные о географических различиях в особенностях пищевого рациона в отношении фолатов, витаминов B<sub>6</sub> и B<sub>12</sub>, в отношении разной представленности в популяции аллелей гена MTHFR делают проблему взаимоотношения одноуглеродного обмена и депрессии специфической для каждой конкретной популяции.

Таким образом, получено достаточно большое количество подтверждений того, что нарушения ОУМ различного генеза (дефицит фолатов и витамина B<sub>12</sub> в пище,



полиморфизмы генов ферментов фолатного цикла, в том числе MTHFR) могут являться факторами риска аффективных расстройств, в частности депрессии.

Биохимические механизмы, объясняющие взаимосвязь нарушений ОУМ с депрессией, изучаются в течение нескольких десятилетий, и к настоящему времени предложено несколько гипотез, объясняющих влияние одноуглеродного обмена на настроение.

Согласно некоторым исследователям, причиной депрессии является непосредственно гипергомоцистеинемия — накопление в плазме избыточного количества гомоцистеина, независимо от причины [Stabler S.P., Allen R.H. et al., 1990; Parnetti L., Bottiglieri T., Lowenthal D., 1997]. В большом количестве исследований была показана связь между высоким уровнем гомоцистеина плазмы и депрессией [Chen C.S., Tsai J.C. et al., 2005], в том числе в нескольких популяционных исследованиях [Miller A.L., 2008; Tolmunen T., Hintikka J. et al., 2004; Dimopoulos N., Piperi C. et al., 2007; Kim J.M., Stewart R. et al., 2008; Coppen A., Bolander-Gouaille C., 2005]. Согласно отдельным обзорам литературы, значительно повышенный уровень гомоцистеина плазмы наблюдается у 45–55% больных с депрессией [Karakula H., Opolska A. et al., 2009]. Механизмы влияния гомоцистеина на нейрон достаточно широко изучаются, хотя не всегда именно в связи с депрессией.

К настоящему времени проведен целый ряд исследований, который демонстрирует нейротропную активность и нейротоксичность гомоцистеина. Уже в 1990-е годы было высказано предположение, что серосодержащие аминокислоты, к которым относится гомоцистеин, и его дериваты, легко образующиеся из гомоцистеина путем самоокисления, являются возбуждающими нейротрансмиттерами у млекопитающих, аналогичными глутамату [Thompson G.A., Kilpatrick I.C., 1996]. S.A. Lipton et al. продемонстрировали, что гомоцистеин проявляет функции парциального антагониста глицинового сайта NMDA-рецепторов и, таким образом, обладает ингибирующим влиянием на глутаматергическую передачу при нормальных концентрациях глицина [Lipton S.A., Kim W.K. et al., 1997]. Кроме того, авторы показали, что в условиях сосудистой катастрофы или травмы головного мозга, а также в концентрациях более 300–400 мкмоль гомоцистеин начинает действовать как агонист NMDA-рецепторов и начинает проявлять нейротоксические свойства. Требуется дальнейшие исследования, которые позволят понять, является ли анти-NMDA-рецепторная активность гомоцистеина клинически значимой у больных депрессией.

Shi et al. обнаружили, что гомоцистеин и его дериваты в высоких концентрациях избирательно и мощно модулируют активность метаботропных глутаматергических рецепторов и таким образом регулируют внутриклеточные процессы и нейротрансмиссию в головном мозге [Shi Q., Savage J.E. et al., 2003]. Сложность понимания процессов влияния гомоцистеина на глутаматную систему заключается в том, что различные дериваты гомоцистеина по-разному (в плане избирательности и мощности) действуют на разные подтипы глутаматных метаботропных рецепторов. Поэтому к настоящему моменту можно считать доказанным, что гомоцистеин и его непосредственные метаболиты играют роль в модуляции активности глутаматергической системы головного мозга путем воздействия на метаботроп-



ные Glu-рецепторы, но каким именно образом это происходит и как именно это относится к патогенезу нервно-психических расстройств, пока остается неизученным [Shi Q., Savage J.E. et al., 2003]. В отдельных исследованиях подтверждено, что гомоцистеин нарушает нейрональный гомеостаз различными дивергентными путями [Ho PI, Ortiz D. et al., 2002].

Согласно результатам ряда исследований гомоцистеин запускает в нейроне процессы, приводящие к апоптозу. Величина и скорость эффекта в эксперименте зависела от концентрации гомоцистеина: при концентрации 250 мкмоль/л гомоцистеин вызывал апоптоз почти всех нейронов гиппокампа в культуре клеток *in vitro* в течение 28 часов, а при концентрации 0,5 мкмоль/л (что является нормой *in vivo*!) в том же эксперименте происходил отставленный апоптоз около 40% нейронов в течение 4–6 суток [Kruman I.I., Culmsee C. et al., 2000]. Linnebank M et al. обнаружили, что гомоцистеин связывает ионы меди ( $\text{Cu}^{2+}$ ), которые являются кофактором цитохром-С-оксидазы в митохондриях, что приводит к инактивации этого фермента, оксидативному стрессу и апоптотической гибели нейронов [Linnebank M., Lutz H. et al., 2006]. В культуре гранулярных нейронов мозжечка гомоцистеин (в дозе более 300 мкмоль/л в течение 16–22 ч) также вызывал гибель нейронов, опосредованную воздействием на NMDA-рецепторы и продукцией свободных радикалов [Kim W.K., Pae Y.S., 1996].

В исследовании Imamura K. et al. была продемонстрирована дозозависимая токсичность гомоцистеина (0–50 ммоль/л) в отношении мезенцефальных дофаминергических нейронов в культуре клеток. В этом же эксперименте было показано, что изучаемые эффекты ассоциированы с оксидативным стрессом [Imamura K., Takeshima T. et al., 2007]. Эти результаты, безусловно, нельзя переносить на ситуацию *in vivo*, так как существуют данные о наличии *in vivo* протекторных веществ, таких как карнозин, параоксоназа-1, нейтрализующих действие гомоцистеина на нервную ткань [Borowczyk K., Shih D.M., Jakubowski H., 2012; Арзуманян Е.С., Степанова М.С., 2010]. Тем не менее, они подтверждают наличие токсичности гомоцистеина в отношении нервной ткани. И если гомоцистеин в концентрациях более 100 мкмоль/л вызывает гибель нейрона через воздействие на NMDA-рецепторы, то в дозах менее 100 мкмоль/л воздействие на NMDA-рецепторы, возможно, имеет другие последствия, что требует дальнейшего изучения.

Görtz P. et al. продемонстрировали в эксперименте, что гомоцистеин и его окисленные дериваты оказывают сильное ингибирующее влияние на активность нейрональных сетей. Если гомоцистеин ингибирует спонтанную активность нейросети в достаточно больших концентрациях, то его окисленные дериваты, в частности гомоцистеиновая кислота, оказывают этот эффект даже в малых концентрациях [Görtz P, Hoinkes A. et al., 2004; Арзуманян Е.С., Степанова М.С., 2010]; причем это влияние опосредуется также через воздействие на NMDA-рецепторы нейронов [Görtz P, Hoinkes A. et al., 2004; Арзуманян Е.С., Степанова М.С., 2010; Boldyrev A.A., 2009]. Гомоцистеиновая кислота инициирует вход кальция в клетки и накопление свободных радикалов, способных приводить к апоптозу, а при более длительном воздействии — и к некрозу клеток [Арзуманян Е.С., Степанова М.С., 2010].

Существует так называемая гомоцистеиновая гипотеза депрессии, согласно которой нарушения настроения вызваны тем, что избыток гомоцистеина вызывает цереброваскулярные нарушения, так как он вызывает повреждения эндотелия и оксидативный стресс (механизмы влияния гомоцистеина на сосудистую стенку описаны выше) [Karakuła H., Opolska A. et al., 2009; Folstein M., Liu T. et al., 2007]. Существует серьезная доказательная база, подтверждающая ассоциацию депрессии с инсультом в левом полушарии большого мозга [Narushima K., Kosier J.T., Robinson R.G., 2003], в то же время риск развития инсульта повышается при повышении уровня гомоцистеина (см. выше). Согласно результатам исследования, проведенного в Японии, у возрастных пациентов с большим депрессивным расстройством (старше 65 лет) с помощью МРТ обнаружены «молчащие» инфаркты мозга: у 65,9% пациентов с началом депрессии до 65 лет и у 93,7% пациентов с началом депрессии старше 65 лет [Fujikawa T., Yamawaki S., Touhouda Y., 1993].

Таким образом, к настоящему времени предполагается несколько механизмов реализации непосредственного патогенетического эффекта гомоцистеина в отношении депрессии, которые в обобщенном виде можно представить следующим образом [Bottiglieri T., 2005]:

- 1) клеточная эксайтотоксичность за счет воздействия на NMDA-рецепторы [Karakuła H., Opolska A. et al., 2009];
- 2) активация оксидативного стресса (увеличение количества супероксидных радикалов);
- 3) повреждение эндотелия мозговых сосудов, ишемия и гипоксия ЦНС.

Bottiglieri и соавт. показали, что у более чем половины (52%) стационарных пациентов с тяжелой депрессией не только повышен уровень гомоцистеина плазмы и снижена концентрации фолатов плазмы, эритроцитов и спинномозговой жидкости (СМЖ), но и отмечается снижение концентрации активной формы метионина — S-аденозилметионина (SAM) и метаболитов норадреналина, дофамина и серотонина в СМЖ [Bottiglieri T., Laundry M. et al., 2000]. Поэтому автор считает, что существует биологическая подгруппа среди пациентов с тяжелой депрессией, которая характеризуется дефицитом фолатов и нарушением метилирования вследствие дефицита SAM и нарушения синтеза моноаминовых нейротрансмиттеров; а гомоцистеин плазмы является лишь удобным сывороточным маркером для выявления этой подгруппы пациентов [Bottiglieri T., Laundry M. et al., 2000].

Снижение уровня фолатов и недостаточное образование метилентетрагидрофолата из фолиевой кислоты приводит к нарушению метилирования гомоцистеина в метионин и, следовательно, к снижению уровня SAM [Miller A.L., 2008; Bottiglieri T., Godfrey P. et al., 1990]. SAM участвует в синтезе эссенциальных фосфолипидов (фосфатидилхолина) и нейротрансмиттеров (серотонин, мелатонин, адреналин, дофамин) [Turner A.J., 1977; Miller A.L., 2008], а также клеточных рецепторов [Karakuła H., Opolska A. et al., 2009]; благодаря процессам метилирования с участием SAM осуществляется синтез ряда ферментов и других белковых молекул в клетке. Как было показано на многих разновидностях клеток, метилирование фосфолипидов участвует в передаче биологических сигналов мембранными рецепторными комплексами, в том числе с участием ионов кальция и цАМФ

[Hirata F., Axelrod J., 1980]; не исключено, что подобную роль играет SAM и в передаче нервных импульсов в нейросетях, участвующих в патогенезе депрессии. Многие авторы считают недостаток синтеза SAM наиболее вероятным механизмом взаимосвязи дефицита фолатов с депрессией благодаря описанным выше процессам [Turner A.J., 1977; Fernstrom J.D., 2000; Reynolds E.H., Carney M.W., Toone B.K., 1984; Bottiglieri T., Hyland K., Reynolds E.H., 1994].

Еще один механизм влияния дефицита фолатов на настроение, который к настоящему времени имеет достаточно серьезные подтверждения, может быть опосредован тетрагидробиоптерином. Уже в 1960–1970-е гг. стало известно, что дефицит фолатов приводит к нарушению синтеза моноаминов в центральной нервной системе [Bowers M.B., Reynolds E.H., 1972]. Botez и соавт. держали крыс на низкофолатной диете, после чего у них снижался уровень серотонина в головном мозге, который нормализовался с помощью физиологических количеств фолатов [Botez M.I., Yourio S.M. et al., 1979]. При этом было обнаружено, что производные фолиевой кислоты являются коэнзимами для ферментов триптофан- [Gal E.M., Armstrong J.O., Ginsberg B., 1966] и тирозин-гидроксилаз [Nagatsu T., Levitt M., Udenfriend G., 1964]. В настоящее время известно, что этим производным является тетрагидробиоптерин — необходимый кофактор для ферментов, синтезирующих серотонин (триптофангидроксилаза) и ключевой фермент синтеза катехоламинов — тирозингидроксилаза, который образуется в том числе при участии метилирования с помощью SAM [Nelson J.C., 2012], а также восстанавливается из дигидробиоптерина с помощью 5-MTHF [Stahl S.M., 2008].

Таким образом, проблема взаимоотношения дефицита фолатов с аффективными расстройствами является многогранной и имеет генетические, географические, популяционные, гендерные, биохимические и клинические аспекты. Требуются дальнейшие исследования как в области нейрохимии для уточнения механизмов влияния фолатов на настроение, так и в области клинической психиатрии для уточнения подгрупп больных аффективными расстройствами, в патогенезе которых максимально задействованы нарушения одноуглеродного метаболизма.

## Литература

- Арзуманян Е.С. Механизмы токсического действия гомоцистеиновой кислоты на нейрональные клетки / Е.С. Арзуманян, М.С. Степанова // Нейрохимия. — 2010. — Т. 27, № 3. — С. 251–256.
- Блинов М.Н. Генетические полиморфизмы и волчаночный антикоагулянт как факторы риска дисциркуляторной энцефалопатии в молодом возрасте / М.Н. Блинов, Е.И. Шварц, С.И. Капустин, А.П. Ельчанинов и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2002. — № 5, вып. 2: Инсульт. — С. 37–42.
- Капустин С.И. Генетические детерминанты наследственной тромбофилии в патогенезе хронической цереброваскулярной патологии / С.И. Капустин, О.В. Сироткина, С.В. Ломакина и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2001. — № 1 (5), Прил. — С. 93–94.
- Козлова С.Н. Коморбидность депрессии, тревоги и ишемической болезни сердца (обзор литературы). Часть 1. / С.Н. Козлова // Психические расстройства в общей медицине. — 2012. — № 3. — С. 44–52.

- Мирошниченко И.И. Гомоцистеин — предиктор патологических изменений в организме человека / И.И. Мирошниченко, Н.Н. Кузнецова, Ю.М. Калмыков, С.Н. Птицына // РМЖ. — 2009. — № 4. — С. 224–227.
- Abou-Saleh M. Serum and red blood cell folate in depression / M. Abou-Saleh, A. Coppen // Acta Psychiatr. Scand. — 1998. — Vol. 80. — P. 78–82.
- Almeida O.P. et al. Homocysteine and depression in later life / O. P. Almeida [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. — 2008. — Vol. 65 (11). — P. 1286–1294.
- Alpert M. Prediction of treatment response in geriatric depression from baseline folate level: interaction with an SSRI or a tricyclic antidepressant / M. Alpert, R.R. Silva, E.R. Pouget // J. Clin. Psychopharmacol. — 2003. — Vol. 23. — P. 309–313.
- Ananth J. Vitamins in depression / J. Ananth, R. Noonan // Mod. Med. Canada. — 1974. — Vol. 29. — P. 483–486.
- Astorg P. et al. Association of folate intake with the occurrence of depressive episodes in middle-aged French men and women / P. Astorg [et al.] // Br. J. Nutr. — 2008. — Vol. 100. — P. 183–187.
- Bjelland I. Folate, vitamin B12, homocysteine and the MTHFR 677C > T polymorphism in anxiety and depression: the Hordaland Homocysteine Study / I. Bjelland [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. — 2003. — Vol. 60 (6). — P. 618–626.
- Blom H.J. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects / H.J. Blom, Y. Smulders // Journal of Inherited Metabolic Disease. — 2010. — Vol. 34 (1). — P. 75–81.
- Böger R.H. Association of Asymmetric Dimethylarginine and Endothelial Dysfunction / R.H. Böger [Электронный ресурс] // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. — 2003. — Vol. 41 (11). — Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm.2003.225>
- Boldyrev A.A. Molecular mechanisms of homocysteine toxicity / A.A. Boldyrev // Biochemistry (Mosc). — 2009. — Vol. 74 (6). — P. 589–598.
- Borowczyk K. Metabolism and neurotoxicity of homocysteine thiolactone in mice: evidence for a protective role of paraoxonase 1 / K. Borowczyk, D.M. Shih, H. Jakubowski // J. Alzheimers. Dis. — 2012. — Vol. 30 (2). — P. 225–231.
- Botez M.I. Folate deficiency and decreased brain 5-hydroxytryptamine synthesis in man and rat / M.I. Botez [et al.] // Nature (London). — 1979. — Vol. 275. — P. 182–183.
- Bottiglieri T. Cerebrospinal fluid S-adenosylmethionine in depression and dementia: effects of treatment with parenteral and oral S-adenosylmethionine / T. Bottiglieri [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1990. — Vol. 53. — P.1096–1098.
- Bottiglieri T. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression / T. Bottiglieri [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2000. — Vol. 69. — P. 228–232.
- Bottiglieri T. Homocysteine and folate metabolism in depression / T. Bottiglieri // Prog. Neurol. Psychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 2005. — Vol. 29. — P. 1103–1112.
- Bottiglieri T. The clinical potential of ademetionine (S-adenosylmethionine) in neurological disorders / T. Bottiglieri, K. Hyland, E.H. Reynolds // Drugs. — 1994. — Vol. 48 (2). — P. 137–152.
- Bowers M.B. Cerebrospinal fluid folate and acid monoamine metabolites / M.B. Bowers, E.H. Reynolds // Lancet. — 1972. — Vol. 2. — P. 1376.
- Cancarini I. Micronutrients Involved in One-Carbon Metabolism and Risk of Breast Cancer Subtypes [Электронный ресурс] / I. Cancarini [et al.] // PLOS ONE. — 2015. — Vol. 10 (9). — Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0138318>.
- Carney M. Red cell folate concentrations in psychiatric patients / M. Carney [et al.] // J. Affect. Disord. — 1990. — Vol. 19. — P. 207–213.
- Carney M.W.P. Serum folate values in 423 psychiatric patients / M.W.P. Carney // Br. Med. J. — 1967. — Vol. 4. — P. 512–516.

- Chen C.S. *et al.* Homocysteine levels, MTHFR C677T genotype, and MRI Hyperintensities in late-onset major depressive disorder / C.S. Chen [et al.] // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. — 2005. — Vol. 13 (10). — P. 869–875.
- Coppen A. Plasma folate and affective morbidity during long-term lithium therapy / A. Coppen, M.T. Abou-Saleh // *The British Journal of Psychiatry*. — 1982. — Vol. 141. — P. 87–89.
- Coppen A. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B<sub>12</sub> / A. Coppen, C. Bolder-Gouaille // *J. Psychopharmacol.* — 2005. — Vol. 19 (1). — P. 59–65.
- Dimopoulos N. Correlation of folate, vitamin B12 and homocysteine plasma levels with depression in an elderly Greek population / N. Dimopoulos [et al.] // *Clin. Biochem.* — 2007. — Vol. 40. — P. 604–608.
- Durand P. Acute methionine load-induced hyperhomocysteinemia enhances platelet aggregation, thromboxane biosynthesis, and macrophage-derived tissue factor activity in rats / P. Durand, S. Lussier-Cacan, D. Blache // *FASEB J.* — 1997. — Vol. 11. — P. 1157–1168.
- Fava M. Folate, vitamin B12 and homocysteine in major depressive disorder / M. Fava [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. — 1997. — Vol. 154. — P. 426–428.
- Fernstrom J.D. Can nutrient supplements modify brain function? / J.D. Fernstrom // *American Journal of Clinical Nutrition*. — 2000. — Vol. 71 (6). — P. 1669–1673.
- Folstein M. The homocysteine hypothesis of depression / M. Folstein [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. — 2007. — Vol. 164. — P. 861–867.
- Ford E.S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies / E.S. Ford // *Int. J. Epidemiol.* — 2002. — Vol. 31 (1). — P. 59–70.
- Fujikawa T. Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression / T. Fujikawa, S. Yamawaki, Y. Touhoda // *Stroke*. — 1993. — Vol. 24. — P. 1631–1634.
- Gal E.M. The nature of in vitro hydroxylation of L-tryptophan by brain tissue / E.M. Gal, J.O. Armstrong, B. Ginsberg // *J. Neurochem.* — 1966. — Vol. 13. — P. 643–654.
- Gaysina D. No association with the 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase Gene and major depressive disorder: results of the Depression Case Control (DeCC) study and a meta-analysis / D. Gaysina [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* — 2007. — Vol. 147B. — P. 699–706.
- Ghadirian A. Folic acid deficiency and depression / A. Ghadirian, J. Ananth, F. Engelsmann // *Psychosomatics*. — 1980. — Vol. 21. — P. 926–929.
- Gilbody S. Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity / S. Gilbody, T. Lightfoot, T. Sheldon // *J. Epidemiol. Commun. Health*. — 2007. — Vol. 61. — P. 631–637.
- Gilbody S. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review / S. Gilbody, S. Lewis, T. Lightfoot // *Am. J. Epidemiol.* — 2007. — Vol. 165. — P. 1–13.
- Giovannucci E. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study / E. Giovannucci [et al.] // *Ann Intern Med.* — 1998. — Vol. 129 (7). — P. 517–524.
- Görtz P. Implications for hyperhomocysteinemia: not homocysteine but its oxidized forms strongly inhibit neuronal network activity / P. Görtz [et al.] // *J. Neurol. Sci.* — 2004. — Vol. 218 (1–2). — P. 109–114.
- Hasanah C.I. Reduced red-cell folate in mania / C.I. Hasanah [et al.] // *J. Affect. Disord.* — 1997. — Vol. 46 (2). — P. 95–99.
- Hasegawa T. Homocysteic acid induces intraneuronal accumulation of neurotoxic Abeta42: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease / T. Hasegawa [et al.] // *J. Neurosci. Res.* — 2005. — Vol. 80. — P. 869–876.
- Hirata F. Phospholipid Methylation and Biological Signal Transmission / F. Hirata, J. Axelrod // *Science*. — 1980. — Vol. 209. — P. 5.



- Ho P.I. Homocysteine potentiates beta-amyloid neurotoxicity: Role of oxidative stress / P.I. Ho [et al.] // J. Neurochem. — 2001. — Vol. 78. — P. 249–253.
- Ho P.I. Multiple aspects of homocysteine neurotoxicity: glutamate excitotoxicity, kinase hyperactivation and DNA damage / P.I. Ho [et al.] // J. Neurosci. Res. — 2002. — Vol. 70 (5). — P. 694–702.
- Hofmann M.A. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model / M.A. Hofmann [et al.] // J. Clin. Invest. — 2001. — Vol. 107. — P. 675–683.
- Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis / Homocysteine Studies Collaboration // JAMA. — 2002. — Vol. 288. — P. 2015–2022.
- Huo Y. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis / Y. Huo [et al.] // Int. J. Clin. Practice. — 2012. Vol. 66 (6). — P. 544–551.
- Imamura K. Homocysteine is toxic for dopaminergic neurons in primary mesencephalic culture / K. Imamura [et al.] // Neuroreport. — 2007. — Vol. 18 (13). — P. 1319–1322.
- Kamphuis M.H. Dietary intake of B(6–9–12) vitamins, serum homocysteine levels and their association with depressive symptoms: the Zutphen Elderly Study / M.H. Kamphuis [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. — 2008. — Vol. 62. — P. 939–945.
- Karakula H. Does diet affect our mood? The significance of folic acid and homocysteine / H. Karakula [et al.] // Pol. Merkur. Lekarski. — 2009. — Vol. 26 (152). — P. 136–141.
- Kelly C.B. The MTHFR C677T polymorphism is associated with depressive episodes in patients from Northern Ireland / C.B. Kelly [et al.] // J. Psychopharmacol. — 2004. — Vol. 18. — P. 567–571.
- Kharb S. Patterns of Biomarkers in Cord Blood During Pregnancy and Preeclampsia / S. Kharb, S. Nanda // Current Hypertension Reviews. — 2017. — Vol. 13 (1). — P. 57–64.
- Kidd P.M. Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and age-associated memory impairment: current understanding and progress toward integrative prevention / P.M. Kidd // Altern. Med. Rev. — 2008. — Vol. 13. — P. 85–115.
- Kim J. Folate intake and the risk of colorectal cancer in a Korean population / J. Kim [et al.] // Eur. J. Clin. Nutrition. — 2009. — Vol. 63 (9). — P. 1057–1064.
- Kim J.M. Predictive value of folate, vitamin B12 and homocysteine levels in late-life depression / J.M. Kim [et al.] // The British Journal of Psychiatry. — 2008. — Vol. 192. — P. 268–274.
- Kim W.K. Involvement of N-methyl-d-aspartate receptor and free radical in homocysteine-mediated toxicity on rat cerebellar granule cells in culture / W.K. Kim, Y.S. Pae // Neurosci Lett. — 1996. — Vol. 216 (2). — P. 117–120.
- Kondo A. Neural tube defects: Prevalence, etiology and prevention / A. Kondo, O. Kamihira, H. Oza-wa // International Journal of Urology. — 2008. — Vol. 16 (1). — P. 49–57.
- Kruman I.I. Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease / I.I. Kruman [et al.] // J. Neurosci. — 2002. — Vol. 22. — P. 1752–1762.
- Kruman I.I. Homocysteine Elicits a DNA Damage Response in Neurons That Promotes Apoptosis and Hypersensitivity to Excitotoxicity / I.I. Kruman [et al.] // The Journal of Neuroscience. — 2000. — Vol. 20 (18). — P. 6920–6926.
- Lee S. A controlled study of folate levels in Chinese inpatients with major depression in Hong Kong / S. Lee, Y.K. Wing, S. Fong // J. Affect. Disord. — 1998. — Vol. 49. — P. 73–77.
- Levitt A.J. Folate, B12 and life course of depressive illness / A.J. Levitt, R.T. Joffe // Biol. Psychiatry. — 1989. — Vol. 25. — P. 867–872.
- Lewis S.J. The thermolabile variant of MTHFR is associated with depression in the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis / S.J. Lewis [et al.] // Mol. Psychiatry. — 2006. — Vol. 11 (4). — P. 352–360.



- Linnebank M.* Binding of copper is a mechanism of homocysteine toxicity leading to COX deficiency and apoptosis in primary neurons, PC12 and SHSY-5Y cells / M. Linnebank [et al.] // *Neurobiol Dis.* — 2006. — Vol. 23 (3). — P. 725–730.
- Lipton S.A.* Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-d-aspartate receptor / S.A. Lipton [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — Vol. 94 (11). — P. 5923–5928.
- Loscalzo J.* The oxidant stress of hyperhomocyst(e) inemia / J. Loscalzo // *J. Clin. Invest.* — 1996. — Vol. 98. — P. 5–7.
- Marti-Carvajal A.J.* Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events [Электронный ресурс] / A.J. Marti-Carvajal [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd006612>
- McCully K.S.* Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis / K.S. McCully // *Am. J. Pathol.* — 1969. — Vol. 56. — P. 111–128.
- Miller A.L.* The Methylation, neurotransmitter and antioxidant connections between folate and depression / A.L. Miller // *Alternative Medicine Review.* — 2008. — Vol. 13 (3). — P. 216–226.
- Moat S.J.* Plasma total homocysteine: instigator or indicator of cardiovascular disease? / S.J. Moat // *Ann. Clin. Biochem.* — 2008. — Vol. 45. — P. 345–348.
- Morris M.S.* Depression and folate status in the US Population / M.S. Morris [et al.] // *Psychother. Psychosom.* — 2003. — Vol. 72 (2). — P. 80–87.
- Muntjewerff J.W.* Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis / J.W. Muntjewerff [et al.] // *Mol. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 11 (2). — P. 143–149.
- Naess I.A.* Prospective study of homocysteine and MTHFR 677TT genotype and risk for venous thrombosis in a general population — results from the HUNT 2 study / I.A. Naess [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 2008. — Vol. 141. — P. 529–535.
- Nagatsu T.* Tyrosine hydroxylase. The initial step in norepinephrine biosynthesis / T. Nagatsu, M. Levitt, G. Udenfriend // *J. Biol. Chem.* — 1964. — Vol. 239. — P. 2910–2917.
- Narushima K.* A reappraisal of poststroke depression, intra- and interhemispheric lesion location using meta-analysis / K. Narushima, J.T. Kosier, R.G. Robinson // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 2003. — Vol. 15. — P. 422–430.
- Naushad S.M.* Population-level diversity in the association of genetic polymorphisms of one-carbon metabolism with breast cancer risk / S.M. Naushad [et al.] // *Journal of Community Genetics.* — 2016. — Vol. 7 (4). — P. 279–290.
- Papakostas G.I.* Serum folate, vitamin B12 and homocysteine in major depressive disorder, Part 1: predictors of clinical response in fluoxetine-resistant depression / G.I. Papakostas [et al.] // *J. Clin. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 65. — P. 1090–1095.
- Papakostas G.I.* Serum folate, vitamin B12 and homocysteine in major depressive disorder, Part 2: predictors of relapse during the continuation phase of pharmacotherapy / G.I. Papakostas [et al.] // *J. Clin. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 65. — P. 1096–1098.
- Parnetti L.* Role of homocysteine in age-related vascular and non-vascular diseases / L. Parnetti, T. Bottiligieri, D. Lowenthal // *Ageing.* — 1997. — Vol. 9. — P. 241–257.
- Potter K.* Homocysteine and cardiovascular disease: should we treat? / K. Potter // *Clin. Biochem. Rev.* — 2008. — Vol. 29. — P. 27–30.
- Quadri P.* Homocysteine, folate, and vitamin B12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia / P. Quadri [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 80 (1). — P. 114–122.
- Rajagopalan P.* Common folate gene variant, MTHFR C677T, is associated with brain structure in two independent cohorts of people with mild cognitive impairment / P. Rajagopalan [et al.] // *Neuroimage Clin.* — 2012. — Vol. 1. — P. 179–187.

- Ramos M.I. Plasma folate concentrations are associated with depressive symptoms in elderly Latina women despite folic acid fortification / M.I. Ramos [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 80. — P. 1024–1028.
- Reynolds E.H. Folate deficiency in depressive illness / E.H. Reynolds [et al.] // *Br. J. Psychiatry.* — 1970. — Vol. 117. — P. 287–292.
- Reynolds E.H. Effects of folic acid on the mental state and fit-frequency of drug-treated epileptic patients / E.H. Reynolds // *Lancet.* — 1967. — Vol. 289 (7499). — P. 1086–1088.
- Reynolds E.H. Methylation and mood / E.H. Reynolds, M.W. Carney, B.K. Toone // *Lancet.* — 1984. — Vol. 28 (8396). — P. 196–198.
- Sachdev P.S. Relationship of homocysteine, folic acid and vitamin B12 with depression in a middle-aged community sample / P.S. Sachdev [et al.] // *Psychol. Med.* — 2005. — Vol. 35. — P. 529–538.
- Sharma S. Biomarkers in Alzheimer's Disease-Recent Update [Электронный ресурс] / S. Sharma, W. Lipincott // *Current Alzheimer Research.* — 2017. — DOI: 10.2174/1567205014666170220141822.
- Shi Q. L-Homocysteine Sulfonic Acid and Other Acidic Homocysteine Derivatives Are Potent and Selective Metabotropic Glutamate Receptor Agonists / Q. Shi [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2003. — Vol. 305. — P. 131–142.
- Shorvon S.D. The neuropsychiatry of megaloblastic anaemia / S.D. Shorvon [et al.] // *Br. Med. J.* — 1980. — Vol. 281. — P. 1036–1038.
- Soleimani E. Association study of the common polymorphisms in the folate-methionine pathway with retinoblastoma / E. Soleimani [et al.] // *Ophthalmic Genetics.* — 2016. — Vol. 37 (4). — P. 384–387.
- Sontag J.M. Altered protein phosphatase 2A methylation and Tau phosphorylation in the young and aged brain of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficient mice / J.M. Sontag [et al.] // *Front Aging Neurosci.* — 2014. — Vol. 6. — P. 214. doi: 10.3389 / fnagi.2014.00214
- Stabler S.P. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency / S.P. Stabler [et al.] // *Blood.* — 1990. — Vol. 76. — P. 871–881.
- Stahl S.M. L-methylfolate: a vitamin for your monoamines / S.M. Stahl // *J. Clin. Psychiatry.* — 2008. — Vol. 69. — P. 1352–1353.
- Sunden S.L. Betaine-homocysteine methyltransferase expression in porcine and human tissues and chromosomal localization of the human gene / S.L. Sunden [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1997. — Vol. 345 (1). — P. 171–174.
- Tan E.C. Genetic analysis of the thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase variant in schizophrenia and mood disorders / E.C. Tan [et al.] // *Psychiatr. Genet.* — 2004. — Vol. 14 (4). — P. 227–231.
- Thompson G.A. The neurotransmitter candidature of sulphur-containing excitatory amino acids in the mammalian central nervous system / G.A. Thompson, I.C. Kilpatrick // *Pharmacol. Ther.* — 1996. — Vol. 72. — P. 25–36.
- Tolmunen T. Association between depressive symptoms and serum concentrations of homocysteine in men: a population study / T. Tolmunen [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 80. — P. 1574–1578.
- Tolmunen T. Dietary folate and depressive symptoms are associated in middle-aged Finnish men / T. Tolmunen [et al.] // *J. Nutr.* — 2003. — Vol. 133. — P. 3233–3236.
- Tolmunen T. Dietary folate and the risk of depression in Finnish middle aged men. A prospective follow-up study / T. Tolmunen [et al.] // *Psychother. Psychosom.* — 2004. — Vol. 73. — P. 334–339.
- Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk / E. Trabetti // *J. Appl. Genet.* — 2008. — Vol. 49. — P. 267–282.
- Turner A.J. Commentary: the roles of folate and pteridine derivatives in neurotransmitter metabolism / A.J. Turner // *Biochem. Pharmacol.* — 1977. — Vol. 26. — P. 1009–1014.

- Turner A.J. The roles of folate and pteridine derivatives in neurotransmitter metabolism / A.J. Turner // *Biochemical Pharmacology*. — 1977. — Vol. 26 (11). — P. 1009–1014.
- Ueland P.M. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk / P.M. Ueland [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000. — Vol. 72. — P. 324–332.
- Victor V.M. Oxidative stress, endothelial dysfunction and atherosclerosis / V.M. Victor [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* — 2009. — Vol. 15. — P. 2988–3002.
- Virtanen J.K. Homocysteine as a risk factor for CVD mortality in men with other CVD risk factors: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors (KIHD) Study / J.K. Virtanen, S. Voutilainen, G. Alfthan // *J. Intl. Med.* — 2005. — Vol. 257. — P. 255–262.
- Weiss N. Influence of Hyperhomocysteinemia on the Cellular Redox State — Impact on Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction [Электронный ресурс] / N. Weiss [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. — 2003. — Vol. 41 (11). — Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm.2003.223>
- Wesson V.A. Change in folate status with antidepressant treatment / V.A. Wesson, A.J. Levitt, R.T. Joffe // *Psychiatry Res.* — 1994. — Vol. 53. — P. 313–322.
- Woitalla D. MTHFR C677T polymorphism, folic acid and hyperhomocysteinemia in levodopa treated patients with Parkinson's disease / D. Woitalla, W. Kuhn, T. Müller // *Journal of Neural Transmission*. — 2004 (suppl.). — P. 15–20.
- Woodside J.V. Folate, homocysteine, and cardiovascular disease / J.V. Woodside, I.S. Young // *Folate and Human Development* / ed. by E.J. Massaro, J.M. Rogers. — Totowa (N.J. — USA): Humana Press, 2002. — Ch. 15. — P. 329–344.
- Yang D. Dietary Intake of Folate, B-Vitamins and Methionine and Breast Cancer Risk among Hispanic and Non-Hispanic White Women [Электронный ресурс] / D. Yang [et al.] // *PLoS ONE*. — 2013. — Vol. 8 (2). — Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0054495>
- Ye Q. Shared Genetic Risk Factors for Late-Life Depression and Alzheimer's Disease / Q. Ye, F. Bai, Z. Zhang // *Journal of Alzheimer's Disease*. — 2016. — Vol. 52 (1). — P. 1–15.
- Zintzaras E. C677T and A1298C methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in schizophrenia, bipolar disorder and depression: a meta-analysis of genetic association studies / E. Zintzaras // *Psychiatr. Genet.* — 2006. — Vol. 16 (3). — P. 105–115.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИЕЙ

*Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В.*

### Список сокращений

АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
ГГН	— гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый
ГГН-ось	— гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось
СРБ	— С-реактивный белок
КРФ	— кортикотропин-рилизинг-фактор
ФНО- $\alpha$	— фактор некроза опухолей- $\alpha$
AVP	— аргинин-вазопрессин
CRH	— кортикотропин-рилизинг-гормон
IFN- $\alpha$ , - $\beta$	— интерферон- $\alpha$ , - $\beta$
IL-6, -1b	— интерлейкины-6, -1b
NK	— лимфоциты натуральные киллеры
NKCC	— цитотоксичность натуральных киллеров

### 4.1. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПОВ ДЕПРЕССИИ НА РИСК ФОРМИРОВАНИЯ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Все описанные выше патофизиологические механизмы формирования депрессии в их сложном и разнообразном взаимодействии создают основу для формирования риска хронических соматических заболеваний, манифестация которых может быть индуцирована депрессией за счет общих патогенетических звеньев при существенном генетическом контроле. Наиболее важные результаты в этой области получены в отношении иммунной системы и ГГН-оси и их взаимного влияния и взаимодействия. Вероятно, эти системы являются базовыми, но их изменение влечет за собой масштабные изменения биохимических каскадов и патофизиологических нарушений, формирующих комплексный эффект повышения риска развития соматических заболеваний.

## ИММУННАЯ СИСТЕМА

В последнее десятилетие исследовательская активность в вопросах патофизиологии депрессии была сфокусирована на изучении роли иммунной системы. Действительно, иммунологические факторы участвуют в большинстве биологических процессов, протекающих в организме, и вероятно возможность найти связь различных иммунологических ответов с причинами, сопряженными с демографическими показателями и характеристиками аффективного статуса (длительность заболевания, особенности течения, психопатологическая структура), что может быть ключом и в оценке уязвимости к разнообразной соматической патологии.

Исследования роли иммунной системы в патогенезе депрессии установили, что вне зависимости от типа депрессии у пациентов отмечалось повышение показателей маркеров воспаления: С-реактивного белка (СРБ), интерлейкинов 6, 1b (IL-6, IL-1b) и фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W. et al., 2010; Maes M., 2011]. Ряд авторов предполагают, что именно взаимосвязь депрессии и маркеров воспаления может быть ключом к пониманию коморбидности депрессии и сердечно-сосудистой патологии [Maes M., 2011].

Предполагается важнейшая роль механизмов атеросклероза, обусловленного миграцией лейкоцитов и активацией эндотелия при воспалении. Так, у пациентов с депрессией отмечалось повышение маркеров окислительного стресса, что могло быть причиной эндотелиальной дисфункции [Chung C.P., Schmidt D., Stein C.M. et al., 2013]. Также есть данные о том, что воспалительный процесс способствует повышенному тромбообразованию и коагуляции [Petaja J., 2011].

Исследование небольшой выборки (21 пациент) с коморбидной депрессией и коронарными заболеваниями обнаружило значительное повышение в плазме пациентов продуктов секреции тромбоцитов (тромбоцитарный фактор 4,  $\beta$ -термоглобулин) в сравнении со здоровой контрольной группой [Laghrissi-Thode F., Wagner W.R., Pollock B.G. et al., 1997]. Также в тромбоцитах у пациентов с депрессией было обнаружено повышенное содержание кальция, что в совокупности с нарушением серотониновой нейромедиации при депрессивном расстройстве снижает порог активации тромбоцитов. Повышенная тромбоцитарная активность может быть одним из факторов повреждения сосудов и формирования атеросклеротических бляшек.

У пациентов с депрессией наблюдается снижение способности артерий к дилатации и реагирования на нитроглицерин, при этом показатели молекул адгезии и хемокинов у таких больных были повышены [Rajagopalan S., Brook R., Rubenfire M. et al., 2001; Sherwood A., Hinderliter A.L., Watkins L.L. et al., 2005]. Вышеуказанные нарушения в совокупности способствуют повышению риска развития сосудистой патологии у пациентов с депрессивным расстройством.

Baune и соавт. проанализировали данные, касающиеся роли различных биологических механизмов в патогенезе депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний, и пришли к выводу, что основные нарушения во всех случаях связаны с дисфункцией иммунной системы и ГГН-оси [Baune B.T., Stuart M., Gilmour A. et al., 2012].

Выраженные изменения в иммунной системе связывают депрессию не только с сердечно-сосудистой патологией: так, изучение воспалительных заболеваний кишечника на мышах показало, что макрофаги особей со смоделированной де-

прессивной симптоматикой активнее секретировали IL-6 и IL-1 $\beta$ , чем клетки особей без «депрессии» [Ghia E., Blennerhassett P., Deng Y. et al., 2009].

Хотя, как было указано выше, депрессия может быть связана с повышенной активацией иммунной системы, в то же время ей свойственно и снижение клеточного иммунитета, в частности активности натуральных киллеров (NK) [Currier M.B., Nemeroff C.B., 2014]. Данная часть иммунитета, в свою очередь, играет ключевую роль в защите от активации клеточных онкогенов. Таким образом, вышеуказанные изменения активности иммунных клеток могут способствовать формированию и развитию ряда опухолей.

Многочисленные исследования, изучающие лабораторные маркеры воспаления у пациентов с депрессией, продемонстрировали большое количество находок и высокую вариабельность результатов. Это привело к существованию двух точек зрения на роль иммунных нарушений в патофизиологии депрессии. С одной стороны, депрессия рассматривается в рамках иммунной супрессии, то есть депрессию связывают со снижением иммунного ответа, включающего как врожденный, так и приобретенный иммунитет [Evans D.L., Ten Have T.R., Douglas S.D. et al., 2002; Leserman J., Petitto J.M., Gu H., et al., 2002]. С другой стороны, напротив, предполагается, что ключевые изменения при депрессии связаны с активацией иммунитета и повышением продукции провоспалительных цитокинов, то есть с гиперактивацией иммунной системы [Miller A.H., Maletic V., Raison C.L., 2009]. Столь конфликтные взгляды ставят вопрос об анализе совместимости результатов и об оценке клинического значения этих находок.

Попытки найти значимые связи иммунных ответов с такими характеристиками, как возраст, пол и индекс массы тела (ИМТ), дали весьма неопределенные результаты, так как показали их двунаправленное влияние: как на развитие реакций, сопряженных с активацией иммунитета (повышение С-реактивного белка, IL-6, ФНО- $\alpha$ ), так и с его подавлением (влияние на пролиферацию лимфоцитов и уменьшение цитотоксичности натуральных киллеров (NKCC) [Blume J., Douglas S.D., Evans D.L., 2011].

Действительно, трудно предположить, что проблема столь существенных различий в иммунном ответе у больных депрессией может иметь однозначное объяснение. Но нельзя не учитывать, что в настоящее время диагноз «депрессия» объединяет весьма гетерогенные состояния, которые существенно отличаются по клиническим характеристикам и, возможно, имеют различные патофизиологические и биологические механизмы. Кроме того, принимая во внимание течение заболевания, склонность к формированию в определенных случаях затяжных и хронических его форм, можно предположить, что на различных этапах патогенеза могут быть задействованы определенные механизмы, связанные как с активацией иммунитета, так и с его подавлением. С этих позиций интерес представляет исследование [Pike J.L., Irwin M.R., 2006], авторы которого провели анализ у 25 депрессивных мужчин двух иммунологических показателей — IL-6 (как маркера активации иммунной системы) и NKCC (как маркера подавления иммунного ответа). Полученные результаты подтвердили, что при депрессии может регистрироваться повышение IL-6 и понижение NKCC, но эти показатели не связаны друг с другом и их изменения фиксируются



лишь у отдельных пациентов. Вероятно, при депрессии может регистрироваться как угнетение иммунитета, так и его активация, и эти процессы не связаны между собой. Кроме того, можно сделать предположение, что активация и подавление иммунитета отражают биологические различия в клинически гетерогенной группе пациентов в рамках диагноза депрессивного расстройства. Безусловно, проведенное исследование весьма немногочисленно по количеству пациентов и ограничено мужским полом. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение этого вопроса для более обоснованного доказательства предложенной гипотезы.

В научной литературе имеются результаты исследований, нацеленных на выявление специфических корреляций определенных депрессивных симптомов со специфическими иммунологическими реакциями. Они базируются на анализе поведенческих нарушений, связанных с введением в организм провоспалительных цитокинов (например, интерферона- $\alpha$  — IFN- $\alpha$ ), вызывающих снижение настроения, ангедонию, когнитивные нарушения, тревогу, психомоторную заторможенность, усталость, снижение аппетита, нарушение сна и повышение чувствительности к боли [Capuron L., Gumnick J.F., Musselman D.L. et al., 2002; Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G. et al., 2008]. Эти симптомы симметричны тем нарушениям, которые регистрируются при депрессивном расстройстве и описываются в литературе как депрессивно-подобное поведение, или «цитокин-индуцированная» депрессия.

При обсуждении этого вопроса всегда возникало много противоречивых мнений, которые связаны с тем, что описание поведенческих нарушений проводилось при использовании IFN- $\alpha$  у пациентов с тяжелой соматической патологией (онкологические заболевания, гепатит), которая могла сама по себе влиять как на эмоциональные, так и на поведенческие реакции. Кроме того, поведенческие нарушения регистрировались только у 50% пациентов при использовании как IFN- $\alpha$ , так и IFN- $\beta$  [Capuron L., Gumnick J.F., Musselman D.L. et al., 2002; Capuron L., Ravaut A., Miller A.H. et al., 2004].

Важно и то, что аффективные реакции при введении интерферона отличаются феноменологически и имеют различную терапевтическую доступность при использовании антидепрессантов. Такие симптомы, как сниженное настроение и когнитивные нарушения, свойственные депрессии, появляются между вторым и третьим месяцем иммунной терапии и регистрируются только у уязвимых пациентов. Использование антидепрессантов у этих пациентов приводит к хорошим результатам. Другая группа симптомов — это сомато-вегетативные нарушения: утомляемость, психомоторная заторможенность, снижение аппетита и нарушения сна. Данные симптомы регистрируются раньше (к концу второй недели применения интерферона) и практически у всех пациентов. В этом случае антидепрессанты оказываются неэффективны [Capuron L., Gumnick J.F., Musselman D.L. et al., 2002]. Эти данные дали возможность авторам предположить, что в развитии двух феноменологически разных вариантов депрессивных нарушений могут быть задействованы и разные биологические механизмы.

Было проведено исследование, давшее больше оснований для сопоставления психопатологических нарушений при депрессивном расстройстве и цитокин-индуцированной депрессии [Capuron L., Fornwalt F.B., Knight B.T. et al., 2009]. Справ-

нение проводилось между цитокин-индуцированной депрессией у здоровых индивидов и у пациентов с депрессивным расстройством без сопутствующей соматической патологии. Были получены результаты, свидетельствующие об общем профиле депрессивных проявлений в альтернативных группах. Но такие патологические проявления, как снижение массы тела и заторможенность, чаще выявлялись при цитокин-индуцированной депрессии, а выраженность чувства вины была больше у пациентов с депрессивным расстройством. По мнению авторов, полученные данные могут свидетельствовать не только о влиянии нейроиммунных механизмов на формирование и течение депрессивной симптоматики, но и о том, что этот механизм не является единственным.

### **ГГН-ОСЬ**

Нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси также могут способствовать взаимовлиянию депрессии и сердечно-сосудистой патологии. Дисфункции ГГН-оси могут быть обусловлены утратой обратной отрицательной связи из-за потери ответа глюкокортикоидных рецепторов на воспалительный процесс [Joynt K.E., Whellan D.J., O'Connor C.M., 2003; Goldston K., Baillie A.J., 2008]. Изменения в ГГН-оси могут также вести к симпатoadреналовой гиперактивации [Malpas S.C., 2010]. Последняя способствует повышению тонуса сосудов, частоты сердечных сокращений и активации тромбоцитов, что ведет к развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых нарушений. Повышение симпатического тонуса также способствует развитию нарушений сердечного ритма, что вносит свой вклад в формирование клинически значимой патологии.

Дисфункция ГГН-оси рассматривается и как один из основных факторов развития остеопороза у пациентов с депрессией [Cizza G., Primma S., Csako G., 2009]. Предполагается, что длительная гиперкортизолемиа при депрессии способствует уменьшению костной массы. Повышение уровня гормона лептина также может вести к снижению костной массы. Опыты на грызунах показали, что лептин ингибирует формирование костной ткани, активируя симпатическую нервную систему [Takeda S., 2008]. Однако ввиду неоднозначности данных о показателях лептина у пациентов с депрессией пока невозможно с уверенностью подтвердить эту информацию. Еще одним общим звеном во взаимосвязи депрессии и остеопороза могут быть изменения метаболизма витамина D [Eskandari F. et al., 2007]. Снижение его уровня определяется как при изменениях обмена кальция, так и при нарушениях настроения.

### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ГГН-ОСИ**

Целесообразно отдельно остановиться на связи функционирования ГГН-оси и иммунной системы. Глюкокортикоиды обладают противовоспалительным свойством и способствуют уменьшению уровня провоспалительных цитокинов. Длительная гиперкортизолемиа может способствовать подавлению активности иммунной системы. Именно с этим механизмом связывают уменьшение уровня провоспалительных цитокинов при депрессивных нарушениях меланхолического типа, сопряженных с активацией ГГН-оси. Но возможно и включение других

механизмов, ведущих к дисрегуляции иммунных процессов при депрессии. Эти механизмы сопряжены с глюкокортикоидной резистентностью, когда глюкокортикоиды оказывают, напротив, провоспалительный эффект [Song C., Leonard B.E., 2005; Frank M.G., Miguel Z.D., Watkins L.R. et al., 2010].

Провоспалительные цитокины стимулируют ГГН-ось, содействуя секреции кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ), который, в свою очередь, активирует ГГН-ось. Это приводит к повышению секреции кортизола, и такой путь рассматривается как один из вероятных механизмов связи воспаления и депрессии [Nemeroff C.B., Owens M.J., Bissette G. et al., 1988].

В норме повышение уровня кортизола способствует снижению активности ГГН-системы по механизму обратной связи. При хроническом стрессе провоспалительный цитокин  $\text{IL-1}\beta$  также способен стимулировать продукцию вазопрессина посредством активации КРФ, что в дальнейшем увеличивает гиперкортизолемию. Данные изменения повышают толерантность глюкокортикоидных рецепторов, в результате чего нарушается механизм регулирования отрицательной обратной связи в ГГН-оси, что может влиять на формирование определенной клинической симптоматики при депрессии и, возможно, способствовать уязвимости к определенным соматическим заболеваниям (рис. 4.1).



Рис. 4.1. Биологические механизмы формирования депрессии

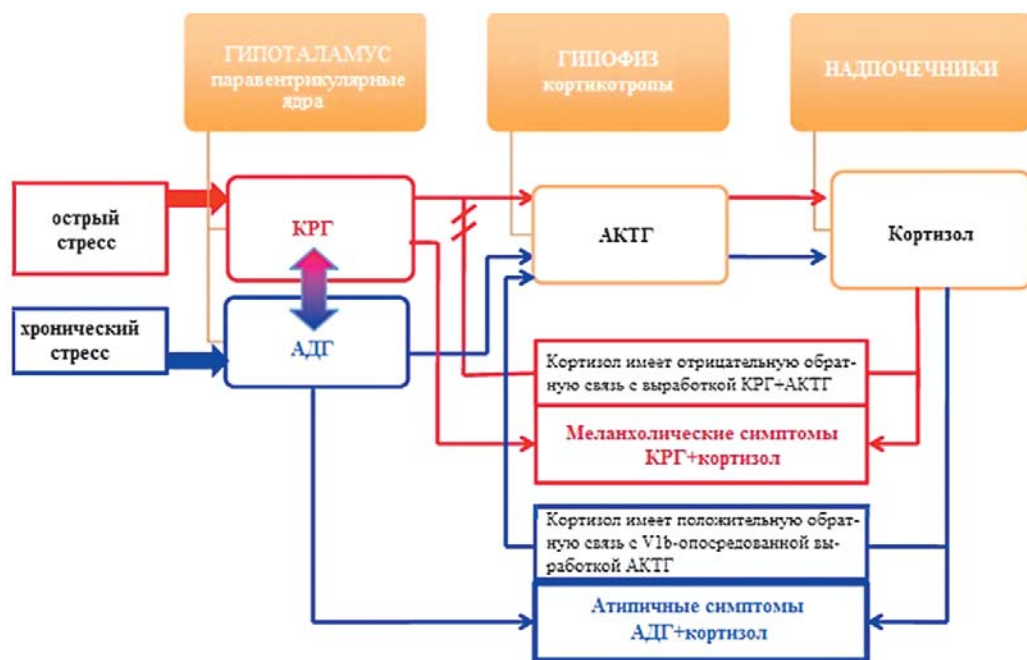
Изучение связи эндокринных и иммунных процессов при депрессии показывает, что патологические процессы могут затрагивать каждую из систем, а сформированные нарушения усугублять друг друга. При этом потенциал дисрегуляции может быть различным. У некоторых пациентов не формируется резистентность глюкокортикоидных рецепторов, и в этом случае регистрируется подавление иммунных реакций, а при развитии резистентности — активация факторов воспаления [Blume J., Douglas S.D., Evans D.L., 2011]. Но от каких факторов зависит этот процесс, в анализируемой литературе не указывается. Нельзя исключить, что ответ на этот вопрос может дать исследование более клинически гомогенных групп пациентов.

Действительно, если придерживаться точки зрения, что клинические проявления отражают биологическую сущность болезненного процесса, то логично предположить различия в патофизиологии отдельных подтипов депрессии. Эту точку зрения поддерживают и существующие данные об особенностях терапевтической чувствительности, сопряженных с определенными феноменологическими характеристиками. Соответственно, возможно предположение о влиянии этих механизмов на риск формирования различной соматической патологии.

Ключевой характеристикой, возможно, объясняющей феноменологические отличия меланхолической и атипичной депрессий, является функционирование ГГН-оси. Многолетние исследования показали, что меланхолическая депрессия сопряжена с гиперактивацией ГГН-оси и гиперкортизолемией [Rubin R., Dinan T.G., Scott L.V., 2001; Dinan T.G., Scott L.V., 2005; Antonijevic I., 2008; Parker G., Fink M., Shorter E. et al., 2010; Baumeister H., Parker G., 2012]. В настоящее время наиболее признанное исследование для оценки гиперкортизолеми — это дексаметазоновый тест. Если для оценки депрессивного расстройства использование этого теста сомнительно, то при присутствии в клинической картине меланхолической симптоматики у более чем 70% пациентов отмечается положительный результат. Считается, что дексаметазоновый тест именно при меланхолической депрессии имеет чувствительность 67%, а специфичность 96% [Carroll B.J., Feinberg M., Greden J.F. et al., 1980].

Атипичную депрессию, напротив, связывают с подавлением функционирования ГГН-оси и гипокортизолемией [Levitan R.D., Vaccarino F.J., Brow G.M., Kennedy S.H., 2002]. Именно эти различия в функционировании ГГН-системы могут лежать в основе и клинических отличий в симптоматике. Однако снижение функционирования ГГН-системы при атипичной депрессии признается не всеми исследователями. Имеются данные о сравнимых результатах по уровню кортизола у пациентов с атипичной депрессией со здоровым контролем [Gold P.W., Chrousos G.P., 2002], а некоторые исследователи сообщают и о гиперкортизолеми [O'Keane V., Frodl T., Dinan T.G., 2012].

Интересна и другая точка зрения, отражающая различия в нейроэндокринном функционировании — недавно предложенная «switch гипотеза», акцентирующая возможные различия в функционировании ГГН-оси при атипичном и меланхолическом подтипе депрессии (рис. 4.2).



**Рис. 4.2.** Механизмы формирования ГГН-нарушений при меланхолической и атипичной депрессии [по O'Keane V., Frodl T., Dinan T.G., 2012]

Ее суть заключается в том, что как при меланхолической, так и при атипичной депрессии существует гиперфункция ГГН-оси и, как следствие, гиперкортизолемиа, но при этом имеются отличия в механизмах ее формирования. Базовые положения основываются на оценке роли КРГ (кортикотропин-рилизинг-гормона) и АВП (аргинин-вазопрессина) в ответ на стрессовые воздействия. Оба эти гормона синтезируются в гипоталамусе, КРГ регулирует ответ на острый стресс, а АВП — преимущественно на хронический стресс. При длительном стрессе нарушается чувствительность глюкокортикоидных рецепторов, что способствует нарушению принципа обратной связи; при этом доминирующим становится влияние АВП на секрецию кортизола. «Switch гипотеза» (от англ. «switch» — «переключатель») предполагает переход (переключение регуляторных механизмов) от механизмов, определяющих нейроэндокринный ответ на острый стресс, к механизмам, контролирующим ответ на хронический стресс. При этом как ключевое изменение, которое может определять клиническую картину — переход от доминирующего влияния КРГ на выброс кортизола к доминирующему влиянию АВП. Эта гипотеза предполагает, что поведенческие реакции, сопряженные с повышением уровня КРГ или АВП, отличаются и могут быть определяющими в формировании клинических проявлений депрессии.

Так, увеличение секреции КРГ влечет нарастание тревоги, снижение реактивности настроения, суточную динамику в состоянии с подавленным настроением утром, нарушение непрерывности сна, психомоторные изменения, снижение аппетита и либидо, а также когнитивные нарушения [Gold P.W., Chrousos G.P., 2002].

Полагают, что эффекты централизованного выброса КРГ происходят при посредничестве CRH-R1 и R2-рецепторов в лимбической области, таких как гиппокамп и миндалина, а также в афферентных нейронах голубого пятна и дорсального шва [Gold P.W., Chrousos G.P., 2002; Bale T.L., Vale W.W., 2003]. Исследований по изучению поведенческих нарушений при повышении уровня АВП не так много, в основном это результаты, полученные в экспериментах на животных: повышение сонливости, нарушение ритма сна и бодрствования и повышение аппетита [O'Keane V., Frodl T., Dinan T.G., 2012].

Таким образом, согласно «switch гипотезе» при сочетании повышенного КРГ и гиперкортизолемии формируется меланхолический подтип депрессии, а при низких уровнях КРГ, но повышении уровня АВП в сочетании с гиперкортизолемией — атипичный подтип депрессии. Авторы предполагают, что именно этот механизм может объяснить тенденцию к хроническому течению, которая более свойственна пациентам с атипичной депрессией.

Хотя большинство положений «switch гипотезы» ее авторы подкрепляют результатами изучения поведенческих нарушений в моделях на животных, предложенное ими обоснование весьма интересно, продуктивно и требует дальнейшего изучения. Повышение уровня АВП при определенных подтипах депрессии, склонных к затяжному течению, может объяснить связь между депрессивными состояниями и риском формирования соматической патологии. АВП сегодня привлекает внимание специалистов как один из важных нейрогормональных медиаторов хронической сердечной недостаточности и гипонатриемии. Комплексное действие АВП осуществляется рядом механизмов через активацию V2, V1(a), V1(b)-рецепторов. Активация V1(a)-рецепторов гладкой мускулатуры сосудов и в клетках миокарда ведет к вазоконстрикции, увеличению постнагрузки и гипертрофии сердечной мышцы с течением времени. Действие на V2-рецепторы почек способствует задержке в организме чистой воды, лишенной электролитов, что может быть одним из факторов развития хронической сердечной недостаточности. V1(b)-рецепторы расположены преимущественно в переднем гипофизе и влияют на секрецию адренокортикотропного гормона [Ali F., Guglin M., Vaitkevicius P. et al., 2007].

В течение последних лет появились исследования, нацеленные на поиск различий в иммунном ответе у пациентов с меланхолической и атипичной депрессией [Karlović D., Serretti A., Vrkic N. et al., 2013]. Но оценка полученных результатов всегда спорна из-за методологических сложностей. Множественные факторы (возраст, длительность аффективного заболевания, количество перенесенных депрессивных эпизодов, соматическое состояние пациента, недавно перенесенные инфекции, курение, уровень физической нагрузки, пол, прием антидепрессантов в прошлом и др.) могут определять тип иммунного ответа; причем полученные результаты не всегда могут отражать суть патофизиологических депрессивных нарушений, а быть проявлением неучтенных артефактов.

Большинство существующих в настоящее время гипотез основываются на связи ГГН-системы и иммунных реакций. Например, имеется предположение, что активация ГГН-системы при меланхолической депрессии способствует имму-



носупрессии, а гипофункция ГН-системы при атипичной депрессии, напротив, активации провоспалительных цитокинов и формированию хронического воспаления [Nelson J.C., Davis J.M., 1997]. Но мы не нашли в доступной нам литературе исследований, проведенных в группе пациентов с депрессией, которые могли бы подкрепить эту теоретическую модель.

Действительно, не приходится ожидать простых решений, когда задействованы множественные биологические механизмы, регулирующие как взаимосвязь между компонентами ГН-системы и иммунным ответом, так и сложные взаимодействия между отдельными провоспалительными и противовоспалительными факторами. Кроме того, необходимо учитывать важность взаимодействия между ГН-осью и молекулами, образующимися при окислительном стрессе и регулируемыми множеством клеточных функций, включая процессы воспаления, что имеет большое значение в патофизиологии не только депрессии, но и многих соматических заболеваний.

В последних исследованиях предприняты попытки рассмотреть изменения иммунной системы в зависимости от подтипа депрессии (табл. 4.1). Предполагается, что это поможет лучше понять взаимосвязь депрессии и соматических расстройств.

Таблица 4.1.

**Патофизиологические механизмы, определяющие формирование различных подтипов депрессии**

<b>Меланхолическая депрессия</b>	<b>Атипичная депрессия</b>	<b>Психотическая депрессия</b>
Повышение уровня $\alpha$ -2-макроглобулина [Rothermundt M., Arolt V., Peters M. et al., 2001]	Повышение уровня IL-2 [Yoon H.K., Kim Y.K., Lee H.J. et al., 2012]	Более частое отсутствие супрессии при дексаметазоновом тесте [Nelson J.C., Davis J.M., 1997]
Повышение секреции IL-6 моноцитами при стимуляции ex vivo [Maes M., Scharpe S., Meltzer H. et al., 1993]	Снижение уровня IL-4 [Yoon H.K., Kim Y.K., Lee H.J. et al., 2012]	Повышение уровня серотонина в тромбоцитах [Pivac N., Jakovljevic M., Muck-Seler D. et al., 1997]
Повышение абсолютного числа CD4+ лимфоцитов [Schlatter J., Ortuno F., Cervera-Enguix S., 2004]	Повышение уровня лептина [Gecici O., Kuloglu M., Atmaca M. et al., 2005]	Снижение активности фермента дофамин- $\beta$ -гидроксилазы в плазме крови [Cubells J.F., Price L.H., Meyers B.S. et al., 2002]
Нарушения Th1-звена иммунитета — снижение секреции IL-2 и INF- $\gamma$ [Rothermundt M., Arolt V., Peters M. et al., 2001]		

Таким образом, сегодня можно говорить, что при различных подтипах депрессии различен дисбаланс иммунной системы и функционирование ГН-оси, однако пока невозможно установить специфические нарушения для каждого подтипа. Несмотря на растущее число исследований в этой области, однозначных данных

о различиях выработки провоспалительных цитокинов при меланхолической депрессии и немеланхолических ее вариантах получено не было. Так, изучение уровня цитокина IL-1 $\beta$  показало, что он мог быть повышен, понижен или значимо не отличался при разных подтипах депрессии [Huang T.L., Lee C.T., 2007; Maes M., Mihaylova I., Kubera M. et al., 2012]. В то же время одно более подробное исследование системы IL-1 показало снижение соотношения сывороточного антагониста рецептора IL-1 к IL-1 $\beta$  у пациентов именно с меланхолической депрессией [Kaestner F., Hettich M., Peters M. et al., 2005]; при этом данные изменения проходили в период клинической ремиссии.

Интересно, что одно из исследований указывает на то, что концентрация тромбоцитарного серотонина у пациентов при депрессии с психотическими симптомами была выше, чем при обычной депрессии [Pivac N., Jakovljevic M., Muck-Seler D. et al., 1997]. В то же время в одном сравнительно небольшом исследовании не было выявлено значимых различий показателей коагуляции (протромбиновое время, АЧТВ, время агрегации тромбоцитов) между пациентами с различными типами депрессии и контрольной группой [Maes M., Van der Planken M., Van Gastel A. et al., 1996].

Имеются данные и о различиях в нарушении функции эндокринной системы у пациентов с различной депрессивной симптоматикой. Так, существуют сведения о том, что у пациентов с меланхолической депрессией ввиду дисбаланса ГГН-оси хронически повышен выброс норадреналина (NA) [Roy A., Guthrie S., Pickar D. et al., 1987]. По мнению авторов, при дебюте депрессии в сравнительно молодом возрасте избыточное влияние NA на регуляцию сосудистого тонуса способствует со временем развитию резистентных к терапии форм гипертонической болезни. Также NA повышает частоту сердечных сокращений и со временем ведет к более быстрому изнашиванию сердечных миоцитов и нарушениям сердечной функции.

#### **4.2. ГИПОТЕЗА «ГЕНЕТИЧЕСКОЙ» КОМОРБИДНОСТИ ДЕПРЕССИИ И ХРОНИЧЕСКИХ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Большинство соматических заболеваний, связанных с депрессией или коморбидных ей, относятся, как и сама депрессия, к обширному классу болезней наследственного предрасположения, мультифакториального характера и полигенной природы. Имеется семейная отягощенность по этим заболеваниям как клиническое проявление предрасположенности, они накапливаются в семьях и имеют достаточно высокие уровни наследуемости, вклад генетических факторов в этиологию и патогенез этих заболеваний достаточно высок. Все эти характеристики верны для большинства онкологических заболеваний [Cerhan J.R., Slager S.L., 2015; Lerner-Ellis J., Khalouei S., Sopik V. et al., 2015; Schiavi A., Lavigne J., Turcotte R. et al., 2015], аутоиммунных [Seldin M.F., 2015] и аутовоспалительных заболеваний [De Jesus A.A., Canna S.W., Liu Y. et al., 2015], сердечно-сосудистых заболеваний [Padmanabhan S., Caulfield M., Dominiczak A.F., 2015; Malovini A., Bellazzi R., Na-

politano C. et al., 2016; McPherson R., Tybjaerg-Hansen A., 2016], диабета 1 [Pociot F., Lernmark Å., 2016] и 2 типов [Hale P.J., López-Yunez A.M., Chen J.Y., 2012; Rathmann W., Scheidt-Nave C., Roden M. et al., 2013], остеопороза [Nguyen T.V., Blangero J., Eisman J.A., 2000; Lorentzon M., Ohlsson C., 2006], в том числе у детей и подростков [Pitukcheewanont P., Austin J., Chen P. et al., 2013], нейропатий [Rajabally Y.A., Adams D., Latour P. et al., 2016], панкреатитов [Dyrla P., Nowak T., Gil J. et al., 2016], а также ожирения [Savona-Ventura C., Savona-Ventura S., 2015] и функциональной диспепсии [Kourikou A., Karamanolis G.P., Dimitriadis G.D. et al., 2015]. Однако классическое определение болезней наследственного предрасположения не включает инфекционные заболевания, в случае которых скорее всего имеет место генетически заданное своеобразие (слабость, уязвимость) иммунной системы и, вероятно, также связь с депрессией через общие нейроиммунные механизмы [Boisson B., Quartier P., Casanova J.L., 2015].

Современные исследования выявляют наличие множества общих генетических вариантов для широкого спектра заболеваний наследственного предрасположения, связанных с возрастом: артрит, остеопороз, диабет, нейродегенеративные, сердечно-сосудистые, онкологические заболевания [Srivastava I., Thukral N., Nasija Y., 2015].

Генетический риск развития этих заболеваний как вероятность их развития, обусловленная только генетическими причинами, формируется за счет множества генетических вариантов (генетических полиморфизмов) значительного числа генов [Кибитов А.О., 2016; Hollands G.J., French D.P., Griffin S.J. et al., 2016; Müller B., Wilcke A., Boulesteix A.L. et al., 2016], что является проявлением полигенной природы этих заболеваний и отличает их от моногенных «менделирующих» заболеваний.

Ведется активный поиск генетических вариантов — частых генетических полиморфизмов, связанных с повышением вероятности развития болезней предрасположения (онкологических заболеваний, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний), и предполагается, что в случае выявления наиболее значимых генетических маркеров будет возможен прогноз риска развития заболеваний на основе генетического профилирования [Müller B., Wilcke A., Boulesteix A.L. et al., 2016].

Генетический риск — «спектральный» популяционный феномен. Каждый индивидум в популяции имеет свой уровень генетического риска — от крайне низкого до крайне высокого. В рамках биопсихосоциальной модели патогенеза реализация генетического риска происходит в процессе взаимодействия трех доменов: биологического (генетического), личностного и социального, причем два последних также имеют свои уровни генетического контроля [Кибитов А.О., 2016].

Генетическое влияние на черты личности, темперамент и характер оценивается в 55–65% [Balestri M., Calati R., Serretti A. et al., 2014], а генетический контроль социального домена осуществляется на уровне систем реагирования на стрессоры [Clarke T.K., Nymberg C., Schumann G., 2012], социальной адаптации и социального функционирования [St. Pourcain B., Haworth C., Davis O., 2014], формирующих индивидуальный интегральный паттерн эффекта воздействия социальных факторов в механизмах этиопатогенеза заболевания.

Личностный и социальный домены выступают «триггерами» и «модификаторами» исходного (данного при зачатии) уровня генетического риска. При невысоких уровнях риска воздействие триггеров и модификаторов должно быть максимальным для реализации риска и развития заболевания, при высоких уровнях риска их влияние может быть минимальным, и развитие заболевания облегчено и происходит внешне «спонтанно» [Кибитов А.О., 2016].

Адекватных инструментов измерения популяционного распределения генетических рисков пока не существует, однако, опираясь на популяционную частоту заболевания и его показатели наследуемости, можно качественно оценить как сам характер распределения уровней риска в популяции, так и мощность эффекта триггеров и модификаторов риска, требующуюся для манифестации заболевания с учетом возрастного аспекта.

Показатели наследуемости депрессивного расстройства невысоки (37–38%) [Kendler K.S., Gatz M., Gardner C.O. et al., 2006], в отличие от, например, шизофрении (до 81%) [Bienvenu O.J., Davydow D.S., Kendler K.S., 2011], что может быть проявлением условно «мягкого» генетического влияния в совокупности с более низкой обращаемостью и гиподиагностикой депрессий. В то же время популяционная частота депрессий (10–12%) на порядок превышает частоту шизофрении (около 1%) [Flint J., Kendler K.S., 2014] и является максимальной для заболеваний психической сферы, за исключением аддикций. Можно предположить, что генетический риск депрессий имеет совершенно иное популяционное распределение, чем генетические риски шизофрении, но сходное с распределением генетических рисков многих широко распространенных соматических заболеваний.

Скорее всего высокие уровни генетического риска шизофрении имеются у очень ограниченной доли популяции, при очень высоком уровне концентрации, и в этом случае «спектр» распределения риска имеет вид одного высокого пика. Для лиц внутри пика заболевание крайне вероятно при минимальных воздействиях прочих доменов, в большей степени личностного и в меньшей степени социального.

Напротив, распределение уровней генетического риска депрессивного расстройства, вероятно, имеет характер истинного «спектра» с условно близкими долями лиц с низким, средним, высоким и крайне высоким уровнями риска. В этом случае в картине распределения не приходится ожидать высоких пиков, ограничивающих группу индивидуумов с экстремально высокой вероятностью заболевания. Скорее всего, имеет место сглаженная кривая, близкая к картине нормального статистического распределения в форме классического «колокола». Это предположение объясняет невысокий уровень наследуемости депрессий при ее высокой популяционной частоте. Популяционная доля индивидуумов с высоким риском невелика, а остальные индивидуумы, будущие пациенты с депрессивным расстройством, должны подвергнуться существенному влиянию триггеров и модификаторов личностного и социального доменов. Возможно, с учетом важнейшей роли систем стрессорного реагирования в большинстве теорий патогенеза депрессий здесь, в отличие от шизофрении, роль социального домена гораздо больше.

### **КЛАСТЕРЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА И ГИПОТЕЗА «ГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОМОРБИДНОСТИ»**

Логично предполагать, что распределение уровней генетического риска большинства хронических соматических заболеваний гораздо ближе к описанному распределению для депрессивного расстройства. Если распределения риска близки, то высока вероятность того, что у многих индивидуумов имеется «пересечение» уровней риска двух и более заболеваний, одно из которых депрессия.

Дополнив это предположение известными фактами общих и взаимовлияющих патофизиологических механизмов депрессии и соматических заболеваний (важнейшая роль дистресса, нарушение регуляции нейромедиации, обширные и разнообразные нейроэндокринные нарушения, дисбаланс и декомпенсация иммунных механизмов, метаболические нарушения на уровне периферических клеток и центральных систем регуляции и т.д.) [Pasquini M., Berardelli I., Biondi M., 2014], можно более уверенно предположить существование общих для них «кластеров» генетического риска — специфического для полигенных мультифакториальных заболеваний феномена, обеспечивающего объединение (кластеризацию) индивидуальных уровней генетического риска нескольких заболеваний. В этом случае давление личностного, а в особенности социального домена этиопатогенеза приведет к реализации риска иного порядка — генетического риска формирования кластера заболеваний. Заболевания, генетические риски которых находятся в одном кластере и связаны общими звеньями этиологии и патогенеза, можно назвать «генетически коморбидными»: их одновременная или последовательная и близкая в течение жизни пациента манифестации заложены генетически.

Если два или более «генетически коморбидных» заболевания, одно из которых депрессия, находятся в одном кластере генетического риска, то, вероятно, манифестация одного из них может оказывать влияние на возможность реализации риска (манифестации) других заболеваний. Не исключено, что имеет место эффект индукции или «карточного домика» — манифест первого по времени заболевания ускоряет проявления или, более точно, увеличивает текущую на данный момент времени вероятность манифестации остальных заболеваний из одного кластера генетического риска. Скорее всего этот процесс имеет место при большой доле общих и критических для этих заболеваний генетических и патофизиологических звеньев этиопатогенеза. В этом случае может запускаться механизм положительной обратной связи, стремительно реализующий генетический риск заболеваний в виде клинической манифестации.

Порядок манифестации двух заболеваний, одно из которых депрессия, в рамках концепции «генетической коморбидности» представляется проблемой, требующей мультидисциплинарного анализа. Какое из заболеваний манифестирует первым и в более раннем возрасте — вопрос уникальности и своеобразия каждого пациента, а также субъективной тяжести симптоматики, уровня анозогнозии и личностных свойств, влияющих на уровень мотивации к обращению за медицинской помощью.

Если рассматривать уникальность пациента с генетической точки зрения, логично предположить, что даже при наличии высокого уровня кластерного риска и

комплексного влияния личностных и социальных доменов очередность манифестации может зависеть от двух взаимосвязанных факторов: специфических болезненных проявлений, характерных для более раннего возраста (например, возраст первого депрессивного эпизода или возраст первого гипертонического криза), и ситуации, когда одно из заболеваний проявляется в виде наследственной формы.

Систематика и диагностика наследственных форм соматических болезней предрасположения (эссенциальная гипертензия, диабет 2 типа, наследственная бронхиальная астма и проч.) находятся в динамическом развитии, появляются прямые доказательства генетического влияния вплоть до панелей ДНК-диагностики наследственных форм. Важнейшие клинические характеристики таких форм — ранний возраст манифестации, тяжелое течение и негативный прогноз в отсутствии адекватной и своевременной терапии. В то же время для заболеваний психической сферы наследственных форм не выделяется, единственное исключение — недавно описанная наследственная форма болезни Паркинсона со своеобразным патогенетическим механизмом с высоким уровнем генетического вклада [Puschmann A., 2013].

Тем не менее, есть основания полагать, что если психические заболевания, как и прочие болезни предрасположения, имеют принципиально схожую генетическую «архитектуру», то и в клиническом континууме психических заболеваний также имеются наследственные формы. Это предположение подкрепляется данными о выделении специфических депрессивных расстройств с ранним манифестом; одним из факторов, способствующих их формированию, является наличие внутрисемейной косегрегации психических расстройств [Zisook S., Rush A.J., Albala A. et al., 2004].

Очевидно, что в рамках концепции генетического риска как популяционного феномена индивидуумы с наследственными формами заболеваний оказываются в группах высокого, крайне высокого и экстремального риска. Если в одном кластере риска с соматическим заболеванием в наследственной форме оказывается и депрессия, то манифест соматического заболевания будет первичным. Если ситуация обратная, то манифест такой депрессии с наследственным обременением будет более ранним. В этом случае клинически верифицированная депрессия может свидетельствовать о риске развития определенной соматической патологии. И, наконец, если оба заболевания проявляются в наследственных формах, манифест обоих заболеваний будет ранним, а очередность не будет иметь принципиального значения и временной разрыв составит несколько лет.

На основании сделанных выше предположений можно сформулировать гипотезу о возможной схеме взаимоотношений между манифестирующим депрессивным эпизодом и соматическими заболеваниями. Реализация риска первого депрессивного эпизода происходит при активном влиянии личностного и социального домена (прежде всего уровня и типа реакции на стрессоры), и его манифест происходит первично. Возможно, возникает эффект индукции манифеста «генетически коморбидных» хронических соматических заболеваний из кластера общего генетического риска, прежде всего тех, что имеют критически важные общие звенья этиопатогенеза (нейромедияция, нейроэндокринные взаимодей-



ствия, иммунитет, периферические и центральные метаболические нарушения) [Maes M., Leonard B., Fernandez A. et al., 2011].

При условии тщательной и информативной диагностики возможно выявление депрессий на субсиндромальном этапе, что может быть прогностическим признаком высокого риска развития и быстрой манифестации генетически коморбидных заболеваний. Нельзя исключить, что терапия депрессии способна снизить текущий уровень риска развития этих заболеваний и задержать их манифест.

Предложенная гипотеза открывает ряд вопросов. В первую очередь, предполагая наличие кластерной генетической уязвимости, заманчиво определить конкретную соматическую патологию, которая составляет единый с депрессией кластер генетического риска. На основании анализа эпидемиологических проспективных исследований можно предположить весьма широкий спектр заболеваний — от сердечно-сосудистых и онкологических до инфекционных. Вместе с тем механизмы этиопатогенеза этих расстройств существенно отличаются. Возможно, данные о предиктивной роли депрессии при различных по механизмам развития соматических заболеваниях связаны с гетерогенностью депрессивного аффекта. В настоящее время существуют убедительные данные о существовании специфических механизмов при формировании различных подтипов депрессии [Sharpley C.F., Bitsika V., 2013]. Безусловно, в основе реализации этих механизмов могут лежать и специфические генетические механизмы. В имеющихся сегодня исследованиях, нацеленных на оценку прогностической роли депрессии для развития соматической патологии, эти аспекты редко учитываются. В то же время имеется предположение, что различия во взаимовлиянии соматических и депрессивных симптомов могут быть обусловлены различными биологическими механизмами, задействованными в формировании разных подтипов депрессии [Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Козлова С.Н., Крижановский А.С., 2013; Baune V.T., Stuart M., Gilmour A. et al., 2012].

Вероятно, для разработки концепции «генетической коморбидности» целесообразно рассматривать не депрессивное расстройство в целом, а отдельные подтипы депрессии с учетом их эндофенотипов. Эндофенотипы («внутренние» или промежуточные фенотипы) — это измеряемые количественные специфические биомаркеры, коррелирующие с заболеванием за счет общих или максимально близких генетических механизмов. Эндофенотипы генетически проще и ближе к непосредственному уровню эффекта генов, уровень генетического влияния на них выше и лучше поддается статистическому и логическому анализу. В отличие от многообразия и сложности клинических проявлений (фенотипа) и конфликтности диагностических категорий анализ эндофенотипов дает возможность понимания более простых взаимодействий «ген—маркер», а не «ген—клинический фенотип».

Хотя депрессия может манифестировать в любом возрасте, типичный возраст манифеста данного расстройства — до 35 лет [National Institute of Mental Health, 2015]. Большинство хронических соматических заболеваний манифестируют в более позднем возрастном диапазоне [Srivastava I., Thukral N., Hasija Y., 2015]. Исключения составляют достаточно редкие, часто наследственные формы соматической патологии с ранним манифестом, которые имеют специфические механизмы

формирования — чаще всего присутствие наследственных метаболических нарушений. Соответственно, манифест депрессивного эпизода в качестве первого заболевания из кластера общего генетического риска более вероятен.

Если предположить, что на популяционном уровне генетический риск депрессии и соматической патологии как заболеваний наследственного предрасположения не должен существенно отличаться, то из этого вытекает, что формирование клинического манифеста депрессии в большей степени подвержено влиянию личностных и средовых факторов [Gariépy G., Honkaniemi H., Quesnel-Vallée A., 2016]. В этом случае депрессию можно рассматривать в качестве индикатора риска формирования соматической патологии. При условии тщательной и информативной диагностики возможно выявление депрессий в доклинической форме, что может быть прогностическим признаком высокого риска развития и быстрой манифестации «генетически коморбидных» хронических соматических заболеваний. Возможно, что терапия депрессии способна снизить текущий уровень риска развития этих заболеваний и задержать их манифест.

#### **4.3. ВТОРИЧНЫЕ ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ДЕПРЕССИЕЙ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РИСК РАЗВИТИЯ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Повышение риска развития соматической патологии при депрессии может быть связано не только с первичными патогенетическими механизмами, но и с рядом вторичных факторов, сопутствующих депрессивному расстройству.

Симптомы депрессии могут выраженно влиять на образ жизни пациентов, приводя к снижению физической активности, высококалорийным диетам, ожирению и курению. Погрешности в диете, курение и злоупотребление алкоголем при депрессии также рассматриваются как факторы риска развития эзофагита и опухолей желудка [Lee S.P., Sung I.K., Kim J.H. et al., 2015]; при этом ожирение также повышает риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа [Hu F.B., Manson J.E., Stampfer M.J. et al., 2001]. Малоподвижный образ жизни, в свою очередь, усугубляет риск повышения массы тела и возникновения диабета [Manson J.E., Rimm E.B., Stampfer M.J. et al., 1991].

Также имеются данные о высокой частоте случаев нетрудоспособности и проблем с социальной адаптацией у пациентов с депрессивным расстройством [Mackenbach J.P., Kunst A.E., Cavelaars A.E. et al., 1997]. Как предполагается в литературе, это может приводить к неадекватному обеспечению таких пациентов профилактической медицинской помощью и является фактором риска развития соматической патологии [Steptoe A., Marmot M., 2002]. Низкий социоэкономический статус чаще связан с употреблением нездоровой высококалорийной пищи, курением и малоподвижным образом жизни, и у таких пациентов сочетание депрессии и низкого социоэкономического статуса еще сильнее повышает риск развития соматической патологии (сердечно-сосудистые заболевания, СД) [Carnethon M.R., Kinder L.S., Fair J.M. et al., 2003].

В то же время Kroenke и соавт. отмечают, что наличие свободного доступа к медицинским услугам у пациентов с депрессией ведет к повышению часто-

ты регулярных профилактических осмотров, и в этой группе пациентов могут чаще диагностироваться коморбидные соматические заболевания [Kroenke C.H., Bennett G.G., Fuchs C. et al., 2005].

Пациенты с депрессией часто страдают от хронического болевого синдрома и злоупотребляют нестероидными противовоспалительными средствами, что приводит к язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [Lee S.P., Sung I.K., Kim J.H. et al., 2015].

Исследования роли вторичных факторов в развитии остеопороза далеко не во всех случаях показали наличие значимых различий в образе жизни, питании; употребления алкоголя и курения среди пациентов с депрессией в отличие от контрольных групп [Cizza G., Primma S., Csako G., 2009]. Также далеко не все исследования подтвердили более высокую долю курильщиков и злоупотребляющих алкоголем среди пациентов с депрессией. В связи с этим предполагается, что роль вторичных факторов в развитии остеопороза при депрессии скорее всего весьма невелика [Cizza G., Primma S., Csako G., 2009].

## Литература

- Кибитов А.О. Биопсихосоциальная модель этиопатогенеза психических заболеваний: критическая роль генетических факторов / А.О. Кибитов // Биомаркеры в психиатрии: поиск и перспективы: сб. тезисов Российской конференции с международным участием, Томск, 12–13 мая 2016 г. — Томск: Иван Федоров, 2016. — С. 59–61.
- Незнанов Н.Г. От разработки эндофеноменологической классификации депрессии к дифференцированному назначению антидепрессивной терапии / Н.Г. Незнанов, Г.Э. Мазо, С.Н. Козлова, А.С. Крижановский // Современная терапия психических расстройств. — 2013. — № 4. — С. 1–7.
- Ali F. Therapeutic potential of vasopressin receptor antagonists / F. Ali, M. Guglin, P. Vaitkevicius et al. // *Drugs*. — 2007. — Vol. 67 (6). — P. 847–858.
- Antonijevic I. HPA axis and sleep: identifying subtypes of major depression / I. Antonijevic // *Stress*. — 2008. — Vol. 11 (1). — P. 15–27.
- Bale T.L. Increased Depression-Like Behaviors in Corticotropin-Releasing Factor Receptor-2-Deficient Mice: Sexually Dichotomous Responses / T.L. Bale, W.W. Vale // *Journal of Neuroscience*. — 2003. — 2003. — Vol. 23 (12). — P. 5295–5301.
- Balestri M. Genetic modulation of personality traits / M. Balestri, R. Calati, A. Serretti et al. // *International. Clinical. Psychopharmacology*. — 2014. — Vol. 29 (1). — P. 1–15.
- Baumeister H. Meta-review of depressive subtyping models / H. Baumeister, G. Parker // *Journal of Affective Disorders*. — 2012. — Vol. 139. — P. 126–140.
- Baune B.T. The relationship between subtypes of depression and cardiovascular disease: a systematic review of biological models / B.T. Baune, M. Stuart, A. Gilmour et al. // *Transl. Psychiatry*. — 2012. — Vol. 2. — P. 1–19.
- Bienvenu O.J. Psychiatric 'diseases' versus behavioral disorders and degree of genetic influence / O.J. Bienvenu, D.S. Davydow, K.S. Kendler // *Psychol. Med*. — 2011. — Vol. 41 (1). — P. 33–40.
- Blume J. Immune suppression and immune activation in depression / J. Blume, S.D. Douglas, D.L. Evans // *Evans Brain, Behavior, and Immunity*. — 2011. — Vol. 25. — P. 221–229.
- Boisson B. Immunological loss-of-function due to genetic gain-of-function in humans: autosomal dominance of the third kind / B. Boisson, P. Quartier, J.L. Casanova // *Curr. Opin. Immunol*. — 2015. — Vol. 32. — P. 90–105.

- Capuron L. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions / L. Capuron, J.F. Gummnick, D.L. Musselman et al. // *Neuropsychopharmacology*. — 2002. — Vol. 26. — P. 643–652.
- Capuron L. Baseline mood and psychosocial characteristics of patients developing depressive symptoms during interleukin-2 and/or interferon-alpha cancer therapy / L. Capuron, A. Ravaud, A.H. Miller et al. // *Brain Behav. Immun.* — 2004. — Vol. 18. — P. 205–213.
- Capuron L. Does cytokine-induced depression differ from idiopathic major depression in medically healthy individuals? / L. Capuron, F.B. Fornwalt, B.T. Knight et al. // *J. Affect. Disord.* — 2009. — Vol. 119 (1–3). — P. 181–185.
- Carroll B.J. Diagnosis of endogenous depression / B.J. Carroll, M. Feinberg, J.F. Greden et al. // *J. Affect. Disord.* — 1980. — Vol. 2. — P. 177–194.
- Cerhan J.R. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma / J.R. Cerhan, S.L. Slager // *Blood*. — 2015. — Vol. 126 (20). — P. 2265–2273.
- Chung C.P. Increased oxidative stress in patients with depression and its relationship to treatment / C.P. Chung, D. Schmidt, C.M. Stein et al. // *Psychiatry Res.* — 2013. — Vol. 206. — P. 213–216.
- Cizza G. Depression as a risk factor for osteoporosis / G. Cizza, S. Primma, G. Csako // *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*. — 2009. — Vol. 20 (8). — P. 367–373.
- Clarke T.K. Genetic and environmental determinants of stress responding / T.K. Clarke, C. Nymberg, G. Schumann // *Alcohol Res.* — 2012. — Vol. 34 (4). — P. 484–494.
- Cubells J.F. Genotype-controlled analysis of plasma dopamine beta-hydroxylase activity in psychotic unipolar major depression / J.F. Cubells, L.H. Price, B.S. Meyers et al. // *Biol Psychiatry*. — 2002. — Vol. 51. — P. 358–364.
- Currier M.B. Depression as a risk factor for cancer: from pathophysiological advances to treatment implications / M.B. Currier, C.B. Nemeroff // *Annu. Rev. Med.* — 2014. — Vol. 65. — P. 203–221.
- Dantzer R. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain / R. Dantzer, J.C. O'Connor, G.G. Freund et al. // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2008. — Vol. 9. — P. 46–56.
- De Jesus A.A. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling / A.A. De Jesus, S.W. Canna, Y. Liu et al. // *Annu. Rev. Immunol.* — 2015. — Vol. 33. — P. 823–874.
- Dinan T.G. Anatomy of melancholia: focus on hypothalamic-pituitary-adrenal axis overactivity and the role of vasopressin / T.G. Dinan, L.V. Scott // *Journal of Anatomy*. — 2005. — Vol. 207 (3). — P. 259–264.
- Dowlati Y. A meta-analysis of cytokines in major depression / Y. Dowlati, N. Herrmann, W. Swardfager et al. // *Biol Psychiatry*. — 2010. — Vol. 67. — P. 446–457.
- Dyrła P. Hereditary pancreatitis / P. Dyrła, T. Nowak, J. Gil et al. // *Pol. Merkur. Lekarski*. — 2016. — Vol. 40 (236). — P. 11 311–11 316.
- Eskandari F. Low bone mass in premenopausal women with depression / F. Eskandari et al. // *Arch. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 167. — P. 2329–2336.
- Evans D.L. Association of depression with viral load, CD8 T lymphocytes, and natural killer cells in women with HIV infection / D.L. Evans, T.R. Ten Have, S.D. Douglas et al. // *Am. J. Psychiatry*. — 2002. — Vol. 159. — P. 1752–1759.
- Flint J. The genetics of major depression / J. Flint, K.S. Kendler // *Neuron*. — 2014. — Vol. 81 (3). — P. 484–503.
- Frank M.G. Prior exposure to glucocorticoids sensitizes the neuroinflammatory and peripheral inflammatory responses to *E. coli* lipopolysaccharide / M.G. Frank, Z.D. Miguel, L.R. Watkins et al. // *Brain Behav. Immun.* — 2010. — Vol. 24. — P. 19–30.
- Gariépy G. Social support and protection from depression: systematic review of current findings in Western countries / G. Gariépy, H. Honkaniemi, A. Quesnel-Vallée // *Br. J. Psychiatry*. — 2016. — Vol. 209 (4). — P. 284–293.

- Gecici O. High serum leptin levels in depressive disorders with atypical features / O. Gecici, M. Kuloglu, M. Atmaca et al. // *Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2005. — Vol. 59. — P. 736–738.
- Ghia J.E. Reactivation of inflammatory bowel disease in mouse model of depression / J.E. Ghia, P. Blennerhassett, Y. Deng et al. // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 136 (7). — P. 2280–2288.
- Gold P.W. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states / P.W. Gold, G.P. Chrousos // *Mol. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 7 (3). — P. 254–275.
- Goldston K. Depression and coronary heart disease: a review of the epidemiological evidence, explanatory mechanisms and management approaches / K. Goldston, A.J. Baillie // *Clin. Psychol. Rev.* — 2008. — Vol. 28. — P. 288–306.
- Hale P.J. Genome-wide meta-analysis of genetic susceptible genes for Type 2 Diabetes / P.J. Hale, A.M. López-Yunez, J.Y. Chen // *BMC Syst. Biol.* — 2012. — Vol. 6 (suppl. 3). — P. S16.
- Hollands G.J. The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behavior: systematic review with meta-analysis [Электронный ресурс] / G.J. Hollands, D.P. French, S.J. Griffin et al. // *BMJ.* — 2016. — Vol. 352. — P. i1102. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1136/bmj.i1102>.
- Huang T.L. T-helper 1/T-helper 2 cytokine imbalance and clinical phenotypes of acute-phase major depression / T.L. Huang, C.T. Lee // *Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2007. — Vol. 61. — P. 415–420.
- Hu F.B. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women / F.B. Hu, J.E. Manson, M.J. Stampfer et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 790–797.
- Joynt K.E. Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction / K.E. Joynt, D.J. Whellan, C.M. O'Connor // *Biol. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 54. — P. 248–261.
- Kaestner F. Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis hyperactivity / F. Kaestner, M. Hettich, M. Peters et al. // *J. Affect. Dis.* — 2005. — Vol. 87. — P. 305–311.
- Karlovic D. Diagnostic accuracy of serum brain derived neurotrophic factor concentration in antidepressant naive patients with first major depression episode / D. Karlovic, A. Serretti, S. Jevtovic et al. // *J. Psychiatr. Res.* — 2013. — Vol. 47. — P. 162–167.
- Kendler K.S. A Swedish national twin study of lifetime major depression / K.S. Kendler, M. Gatz, C.O. Gardner et al. // *Am. J. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 163. — P. 109–114.
- Kourikou A. Gene polymorphisms associated with functional dyspepsia / A. Kourikou, G.P. Karamanolis, G.D. Dimitriadis et al. // *World J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 21 (25). — P. 7672–7682.
- Kroenke C.H. Depressive symptoms and prospective incidence of colorectal cancer in women / C.H. Kroenke, G.G. Bennett, C. Fuchs et al. // *Am. J. Epidemiol.* — 2005. — Vol. 162. — P. 839–848.
- Laghrissi-Thode F. Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease / F. Laghrissi Thode, W.R. Wagner, B.G. Pollock et al. // *Biol. Psychiatry.* — 1997. — Vol. 42 (4). — P. 290–295.
- Lee S.P. The effect of emotional stress and depression on the prevalence of digestive diseases / S.P. Lee, I.K. Sung, J.H. Kim et al. // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2015. — Vol. 21 (2). — P. 273–282.
- Lerner-Ellis J. Genetic risk assessment and prevention: the role of genetic testing panels in breast cancer / J. Lerner-Ellis, S. Khalouei, V. Sopik et al. // *Expert. Rev. Anticancer. Ther.* — 2015 — Vol. 15 (11). — P. 1315–1326.
- Leserman J. Progression to AIDS, a clinical AIDS condition and mortality: psychosocial and physiological predictors / J. Leserman, J.M. Petitto, H. Gu et al. // *Psychol. Med.* — 2002. — Vol. 32. — P. 1059–1073.
- Leviton R.D. Low-dose dexamethasone challenge in women with atypical major depression: pilot study / R.D. Levitan, F.J. Vaccarino, G.M. Brown et al. // *J. Psychiat. Neuroscience.* — 2002. — Vol. 27 (1). — P. 47–51.

- Lorentzon M. Osteoporosis — a hereditary disease. Physiology and disease mechanisms / M. Lorentzon, C. Ohlsson // *Lakartidningen*. — 2006. — Vol. 103 (40). — P. 2970–2971.
- Mackenbach J.P. Socioeconomic inequalities in morbidity and mortality in Western Europe. The EU Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health / J.P. Mackenbach, A.E. Kunst, A.E. Cavelaars et al. // *Lancet*. — 1997. — Vol. 349. — P. 1655–1659.
- Maes M. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression / M. Maes, S. Scharpe, H. Meltzer et al. // *Psychiatry Res.* — 1993. — Vol. 49. — P. 11–27.
- Maes M. Blood coagulation and platelet aggregation in major depression / M. Maes, M. Van der Planken, A. Van Gastel et al. // *J. Affect. Dis.* — 1996. — Vol. 40. — P. 35–40.
- Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression / M. Maes // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. — 2011. — Vol. 35. — P. 664–675.
- Maes M. Neuroinflammation and neuroprogression as new pathways and drug targets in depression: from antioxidants to kinase inhibitors / M. Maes, B. Leonard, A. Fernandez et al. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. — 2011. — Vol. 35. — P. 659–663.
- Maes M. Activation of cell-mediated immunity in depression: association with inflammation, melancholia, clinical staging and the fatigue and somatic symptom cluster of depression / M. Maes, I. Mihaylova, M. Kubera et al. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. — 2012. — Vol. 36. — P. 169–175.
- Malpas S.C. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease / S.C. Malpas // *Physiol. Rev.* — 2010. — Vol. 90. — P. 513–557.
- Malovini A. Multivariate Methods for Genetic Variants Selection and Risk Prediction in Cardiovascular Diseases / A. Malovini, R. Bellazzi, C. Napolitano et al. // *Front. Cardiovasc. Med.* — 2016. — Vol. 3. — P. 17.
- Manson J.E. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women / J.E. Manson, E.B. Rimm, M.J. Stampfer et al. // *Lancet*. — 1991. — Vol. 338. — P. 774–778.
- McPherson R. Genetics of Coronary Artery Disease / R. McPherson, A. Tybjaerg-Hansen // *Circ Res.* — 2016. — Vol. 118 (4). — P. 564–578.
- Miller A.H. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression / A.H. Miller, V. Maletic, C.L. Raison // *Biol. Psychiatry*. — 2009. — Vol. 65. — P. 732–741.
- Müller B. Improved prediction of complex diseases by common genetic markers: state of the art and further perspectives / B. Müller, A. Wilcke, A.L. Boulesteix et al. // *Hum. Genet.* — 2016. — Vol. 135 (3). — P. 259–272.
- National Institute of Mental Health. Depression // NIH Publication: Bethesda, MD: U.S. Government Printing Office. — 2015. — N. 15-3561.
- Nelson J.C. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis / J.C. Nelson, J.M. Davis // *Am. J. Psychiatry*. — 1997. — Vol. 154. — P. 1497–1503.
- Nemeroff C.B. Reduced corticotropin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims / C.B. Nemeroff, M.J. Owens, G. Bissette et al. // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1988. — Vol. 45. — P. 577–579.
- Nguyen T.V. Genetic epidemiological approaches to the search for osteoporosis genes / T.V. Nguyen, J. Blangero, J.A. Eisman // *J. Bone. Miner. Res.* — 2000. — Vol. 15 (3). — P. 392–401.
- O'Keane V. A review of Atypical depression in relation to the course of depression and changes in HPA axis organization / V. O'Keane, T. Frodl, T.G. Dinan // *Psychoneuroendocrinology*. — 2012. — Vol. 37 (10). — P. 1589–1599.
- Padmanabhan S. Genetic and molecular aspects of hypertension / S. Padmanabhan, M. Caulfield, A.F. Dominiczak // *Circ. Res.* — 2015. — Vol. 116 (6). — P. 937–959.



- Parker G. Issues for DSM-5: whither melancholia? The case for its classification as a distinct mood disorder / G. Parker, M. Fink, E. Shorter et al. // *Am. J. Psychiatry*. — 2010. — Vol. 167. — P. 745–747.
- Pasquini M. Ethioopathogenesis of depressive disorders / M. Pasquini, I. Berardelli, M. Biondi // *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health*. — 2014. — Vol. 10. — P. 166–171.
- Petaja J. Inflammation and coagulation. An overview / J. Petaja // *Thromb. Res*. — 2011. — Vol. 127 (suppl. 2). — P. S34–S37.
- Pike J.L. Dissociation of inflammatory markers and natural killer cell activity in major depressive disorder / J.L. Pike, M.R. Irwin // *Brain Behav. Immun*. — 2006. — Vol. 20. — P. 169–174.
- Pitukcheewanont P. Bone health in children and adolescents: risk factors for low bone density / P. Pitukcheewanont, J. Austin, P. Chen et al. // *Pediatr Endocrinol Rev*. — 2013. — Mar–Apr; Vol. 10 (3). — P. 318–335.
- Pivac N. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and platelet serotonin concentrations in depressed patients / N. Pivac, M. Jakovljevic, D. Muck Seler et al. // *Psychiatry Res*. — 1997. — Vol. 73. — P. 123–132.
- Pociot F. Genetic risk factors for type 1 diabetes / F. Pociot, A. Lernmark // *Lancet*. — 2016. — Vol. 387 (10035). — P. 2331–2339.
- Puschmann A. Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: clinical phenotypes and frequencies of known mutations / A. Puschmann // *Parkinsonism Relat. Disord*. — 2013. — Vol. 19 (4). — P. 407–415.
- Rajabally Y.A. Hereditary and inflammatory neuropathies: a review of reported associations, mimics and misdiagnoses / Y.A. Rajabally, D. Adams, P. Latour et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2016. — Vol. 87 (10). — P. 1051–1060.
- Rajagopalan S. Abnormal brachial artery flow-mediated vasodilation in young adults with major depression / S. Rajagopalan, R. Brook, M. Rubenfire et al. // *Am. J. Cardiol*. — 2001. — Vol. 88. — P. 196–198.
- Rathmann W. Type 2 diabetes: prevalence and relevance of genetic and acquired factors for its prediction / W. Rathmann, C. Scheidt-Nave, M. Roden et al. // *Dtsch. Arztebl. Int*. — 2013. — Vol. 110 (19). — P. 331–337.
- Rothermundt M. Inflammatory markers in major depression and melancholia / Rothermundt M., Arolt V., Peters M. et al. // *J. Affect. Dis*. — 2001. — Vol. 63. — P. 93–102.
- Roy A. Plasma norepinephrine responses to cold challenge in depressed patients and normal controls / A. Roy, S. Guthrie, D. Pickar et al. // *Psychiatry Res*. — 1987. — Vol. 21 (2). — P. 161–168.
- Rubin R. The neuroendocrinology of affective disorders / R. Rubin, T. G. Dinan, L. V. Scott // *Hormones, Brain and Behaviour* / ed. by D. W. Pfaff et al. — New York: Academic Press; 2001. — P. 467–514.
- Savona-Ventura C. The inheritance of obesity / C. Savona-Ventura, S. Savona-Ventura // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. — 2015. — Vol. 29 (3). — P. 300–308.
- Schiavi A. Using a family history questionnaire to identify adult patients with increased genetic risk for sarcoma / A. Schiavi, J. Lavigne, R. Turcotte et al. // *Curr. Oncol*. — 2015. — Vol. 22 (5). — P. 317–325.
- Schlatter J. Lymphocyte subsets and lymphokine production in patients with melancholic versus non-melancholic depression / J. Schlatter, F. Ortuno, S. Cervera-Enguix // *Psychiatry Res*. — 2004. — Vol. 128. — P. 259–265.
- Seldin M.F. The genetics of human autoimmune disease: A perspective on progress in the field and future directions / M.F. Seldin // *J. Autoimmun*. — 2015. — Vol. 64. — P. 1–12.
- Sharpley C.F. Differences in neurobiological pathways of four “clinical content” subtypes of depression / C.F. Sharpley, V. Bitsika // *Behavioural Brain Research*. — 2013. — Vol. 256. — P. 368–376.

- Sherwood A.* Impaired endothelial function in coronary heart disease patients with depressive symptomatology / A. Sherwood, A.L. Hinderliter, L.L. Watkins et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 46. — P. 656–659.
- Song C.* The olfactory bulbectomised rat as a model of depression / C. Song, B. E. Leonard // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2005. — Vol. 29. — P. 627–647.
- Srivastava I.* Genetics of human age related disorders / I. Srivastava, N. Thukral, Y. Hasija // *Adv. Gerontol.* — 2015. — Vol. 28 (2). — P. 228–247.
- St. Pourcain B.* Heritability and genome-wide analyses of problematic peer relationships during childhood and adolescence / B. St. Pourcain, C. Haworth, O. Davis // *Hum. Genet.* — 2014. — Vol. 134 (6). — P. 539–551.
- Steptoe A.* The role of psychobiological pathways in socioeconomic inequalities in cardiovascular disease risk / A. Steptoe, M. Marmot // *Eur. Heart. J.* — 2002. — Vol. 23. — P. 13–25.
- Takeda S.* Central control of bone remodeling / S. Takeda // *J. Neuroendocrinol.* — 2008. — Vol. 20. — P. 802–807.
- Yoon H.K.* Role of cytokines in atypical depression / H.K. Yoon, Y.K. Kim, H.J. Lee et al. // *Nordic J. Psychiatr.* — 2012. — Vol. 66 (3). — P. 183–188.
- Zisook S.* Factors that differentiate early vs. later onset of major depression disorder / S. Zisook, A.J. Rush, A. Albala et al. // *Psychiatry Res.* — 2004. — Vol. 129. — P. 127–140.

## **ВЛИЯЮТ ЛИ АНТИДЕПРЕССАНТЫ НА МОДИФИКАЦИЮ РИСКОВ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ?**

*Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В.*

### **Список сокращений**

5НТ	— серотонин
АД	— антидепрессанты
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
мРНК	— матричная рибонуклеиновая кислота
СИОЗС	— селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗСиН	— селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ТЦА	— трициклические антидепрессанты
ФНО	— фактор некроза опухолей
BDNF	— нейротрофический фактор мозга
GDNF	— нейротрофический фактор глии
IL	— интерлейкин
IL-6,8	— интерлейкины-6,8
INF	— интерферон
IRF7	— ген регуляторного фактора интерферона 7
MCP	— моноцитарный хемотактический протеин
NK	— натуральные киллеры
NO	— оксид азота
TGF	— трансформирующий ростовый фактор
Th	— Т-клеточный

Данные проспективных исследований о повышении риска развития соматических заболеваний у пациентов с депрессией и анализ патофизиологических наруше-

ний, которые могут быть триггерами или модификаторами генетического риска и способствовать его реализации в виде манифестации заболевания, делают актуальным вопрос: может ли своевременное лечение депрессии повлиять не только на прогрессиентность депрессивного расстройства, но и улучшить соматический прогноз?

В рамках развития превентивной медицины, как важнейшего элемента профилактических стратегий, пациентов с диагностированной депрессией следует рассматривать как группу высокого риска широкого круга соматической патологии, что определяет необходимость разработки профилактических мер, включающих специфический лабораторный мониторинг и назначение адекватной терапии для предотвращения или отсрочки формирования клинически тяжелых соматических состояний [Alhajji L., Nemeroff C., 2015].

В этом случае депрессию можно рассматривать в качестве индикатора или предиктора высокого риска формирования и манифестации генетически коморбидных с депрессией хронических соматических заболеваний. В рамках этой концепции терапия депрессии может существенно влиять на риск манифестации этих заболеваний, особенно с учетом генетического характера коморбидности. Например, считается, что физическая активность может быть хорошим антидепрессивным средством. Однако большое близнецовое исследование с лонгитудинальным дизайном на десятилетнем периоде наблюдения ( $n = 5952$ ) выявило, что физическая активность не связана причинно-следственной связью со снижением симптомов тревоги и депрессии, а гораздо большее значение имеют генетические факторы [De Moor M., Boomsma D., Stubbe J. et al., 2008].

Хорошо известно, что многие лекарственные препараты, используемые для терапии соматических заболеваний, вызывают симптомы депрессии и могут способствовать развитию клинической депрессии. В свою очередь, соматические побочные эффекты психотропных препаратов, в частности широко применяемых антидепрессантов (СИОЗС), активно влияющих на нейромедиаторные и нейрорегуляторные системы, также хорошо известны.

Возникает вопрос: может ли фармакотерапия одного из заболеваний внутри генетического кластера риска изменять риск развития другого заболевания, выступая в качестве экзогенного химического модификатора уровня его генетического риска? Возможно ли, что терапия первого по времени манифестации заболевания будет провоцировать манифестацию второго заболевания в кластере или, наоборот, способна отсрочить его манифест? Для ответа на эти вопросы можно приложить три гипотезы, которые при определенном уровне самостоятельности переплетаются между собой.

1. *Представление об «индукции—гашении»* между заболеваниями внутри одного кластера генетического риска. Если препарат воздействует на критическое для второго заболевания звено этиопатогенеза, то не исключена ситуация «лекарственного» гашения риска его развития. Примером такого воздействия может быть влияние СИОЗС на иммунную систему и их противовоспалительная активность. Возможна и обратная ситуация, ярким примером которой является депрессивно-подобный побочный эффект бета-блокаторов — препаратов, часто используемых в терапии сердечно-сосудистой патологии.

2. *Фармакогенетическая модель* эффекта препарата, непосредственно влияющего на уровень генетического риска второго заболевания, но также при условии, что препарат затрагивает важные для обоих заболеваний этиопатогенетические звенья.

3. *Эпигенетическая модель*. Фармакотерапия хронических заболеваний, направленная на снижение симптоматики, формирование длительных и устойчивых ремиссий и улучшение качества жизни пациентов, предполагает длительное курсовое лечение, часто пожизненное. В этой ситуации очевидно, что препараты активно вмешиваются в систему регуляции экспрессии генов через эпигенетические механизмы, что может существенно изменять исходный уровень генетического риска заболевания. Происходит своего рода «наложение» (или интерференция) двух эффектов, имеющих генетическую основу. Исходный уровень генетического риска сформирован индивидуальной структурой генов — уникальным набором генетических вариантов, большинство из которых не оказывают прямого эффекта на продукт гена (белок, рецептор, пептид и т.д.), но влияют на функциональную активность или экспрессию гена через модификацию систем ее регуляции. Эпигенетический эффект длительно принимаемого препарата, не изменяя последовательности ДНК, состоит в динамической модуляции сложного комплекса ДНК-белки и метилировании ДНК, которая также изменяет уровень экспрессии генов. Комплексный результирующий эффект может, вероятно, изменять уровень риска развития второго заболевания.

Своевременная терапия депрессии может снизить риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как в общей популяции, так и в группе пациентов с ССЗ, имеющих исходно высокий риск смерти [Shi S., Liu T., Liang J. et al., 2017]. По данным мета-анализов доказательных исследований в ситуации «мультиморбидности» или в наших терминах «генетической коморбидности» эффективной оказывается ранняя терапия депрессии, что существенно улучшает прогноз коморбидной соматической патологии [Smith S., Wallace E., O'Dowd T. et al., 2016].

Одно из первых полногеномных исследований показало, что эффективность терапии антидепрессантами (АД) связана с изменениями экспрессии генов нейромедиации и метаболических систем [Eyre H., Eskin A., Nelson S. et al., 2015]. Культуры клеток фибробластов, полученные от пациентов с депрессией, демонстрируют существенные нарушения транскрипции генов в ответ на «метаболические» стрессоры — повышение уровня галактозы и снижение уровня липидов [Garbett K., Vereczkei A., Kálmán S. et al., 2015], что может являться прямым доказательством генетической коморбидности депрессии и соматических заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями.

Важность общих метаболических звеньев патогенеза генетически коморбидных заболеваний, одно из которых депрессия, хорошо иллюстрируется данными современного мета-анализа [Colle R., De Larminat D., Rotenberg S. et al., 2016] о том, что препарат пиоглитазон — селективный агонист PPAR-γ нуклеарного рецептора (рецептор в ядре клетки, непосредственно участвующий в передаче сигналов в геном), используемый при терапии сахарного диабета 2 типа, способен вызывать

ремиссию у пациентов с диагнозом «депрессивный эпизод», причем уровень эффекта был даже выше у пациентов с клинической депрессией и в группе пациентов без метаболической коморбидности.

Наиболее широко и активно используемые для терапии депрессии препараты группы СИОЗС активно изменяют серотониновую нейромедиацию и влияют на серотониновую систему в целом. Серотонин (5НТ) вызывает дозозависимые метаболические эффекты в различных типах клеток: нейронах, энтерохромаффинных клетках, адипоцитах, бета-клетках поджелудочной железы, гладкомышечных клетках, клетках эпителия и лейкоцитах. Гены, контролирующие 5НТ-систему на всех уровнях, от рецепторов до ферментов метаболизма, экспрессируются или индуцируются во всех этих клетках.

Важнейшим звеном патогенеза многих заболеваний является воспаление и нарушение иммунного ответа. Депрессия, фибромиалгия, болезнь Альцгеймера, псориаз, артрит, аллергии и астма связаны с изменениями серотониновой системы в иммунной системе, в том числе в лейкоцитах. Фармакологическая регуляция 5НТ-системы, например, при АД терапии, может модулировать иммунитет и оказывать терапевтический эффект на широкий круг соматической патологии [Arreola R., Becerril-Villanueva E., Cruz-Fuentes C. et al., 2015]. Выявлено, что ряд полиморфизмов в генах, контролирующих нейроэндокринную систему (5НТ-рецепторы типа 2А, ключевой фермент синтеза серотонина, специфический для головного мозга (ТРН-2) и SERPINA6 (белок транспорта глюкокортикоидов)), связаны с соматическими симптомами при депрессии, тревоге и при общей болевой симптоматике, что говорит об общих генетических факторах риска [Holliday K., Macfarlane G., Nicholl B. et al., 2010].

Имеются доказательства связи генетических вариантов, например, полиморфизма гена серотониновых 5НТ-рецепторов типа 2А с риском развития соматизации депрессии, в частности развития болевой симптоматики, что также важно в оценке эффекта терапии антидепрессантами [Klengel T., Heck A., Pfister H. et al., 2011].

Имеются основания предполагать возможное протективное влияние антидепрессантов на вероятность манифеста соматического заболевания как реализации его врожденного генетического риска. С этих позиций представляют интерес и данные о влиянии антидепрессантов на иммунологические и эндокринные показатели — общие «звенья» механизмов формирования аффективной и соматической патологии.

Хотя имеются убедительные данные о нарушениях функционирования ГГН-оси у пациентов с депрессивным расстройством, результаты исследований о влиянии современных антидепрессантов на активность ГГН-оси весьма неоднозначны. Так, был проведен мета-анализ публикаций, касающийся изменения уровня кортизола в процессе антидепрессивной терапии. Анализировались исследования, в которых определялся уровень кортизола в крови или слюне до и после назначения антидепрессантов. Полученные результаты свидетельствовали о том, что у 54% пациентов в процессе терапии антидепрессантами уровень кортизола не изменялся [McKay M.S., Zakzanis K.K., 2010].



Существуют исследования, авторы которых утверждают о влиянии только определенных антидепрессантов на снижение активности ГГН-оси. К данным препаратам относятся: мirtазапин [Schule C., Baghai T.C., Eser D. et al., 2006], циталопрам [Nikisch G., Mathe A.A., Czernik A. et al., 2005], амитриптилин [O'Keane V., Frodl T., Dinan T.G. et al., 2012.], сертралин [Connor T.J., Kelliher P., Shen Y. et al., 2000] и пароксетин [Nickel T., Sonntag A., Schill J. et al., 2003]. В то же время имеются данные, что кломипрамин [Golden R.N., Hsiao J.K., Lane E. et al., 1990], напротив, может способствовать повышению активности ГГН-оси. Из этого вытекает предположение, что влияние антидепрессантов на деятельность ГГН-оси может рассматриваться как одна из составляющих тимоаналептического ответа, что предполагается учитывать при тестировании новых препаратов [Holsboer F., 1999]. Кроме этого, нельзя исключить, что различия препаратов по влиянию на уровень кортизола могут играть роль не только в формировании чувствительности к терапии, но и, возможно, модифицировать риск формирования различных соматических проблем.

Другие исследования указывают на то, что нормализация показателей ГГН-оси зависит в большей степени от результативности лечения. Так, клинические исследования демонстрируют гиперфункцию ГГН-оси у пациентов с депрессией и нормализацию ее функционирования после успешно проведенной терапии [McQuade R., Young A.H., 2000; Pariente C.M., 2006]. Напротив, сохраняющаяся после лечения гиперкортизолемиа регистрировалась у пациентов с остаточной депрессивной симптоматикой [Ribeiro S.C., Tandon R., Grunhaus L. et al., 1995]. При этом важно обратить внимание, что наиболее явная нормализация уровня кортизола регистрируется при достаточно длительных исследованиях у пациентов, достигших стойкой ремиссии [Thakore J.H., Barnes C., Joyce J. et al., 1997; McKay M.S., Zakzanis K.K., 2010]. Эти данные артикулируют необходимость достижения ремиссии, что, возможно, может благоприятно сказаться на снижении уязвимости пациентов к развитию соматической патологии.

Рассмотрение депрессии как заболевания, связанного с иммунными нарушениями, способствовало оценке влияния препаратов с тимоаналептическим эффектом на иммунные показатели. В моделях на животных было показано влияние антидепрессантов на провоспалительные цитокины, вызывающие депрессивноподобное поведение [Yirmiya R., Pollak Y., Barak O. et al., 2001], снижение продукции IL-1 $\beta$  (интерлейкин-1 $\beta$ ) и ФНО- $\alpha$  (фактор некроза опухоли- $\alpha$ ) [Connor T.J., Kelliher P., Shen Y. et al., 2000].

Показано, что эффективное лечение умеренной и тяжелой депрессии сопровождалось снижением в Th1 воспалительного цитокина IFN- $\gamma$  (интерферон- $\gamma$ ) и повышением в Th2 противовоспалительного цитокина IL-10 (интерлейкин-10). Эти изменения были ассоциированы с повышением в Th3 трансформирующего фактора роста  $\beta$  — цитокина, играющего ключевую роль в модулировании баланса между пулами клеточного иммунитета Th1 и Th2 [Myint A.M., Leonard B.E., Steibusch H. et al., 2007]. Таким образом, существуют доказательства того, что антидепрессанты не только ингибируют высвобождение провоспалительных цитокинов, но еще стимулируют высвобождение противовоспалительных цитокинов.

Сравнительные исследования эффектов антидепрессантов различных групп на показатели иммунной системы были довольно противоречивы. Рандомизированное клиническое исследование Uher и соавт. показало, что высокий уровень С-реактивного белка на начальных этапах терапии был предиктором лучшего ответа на нортриптилин, чем на эсциталопрам [Uher R., Tansey K.E., Dew T. et al., 2014]. Это противоречит существующим данным о более выраженном противовоспалительном эффекте СИОЗС в сравнении с антидепрессантами других классов. В то же время сравнительное исследование эффектов СИОЗС и СИОЗСиН на культурах клеток микроглии *in vivo* показало, что СИОЗС более выражено ингибировали продукцию ФНО- $\alpha$  и оксид азота (NO) [Tynan R.J., Weidenhofer J., Hinwood M. et al., 2012].

Данные мета-анализов дают основание предполагать определенное влияние антидепрессантов на иммунную систему. Одним из крупных обзоров на данную тему стал мета-анализ 22 исследований по эффекту антидепрессантов на уровень провоспалительных цитокинов, выполненный Hannestad и соавт. [Hannestad J., Dellagioia N., Bloch M., 2011]. В нем были рассмотрены изменения показателей ФНО- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 на фоне терапии у 603 пациентов с депрессией. Разделение данных по классам антидепрессантов показало, что в то время как СИОЗС могли снижать показатели IL-6 и ФНО- $\alpha$ , антидепрессанты других классов не обнаруживали подобных эффектов, возможно, из-за размеров выборок и гетерогенности исследований.

Мета-анализ Eyre и соавт. был дополнен рядом более поздних исследований [Eyre H., Lavretsky H., Kartika J. et al., 2016]. Он также показал, что наиболее подробно эффект на показатели иммунной системы на сегодня исследован именно для СИОЗС. Препараты данного класса способны регулировать активность гена IRF7 — регулятора транскрипции IFN- $\alpha$ : выявлено увеличение экспрессии гена регуляторного фактора интерферона 7 (IRF7) в ядродержащих клетках крови пациентов, имевших терапевтический ответ на СИОЗС (циталопрам). [Mamdani F., Berlim M.T., Beaulieu M.M. et al., 2011]. Этими же авторами было установлено, что СИОЗС влияют на экспрессию генов, регулирующих сигнальный путь TGF- $\beta$  (трансформирующего ростового фактора- $\beta$ ). TGF- $\beta$ , в свою очередь, играет значительную роль в регуляции баланса между про- и противовоспалительными цитокинами. Основным эффектом СИОЗС на приобретенный иммунитет было увеличение числа циркулирующих натуральных киллеров (NK) без изменений в других популяциях лимфоцитов [Hernandez M.E., Martinez-Fong D., Perez-Tapia M. et al., 2010]. Предполагается, что данный эффект может быть вызван повышенной стимуляцией 5HT-рецепторов NK. Также в вышеуказанном исследовании было показано, что СИОЗС могут стимулировать пролиферацию В-лимфоцитов.

Исследований эффектов на показатели иммунной системы антидепрессантов других классов, как было указано выше, значительно меньше. Существуют предположения о том, что антидепрессанты класса СИОЗСиН (с эффектом ингибирования обратного захвата норадреналина) подавляют цитокины Th1-типа (IFN- $\gamma$ , IL-2 и ФНО- $\alpha$ ), смещая баланс в сторону гуморального иммунитета, а СИОЗС, в свою очередь, в большей степени снижают продукцию цитокинов Th2-типа (IL-4,

IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, и IL-13), смещая баланс в сторону клеточного иммунитета [Martino M., Rocchi G., Escelsior A. et al., 2012; Uher R., Tansey K.E., Dew T. et al., 2014]. Исследование эффекта терапии венлафаксином на иммунные биомаркеры в небольшой выборке пациентов с депрессией показало, что значения TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и моноцитарного хемотактического протеина-1 (MCP-1) оставались повышенными [Piletz J.E., Halaris A., Iqbal O. et al., 2009]. В то же время авторами были выявлены значимые взаимосвязи между концентрацией венлафаксина в крови и уровнями данных биомаркеров. Эти данные дают возможность предположить, что снижение провоспалительных цитокинов возможно при терапии низкими дозами венлафаксина, когда он имеет преимущественно серотонинергический эффект. Исследование влияния СИОЗСиН на клеточный иммунитет показало, что препараты оказывали влияние на экспрессию генов, отвечающих за миграцию клеток и активацию лимфоцитов [Kalman J., Palotas A., Juhasz A. et al., 2005]. Роль данных факторов в патогенезе депрессии на сегодня, однако, остается неизвестной.

Противовоспалительные эффекты трициклических антидепрессантов (ТЦА) оценить на сегодня достаточно трудно из-за малого числа исследований. При этом имеются данные, что лечение ТЦА выраженно снижало уровни ФНО- $\alpha$  и IL-6 при наличии терапевтического ответа, но не вело к такому эффекту у пациентов с резистентными состояниями [Lanquillon S., Krieg J.C., Bening-Abu-Shach U. et al., 2000]. Эффекты ТЦА на клеточный иммунитет заключались в снижении уровней CD4+, CD29+, CD45RA+ лимфоцитов [Schleifer S.J., Keller S.E., Bartlett J.A., 1999].

Противовоспалительный эффект был обнаружен у препаратов, используемых для аугментации действия антидепрессантов — лития, вальпроевой кислоты и атипичных антипсихотиков [Leu S.J., Yang Y.Y., Liu H.C., 2017]. Влияние на иммунные показатели было зарегистрировано также при использовании нефармакологических методов терапии — ЭСТ и стимуляции вагусного нерва [Kartalci S., Karabulut A.B., Erbay L.G. et al., 2016; Meneses G., Bautista M., Florentino A. et al., 2016].

Влияние антидепрессантов на сопутствующую соматическую патологию при депрессии вызывает особый интерес. Так, антидепрессанты могут действовать на общие звенья патогенеза депрессивных и соматических нарушений. Существуют сведения о том, что бупропион способствовал формированию ремиссий при болезни Крона в отсутствии депрессивных симптомов [Kane S., Altschuler E.L., Kast R.E., 2003]. Исследования на мышах показали, что препарат значительно снижал уровни ФНО, IL-1 $\beta$  and IFN- $\gamma$  — цитокинов, участвующих в формировании афтозных язв при болезни Крона. В то же время есть мнение, что наличие соматической патологии с выраженным воспалительным компонентом (сердечно-сосудистые заболевания, диабет, ожирение) нарушает таргетность терапии и нивелирует антидепрессивный эффект препаратов [Stuart M.J., Baune V.T., 2012].

Важным является вопрос о том, как именно и в каком направлении развиваются сочетанные эффекты препаратов, назначаемых для терапии депрессии и хронических соматических заболеваний. Имеет место сложное и не всегда предсказуемое взаимодействие препаратов при одновременном или последовательном приеме, наиболее важное для случаев коморбидности депрессии и хронических

соматических заболеваний. Взаимодействие может затрагивать, с одной стороны, фармакокинетические системы, когда один препарат является ингибитором или конкурентным субстратом системы биотрансформации, общей с другим препаратом, что приводит к изменению действующих концентраций второго препарата в присутствии первого. Взаимодействие на фармакодинамическом уровне касается сложных взаимоотношений препаратов при наличии общих и перекрестных прямых и косвенных фармакологических мишеней.

Сегодня вопрос о влиянии своевременного назначения антидепрессантов на риски формирования соматической патологии остается открытым. Существует большой пул научной литературы, обсуждающей побочные эффекты антидепрессантов (влияние на сердечно-сосудистую систему, повышение массы тела, нарушение обмена кальция, повышение уровня пролактина), что определяет необходимость всестороннего мониторинга соматического состояния при приеме этих препаратов. Вероятное протективное влияние антидепрессантов в настоящее время имеет только теоретическое обоснование, из чего следует необходимость проведения проспективных исследований для определения соотношения риска и пользы в отношении соматического статуса пациентов.

### Литература

- Alhajji L.* Personalized Medicine and Mood Disorders / L. Alhajji, C. Nemeroff // *Psychiatric Clinics of North America*. — 2015. — Vol. 38 (3). — P. 395–403.
- Arreola R.* Immunomodulatory Effects Mediated by Serotonin / R. Arreola, E. Becerril-Villanueva, C. Cruz Fuentes et al. // *Journal of Immunology Research*. — 2015 (2015). — Article No. 354957. doi: 10.1155 / 2015/354957.
- Colle R.* Pioglitazone could induce remission in major depression: a meta-analysis / R. Colle, D. De Larminat, S. Rotenberg et al. // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. — 2016. — Vol. 13. — P. 9–16.
- Connor T.J.* Effect of subchronic antidepressant treatments on behavioral, neurochemical, and endocrine changes in the forced-swim test / T.J. Connor, P. Kelliher, Y. Shen et al. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2000. — Vol. 65. — P. 591–597.
- De Moor M.* Testing Causality in the Association Between Regular Exercise and Symptoms of Anxiety and Depression / M. De Moor, D. Boomsma, J. Stubbe et al. // *Archives of General Psychiatry*. — 2008. — Vol. 65 (8). — P. 897–905.
- Eyre H.* Genomic predictors of remission to antidepressant treatment in geriatric depression using genome-wide expression analyses: a pilot study / H. Eyre, A. Eskin, S. Nelson et al. // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. — 2015. — Vol. 31 (5). — P. 510–517.
- Eyre H.* Modulatory Effects of Antidepressant Classes on the Innate and Adaptive Immune System in Depression / H. Eyre, H. Lavretsky, J. Kartika et al. // *Pharmacopsychiatry*. — 2016. — Vol. 49 (3). — P. 85–96.
- Garbett K.* Fibroblasts from patients with major depressive disorder show distinct transcriptional response to metabolic stressors [Электронный ресурс] / K. Garbett, A. Vereczkei, S. Kálmán et al. // *Translational Psychiatry*. — 2015. — Vol. 5 (3). — P. e523. — Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4354345/>
- Golden R.N.* Abnormal neuroendocrine responsivity to acute i.v. clomipramine challenge in depressed patients / R.N. Golden, J.K. Hsiao, E. Lane et al. // *Psychiatry Research*. — 1990. — Vol. 31. — P. 39–47.

- Hannestad J.* The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a metaanalysis / J. Hannestad, N. Dellagioia, M. Bloch // *Neuropsychopharmacology*. — 2011. — Vol. 36. — P. 2452–2459.
- Hernandez M.E.* Evaluation of the effect of selective serotonin-reuptake inhibitors on lymphocyte subsets in patients with a major depressive disorder / M.E. Hernandez, D. Martinez-Fong, M. Perez-Tapia et al. // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2010. — Vol. 20. — P. 88–95.
- Holliday K.* Genetic variation in neuroendocrine genes associates with somatic symptoms in the general population: Results from the EPIFUND study / K. Holliday, G. Macfarlane, B. Nicholl et al. // *Journal of Psychosomatic Research*. — 2010. — Vol. 68 (5). — P. 469–474.
- Holsboer F.* The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety / F. Holsboer // *J. Psychiatr. Res.* — 1999. — Vol. 33. — P. 181–214.
- Kalman J.* Impact of venlafaxine on gene expression profile in lymphocytes of the elderly with major depression — evolution of antidepressants and the role of the “neuroimmune” system / J. Kalman, A. Palotas, A. Juhasz et al. // *Neurochem. Res.* — 2005. — Vol. 30. — P. 1429–1438.
- Kane S.* Crohn's disease remission on bupropion / S. Kane, E.L. Altschuler, R.E. Kast // *Gastroenterology*. — 2003. — Vol. 125. — P. 1290–1310.
- Kartalci S.* Effects of Electroconvulsive Therapy on Some Inflammatory Factors in Patients With Treatment-Resistant Schizophrenia / S. Kartalci, A.B. Karabulut, L. G. Erbay et al. // *J. ECT*. — 2016. — Vol. 32 (3). — P. 174–179.
- Klengel T.* Somatization in major depression — clinical features and genetic associations / T. Klengel, A. Heck, H. Pfister et al. // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. — 2011. — Vol. 124 (4). — P. 317–328.
- Lanquillon S.* Cytokine production and treatment response in major depressive disorder / S. Lanquillon, J.C. Krieg, U. Bening-Abu-Shach et al. // *Neuropsychopharmacology*. — 2000. — Vol. 22. — P. 370–379.
- Leu S.J.* Valproic Acid and Lithium Mediate Anti-Inflammatory Effects by Differentially Modulating Dendritic Cell Differentiation and Function / S.J. Leu, Y.Y. Yang, H.C. Liu et al. // *J. Cell Physiol.* — 2017. — Vol. 232 (5). — P. 1176–1186.
- Mamdani F.* Gene expression biomarkers of response to citalopram treatment in major depressive disorder [Электронный ресурс] / F. Mamdani, M.T. Berlim, M.M. Beaulieu et al. // *Transl. Psychiatry*. — 2011. — Vol. 1 (6). — P. e13. — Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3309465/>
- Martino M.* Immunomodulation mechanism of antidepressants: interactions between serotonin/nor-epinephrine balance and Th1/Th2 Balance / M. Martino, G. Rocchi, A. Escelsior et al. // *Curr. Neuropharmacol.* — 2012. — Vol. 10. — P. 97–123.
- McKay M.S.* The impact of treatment on HPA axis activity in unipolar major depression / M.S. McKay, K.K. Zakzanis // *Journal of Psychiatric Research*. — 2010. — Vol. 44. — P. 183–192.
- McQuade R.* Future therapeutic targets in mood disorders: The glucocorticoid receptor / R. McQuade, A.H. Young // *Br. J. Psych.* — 2000. — Vol. 177. — P. 390–395.
- Meneses G.* Electric stimulation of the vagus nerve reduced mouse neuroinflammation induced by lipopolysaccharide / G. Meneses, M. Bautista, A. Florentino et al. // *Journal of Inflammation (London, England)*. — 2016. — Vol. 13. — P. 33.
- Myint, A.M.* Th1, Th2 and Th3 cytokine alterations in major depression: evidence of impaired neuroprotection / A.M. Myint, B.E. Leonard, H. Steibusch et al. // *J. Affect. Disord.* — 2007. — Vol. 98. — P. 143–151.
- Nickel T.* Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression / T. Nickel, A. Sonntag, J. Schill et al. // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. — 2003. — Vol. 23 (2). — P. 155–168.

- Nikisch G. Long-term citalopram administration reduces responsiveness of HPA axis in patients with major depression: relationship with S-citalopram concentrations in plasma and cerebrospinal fluid (CSF) and clinical response / G. Nikisch, A.A. Mathe, A. Czernik et al. // *Psychopharmacology*. — 2005. — Vol. 181. — P. 751–760.
- O'Keane V. A review of Atypical depression in relation to the course of depression and changes in HPA axis organization / V. O'Keane, T. Frodl, T.G. Dinan // *Psychoneuroendocrinology*. — 2012. — Vol. 37 (10). — P. 1589–1599.
- Pariante C.M. The glucocorticoid receptor: Part of the solution or part of the problem? / C.M. Pariante // *J. Psychopharmacol.* — 2006. — Vol. 20 (4). — P. 79–84.
- Piletz J.E. Pro-inflammatory biomarkers in depression: treatment with venlafaxine / J.E. Piletz, A. Halaris, O. Iqbal et al. // *World J. Biol. Psychiatry*. — 2009. — Vol. 10. — P. 313–323.
- Ribeiro S.C. The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis / S.C. Ribeiro, R. Tandon, L. Grunhaus et al. // *Am. J. Psychiatry*. — 1995. — Vol. 152. — P. 1618–1629.
- Schleifer S.J. Depression and immunity: clinical factors and therapeutic course / S.J. Schleifer, S.E. Keller, J.A. Bartlett // *Psychiatry Res.* — 1999. — Vol. 85. — P. 63–69.
- Schule C. Time course of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity during treatment with reboxetine and mirtazapine in depressed patients / C. Schule, T.C. Baghai, D. Eser et al. // *Psychopharmacology*. — 2006. — Vol. 186. — P. 601–611.
- Shi S. Depression and Risk of Sudden Cardiac Death and Arrhythmias / S. Shi, T. Liu, J. Liang et al. // *Psychosomatic Medicine*. — 2017. — Vol. 79 (2). — P. 153–161.
- Smith S. Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings [Электронный ресурс] / S. Smith, E. Wallace, T. O'Dowd et al. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2016. — Vol. 14. — DOI: 10.1002/14651858.CD006560.pub3
- Stuart M.J. Depression and type 2 diabetes: inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity / M.J. Stuart, B.T. Baune // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2012. — Vol. 36. — P. 658–676.
- Thakore J.H. Effects of antidepressant treatment on corticotrophin-induced cortisol responses in patients with melancholic depression / J.H. Thakore, C. Barnes, J. Joyce et al. // *Psychiatry Research*. — 1997. — Vol. 73. — P. 27–32.
- Tynan R.J. A comparative examination of the anti-inflammatory effects of SSRI and SNRI antidepressants on LPS stimulated microglia / R.J. Tynan, J. Weidenhofer, M. Hinwood et al. // *Brain Behav. Immun.* — 2012. — Vol. 26. — P. 469–479.
- Uher R. An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline / R. Usher, K.E. Tansey, T. Dew et al. // *Am. J. Psychiatry* 2014. — Vol. 171 (12). — P. 1278–1286.
- Yirmiya R. Effects of antidepressant drugs on the behavioral and physiological responses to lipopolysaccharide (LPS) in rodents / R. Yirmiya, Y. Pollak, O. Barak et al. // *Neuropsychopharmacology*. — 2001. — Vol. 24. — P. 531–544.



## РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИИ

*Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Ганзенко М.А., Жилыева Т.В., Касимова Л.Н.,  
Касьянов Е.Д.*

### Список сокращений

GR	— глюкокортикоидные рецепторы (I типа — GRI; II типа — GRII)
ГГН-ось	— гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось
KRF	— кортикотропин-рилизинг-гормон
БДР	— большое депрессивное расстройство
НК	— рецептор нейрокина
ИЛ	— интерлейкины
ФНО-α	— фактор некроза опухоли-альфа
ЭСТ	— электросудорожная терапия
FDA	— управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration) США.
Th	— Т-хелперы (от англ. helper — помощник) — Т-лимфоциты, главной функцией которых является усиление адаптивного иммунного ответа
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
СОХ	— циклооксигеназа
ω3-ПНЖК	— омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты
ЭПК	— эйкозопентановая жирная кислота
ДГК	— докозагексаеновая жирная кислота
BDNF	— мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor)
MTHFR	— метилентетрагидрофолатредуктаза
NMDA	— N-метил-D-аспарагиновая кислота
БДР	— большое депрессивное расстройство
ОУМ	— одноуглеродный метаболизм

РКИ	— рандомизированные контролируемые исследования
СИОЗС	— селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ТЦА	— трициклические антидепрессанты
SAM	— S-аденозилметионин

В настоящее время целевым показателем успешности терапии депрессии считается достижение клинической ремиссии. Несмотря на большое количество исследований, на сегодня не выделены лабораторные биомаркеры, свидетельствующие об успешном разрешении депрессивной симптоматики. Присутствие остаточной депрессивной симптоматики в ремиссии может неблагоприятно отразиться не только на течении депрессивного расстройства, но и способствовать увеличению риска формирования большого круга соматических заболеваний.

Препаратами первого выбора для терапии депрессии являются СИОЗС и СИОЗН, при этом их влияние не только на нейромедиаторы, но и на другие патофизиологические механизмы, связанные с формированием депрессии, представляют интерес для оценки их роли в развитии соматических заболеваний. Милнаципран — селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, при этом фармакологический профиль препарата отличается от других СИОЗСН [Koch S., Koch S., Hemrick-Luecke S.K. et al., 2003]. Так милнаципран имеет большую селективность в отношении норэпинефринового переносчика в сравнении с венлафаксином и дулоксетином.

Исследование эффективности милнаципрана у пациентов с отсутствием ответа на курс терапии СИОЗС показало наличие ответа в 30% и достижение ремиссии в 23,3% случаев [Hashimoto T., Sakurai D., Oda Y., et al., 2015]. При этом у пациентов с повышенными показателями ИЛ-6,8 и хемокина МІР-1β ответ на терапию был выражен в меньшей степени и отмечалась большая частота побочных эффектов в инициальном периоде лечения. По имеющимся данным, указанные изменения могут быть связаны с тем, что инициальное введение милнаципрана способствует транзиторной повышенной экспрессии мРНК индуцируемой NO синтазы в фронтальной коре и среднем мозге [Yoshino Y., Ochi S., Yamazaki K. et al., 2017]. Подобная реакция является естественной иммунной реакцией организма на введение нового препарата. В тоже время продолжительное введение препарата напротив способствовало снижению экспрессии мРНК всех подтипов NO синтазы, в особенности эндотелиального.

Исследование нейропротективного эффекта милнаципрана показало, что препарат способен повышать концентрацию GDNF и BDNF в стриатуме экспериментальных животных [Shadfar S., Kim Y.G., Katila N. et al., 2016]. Индукция милнаципраном нейротрофических факторов в указанном исследовании препятствовала индуцированной 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропролином (МРТР) нейродегенерации, что было подтверждено результатами иммуногистохимического анализа и жидкостной хроматографии.

Исследование эффекта милнаципрана на синаптическую трансмиссию и нейропластичность С-волокон на животных *in vivo* показало, что препарат в значительной степени ингибировал функциональные потенциалы ноцицептивных путей

[Ohnami S., Kato A., Ogawa K. et al., 2012]. При этом наблюдался подобный эффект исключительно у животных, имевших смоделированный хронический болевой синдром. Эффекты милнаципрана при этом были опосредованы спинальными 5-HT<sub>1/2</sub> и α<sub>2</sub> рецепторами. Милнаципран селективно ингибировал переносчики обратного захвата 5-НТ и норадреналина, представленные в бульбоспинальных 5-гидрокситриптаминэргических и норадренергических терминалях, и повышал экстрацеллюлярные концентрации обоих моноаминов в спинном мозге при хроническом болевом синдроме. При этом базальные потенциалы С-волокон при отсутствии болевого синдрома не менялись под действием препарата, что указывает на то, что он не нарушает нормальную ноцицептивную трансмиссию. Вышеуказанные механизмы могут быть причиной эффективности препарата в терапии пациентов с хроническим болевым синдромом при фибромиалгии [Cording M., Derry S., Phillips T., Moore R.A. et al., 2015].

В настоящее время депрессия по-прежнему остается широко распространенным, трудным для купирования заболеванием, что зачастую связано с недостаточной эффективностью используемых в клинической практике антидепрессантов. В связи с этим отдельный интерес представляет изучение механизмов действия новых антидепрессантов мультимодального профиля. В течение последнего десятилетия на фармакологическом рынке был зарегистрирован один антидепрессант с принципиально новым механизмом действия «мультимодальный нейротрансмиттерный усилитель» (multimodal neurotransmitter enhancer) вортиоксетин [Zohar J., Nutt D.J., Kupfer D.J. et al., 2014.].

Этот антидепрессант, как было показано в исследованиях, модулирует не только серотониновую, норадреналиновую и допаминовую нейротрансмиссию, но также и активность гистаминовой, ацетилхолиновой, GABA и глутаматовой систем [Betry C., Etievant A., Pehrsonb A. et al., 2015)]. Вортиоксетин ингибирует переносчики серотонина (SERT, 5-HTT), а также является антагонистом рецепторов 5-HT<sub>3A</sub> и 5-HT<sub>7</sub>, парциальным агонистом 5-HT<sub>1B</sub> и агонистом 5-HT<sub>1A</sub> [Sagud M., Nikolac Perkovic M., Vuksan-Cusa B., 2016]. Ингибирование 5-HTT рецепторов отвечает за антидепрессивный и анксиолитический эффекты [Bang-Andersen B., Ruhland T., Jorgensen M. et al., 2011]. Предполагается, что ингибирование 5-HTT в сочетании с агонистическим действием на 5-HT<sub>1A</sub> рецепторы вызывает выраженный и быстрый антидепрессивный ответ [Blier P., Bergeron R., de Montigny C., 1997]. Вортиоксетин действует также как антагонист 5-HT<sub>3</sub> рецепторов, что ведет к усилению норадреналиновой и ацетилхолиновой передачи в переднем мозге [Bang-Andersen B., Ruhland T., Jorgensen M., et al. 2011]. Антагонизм 5-HT<sub>7</sub>, в свою очередь, может повышать уровень серотонина в корково-шовных глутаматергических нисходящих путях [Harsing L.G. Jr., Prauda I., Barkoczy J. et al., 2004]. Наконец, вортиоксетин — парциальный агонист 5-HT<sub>1B</sub> рецепторов и антагонист 5-HT<sub>1D</sub> [Mørk A., Montezinho L.P., Miller S. et al., 2013]. Преклинические исследования показали, что активация 5-HT<sub>1B</sub> может вызывать у грызунов аналог тревожного поведения и в то же время антидепрессивный эффект [O'Neill M.F., Conway M.W., 2001; Kłodzińska A., Tatarczyńska E., Stachowicz K. et al., 2004; Chenu F., David D.J., Leroux-Nicollet I. et al., 2008]. Антидепрессивный эффект агонистов 5-HT<sub>1B</sub> рецеп-

торов у крыс могут зависеть от допаминовой и норадреналиновой нейротрансмиссии [Kłodzińska A., Tatarczyńska E., Stachowicz K. et al., 2004]. Интересно также то, что в исследованиях ингибирование 5-НТТ в сочетании с блокадой 5-НТ1 В-рецепторов ведет к увеличению уровня 5-НТ в префронтальной коре крыс [De Groote L., Klompmakers A.A., Olivier B. et al., 2003].

Для оценки механизмов действия вортиоксетина проводились исследования воздействия препарата на уровень серотонина (5-НТ) в тромбоцитах и показатели BDNF [Sagud M., Nikolac Perkovic M., Vuksan-Cusa B., 2016]. Исследование показало, что 4 недели терапии вортиоксетином в дозе 5–15 мг/сут вело к снижению концентрации серотонина в тромбоцитах и повышению показателей BDNF. Данные изменения сходны с таковыми при терапии СИОЗС, что может указывать на то, что механизмы действия вортиоксетина имеют ряд общих элементов с препаратами данной группы. Интересно, что схожий эффект при терапии вортиоксетином достигался при значительно более низком пороге насыщения SERT (63% в сравнении с 80% для СИОЗС).

Изучение влияния данного антидепрессанта на иммуномоделирующие и противовоспалительные процессы в макрофагах человека показало, что вортиоксетин снижал выраженность индуцированного окислительного «взрыва» в моноцитах тысячи раз в сравнении с собственно серотонином [Talmon M., Rossi S., Pastore A. et al., 2017]. Снижение выраженности окислительных процессов отмечалось также в формировавшихся из моноцитов макрофагов через 6 дней от воздействия препарата. При этом вортиоксетин индуцировал экспрессию гена PPAR $\gamma$  в моноцитах и обеих популяциях макрофагов (M1 и M2 фенотипах). По имеющимся данным, экспрессия PPAR $\gamma$  повышается в процессе дифференцировки моноцитов в макрофаги и ведет к преобладанию их противовоспалительного (M2) фенотипа [Bouhlef M.A., Derudas B., Rigamonti E. et al., 2007]. Таким образом, данные исследований показали, что вортиоксетин через экспрессию PPAR $\gamma$  программирует моноциты на преимущественно противовоспалительную дифференцировку. Точный механизм воздействия вортиоксетина на экспрессию PPAR $\gamma$  в настоящее время неизвестен. Предполагается, что он может быть связан как с повышением уровня серотонина, так и влиянием препарата на специфические группы рецепторов воспалительных клеток.

Существует точка зрения, что антидепрессанты, влияющие более и более чем на одну нейротрансмиттерную систему, эффективны в отношении более широкого спектра симптомов депрессии [Шагиахметов Ф.Ш., Анохин П.К., Шамакина И.Ю. 2016]. Это определяет уход от разработки селективных препаратов и формирование нового направления — поиск фармакологически «богатых» соединений. Первый шаг на этом пути — создание группы СИОЗСН. Вортиоксетин — антидепрессант с новым, мультимодальным механизмом действия при клинических исследованиях выявил определенные преимущества как по эффективности, так и по переносимости.

Тимоаналептическая активность вортиоксетина доказана в ряде исследований, имеющих дизайн, соответствующий принципам доказательной медицины. Все опубликованные исследования по данной проблеме были проведены на груп-

пах взрослых пациентов (1/3 участников исследований — мужчины, 2/3 — женщины), страдавших депрессивным расстройством со средними показателями шкал Монтгомери-Асберга (MARDS) — 29,8–34,1 балла и Гамильтона-24 (HAMD-24) — 29,6–32,6 балла. В исследовании Alvarez et al. (2012) на 426 пациентах был оценен эффект вортиоксетина в дозировках (5 и 10 мг/сут) в сравнении с венлафаксином (225 мг/сут) и плацебо в течение 6 недель [Alvarez et al., 2012]. В обеих дозировках препарат продемонстрировал значительный антидепрессивный эффект со снижением показателей MARDS и HAMD-24 более чем на 5 пунктов. Аналогичный эффект был отмечен у группы, получавшей терапию венлафаксином. Другие исследования [Boulenger J.P., Loft H., Olsen C.K., 2014] эффективности вортиоксетина в дозировках 10 и 25 мг/сут в течение 8 недель также показали значимый эффект препарата в сравнении с плацебо. При этом 8-недельное исследование на 611 пациентах малых доз вортиоксетина (2,5 и 5 мг/сут) не показало эффективности препарата [Mahableshwarkar A.R., Jacobsen P.L., Chen Y., 2013]. В связи с этим рекомендуемая начальная терапевтическая доза вортиоксетина для купирования депрессивных состояний — 10 мг/сут.

Исследования эффективности вортиоксетина были также проведены в рамках поддерживающей терапии у пациентов с депрессивным расстройством. Данные исследований, проведенных в течение 1-го года, продемонстрировали, что препарат был эффективен для поддерживающей терапии в диапазоне доз 2,5–10 мг/сут [Alam M.Y., Jacobsen P.L., Chen Y. et al., 2014].

Долгосрочное исследование противорецидивной эффективности показало, что частота рецидива депрессии на фоне длительного применения вортиоксетина была в два раза ниже, чем на фоне приема плацебо (13% vs 26%) [Boulenger J.P., Loft H., Florea I., 2012]. При этом особого внимания заслуживает позитивное влияние препарата на когнитивное функционирование пациентов с депрессией [McIntyre et al., 2014]; Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В., 2015], что способствует достижению не только клинической, но и функциональной ремиссии.

Разработка принципиально новых подходов к терапии депрессии основывается на современном понимании патофизиологических механизмов заболевания. Высокий уровень коморбидности депрессии с обширным кругом хронических соматических заболеваний, вероятно, определяется общими механизмами развития, что обосновывает возможность тестирования подходов к оптимизации терапии депрессии, базирующихся на применении препаратов, используемых в соматической медицине.

## АНТИГЛЮКОКОРТИКОИДНАЯ СТРАТЕГИЯ

Недавно был проведен мета-анализ публикаций, касающийся изменения уровня кортизола в процессе антидепрессивной терапии. Анализировались исследования, в которых определялся уровень кортизола в крови или слюне до и после назначения антидепрессантов. Полученные результаты показали, что у 54% пациентов в процессе терапии уровень кортизола не меняется [McKay M.S.,

Zakzanis K.K., 2010]. Возможно, это свидетельствует об активности болезненного процесса, который может оказывать влияние не только на вероятность сохранения остаточной симптоматики и риск формирования хронического течения, но и об определенном биологическом фоне, который может проявляться и в виде формирования разнообразной соматической патологии. Подтверждением этой точки зрения являются данные о сохраняющейся после лечения гиперкортизолемии именно у пациентов с остаточной депрессивной симптоматикой [Ribeiro S.C., Tandon R., Grunhaus L., Greden J. F., 1995], а наиболее существенная нормализация уровня кортизола регистрируется при достаточно длительных исследованиях у пациентов, достигших стойких ремиссионных состояний [Thakore J.N., Barnes C., Joyce J. et al., 1997; McKay M.S., Zakzanis K.K., 2010].

Именно эти факты послужили толчком к разработке специфических подходов к терапии пациентов с депрессией — использованию антиглюкокортикоидных стратегий. С этой целью тестировались препараты, которые непосредственно блокируют синтез кортизола на уровне различных ферментных систем — кетоконазол, метирапон, аминоглутетимид. Эффективность этих препаратов в различных исследованиях оценивалась весьма противоречиво, но от их использования отказались из-за потенциальной опасности развития надпочечниковой недостаточности и тяжелых побочных эффектов со стороны печени [Sonino N., 1987].

Другое направление, которое в настоящее время активно изучается — это использование для терапии депрессии (прежде всего с психотическими симптомами) препарата мифепристона — антагониста прогестерона и глюкокортикоидных рецепторов II типа. Препарат не оказывает влияния на андрогеновые рецепторы и практически не влияет на уровень эстрогена, гистамина и на минералокортикоидные рецепторы. Мифепристон был синтезирован в 80-х годах XX в. и широко используется, в первую очередь, благодаря его антипрогестероновому эффекту в гинекологии для лечения эндометриоза [Kettel L.M. et al., 1994] и прогестерончувствительных опухолей [Eisinger S.H. et al., 2005]. Вместе с тем именно антиглюкокортикоидный эффект у мифепристона более значимый, чем антипрогестероновый [Nieman L.K., 1993]. Мифепристон оказывает специфический эффект на глюкокортикоидные рецепторы I типа. В настоящее время выделяют два вида глюкокортикоидных рецепторов: глюкокортикоидные рецепторы I типа (GRI) и глюкокортикоидные рецепторы II типа (GRII). GRI так же, как и минералокортикоидные рецепторы, имеют высокий аффинитет к кортизолу, в 10 раз превышающий аффинитет GRII. Таким образом, мифепристон оказывает большое влияние на функционирование ГГН-оси и может использоваться для лечения эндокринной патологии — такой, как синдром Иценко–Кушинга.

Теоретические предпосылки возможности применения мифепристона при различных психических нарушениях, сопряженных с гиперкортизолемией, широко обсуждались в научной литературе и представляются весьма обоснованными. Но первые данные, указывающие на присутствие у этого препарата психотропного эффекта, связаны с результатами лечения больных с эндокринологической



патологией. В 1991 г. было опубликовано сообщение Van der Lely, в котором был представлен отчет о быстрой редукции психотической симптоматики и депрессии у больных с синдромом Кушинга при лечении мифепристоном. Первые попытки целенаправленного изучения антидепрессивного потенциала мифепристона были проведены на 4-х пациентах с депрессивным расстройством без психотической симптоматики. Планировалось использовать препарат в дозе 200 мг в сутки в течение 8 недель. У 3 из 4 пациентов было отмечено улучшение в состоянии, но у этих пациентов были зарегистрированы побочные эффекты, в связи с чем двое были исключены из программы. Учитывая, что именно при психотической депрессии отмечаются наиболее выраженные нарушения в функционировании ГГН-оси, дальнейшие исследования были сфокусированы на этой группе больных. Именно у них результаты были лучше как по эффективности, так и по переносимости [Belanoff J.K. et al., 2001; Simpson G.M. et al., 2005].

Один из изучаемых аспектов — это оценка диапазона используемых доз. Было обнаружено, что антидепрессивная и антипсихотическая активность препарата имеется в диапазоне дозировок от 600 до 1200 мг в сутки. При дозе мифепристона 50 мг/сут эффективность препарата в этой группе больных существенно меньше, что может быть связано с тем, что в малых дозах препарат преимущественно влияет на уровень прогестерона и практически не оказывает влияние на кортизол [Belanoff J.K. et al., 2002].

Опубликованы исследования, в которых проводился анализ изучения использования коротких курсов (7 дней) мифепристона в сочетании с обычной терапией психотической депрессии. Хотя при анализе краткосрочного эффекта статистически значимых различий между мифепристоном и плацебо зарегистрировано не было, интерес представляют отдаленные результаты. У пациентов, получивших курс мифепристона, быстрее редуцировалась психотическая и депрессивная симптоматика, в дальнейшем чаще отмечались достижение ремиссии и более устойчивое сохранение бессимптомного состояния [DeBattista C. et al., 2003; DeBattista C. et al., 2004]. Большинство исследований мифепристона у больных с психотической депрессией продемонстрировали безопасность препарата. Однако, несмотря на полученные оптимистические результаты при использовании мифепристона для терапии психотической депрессии, этот вопрос еще далек от окончательного решения.

В течение последних нескольких десятилетий существенно изменилось понимание роли ГГН-оси в формировании депрессии. Если ранее основное внимание уделялось токсичности кортизола, то в настоящее время именно кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) рассматривается в качестве основного гормона, регулирующего процесс манифеста и поддержания депрессивной симптоматики. Развитие этого направления дало ряд находок, на основании которых в настоящее время ориентируются при разработке новых направлений в терапии депрессии.

Однако стоит отметить то, что антагонисты КРГ P1 так и не вышли на фармацевтический рынок в связи с тем, что клиническим исследованиям не удалось продемонстрировать их эффективность (таблица), даже несмотря на большие инвестиции в эту область.

Таблица

**Примеры результатов II и III фаз клинических испытаний лигандов  
нейропептидных рецепторов при психических расстройствах**

Группа	Соединение	Дозы	Фаза	Расстройство	Результаты
Антагонисты КРГР1	CP-316311	400 мг	II фаза, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование против сертралина (100 мг)	Большое депрессивное расстройство (БДР)	Не активен [10]
	Emicerfont (GW876008)	125 мг	I/IIa фаза	Социальное тревожное расстройство	Не раскрыты*
	NBI 30775 (так же известный, как R121919)	Наращивание: 40 мг, 60 мг и 80 мг.	IIa фаза открытого исследования	БДР	Улучшение. Лучший эффект у высоких доз [98]
	Verucerfont (GSK561679)	350 мг	I/IIa фаза	БДР/Социальное тревожное расстройство	Не активен/не раскрыты*
Антагонисты рецептора V18 вазопрессина	SSR-149415	100 и 250 мг	IIb фаза, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование против пароксетина (20 мг)	БДР	Не активен [27]
	SSR-149415	100 и 250 мг	IIb фаза, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование против эсциталопрама (10 мг)	БДР	Улучшение при дозе 250 мг [27]
Антагонисты рецептора нейрокина 1 типа (НК1)	L-759274	40 мг	IIa фаза, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование	БДР	Улучшение [37]
	Aprepitant	80 и 160 мг/400 мг	IIb фаза, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование	БДР/шизофрения	Не активен/не активен [37]
	CP-122721	20 и 80 мг	IIa фаза, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование против флуоксетина (20 мг)	БДР	Улучшение в дозе 80 мг [17]
	Casopitant	30 и 80 мг/120 мг	IIb фаза, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование против пароксетина (30 мг)	БДР	Улучшение в дозе 80 мг/не раскрыты [72]

Группа	Соединение	Дозы	Фаза	Расстройство	Результаты
Антагонисты рецептора НК2	Sareutant	100 мг	III фаза, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование против флуоксетина (20 мг)/ пароксетина (20 мг)/ эсциталопрама (10 мг)	БДР	Не активен/ не активен/ улучшение/ не активен**
Антагонисты рецептора НК3	Osanetant	200 мг	IIa фаза, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование против галоперидола (10 мг)/ рисперидона (4 мг)/ флуоксетина (20 мг)	Шизофрения/ Шизофрения/ БДР	Улучшение/ не активен/ не раскрыты [47]

\* регистр клинических исследований на сайте GlaxoSmithKline (GSK) [gsk-clinicalstudyregister.com](http://gsk-clinicalstudyregister.com);

\*\* регистр клинических исследований на сайте [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Это привело к тому, что крупные фармацевтические компании прекратили исследования лигандов нейропептидных рецепторов, однако считается, что проблемы, которые возникли во время клинических исследований, можно преодолеть с акцентом на фундаментальные исследования [Griebel G, Holsboer F, 2012]. Большинство исследований по применению как препаратов, снижающих уровень кортизола на уровне ферментных систем, так и антагонистов КРГ1, были проведены на общей популяции пациентов с депрессией без анализа лабораторных показателей. В настоящее время гетерогенность клинических проявлений при депрессии дает основание говорить о биологической неоднородности заболевания и предполагать существование определенных подтипов, которые имеют особенности течения и терапевтического прогноза при использовании различных подходов к лечению. Современные данные о функционировании ГГН-оси при депрессии позволяют предполагать вероятность существования специфических дисфункций, для выявления которых целесообразно использовать как базальные уровни гормонов, так и функциональные пробы. Возможно, такой подход позволит выделить популяции пациентов, в терапии которых целесообразно использование фармакологических препаратов, регулирующих функционирование ГГН-оси.

## ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ

Несмотря на то, что имеются свидетельства противовоспалительной активности антидепрессантов, показано, что у пациентов с депрессией с признаками иммунной активации чаще регистрируются терапевтически резистентные депрессии [Maes M., Bosmans E., De Jongh R. et al., 1997; O'Brien S.M., Scully P., Fitzgerald P. et al., 2007; Eller T., Vasar V., Slik J., Maron E., 2008]. Известно также, что пациенты с частичным ответом или отсутствием ответа на лечение антидепрессантами имеют повышенное содержание интерлейкинов-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка

[Sluzewska A. et al., 1996]. Существует предположение, что это может быть связано с полиморфизмом генов ИЛ-1 и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) или генов, ответственных за функции Т-лимфоцитов [Wong M.L. et al., 2008].

Учитывая противовоспалительную активность антидепрессантов, сохранений иммунных нарушений при недостижении ремиссионных состояний, интерес представляет анализ влияния противовоспалительных препаратов (и прежде всего глюкокортикоидов) на расстройства настроения. Отмечается, что кратковременное лечение высокими дозами преднизолона часто приводит к мании и гипомании, при этом длительное лечение — чаще всего к депрессии [Bolanos S.H., Khan D.A., Hanczyc M. et al., 2004; Brown E.S., Chandler P.A., 2001; Brown E.S., Suppes T., Khan D.A. et al., 2002]. Противоположные эффекты глюкокортикоидных препаратов при кратковременном и длительном применении, возможно, связаны с нарастающей блокадой секреции эндогенного кортизола.

Предполагаемый механизм антидепрессивного действия дексаметазона сложен. Возможно, разница в кинетических свойствах природных глюкокортикоидов (кортизол, гидрокортизон) и синтетических глюкокортикоидов (дексаметазон) может способствовать неожиданным фармакологическим эффектам. С другой стороны, антидепрессивный эффект дексаметазона может быть обусловлен ингибированием высвобождения ИЛ-12 из моноцитов и макрофагов посредством снижения способности этих клеток инициировать воспалительный Th1-опосредованный ответ. В этих условиях Th2-антивоспалительный ответ будет повышаться посредством развития эффекта, сходного с тем, что возникает после терапии антидепрессантами [Vieira P.L. et al., 1998].

Существует ряд доказательств эффекта влияния нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на настроение, хотя и в этом случае результаты также противоречивы: хотя в качестве побочного эффекта применения большинства НПВП описывают депрессию, у ряда препаратов из этой группы выделяют антидепрессивный эффект. Имеются данные об улучшении настроения у пациентов с различной соматической патологией (псориаз, болезнь Крона и др.) при использовании НПВП. Эти результаты весьма ненадежные для построения определенных выводов, т.к. улучшение в соматическом состоянии может позитивно сказываться и на настроении пациентов.

Большинство имеющихся в литературе данных, на основании которых говорят о специфической антидепрессивной активности противовоспалительных препаратов, базируется на результатах их совместного применения с антидепрессантами. В отдельных публикациях обсуждается возможность применения аугментации ацетилсалициловой кислотой активности антидепрессантов [Rahola J.G., 2012], причем как преимущество такого подхода отмечают более быстрый эффект (спустя 1 неделю), а также эффективность у пациентов, резистентных к монотерапии антидепрессантами [Mendlewicz J., Kriwin P., Oswald P. et al., 2006].

Очевидный шаг для снижения воспаления, как центрального, так и периферического, это снижение активности простаноидного пути и таким образом снижение синтеза воспалительных простагландинов, таких как PGE<sub>2</sub>. Ингибиторы ферментов циклооксигеназы (COX) снижают синтез воспалительного медиатора

PGE2. В головном мозге имеются два фермента — COX 1 и COX 2, различающиеся характером поступления, регуляцией и связями с другими внутриклеточными циклами [Choi S.H., 2006]. COX-2 главным образом вовлечена в ответ на воспалительные стимулы — в мозге этот фермент имеется в гиппокампальных и кортикальных глутаматергических нейронах и играет важную роль в модуляции синаптической активности и пластичности [Niwa K. et al., 2000; Yang H., Chen C., 2008].

Целекоксиб — селективный ингибитор циклооксигеназы-2 (COX-2), блокирующий образование воспалительных простагландинов. Препарат используют для терапии ревматоидного артрита, псориатического артрита. Присоединение целекоксиба к антидепрессантам способствовало более быстрому разрешению депрессии как у биполярных [Nery F.G. et al., 2008], так и у униполярных пациентов [Muller et al., 2006], показало превосходство над монотерапией антидепрессантами для лечения большого депрессивного расстройства [Akhondzadeh S., Jafari S., Raisi F. et al., 2009] и привело к быстрому наступлению антидепрессивного эффекта у биполярных пациентов [Nery F.G. et al., 2008].

Терапевтический эффект целекоксиба в качестве препарата для аугментации антидепрессивной активности ребоксетина (селективного ингибитора обратного захвата норадреналина) был подтвержден в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании на популяции пациентов с депрессивным расстройством [Muller N., Schwarz M.J., Dehning S. et al., 2006].

Инфликсимаб — иммунодепрессант, обладает высокой аффинностью к ФНО- $\alpha$ , образует устойчивый комплекс как с растворимой, так и с мембран-ассоциированной формами ФНО-альфа, снижая его функциональную активность. Понижает концентрацию ИЛ-1, ИЛ-6, интерлейкина-8 (ИЛ-8) путем связывания и ингибирования синтеза. Представлены данные о влиянии препарата на соматические и когнитивные симптомы, связанные с аффективным расстройством, но анализ проводился на пациентах с болезнью Крона [Persoons P., Vermeire S., Demyttenaere K. et al., 2005]. Антагонисты ФНО- $\alpha$  этанерцепт и инфликсимаб уменьшают симптомы депрессии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями (ревматоидный артрит и псориаз), причем аффективный статус улучшался еще до уменьшения клинических симптомов аутоиммунных заболеваний [Lichtenstein G.R., 2002; Matthias S.D., 2000].

Другой метод воздействия на воспаление — это редукция активности глутаматергической системы, которая активируется нейротоксическими продуктами триптофан-кинуренинового цикла и оксидом азота, чей синтез повышается провоспалительными цитокинами. Рилузол — препарат, используемый для лечения бокового амиотрофического склероза; действует, повышая захват глутамата в астроциты через транспортеры аминокислот и снижая активацию нейронов глутаматом; при этом рилузол обладает антидепрессантно-подобной активностью и может быть прототипом для глутамат-модулирующих антидепрессантов [Sancora G. et al., 2004].

Миноциклин — антибиотик тетрациклинового ряда, широко обсуждается его плейотропная активность, включающая противовоспалительный, антиоксидантный, антиапоптотический, антиглутаматергический и моноаминергический

эффекты [Soczynska J.K., Mansur R.B., Brietzke E. et al., 2012]. Препарат рассматривается как потенциальный кандидат для терапии аффективных расстройств — как биполярного, так и униполярного. В настоящее время проводятся клинические исследования использования миноциклина в качестве монотерапии [Savitz J., Preskorn S., Teague T.K. et al., 2012; Soczynska J.K., Mansur R.B., Brietzke E. et al., 2012].

## **СТРАТЕГИЯ КОМПЕНСАЦИИ МЕХАНИЗМОВ АДАПТАЦИИ**

В патофизиологии депрессии задействован каскад биологических механизмов, что определяет возможность разработки дополнительных подходов к оптимизации терапии, затрагивающих дополнительные биологические эффекты, способствующих компенсации адаптационных механизмов. Коморбидность депрессии и ряда других мультифакторных расстройств, соматических и психических, может объясняться наличием общих факторов риска, играющих независимую роль в этиопатогенезе депрессии и другого заболевания. Среди таких факторов риска особую актуальность для изучения представляют управляемые факторы этиопатогенеза: дефицит эссенциальных микронутриентов; биохимические нарушения, поддающиеся коррекции; генетические полиморфизмы, реализация патогенного эффекта которых зависит от средовых факторов.

В настоящее время доказано, что соединения, такие как омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты ( $\omega$ 3-ПНЖК) и витамины, участвующие в одноуглеродном обмене, имеют критически важное участие в функционировании мозга и влияют на множество нейробиологических процессов, которые могут быть причастны к депрессии [Sarris J., Logan A.C., Akbaraly T.N. et al., 2015; Stahl S., 2008; Sarris J., Murphy J., Mischoulon D. et al., 2016; Мазо Г.Э., Дубинина Е.Е., Крижановский А.С., 2014].

## **ОМЕГА-3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ**

Изучение патофизиологических аспектов развития депрессии привлекло внимание исследователей к  $\omega$ 3-ПНЖК и возможности их использования для оптимизации терапии депрессивного расстройства. Необходимо отметить, что первоначальный интерес к практическому использованию этих препаратов определялся в первую очередь экспериментальными и теоретическими данными. В клинических исследованиях до сих пор существует ряд ограничений, который препятствует пониманию влияния терапии жирными кислотами на больных с депрессией. Разные исследования использовали жирные кислоты как в качестве монотерапии, так и в качестве дополнения к стандартной антидепрессивной терапии. Применялись разные дозы: от 1 до 6 г/сутки и разная длительность лечения: от нескольких недель до месяцев. Изучались разные источники жирных кислот: как чистые эйкозопентановая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) и жирные кислоты (в комбинации или в изолированном их применении), так и рыбий жир, и жирные кислоты, полученные из семян растений; при этом диетическая информация не анализировалась в ходе проведения большинства исследований.



Результаты исследований эффективности  $\omega$ 3-ПНЖК дали неоднозначные результаты. На раннем этапе изучения этой проблемы были получены весьма обнадеживающие результаты. Положительный эффект был зарегистрирован как при использовании монотерапии  $\omega$ 3-ПНЖК [Peet M., Horrobin D.F., 2001], так и при использовании их в качестве средств аугментации действия антидепрессантов [Nemets B., Stahl Z., Belmaker R.H., 2002]. Кроме того, было отмечено, что при применении  $\omega$ 3-ПНЖК значительно снижается риск рецидива [Stoll A.L., Severus W.E., Freeman M.P. et al., 1999].

Вместе с тем, эти исследования были проведены на малочисленных когортах без учета соотношения доз ЭПК и ДГК. В дальнейшем было показано, что терапевтическая эффективность выявляется при использовании препаратов, содержащих высокие дозы ЭПК и низкие дозы ДПК (соотношение 2–4:1 и более), в то время как обратная комбинация (высокие дозы ДГК и низкие дозы ЭПК) не является терапевтически эффективной при депрессии [Silvers K.M., Woolley C.C., Hamilton F.C. et al., 2005; Park Y., Park Y.S., Kim S.H. et al., 2015; Ginty A.T., Conklin S.M., 2015]. Этот результат был подтвержден проведенным мета-анализом, который показал, что препараты  $\omega$ 3-ПНЖК, содержащие не менее 60% ЭПК, эффективны при терапии депрессии и могут быть полезны для терапии коморбидных соматических расстройств [Sublette M.E., Ellis S.P., Geant A.L. et al., 2011].

Были проведены исследования применения препаратов, содержащих только ЭПК. Применение монотерапии ЭПК в дозе 1 г/день в течение 8 недель у пациентов с депрессивным расстройством не дало существенной редукции депрессивной симптоматики, оцениваемой по шкале депрессии Гамильтона [Mischoulon D., Papakostas G.I., Dording C.M. et al., 2009]. Вместе с тем, использование больших доз препарата (1,2–4 г/день) было существенно эффективнее [Peet M., Horrobin D.F., 2002.]. Однако в этом исследовании ЭПК применялось совместно с антидепрессантом. Применение изолированного ДГК в дозе 2 г/сут в течение 6 недель не оказало значимого влияния на депрессивную симптоматику [Marangell L.B., Martinez J.M., Zboyan H.A. et al., 2003.].

Сегодня на основании проведенных мета-обзоров можно предположить, что полиненасыщенные жирные кислоты могут рассматриваться как эффективное средство для аугментации антидепрессантов, при этом должны использоваться препараты, содержащие как ЭПК, так и ДПК, т.к. эти соединения вероятнее всего имеют синергический эффект по влиянию на депрессивную симптоматику. Вместе с тем, остается открытым вопрос: эффективен ли этот метод лечения независимо от терапии антидепрессантами или он эффективен только у пациентов с низким уровнем омега-3-жирных кислот?

Все это свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения препаратов полиненасыщенных жирных кислот для создания доказательной базы, так как их использование оказывает влияние на липидный спектр, широко задействованный у пациентов с депрессией при развитии метаболического синдрома, который может формироваться в процессе антидепрессивной терапии и быть связан с нарушениями пищевого поведения, большим употреблением высококалорийной пищи, содержащей большое количество животных жиров [Мазо Г.Э., Шманева Т.М., Соколян Н.А., 2013].

## ВИТАМИНЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ОДНОУГЛЕРОДНОМ ОБМЕНЕ

Большое количество исследований, подтверждающих связь нарушений обмена фолатов с депрессией, а также раскрывающих патогенетические аспекты влияния дефицита фолатов и цианокобаламина на настроение, естественным образом привело к попыткам изучения терапии и аугментации терапии депрессии витаминами, участвующими в одноуглеродном обмене.

Gilbody и соавт. на основе мета-анализа 11 исследований из 15 315 участников сделали вывод, что низкий фолатный статус ассоциирован с депрессией и что необходимы когортные и рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) терапевтической пользы фолатов для подтверждения или опровержения каузальных взаимоотношений дефицита фолатов и депрессии [Gilbody S., Lightfoot T., Sheldon T., 2007]. При этом уже в 1990-е — начале 2000-х годов отдельным этапом развития темы взаимоотношений нарушений ОУМ с депрессией стали интервенционные работы, направленные на коррекцию ОУМ при депрессии.

В исследованиях пациентов с сердечно-сосудистой патологией и высоким уровнем гомоцистеина было показано, что лечение фолиевой кислотой достоверно снижает уровень гомоцистеина, а назначение витаминов  $B_6$  и  $B_{12}$  не оказало такого предсказуемого эффекта, как назначение фолатов [Miller A.L., 2008; Ubbink J.B., Vermaak W.J. et al., 1994; Landgren F., Israelsson B. et al., 1995]. Вероятно, в связи с этим исследований влияния фолатов на настроение больше, чем других витаминов, участвующих в ОУМ. Прием фолатов с пищей достоверно связан с уровнем гомоцистеина крови [Stabler S.P., Marcell P.D., Podell E.R., 1988; Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration, 1998], а при наличии гипергомоцистеинемии дополнительный прием фолатов является методом коррекции этого состояния, обладающим доказательной базой [Ubbink J.B., Vermaak W.J. et al., 1994; Landgren F., Israelsson B. et al., 1995].

Выбор формы фолатов в качестве препарата исследования решался авторами по-разному. 5-MTHF — 5-метилтетрагидрофолат (метафолин, метилфолат) — является биологически активной формой фолатов, наиболее приближенной к фолатам натуральной пищи, которая легко проникает в ЦНС (в отличие от синтетической фолиевой кислоты и дигидрофолата пищи), не требует предварительной трансформации в печени с помощью фермента дигидрофолатредуктазы, сразу встраивается в цикл обмена фолатов и, кроме того, его дальнейший биохимический обмен (в частности, поставка метильных групп в цикл гомоцистеин-метионин) не зависит от фермента MTHFR, поэтому позволяет избежать проблем трансформации у носителей генетического полиморфизма MTHFR 677C > T [Turner A.J., 1977; Nelson J.C., 2012]. Поэтому в большом количестве исследований влияния фолатов на настроение изучался именно 5-MTHF.

С другой стороны, синтетическая фолиевая кислота гораздо более широко изучена в акушерских исследованиях, она достоверно снижает уровень гомоцистеина, риск врожденных пороков у беременных с нарушениями ОУМ, ее химическая стабильность позволила выбрать именно эту форму фолатов в качестве фортификации пищи фолатами в нескольких странах (США, Канада, Бразилия, Австра-

лия), поэтому накоплено огромное количество наблюдательных данных, в том числе о влиянии ее на настроение [Choi J.H., Yates Z. et al., 2014]. Фортификация пищи фолатами приводит к снижению встречаемости симптомов депрессии в популяции, причем только у мужчин это опосредовано повышением уровня фолатов плазмы [Beydoun M.A., Fanelli-Kuczmarski M.T. et al., 2010].

Эксперименты на животных показали, что применение фолатов у мышей оказывает «антидепрессивно-подобный» эффект [Brocardo P.S., Budni J. et al., 2008]. В качестве монотерапии депрессии фолиевая кислота и метилтетрагидрофолат (5-MTHF) изучались в нескольких небольших исследованиях, результаты оказались многообещающими, но требуют подтверждения [Miller A.L., 2008].

В открытом исследовании высоких доз 5-MTHF (50 мг/сут) у пожилых пациентов с депрессией значительное улучшение депрессивных симптомов наблюдалось в 81% случаев (16 пациентов, 4-недельный курс) [Guaraldi G.P., Fava M. et al., 1993]. Passeri с соавт. изучали эффект высоких доз 5-MTHF (50 мг/сут) у 96 пожилых депрессивных пациентов с сопутствующей мягкой или умеренной деменцией и с нормальным уровнем фолатов плазмы на момент включения в исследование. В группе, получавшей 5-MTHF, после 8-недельного курса отмечалось небольшое, но значимое снижение баллов по HDRS и по сравнению с группой, получавшей тразодон, результаты были эквивалентными [Passeri M., Cucinotta D. et al., 1993]. Однако дозы тразодона были относительно низкими, а наличие у пациентов деменции ограничивает возможность обобщать результаты [Taylor M.J., Carney S.M. et al., 2004]. В другом открытом исследовании пациенты с депрессией, осложненной злоупотреблением алкоголя, получали метилфолат в дозе 30 мг/сут в течение 4 недель, и к концу терапии у них отмечалось значимое снижение депрессивной симптоматики (HDRS-21 с 35,27 до 18,83 баллов) [Di Palma C., Urani R. et al., 1994].

В отличие от работ с использованием монотерапии фолатами исследования по аугментации антидепрессивной терапии фолатами являются более многочисленными и строгими по дизайну. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в группе женщин, получавших флуоксетин (20 мг) вместе с фолиевой кислотой (500 мкг/сут), было 94% респондеров, в то время как в группе флуоксетина с плацебо респондеров было 61% ( $p < 0,005$ ). У мужчин в этом исследовании разница в группах была менее значимой, что, согласно автору, говорит о необходимости назначения больших доз фолатов мужчинам (у мужчин, получавших фолаты, уровень гомоцистеина снизился не так выражено, как у женщин). Побочных эффектов терапии в группе, получавшей фолаты ( $n = 62$ ), было меньше, чем в группе плацебо ( $n = 65$ ). Авторы сообщают, что требуются исследования назначения фолатов с другими антидепрессантами, а также необходимы исследования для установления оптимальных доз фолатов [Corpen A., Bailey J., 2000].

Corpen и соавт. в двойном слепом исследовании показали, что добавление 200 мкг/сут. фолиевой кислоты в течение года к основной терапии литием уни- и биполярного расстройства повышало эффективность поддерживающего лечения ( $n = 75$ ) [Corpen A., Chaudhry S., Swade C., 1986].

L-метилфолат также продемонстрировал положительный эффект в качестве аугментационной терапии в дополнение к традиционным антидепрессантам [Farah A.,

2009]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Godfrey и соавт. стандартная психотропная терапия пациентов с большой депрессией, имеющих сниженный уровень фолатов эритроцитов ( $n = 24$ ), успешно дополнялась метилфолатом (15 мг) в течение 6 месяцев: значительно ускорялось клиническое и социальное выздоровление по сравнению с плацебо, причем с течением времени различия с плацебо увеличивались ( $n = 123$ ) [Godfrey P.S., Toone B.K. et al., 1990].

Другая биологически активная форма фолатов — фолиевая кислота (лейковорин, в отличие от фолиевой кислоты не требует преобразования в печени ферментом дигидрофолатредуктазой) при назначении дополнительно пациентам с большим депрессивным расстройством, резистентным к СИОЗС ( $n = 22$ ), продемонстрировала себя как умеренно эффективное средство (уровень фолатов у пациентов в этом исследовании изначально был в норме) [Alpert J.E., Mischoulon D. et al., 2002].

Таким образом, уже в 1990-х — начале 2000-х была изучена эффективность отношения депрессии применения нескольких разных форм фолатов в разных дозах у разных категорий пациентов в виде монотерапии или в дополнение к антидепрессантам. На основе систематического обзора и мета-анализа 3 рандомизированных контролируемых испытаний Taylor и соавт. в 2004 г. делают вывод, что фолаты могут играть потенциальную роль в качестве дополнения к основной терапии депрессии и не могут использоваться в качестве самостоятельной терапии, причем согласно авторам, оставалось непонятным, справедливо ли это в отношении всех пациентов или только тех, у кого изначально имеется дефицит фолатов; требовались дальнейшие рандомизированные исследования для выяснения величины эффекта, в которых была бы учтена разница эффекта в подгруппах с учетом пола, наличия/отсутствия дефицита фолатов и других факторов [Taylor M.J., Carney S.M. et al., 2004].

Дальнейшие РКИ частично ответили на эти вопросы. В исследовании Resler G. et al. ( $n = 27$ ) фолиевая кислота в дозе 10 мг/сут. дополняла терапию флуоксетином (20 мг), в результате в группе пациентов, получавших фолаты с флуоксетином, после 6 недель лечения средняя оценка по HDRS была значимо ниже, чем в группе плацебо с флуоксетином [Resler G., Lavie R. et al., 2008].

В другом исследовании при использовании фолиевой кислоты (5 мг) в дополнение к различным антидепрессантам при умеренной и тяжелой депрессии ( $n = 475$ ) были получены отрицательные результаты: не отмечалось достоверных улучшений ни по одной из клинических шкал для оценки тяжести депрессии [Bedson E., Bell D. et al., 2014]. Исследование, проведенное в Турции, не выявило достоверного эффекта фолиевой кислоты в дозе 2,5 мг при аугментации терапии эсциталопрамом (10 мг) большой депрессии ( $n = 35$ , 6 недель, у пациентов основной и контрольной групп уровень фолатов сыворотки был в норме). Авторы сообщают о том, что на результаты мог повлиять относительный дефицит цианокобаламина у пациентов основной группы [Basoglu C., Ates M.A. et al., 2009].

В плацебо-контролируемом исследовании L-метилфолата в дополнение к терапии СИОЗС и ИОЗСН отмечено значимое сокращение периода до достоверного улучшения в состоянии пациентов (на 23% или 54 дня), а также снижение частоты

регоспитализации в группе пациентов, получающих L-метилфолат [Ginsberg L.D., Oubre A.Y., Daoud Y.A., 2011].

Papakostas et al. показали в РКИ, что L-метилфолат в дозе 15 мг/сут в дополнение к терапии у пациентов, изначально имеющих недостаточный ответ на СИОЗС, способствует увеличению частоты ответа на терапию, особенно если учитывать биологические маркеры нарушений одноуглеродного метаболизма и воспаления ( $n = 75$ ) (увеличение частоты респонса до 32% по сравнению с 15% в группе плацебо) [Papakostas G.I., Shelton R.C. et al., 2014]. В продленной 12-месячной открытой фазе данного исследования также были получены положительные результаты ( $n = 68$ ) об устойчивой ремиссии у пациентов, получающих 15 мг/сут L-метилфолата [Zajack J.M., Fava M. et al., 2016].

В другом РКИ этой же группы авторов ( $n = 148$ ) доза L-метилфолата 7,5 мг/сут не продемонстрировала большей эффективности по сравнению с плацебо в плане преодоления резистентности при том, что перевод тех же пациентов на 15 мг/сут. L-метилфолата позволил увеличить частоту респонса [Papakostas G.I., Shelton R.C. et al., 2012]. В связи с этим авторы на основании результатов нескольких РКИ делают вывод о том, что пациенты с большой депрессией и недостаточным ответом на терапию СИОЗС могут получить пользу от добавления 15 мг/сут L-метилфолата, который может рассматриваться как эффективное, безопасное, относительно хорошо переносимое средство для преодоления частичного респонса или отсутствия респонса на СИОЗС у пациентов с большим депрессивным расстройством [Papakostas G.I., Shelton R.C. et al., 2012; Martone G., 2017].

Согласно Morris и соавт., дополнение антидепрессивной терапии фолатами может быть полезно для пациентов с депрессией вне зависимости от их исходного фолатного статуса, а также вне зависимости от наличия/отсутствия ответа на терапию антидепрессантами [Morris D.W., Trivedi M.H., Rush A.J., 2008]. Fava на основании обзоров литературы делает вывод, что фолаты эффективны и безопасны у некоторых индивидов с большим депрессивным расстройством, но необходимо больше информации о дозировании и популяциях больных, наиболее подходящих для фолатной терапии [Fava M., Mischoulon D., 2009].

В недавно проведенном РКИ ( $n = 330$ ) было обнаружено, что у пациентов с носительством минорных аллелей генетических полиморфизмов фолатного цикла (MTHFR C677T или A1298C) комплекс восстановленных витаминов группы В (капсула включала 3 разных формы фолатов, цианокобаламин, пиридоксин, тиамин, никотинамид и другие составляющие) проявляет эффективность в отношении большого депрессивного расстройства даже при монотерапии, и это значимо коррелирует со снижением уровня гомоцистеина [Mech A.W., Farah A., 2016].

Помимо фолатов при депрессии изучались другие компоненты одноуглеродного метаболизма, но доказательная база к настоящему времени является существенной только в отношении фолатов и SAM.

Впервые сообщения о том, что SAM, введенный извне, обладает антидепрессивными свойствами, появились еще в 1980-е годы [Lipinski J.F., Cohen B.M. et al., 1984; Bell K.M., Plon L. et al., 1988]. SAM изучался в РКИ как антидепрессант перорально, внутривенно и внутримышечно [Salmaggi P., Bressa G.M. et al., 1993;



Kagan B.L., Sultzer D.L. et al., 1990]. Продemonстрированы его преимущества перед плацебо, хорошо выраженный антидепрессивный эффект даже при сравнении с эталонными антидепрессантами при дистимии, отсутствие нежелательных явлений, хотя он и уступает по эффективности ТЦА при рекуррентной депрессии [Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Иванов С.В., 2002; Papakostas G.I., 2009]. В отдельных исследованиях сообщалось о возможной провокации инверсии аффекта при применении SAM при биполярной депрессии, но только при внутривенном или внутримышечном введении [Carney M.W., Martin R. et al., 1983; Lipinski J.F., Cohen B.M. et al., 1984], при пероральном введении этот эффект не выявлялся [Sarris J., Murphy J. et al., 2016; Murphy B.L., Babb S.M. et al., 2014].

В мета-анализе 2015 г. 11-ти РКИ, посвященных терапии витаминами депрессии (фолаты,  $B_{12}$ ,  $B_6$ ), обнаружили, что фолаты не эффективны при краткосрочном применении (несколько недель), но эффективны при приеме в течение нескольких месяцев–лет в плане предотвращения риска рецидива или возникновения депрессии в группе риска [Almeida O.P., Ford A.H., Flicker L., 2015]. При этом в исследованиях, продемонстрировавших долгосрочную эффективность, использовалась в том числе фолиевая кислота в относительно низких дозах (от 0,2 до 2 мг/сут).

В мета-анализе 2016 года авторы заключают, что эффективность фолиевой кислоты при аугментации депрессии до сих пор не имеет доказательной базы из-за разрозненности РКИ с ее использованием, а также отрицательных результатов в РКИ с наибольшим числом участников [Russell I., 2013]. В то же время по L-метилфолату и SAM получены статистически достоверные отличия от плацебо [Sarris J., Murphy J. et al., 2016]; при этом авторы обзора отмечают, что позитивные результаты по L-метилфолату получены в исследованиях, которые спонсировались его производителями, поэтому нельзя исключить предвзятости в отношении эффективности этого коммерческого продукта. Кроме того, нельзя не отметить, что в большинстве взятых в этот обзор исследований дозы L-метилфолата, которые продемонстрировали эффект — не менее 15 мг/сут, меньшие дозы (7,5 мг/сут) были неэффективными. При этом дозы фолиевой кислоты в исследованиях, взятых в мета-анализ, были меньшими — в отрицательных результатах они были 2,5 и 5 мг.

По-прежнему актуальным является мнение Reynolds (2002) о том, что необходимы дальнейшие долговременные исследования, не менее 6 мес. и до года, т.к. эффект назначения фолатов медленный и накапливается в течение нескольких месяцев; малые дозы в течение длительного времени более предпочтительны по сравнению с большими дозами кратковременно или даже долговременно [Reynolds E.H., 2002]. Nelson J. отмечает (2012), что выборка исследования Papakostas является недостаточной для того, чтобы делать выводы о безопасности применения высоких доз 5-MTHF при депрессии [Nelson J.C., 2012].

Одна из проблем заключается в том, что прием фолатов длительно в больших дозах может маскировать и усугублять дефицит витамина  $B_{12}$  [Alpert J.E., Fava M., 1997], другая возможная проблема, которая не до конца изучена — риск онкологических заболеваний, так как большие дозы фолатов могут провоцировать пролиферацию опухолевых клеток [Nelson J.C., 2012; Alpert J.E., Fava M., 1997;



Lucock M.D., 2012]. Большие дозы фолатов могут быть опасны также в плане провокации судорог. Кроме того, было показано, что фолиевая кислота в дозе более 5 мг/сут может вызывать возбуждение, гиперактивность, бессонницу, а в случае предрасположенности вызывать гипоманиакальное состояние [Hunter R., Barnes J. et al., 1970; Reynolds E.H., 2002]. Согласно J.H. Choi et al. неметаболизированная фолиевая кислота (которая образуется при приеме ее per os в дозах, превышающих суточные потребности — более 200–400 мкг/сут) может ингибировать дальнейший обмен фолатов, что приведет к усугублению нарушений ОУМ [Choi J.H., Yates Z. et al., 2014; Lucock M.D., 2012].

Таким образом, к настоящему времени невозможно поставить точку в исследовании вопросов коррекции нарушений ОУМ при лечении депрессии. Несмотря на некоторое количество положительных результатов РКИ, до сих пор нет четких критериев отбора пациентов для аугментации фолатами (в том числе на основе анализа генетических полиморфизмов фолатного обмена); неясно, на каком этапе терапии аугментация наиболее обоснована (в самом начале терапии или при недостаточном ответе на лечение антидепрессантами); кроме того, до сих пор не проведены двойные слепые РКИ, сравнивающие эквивалентные дозы различных форм фолатов; нет исследований, подтверждающих безопасность высоких доз фолатов при длительном приеме при депрессии.

Некоторые авторы предлагали серьезно рассмотреть вопрос обогащения национальных диет фолиевой кислотой (а также витаминами  $B_{12}$  и  $B_6$ ) с целью профилактики целого ряда заболеваний: прежде всего врожденных пороков ЦНС, а также сердечно-сосудистых заболеваний и депрессий [Karakula H., Opolska A. et al., 2009; Gilbody S., Lightfoot T., Sheldon T., 2007; Reynolds E.H., 2002]. В США, Канаде, Бразилии и Австралии такие программы обогащения пищи фолатами уже существуют, они были введены прежде всего после получения серьезных доказательств о снижении риска тяжелых врожденных пороков (spina bifida) при приеме фолатов в самом начале беременности, когда женщины еще не знают о ней [Reynolds E.H., 2002]. Однако у таких программ широкого непersonифицированного охвата всего населения дополнительным приемом фолатов есть серьезные недостатки: риск витамин- $B_{12}$ -дефицитных состояний у предрасположенных групп населения (вегетарианцы, пожилые, пациенты с проблемами желудочно-кишечного тракта), повышение риска отдельных онкологических заболеваний, риск провокации судорог у больных эпилепсией, изменение отдельных показателей иммунитета у ряда субъектов [Choi J.H., Yates Z. et al., 2014].

Современная концепция превентивной предиктивной персонифицированной медицины подразумевает выделение при мультифакторных расстройствах субпопуляций пациентов, имеющих общие биологические маркеры, и индивидуальный подход в коррекции биохимических нарушений. Лабораторная служба в настоящее время открывает возможности для широкого внедрения в клиническую практику диагностики гипергомоцистеинемии и большого числа генетических полиморфизмов, вовлеченных в ОУМ. Однократная диагностика этих параметров у пациента с впервые выявленной депрессией и дальнейшая персонифицированная коррекция нарушений ОУМ с лабораторным контролем уровня гомоцистеи-

на, вероятно, позволит скомпенсировать имеющиеся биохимические нарушения и улучшить прогноз основного заболевания, а также может способствовать профилактике широкого спектра коморбидных расстройств, большая часть которых является тяжелой, инвалидизирующей, способной вызвать летальный исход соматической патологией. Учитывая низкую стоимость фолатов и других витаминов по сравнению со стандартной психофармакотерапией и соматической терапией, это может снизить общие расходы на здравоохранение. Однако для широкого внедрения такого подхода в клиническую практику до настоящего момента все еще не проведены соответствующие широкомасштабные исследования его эффективности.

### **ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

Одно из лидирующих направлений современной медицины — профилактическое. С этой позиции образ жизни (физические нагрузки, стиль питания) можно рассматривать как важный фактор, который влияет не только на риски формирования соматических заболеваний, но и депрессии. Эпидемиологические исследования показывают, что регулярные физические упражнения связаны с более низкими рисками развития депрессии, невротических расстройств и тревоги почти во всех возрастных группах [Moor M.H., Beem A.L., Stubbe J.H. et al., 2006] и особенно в подростковом возрасте [Motl R.W., Birnbaum A.S., Kubik M.Y. & Dishman R.K., 2004].

Доказано, что физические упражнения приводят к умеренному повышению энергозатрат и способствуют изменению энергетического баланса. Кроме того, наряду с положительным влиянием на вес, физическая активность оказывает и мощное влияние на функционирование организма, включая психические и когнитивные функции. Имеется большой пласт научных исследований, свидетельствующих о профилактическом влиянии физических нагрузок для различных соматических проблем. В первую очередь, это профилактика ожирения, связанного с ним метаболического синдрома и рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний и диабета. Многие исследования сфокусированы на физических упражнениях, имеющих благоприятный эффект на аффективное состояние [Norris R., Carroll D., Cochrane R., 1992; Sanders C.E., Field T.M., Diego M., Kaplan M., 2000].

Изучение механизмов, посредством которых физические нагрузки могут влиять на разнообразные соматические проблемы, в том числе депрессивные нарушения, весьма разнообразны. Многочисленные исследования показали противовоспалительный эффект регулярных физических нагрузок, который может определять как профилактический, так и лечебный эффект в отношении широкого круга патологических состояний.

Регулярные физические упражнения приводят к ряду благоприятных изменений в сосудистой системе, в том числе к снижению уровня окислительного стресса и повышению антиокислительной активности, что способствует улучшению функции кровообращения. Противовоспалительные эффекты регулярных физических упражнений могут быть опосредованы через снижение висцеральной

жировой массы с последующим снижением лептина и провоспалительных адипокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  [Gleeson M., Bishop N.C., Stensel D.J. et al., 2011]. Физические нагрузки, при условии их регулярности, оказывают влияние на выработку мозгового нейротрофического фактора (BDNF), играющего значимую роль в адаптационных процессах в организме [Rothman S.M., Griffioen K.J., Wan R. et al., 2012].

Доказано влияние физических упражнений на выработку основных нейромедиаторов [Russo-Neustadt A.A., Alejandre H., Garcia C. et al., 2004; Lin T.W. & Kuo Y.M., 2013], в том числе увеличение уровня синтеза и метаболизма серотонина в гипоталамусе и гиппокампе [Dey S., Singh R.H., Dey P.K., 1992].

Данные крупных клинических исследований депрессии показывают, что регулярные физические упражнения снижают выраженность депрессивных симптомов, час физических занятий в неделю связан с 50%-ным снижением депрессивных проявлений в течение последующего года [Babyak M., Blumenthal J.A., Herman S. et al., 2000]. Но иногда физические нагрузки при несомненной пользе не способствуют снижению массы тела, что объясняется перераспределением содержания жировой массы в сторону возрастания мышечной массы. Однако, несмотря на небольшое общее снижение массы тела при повышенной физической активности, уменьшается количество висцерального жира, что чрезвычайно важно для снижения риска развития сопутствующей патологии и улучшения прогноза жизни больных.

Наряду с физическими упражнениями профилактическая работа должна быть направлена на соблюдение определенных диетических рекомендаций, что может способствовать улучшению не только соматического, но и психического состояния. Известно, что физические упражнения (минимум 30 мин. умеренной физической активности) в сочетании с диетой (например, Средиземноморская диета способствует улучшению эндотелиальной функции и улучшению показателей липидного профиля [Reaven G., Segal K., Hauptman J. et al., 2001.; Heymsfield S.B., Segal K.R. et al., 2000].

Практически в 95% случаев пациентам не удается на длительное время снизить массу тела, поскольку ожирение воспринимается многими пациентами как косметическая, а не медицинская проблема. Вот почему большинство тучных пациентов проводят самолечение. По данным Международной группы по борьбе с ожирением, каждый третий пациент, страдающий ожирением, пытается самостоятельно снизить массу тела, но без существенного эффекта, и диета даже после контроля за массой тела изначально ведет к набору веса [Field A.E., Austin S.B., Taylor C. B. et al., 2003; Neumark-Sztainer D., Wall M., Guo J. et al., 2006].

Этому существует, по крайней мере, два значимых объяснения. Во-первых, диета может привести к большей метаболической продуктивности, при которой организму необходимо меньшее количество калорий, чтобы сохранить тот же вес [Leibel R.L., Rosenbaum M., Hirsch J., 1995]. Во-вторых, сдержанность, которая наблюдается в начале диеты, трудна для поддержания в течение длительного времени и часто приводит к перееданию и прибавке в весе [Polivy J., Herman C.P., 2002].

Даже при положительных результатах при диетах, как правило, не удается сохранить потерю веса тела и почти всегда наблюдается рецидив в течение 3–5 последующих лет [Miller W.C., 1999]. Данная позиция поддерживается не всеми исследователями. Howard and Porzelius (1999) указывают, что диета не является необходимым фактором развития эпизодов переедания, поскольку у многих переедание уже имело место до применения диет [Howard C.E., Porzelius L.K., 1999]. Тем не менее, исследования позволяют предположить, что диета действительно является фактором риска развития депрессивного расстройства, по крайней мере, для некоторых людей [Neumark-Sztainer D., Wall M., Guo J. et al., 2006; Stice E., Presnell K., Shaw H., Rohde P., 2005].

Доказано, что недовольство своим телом также способствует развитию депрессии. Внешний вид является одним из главных оценочных аспектов в западной культуре и имеет важные последствия для самооценки [Harter S. 2002]. Недовольство внешним видом негативно сказывается на самоуважении и усугубляет подавленное настроение [Wertheim E.H., Koerner J., Paxton S.J., 2001]. Проспективные исследования показывают, что недовольство внешностью является предиктором депрессивного настроения у девочек-подростков [Holsen I., Kraft P., Roysamb E., 2001].

Профилактическая работа должна быть направлена на постепенное изменение неправильного образа жизни пациента, исправление нарушенного пищевого стереотипа, снижение доминирующей роли пищевой мотивации, ликвидацию неправильных связей между эмоциональным дискомфортом и приемом пищи.

Очень важной является выработка новых долговременных навыков пищевого поведения и физической активности, которые должны оставаться на всю жизнь. Сегодня очевидно, что только умеренное и поэтапное снижение веса, устранение факторов риска и/или компенсация сопряженных с ожирением заболеваний позволят добиться долговременных результатов и предотвратить рецидивы.

Пациентов надо научить различать низко-, умеренно- и высококалорийные продукты. Продукты, рекомендуемые к потреблению без ограничения, должны обеспечить чувство насыщения (нежирные сорта мяса, рыбы), удовлетворить потребности в сладком (ягоды, чай с сахарозаменителем), создать ощущение наполнения желудка (овощи). Рацион питания следует обогащать продуктами с липолитическими свойствами (огурцы, ананасы, лимоны) и увеличивающими термогенез (зеленый чай, негазированная минеральная вода, морепродукты).

Все это диктует необходимость разработки психообразовательных программ, которые должны включать в себя задачи формирования здорового рациона питания (адекватного по калорийности и количеству овощей и фруктов) и привлекать к спортивным занятиям, которые следует проводить на регулярной основе. Терапевтическая стратегия, направленная только на один процесс регулирования массы тела (либо на количество потребляемой пищи или на расход энергии), менее эффективна, чем одновременное воздействие на оба процесса.

Таким образом, изучение методов оптимизации терапии депрессии — одно из наиболее активно развивающихся направлений. Основные тестируемые гипотезы основываются на современных данных о патофизиологических механизмах фор-

мирования депрессии. Возможно, использование препаратов, нормализующих биологический дисбаланс при депрессии, может быть полезным не только для достижения ремиссии, но и для снижения риска формирования широкого круга соматических заболеваний, имеющих общие механизмы развития.

### Литература

- Мазо Г.Э. Нейровоспаление и депрессия: роль окислительного стресса, гормональных и клеточных факторов / Г.Э. Мазо, Е.Е. Дубинина, А.С. Крижановский // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2014. — Т. 114, № 1. — С. 80–84.
- Мазо Г.Э. Факторы риска фармакогенной прибавки веса у пациентов с депрессивным расстройством / Г.Э. Мазо, Т.М. Шманева, Н.А. Соколян // Психические расстройства в общей медицине. — 2013. — № 1. — С. 15–21.
- Незнанов Н.Г. Влияние антидепрессантов на когнитивные функции пациентов с депрессивным расстройством. / Н.Г. Незнанов, Г.Э. Мазо, Г.В. Рукавишников. // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — 2015. — №3. — С. 75–82
- Смулевич А.Б. Опыт и перспективы применения гептрала при терапии депрессий / А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая, С.В. Иванов // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 1–4.
- Шагиахметов Ф.Ш. Вортиоксетин: механизмы мультимодальности и клиническая эффективность. / Ф.Ш. Шагиахметов, П.К. Анохин, И.Ю. Шамакина. // Социальная и клиническая психиатрия. — 2016. — Т. 26. — N4. — С. 84–96.
- Akhondzadeh S. Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial / S.Akhondzadeh, S. Jafari, F. Raisi et al. // *Depress. Anxiety*. — 2009. — Vol. 26. — P. 607–611.
- Alam M.Y. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. / M.Y. Alam, P.L. Jacobsen, Y. Chen, M. Serenko, A.R. Mahableshwarkar. // *Int Clin Psychopharmacol*. — 2014. — Jan. — Vol. 29(1). — P. 36–44.
- Almeida O.P. Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of folate and vitamin B12 for depression / O.P. Almeida, A.H. Ford, L. Flicker // *International Psychogeriatrics*. — 2015. — Vol. 27 (05). — P. 727–737.
- Alpert J.E. Folinic acid (Leucovorin) as an adjunctive treatment for SSRI-refractory depression / J.E. Alpert [et al.] // *Ann. Clin. Psychiatry*. — 2002. — Vol. 14 (1). — P. 33–38.
- Alpert J.E. Nutrition and depression: the role of folate / J. E. Alpert, M. Fava // *Nutr. Rev.* — 1997. — Vol. 55 (5). — P. 145–149.
- Alvarez E. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. / E. Alvarez, V. Perez, M. Dragheim, H. Loft, F. Artigas. // *Int J Neuropsychopharmacol*. — 2012. — Jun. — Vol. 15(5). — P. 589–600.
- Babyak M. Exercise treatment for major depression: Maintenance of therapeutic benefit at 10 months / M. Babyak, J.A. Blumenthal, S. Herman [et al.] // *Psychosomatic Medicine*. — 2000. — Vol. 62. — P. 633–638.
- Bang-Andersen B. Discovery of 1-(2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl)piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder / B. Bang-Andersen, T. Ruhland, M. Jorgensen et al. // *J Med Chem*. — 2011. — Vol. 54(9). — P. 3206–3221.
- Basoglu C. Adjuvant folate with escitalopram treatment and homocystein, folate, vitamin B12 levels in patients with major depressive disorder / C. Basoglu [et al.] // *Klin. Psikofarmakol. Bul.* — 2009. — Vol. 19. — P. 135–142.

- Bedson E.* Folate augmentation of treatment-evaluation for depression (FolATED): randomised trial and economic evaluation / E. Bedson [et al.] // *Health Technology Assessment*. — 2014. — Vol. 18 (48). — P. 1–198.
- Belanoff J.K.* An open label trial of C-1073 (mifepristone) for psychotic major depression / J. K. Belanoff [et al.] // *Biol. Psychiatry*. — 2002. — Vol. 52. — P. 386–392.
- Belanoff J.K.* Rapid reversal of psychotic depression using mifepristone / J.K. Belanoff [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2001. — Vol. 21. — P. 516–521.
- Bell K.M.* S-adenosylmethionine treatment of depression: a controlled clinical trial / K.M. Bell [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. — 1988. — Vol. 145. — P. 1110–1114.
- Betry C.* Effect of the multimodal acting antidepressant vortioxetine on rat hippocampal plasticity and recognition memory / C. Betry, A. Etievant, A. Pehrsonb et al. // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. — 2015. — Vol. 58. — P. 38–46.
- Beydoun M.A. et al.* The sex-specific role of plasma folate in mediating the association of dietary quality with depressive symptoms / M.A. Beydoun [et al.] // *Journal of Nutrition*. — 2010. — Vol. 140 (2). — P. 338–347.
- Bian Q.* The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon-gamma / Q. Bian, T. Kato, A. Monji [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. — 2008. — Vol. 32. — P. 42–48.
- Blier P.* Selective activation of postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors induces rapid antidepressant response / P. Blier, R. Bergeron, C. de Montigny // *Neuropsychopharmacology*. — 1997. — Vol. 16(5). — P. 333–338.
- Bolanos S.H.* Assessment of mood states in patients receiving long-term corticosteroid therapy and in controls with patient-rated and clinician-rated scales / S.H. Bolanos, D.A. Khan, M. Hanczyc et al. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2004. — Vol. 92. — P. 500–505.
- Bouhlef M.A.* PPAR $\gamma$  activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties / M.A. Bouhlef, B. Derudas, E. Rigamonti et al. // *Cell Metab.* — 2007. — Vol. 6(2). — P. 137–143.
- Boulenger J.P.* Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. / J.P. Boulenger, H. Loft, C.K. Olsen. // *Int Clin Psychopharmacol.* — 2014. — May. — Vol. 29(3). — P. 138–149.
- Brocardo P.S.* Folic acid administration produces an antidepressant-like effect in mice: evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems / P.S. Brocardo [et al.] // *Neuropharmacology*. — 2008. — Vol. 54. — P. 464–473.
- Brown E.S.* Mood and cognitive changes during systemic corticosteroid therapy. Primary Care Companion / E.S. Brown, P.A. Chandler // *J. Clin. Psychiatry*. — 2001. — Vol. 3. — P. 17–21.
- Brown E.S.* Mood changes during prednisone bursts in outpatients with asthma / E.S. Brown, T. Suppes, D.A. Khan et al. // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2002. — Vol. 22. — P. 55–61.
- Carney M.W.* Switch mechanism in affective illness and S-adenosylmethionine / M.W. Carney [et al.] // *Lancet*. — 1983. — Vol. 1. — P. 820–821.
- Chenu F.* Serotonin<sub>1B</sub> heteroreceptor activation induces an antidepressant-like effect in mice with an alteration of the serotonergic system / F. Chenu, D.J. David, I. Leroux-Nicollet et al. // *J Psychiatry Neurosci.* — 2008. — Vol. 33. — P. 541–550.
- Choi J.-H.* Contemporary Issues Surrounding Folic Acid Fortification Initiatives / J.-H. Choi [et al.] // *Preventive Nutrition and Food Science*. — 2014. — Vol. 19 (4). — P. 247–260.
- Choi S.H.* Cyclooxygenase-1 and -2 enzymes differentially regulate the brain upstream NF-kappa B pathway and downstream enzymes involved in prostaglandin biosynthesis / S.H. Choi, R. Langenbach, F. Bosetti // *J. Neurochem.* — 2006. — Vol. 98 (3). — P. 801–811.



- Coppen A.* Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial / A. Coppen, J. Bailey // *J. Affect. Disord.* — 2000. — Vol. 60. — P. 121–130.
- Coppen A.* Folic acid enhances lithium prophylaxis / A. Coppen, S. Chaudhry, C. Swade // *J. Affect. Disord.* — 1986. — Vol. 10. — P. 9–13.
- Cording M.* Milnacipran for pain in fibromyalgia in adults / M. Cording, S. Derry, T. Phillips, R.A. Moore et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2015 — Vol. 20 (10): CD008244.
- Das U.N.* Vagus nerve stimulation, depression, and inflammation / U.N. Das // *Neuropsychopharmacology.* — 2007. — Vol. 32. — P. 2053–2054.
- De Groote L.* An evaluation of the effect of NAS-181, a new selective 5-HT(1B) receptor antagonist, on extracellular 5-HT levels in rat frontal cortex / L. De Groote, A.A. Klompmakers, B. Olivier et al. // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 367. — P. 89–94.
- DeBattista C.* A double blind trial of C-1073 (mifepristone) in the treatment of psychotic symptoms of psychotic major depression / C. DeBattista et al. // 44th Annual NCDEU Meeting. — Phoenix, AZ, USA, 2004.
- DeBattista C.* C-1073 (mifepristone) vs placebo add on to usual treatment of psychotic major depression / C. DeBattista et al. // American College of Neuropsychopharmacology, Annual Meeting. — San Juan, Puerto Rico, 2003.
- Dey S.* Exercise training: Significance of regional alterations in serotonin metabolism of rat brain in relation to antidepressant effect of exercise / S. Dey, R.H. Singh, P.K. Dey // *Physiology and Behavior.* — 1992. — Vol. 52 (6). — P. 1095–1099.
- Di Palma C.* Is methylfolate effective in reliving major depression in chronic alcoholics? A hypothesis of treatment / C. Di Palma [et al.] // *Curr. Ther. Res.* — 1994. — Vol. 55 (5). — P. 559–567.
- Eisinger S.H.* Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas / S.H. Eisinger [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* — 2005. — Vol. 12. — P. 227–233.
- Eller T.* Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder / T. Eller, V. Vasar, J. Slik, E. Maron // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2008. — Vol. 32 (2). — P. 445–450.
- Farah A.* The role of L-methylfolate in depressive disorders / A. Farah // *CNS Spectr.* — 2009. — Vol. 14. — P. 2–7.
- Fava M.* Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues / M. Fava, D. Mischoulon // *J. Clin. Psychiatry.* — 2009. — Vol. 70. Suppl. — № 5. — P. 12–17.
- Field A.E.* Relation between dieting and weight change among preadolescents and adolescents / A.E. Field, S.B. Austin, M.J. Taylor et al. // *Pediatrics.* — 2003. — Vol. 112. — P. 900–906.
- Gilbody S.* Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity / S. Gilbody, T. Lightfoot, T. Sheldon // *J. Epidemiol. Community Health.* — 2007. — Vol. 61. — P. 631–637.
- Ginsberg L.D.* L-Methylfolate plus SSRI or SNRI from treatment initiation compared to SSRI or SNRI monotherapy in a major depressive episode / L.D. Ginsberg, A.Y. Oubre, Y.A. Daoud // *Innovat. Clin. Neurosci.* — 2011. — Vol. 8 (1). — P. 19–25.
- Ginty A.T.* Short-term supplementation of acute long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids may alter depression status and decrease symptomology among young adults with depression: A preliminary randomized and placebo controlled trial / A.T. Ginty, S.M. Conklin // *Psychiatry Res.* — 2015. — Vol. 229. — P. 485–489.
- Gleeson M.* The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease / M. Gleeson, N.C. Bishop, D.J. Stensel et al. // *Nature Reviews Immunology.* — 2011. — Vol. 11. — P. 607–615.
- Godfrey P.S.* Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate / P.S. Godfrey [et al.] // *Lancet.* — 1990. — Vol. 336. — P. 392–395.

- Griebel G. Neuropeptide receptor ligands as drugs for psychiatric diseases: the end of the beginning? / G. Griebel, F. Holsboer // *Nat. Rev. Drug. Discov.* — 2012. — Vol. 11 (6). — P. 462–478.
- Guaraldi G.P. An open trial of methyltetrahydrofolate in elderly depressed patients / G.P. Guaraldi [et al.] // *Ann. Clin. Psychiatry.* — 1993. — Vol. 5. — P. 101–105.
- Harsing L.G. Jr. A 5-HT<sub>7</sub> heteroreceptor-mediated inhibition of (3H)serotonin release in raphe nuclei slices of the rat: evidence for a serotonergic-glutamatergic interaction / L.G. Harsing Jr, I. Prauda, J. Barkoczy et al. // *Neurochem Res.* — 2004. — Vol. 29(8). — P. 1487–1497.
- Hashimoto T. Milnacipran treatment and potential biomarkers in depressed patients following an initial SSRI treatment failure: a prospective, open-label, 24-week study/T. Hashimoto, D. Sakurai, Y. Oda et al. // *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* — 2015. — Vol. 11. — P. 3031–3040.
- Hestad K.A. Raised plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with depression: normalization during electroconvulsive therapy / K.A. Hestad, S. Tonseth, C.D. Stoenet al. // *J. ECT.* — 2003. — Vol. 19. — P. 183–188.
- Heymsfield S.B. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults / S.B. Heymsfield, K.R. Segal et al. // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 1321–1326.
- Homocysteine, Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomized trials / Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration // *Br. Med. J.* — 1998. — Vol. 316. — P. 894–898.
- Howard C.E. The role of dieting in binge eating disorder: Etiology and treatment implications / C.E. Howard, L.K. Porzelius // *Clinical Psychology Review.* — 1999. — Vol. 19 (1). — P. 25–44.
- Hunter R. Toxicity of folic acid given in pharmacological doses to healthy volunteers / R. Hunter [et al.] // *Lancet.* — 1970. — Vol. 295 (7637). — P. 61–63.
- Boulenger J.P. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. / Boulenger J.P., H. Loft, I. Florea. // *J. Psychopharmacol.* — 2012. — Vol. 26. — Vol.11. — P. 1408–1416.
- Kagan B.L. Oral S-adenosylmethionine in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / B.L. Kagan [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* — 1990. — Vol. 147. — P. 591–595.
- Kettel L.M. Clinical efficacy of the antiprogesterone RU486 in the treatment of endometriosis and uterine fibroids / L.M. Kettel [et al.] // *Hum. Reprod.* — 1994. — Vol. 9 (suppl.1). — P. 116–120.
- Kim H. Anti-inflammatory effect of quetiapine on collagen-induced arthritis of mouse / H. Kim, J. Bang, H.W. Chang et al. // *Eur. J. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 9. — P. 55–60.
- Koch S. Comparison of effects of dual transporter inhibitors on monoamine transporters and extracellular levels in rats / S. Koch, S. Koch, S.K. Hemrick-Luecke et al. // *Neuropharmacology.* — 2003. — Vol. 45 (7). — P. 935–944.
- Kłodzińska A. The anxiolytic-like activity of AIDA (1-aminoindan-1,5-dicarboxylic acid), an mGlu<sub>1</sub> receptor antagonist / A. Kłodzińska, E. Tatarczyńska, K. Stachowicz et al. // *J Physiol Pharmacol.* — 2004. — Vol. 55(1 Pt 1). — P. 113–126.
- Landgren F. Plasma homocysteine in acute myocardial infarction: homocysteine-lowering effect of folic acid / F. Landgren [et al.] // *J. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 237. — P. 381–388.
- Leibel R.L. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight / R.L. Leibel, M. Rosenbaum, J. Hirsch // *New England Journal of Medicine.* — 1995. — Vol. 332. — P. 621–628.
- Lichtenstein G.R. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease / G.R. Lichtenstein // *Inflamm. Bowel. Dis.* — 2002. — Vol. 8. — P. 237–243.
- Lin T.W. Exercise benefits brain function: the monoamine connection / T.W. Lin, Y.M. Kuo // *Brain Sciences.* — 2013. — Vol. 3. — P. 39–53.
- Lipinski J.F. Open trial of S-adenosylmethionine for treatment of depression / J.F. Lipinski [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* — 1984. — Vol. 141. — P. 448–450.

- Lucock M.D. Dietary Supplements and Altered Mortality: A Conflict of Evolutionary Medicine / M.D. Lucock // Archives of Internal Medicine. — 2012. — Vol. 172 (5). — P. 448–449.
- Maes M. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression / M. Maes, E. Bosmans, R. De Jongh et al. // Cytokine. — 1997. — Vol. 9. — P. 853–858.
- Mahableshwarkar A.R. A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder / A.R. Mahableshwarkar, P.L. Jacobsen, Y. Chen, // Curr Med Res Opin. — 2013. — Mar. — Vol. 29(3). — P. 217–226.
- Marangell L.B. A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression / L.B. Marangell, J.M. Martinez, H.A. Zboyan et al. // Am. J. Psychiatry. — 2003. — Vol. 160. — P. 996–998.
- Martone G. Enhancement of recovery from mental illness with L-methylfolate supplementation [Электронный ресурс] / G. Martone // Perspect. Psychiatr. Care. — 2017. — Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1111/ppc.12227>
- Matthias S.D. Health-related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo / S.D. Matthias // Clin. Ther. — 2000. — Vol. 22. — P. 128–139.
- McIntyre R.S., Lophaven S. and Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. Int J Neuropsychopharmacol. — 2014. — P 1–11.
- McKay M.S. The impact of treatment on HPA axis activity in unipolar major depression / M.S. McKay, K.K. Zakzanis // Journal of Psychiatric Research. — 2010. — Vol. 44. — P.183–192.
- Mech A.W. Correlation of clinical response with homocysteine reduction during therapy with reduced B Vitamins in patients with MDD who are positive for MTHFR C667T or A1298C polymorphism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / A.W. Mech, A. Farah // J. Clin. Psychiatry. — 2016. — Vol. 77 (5). — P. 668–671.
- Mendlewicz J. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study / J. Mendlewicz, P. Kriwin, P. Oswaldet et al. // Int. Clin. Psychopharmacol. — 2006. — Vol. 21. — P. 227–231.
- Miller A.L. The Methylation, neurotransmitter and antioxidant connections between folate and depression / A.L. Miller // Alternative Medicine Review. — 2008. — Vol. 13 (3). — P. 216–226.
- Miller W.C. How effective are traditional dietary and exercise interventions for weight loss / W.C. Miller // Medicine and Science in Sports and Exercise — 1999. — Vol. 31 (8). — P. 1129–1134.
- Mischoulon D. A double-blind, randomized controlled trial of ethyl-eicosapentaenoate for major depressive disorder / D. Mischoulon, G.I. Papakostas, C.M. Dording et al. // J. Clin. Psychiatry. — 2009. — Vol.70. — P. 1636–1644.
- Moor M.H.M. Regular exercise, anxiety, depression and personality: A population-based study / M.H.M. Moor, A.L. Beem, J.H. Stubbe et al. // Preventive Medicine. — 2006. — Vol. 42. — P. 273–279.
- Mørk A. Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats / A. Mørk, L.P. Montezinho, S. Miller et al. // Pharmacol Biochem Behav. — 2013. — Vol. 105. — P. 41–50.
- Morris D.W. Folate and unipolar depression / D.W. Morris, M.H. Trivedi, A.J. Rush // J. Altern. Complement. Med. — 2008. — Vol. 14 (3). — P. 277–285.
- Motl R.W. Naturally occurring changes in physical activity are inversely related to depressive symptoms during early adolescence / R.W. Motl, A.S. Birnbaum, M.Y. Kubik, R.K. Dishman // Psychosomatic Medicine. — 2004. — Vol. 66. — P. 336–342.

- Muller N. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine / N. Muller, M.J. Schwarz, S. Dehning et al. // *Mol. Psychiatry*. — 2006. — Vol. 11. — P. 680–684.
- Murphy B.L. Oral SAME in persistent treatment-refractory bipolar depression: a double-blind, randomized clinical trial / B.L. Murphy [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2014. — Vol. 34. — P. 413–416.
- Nahman S. Effects of lithium on lipopolysaccharide-induced inflammation in rat primary glia cells / S. Nahman, R.H. Belmaker, A.N. Azab // *Innate Immun/ Innate Immunology*. — 2012. — Vol. 18 (3) — P. 447–548.
- Nelson J.C. The Evolving Story of Folate in Depression and the Therapeutic Potential of Methylfolate / J.C. Nelson // *American Journal of Psychiatry*. — Vol. 169 (12). — P. 1223–1225.
- Nemets B. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder / B. Nemets Z., Stahl, R.H. Belmaker // *Am. J. Psychiatry*. — 2002. — Vol. 159. — P. 477–479.
- Nery F.G. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebocontrolled study / F.G. Nery, E.S. Monkul, J. P. Hatch et al. // *Hum. Psychopharmacol.* — 2008. — Vol. 23. — P. 87–94.
- Neumark-Sztainer D. Obesity, disordered eating, and eating disorders in a longitudinal study of adolescents: How do dieters fare 5 years later? / D. Neumark-Sztainer, M. Wall, J. Guo, et al. // *Journal of the American Dietetic Association*. — 2006. — Vol. 106. — P. 559–568.
- Nieman L.K. Uses of mifepristone as a glucocorticoid antagonist / L.K. Nieman // *Clinical Applications of Mifepristone and Other Antiprogestins: Assessing the Science and Recommending a Research Agenda*. — Washington, DC: The National Academies Press, 1993. — P. 229–233.
- Niwa K. Cyclooxygenase-2 contributes to functional hyperemia in whisker-barrel cortex / K. Niwa, E. Araki, S.G. Morham et al. // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20 (2). — P. 763–770.
- Norris R. The effects of physical activity and exercise training on psychological stress and well-being in an adolescent population / R. Norris, D. Carroll, R. Cochrane // *Journal of Psychosomatic Research*. — 1992. — Vol. 36 (1). — P. 55–65.
- O'Brien S.M. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy / S.M. O'Brien, P. Scully, P. Fitzgerald et al. // *J. Psychiatry Res.* — 2007. — Vol. 41. — P. 326–331.
- Ohnami S. Effects of milnacipran, a 5-HT and noradrenaline reuptake inhibitor, on C-fibre-evoked field potentials in spinal long-term potentiation and neuropathic pain / S. Ohnami, A. Kato, K. Ogawa et al. // *British Journal of Pharmacology*. — 2012. — Vol. 167 (3). — P. 537–547.
- O'Neill M.F. Role of 5-HT(1A) and 5-HT(1B) receptors in the mediation of behavior in the forced swim test in mice / M.F. O'Neill, M.W. Conway // *Neuropsychopharmacology*. — 2001. — Vol. 24 (4). — P. 391–398.
- Papakostas G.I. Effect of Adjunctive Methylfolate 15 mg Among Inadequate Responders to SSRIs in Depressed Patients Who Were Stratified by Biomarker Levels and Genotype/ G.I. Papakostas [et al.] // *The Journal of Clinical Psychiatry*. — 2014. — Vol. 75 (8). — P. 855–863.
- Papakostas G.I. Evidence for S-adenosyl-L-methionine (SAM-e) for the treatment of major depressive disorder / G.I. Papakostas // *J Clin Psychiatry*. — 2009. — Vol. 70 (suppl. 5). — P. 18–22.
- Papakostas G.I. I-Methylfolate as Adjunctive Therapy for SSRI-Resistant Major Depression: Results of Two Randomized, Double-Blind, Parallel-Sequential Trials / G.I. Papakostas [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. — 2012. — Vol. 169 (12). — P. 1267–1274.
- Park Y. Supplementation of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids for Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, 12-Week, Placebo-Controlled Trial in Korea / Y. Park, Y.S. Park, S.H. Kim, et al. // *Ann. Nutr. Metab.* — 2015. — Vol. 66. — P. 141–148.

- Passeri M.* Oral 5'-methyltetrahydrofolic acid in senile organic mental disorders with depression: results of a double-blind multicenter study / M. Passeri [et al.] // *Aging*. — 1993. — Vol. 5. — P. 63–71.
- Peet M.* A dose-ranging study of ethyl-eicosapentanoate in treatment-unresponsive depression / M. Peet, D.F. Horrobin // *Psychopharmacology*. — 2001. — Vol. 15 (suppl.). — P. A12.
- Peet M.* A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs / M. Peet, D.F. Horrobin, // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2002. — Vol. 59. — P. 913–919.
- Persoons P.* The impact of major depressive disorder on the short- and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab / P. Persoons, S. Vermeire, K. Demyttenaere et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22. — P.101–110.
- Polivy J.* If at first you don't succeed: False hopes of self-change / J. Polivy, C.P. Herman // *American Psychologist*. — 2002. — Vol. 57. — P. 677–689.
- Rahola J.G.* Somatic drugs for psychiatric diseases: Aspirin or simvastatin for depression? / J.G. Rahola // *Current Neuropharmacology*. — 2012. — Vol. 10, Issue 2. — P.139–158.
- Reaven G.* Effect of orlistat-assisted weight loss in decreasing coronary heart disease risk in patients with syndrome X / G. Reaven, K. Segal, J. Hauptman et al. // *Am. J. Cardiol.* — 2001. — Vol. 87. — P. 827–331.
- Resler G.* Effect of folic acid combined with fluoxetine in patients with major depression on plasma homocysteine and vitamin B12, and serotonin levels in lymphocytes / G. Resler [et al.] // *Neuro-immunomodulation*. — 2008. — Vol. 15 (3). — P. 145–152.
- Reynolds E.H.* Folic acid, ageing, depression and dementia / E.H. Reynolds // *B.M.J.* 2002. — Vol. 324. — P. 1512–1515.
- Reynolds E.H.* Benefits and risks of folic acid to the nervous system / E.H. Reynolds // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2002. — Vol. 72. — P. 567–571.
- Ribeiro S.C.* The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis / S.C. Ribeiro, R. Tandon, L. Grunhaus, J.F. Greden // *Am. J. Psychiatry*. — 1995. — Vol. 152. — P. 1618–1629.
- Rothman S.M.* Brain-derived neurotrophic factor as a regulator of systemic and brain energy metabolism and cardiovascular health / S.M. Rothman, K.J. Griffioen, R. Wan, M.P. Mattson // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2012. — Vol.1264. — P.49–63.
- Russo-Neustadt A.A.* Hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression following treatment with reboxetine, citalopram, and physical exercise / A.A. Russo-Neustadt, H. Alejandre, C. Garcia et al. // *Neuropsychopharmacology*. — 2004. — Vol. 29 (12). — P. 2189–2199.
- Sagud M.* A prospective, longitudinal study of platelet serotonin and plasma brain-derived neurotrophic factor concentrations in major depression: effects of vortioxetine treatment / M. Sagud, M. Nikolac Perkovic, B. Vuksan-Cusa // *Psychopharmacology (Berl)*. — 2016. — Vol. 233(17). — P. 3259–3267.
- Salmaggi P.* Doubleblind, placebo-controlled study of S-adenosyl-L-methionine in depressed postmenopausal women / P. Salmaggi [et al.] // *Psychother. Psychosom.* — 1993. — Vol. 59. — P. 34–40.
- Sancora G.* Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression / G. Sancora, R. Gueorguieva, C. N. Epperson, et al. // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2004. — Vol. 61. — P. 705–713.
- Sanders C.E.* Moderate involvement in sports is related to lower depression levels among adolescents / C.E. Sanders, T.M. Field, M. Diego, M. Kaplan // *Adolescence*. — 2000. — Vol. 35 (140). — P. 793–797.
- Sarris J.* Adjunctive Nutraceuticals for Depression: A Systematic Review and Meta-Analyses / J. Sarris [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. — 2016. — Vol. 173 (6). — P. 575–587.



- Sarris J. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry / J. Sarris, A.C. Logan, T.N. Akbaraly, et al. // *Lancet Psychiatry*. — 2015. — Vol. 2 (3). — P. 271–274.
- Savitz J. Minocycline and aspirin in the treatment of bipolar depression: a protocol for a proof-of-concept, randomised, double-blind, placebo-controlled, 2x2 clinical trial [Электронный ресурс] / J. Savitz, S. Preskorn, T.K. Teague et al. // *BMJ Open*. — 2012. — Vol. 2 (1). — Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3289990>
- Shadfar S. Neuroprotective Effects of Antidepressants via Upregulation of Neurotrophic Factors in the MPTP Model of Parkinson's Disease / S. Shadfar, Y.G. Kim., N. Katila et al. // *Mol Neurobiol*. — 2016. — Vol. 56. — P. 1–13.
- Silvers K.M. Randomised double-blind placebo-controlled trial of fish oil in the treatment of depression / K.M. Silvers, C.C. Woolley, F.C. Hamilton et al. // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. — 2005. — Vol. 72. — P. 211–218.
- Simpson G.M. An 8-week open-label trial of a 6-day course of mifepristone for the treatment of psychotic depression / G.M. Simpson [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. — 2005. — Vol. 66. — P. 598–602.
- Sluzewska A. Indicators of immune activation in major depression / A. Sluzewska, J. Rybakowski, E. Bosmans et al. // *Psychiatry Res*. — 1996. — Vol. 64 (3). — P. 161–167.
- Soczynska J.K. Novel therapeutic targets in depression: Minocycline as a candidate treatment / J.K. Soczynska, R.B. Mansur, E. Brietzke et al. // *Brain Research*. — 2012. — Vol. 235 (2). — P. 302–317.
- Sonino N. The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production / N. Sonino // *New Engl. J. Med*. — 1987. — Vol. 317. — P. 812–818.
- Stabler S.P. Elevation of total homocysteine in serum of patients with cobalamin deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry / S.P. Stabler, P.D. Marcell, E.R. Podell // *J. Clin. Investig*. — 1988. — Vol. 81. — P. 466–474.
- Stahl S.L. Methylfolate: a vitamin for your monoamines / S.L. Stahl // *J. Clin. Psychiatry*. — 2008. — Vol. 69 (9). — P. 1352–1353.
- Stice E. Psychological and behavioral risk factors for obesity onset in adolescent girls: A prospective study / E. Stice, K. Presnell, H. Shaw, P. Rohde // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. — 2005. — Vol. 73. — P. 195–202.
- Stoll A.L. Omega-3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double blind, placebo controlled trial / A.L. Stoll, W.E. Severus, M.P. Freeman et al. // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1999. — Vol. 56. — P. 407–412.
- Sublette M.E. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression / M.E. Sublette, S.P. Ellis, A.L. Geant, J.J. Mann // *J. Clin. Psychiatry*. — 2011. — Vol. 72. — P. 1577–1588.
- Talmon M. Vortioxetine exerts antiinflammatory and immunomodulatory effects on human monocytes/macrophages / M. Talmon, S. Rossi, A. Pastore et al. // *Br J Pharmacol*. — 2017. — doi: 10.1111/bph.14074. [Epub ahead of print].
- Taylor M.J. Folate for depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M.J. Taylor [et al.] // *J. Psychopharmacol*. — 2004. — Vol. 18 (2). — P. 251–256.
- Thakore J.H. Effects of antidepressant treatment on corticotrophin-induced cortisol responses in patients with melancholic depression / J.H. Thakore, C. Barnes, J. Joyce et al. // *Psychiatry Research*. — 1997. — Vol. 73. — P. 27–32.
- Ubbink J.B. Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans / J.B. Ubbink [et al.] // *J. Nutr*. — 1994. — Vol. 124. — P. 1927–1933.
- Vieira P.L. Glucocorticoids inhibit bioactive IL-12p70 production by in vitro-generated human dendritic cells without affecting their T cell stimulatory potential / P.L. Vieira, P. Kalinski, E.A. Wierenga et al. // *J. Immunol*. — 1998. — Vol. 161 (10). — P. 5245–5251.



- Wong M.L. Polymorphisms in inflammation-related genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant response / M.L. Wong, C. Dong, J. Maestre-Mesa, J. Licinio // *Mol. Psychiatry*. — 2008. — Vol.13 (8). — P. 800–812.
- Yang H. Cyclooxygenase-2 in synaptic signaling / H. Yang, C. Chen // *Curr. Pharm. Des.* — 2008. — Vol. 14 (14). — P. 1443–1451.
- Yoshino Y. Endothelial nitric oxide synthase in rat brain is downregulated by sub-chronic antidepressant treatment / Y. Yoshino, S. Ochi., K. Yamazaki. et al. // *Psychopharmacology* — 2017. — Vol. 234 (11). — P. 1663–1669. Zhang Z. Valproic acid attenuates inflammation in experimental autoimmune neuritis / Z. Zhang, Z.Y. Zhang, U. Fauser, H.J. Schluesener // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2008. — Vol. 65. — P. 4055–4065.
- Zohar J. A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature. / J. Zohar, D.J. Nutt, D.J. Kupfer, H.J. Moller, S. Yamawaki, M. Spedding, S.M. Stahl. // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2014. — Vol. 24. — N7. — P. 1005–1014.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ ШКАЛ ДЛЯ СКРИНИНГА ДЕПРЕССИИ В ОБЩЕМЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

*Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д.*

### Список сокращений

ВОЗ	— Всемирная Организация Здравоохранения
ДИ	— доверительный интервал
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
МКБ	— международная классификация болезней
СД	— сахарный диабет
4DSQ	— Four-Dimensional Symptom Questionnaire
AUC	— площадь под кривой
BDI	— опросник депрессии Бека
CDI	— опросник депрессии у детей
CES-D	— шкала депрессии центра эпидемиологического изучения депрессии
CESDC	— шкала депрессии для детей Центра эпидемиологических Исследований
DMI-10	— Depression in the Medically Ill Questionnaire 10
DSM	— Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders
GDS	— гериатрическая шкала депрессии
HADS	— госпитальная шкала тревоги и депрессии
HRSD	— шкала депрессии Гамильтона
MADRS	— шкала Монтгомери-Асберга
MDI	— Major Depression Inventory
PHQ-9	— опросника депрессии анкеты состояния здоровья
SCAD	— Silverstone Concise Assessment for Depression
SCID	— Структурированное Клиническое Интервью

Своевременное выявление депрессии представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему; при этом пациенты с депрессией часто обращаются в первую очередь к врачам общей практики, что связано с высокой представленностью соматических симптомов в клинической структуре депрессии. Соматические жалобы предъявляют до 69% пациентов, переносящих депрессивный эпизод. При этом чем более выражены соматические симптомы депрессии, тем меньше вероятность своевременной ее диагностики [Jain R., 2009]. Согласно имеющимся в литературе данным, около 9% обращений к специалистам общей практики связано с психическими заболеваниями, и депрессия при этом составляет наибольшую часть случаев [Timonen M., Liukkonen T., 2008].

Согласно обзору Craven и соавт., за последнее время оценка распространенности депрессии в первичной практике была проведена в 12 крупных международных исследованиях [Craven M.A., Bland R., 2013]. Большинство из них использовали двухступенчатую систему диагностики депрессивного расстройства с подтверждением диагноза после скрининга по критериям DSM или МКБ-10. Наиболее крупной из указанных работ было Совместное исследование ВОЗ психологических проблем в общем здравоохранении (WHO Collaborative Study of Psychological Problems in General Health Care). Данное исследование включало 26 000 пациентов из 15 центров по всему миру и выявило распространенность депрессии в соответствии с критериями МКБ-10 в 10,4% случаев общей практики. Частота депрессии, по данным остальных исследований, варьировалась от 3,2% до 27,2%; при этом большинство работ (8 из 11) указывало на частоту в диапазоне между 8 и 14% (медиана — 10,4%; среднее значение — 11%). В то же время мета-анализ Mitchell и соавт. на основании данных обследования 50 000 пациентов сообщает о более высокой (19,5%) частоте депрессивного расстройства в общей практике [Mitchell A.J., Vaze A., Rao S., 2009].

Пациенты редко обращаются к специалистам общей практики с жалобами, касающимися их эмоциональных переживаний [Sharp L., Lipsky M., 2002]. Их жалобы относятся чаще к соматическим проявлениям депрессии, таким как снижение аппетита, уменьшение массы тела, нарушения сна, различные вегетативные нарушения, которые врачи общей практики рассматривают в качестве симптомов основного заболевания. Кроме этого, особую проблему представляют «маскированные» депрессии. Именно поэтому обсуждается вопрос о разработке специализированных практических рекомендаций по скринингу депрессии у пациентов, обращающихся к врачам общей практики [Sharp L., Lipsky M., 2002]. Эти рекомендации предполагают выделение пациентов, составляющих группу риска по развитию депрессии, и определение основных методических принципов, включающих применение скрининговых психометрических инструментов.

Несмотря на высокую распространенность депрессии в первичной практике, ее выявление, по имеющимся литературным данным, достаточно затруднено. В вышеуказанном обзоре Mitchell и соавт. диагностическая чувствительность по выявлению депрессивного расстройства врачами общей практики у 50 000 пациентов 41 страны составила 47,3% [Mitchell A.J., Vaze A., Rao S., 2009]. При этом средние показатели чувствительности по всем рассмотренным исследованиям

составили 50,1%, специфичности — 81,3%. Авторы полагают, что недостаточная диагностика депрессии может быть связана с ошибками оценки тяжести симптомов. По их мнению, врачи общей практики выявляют симптомы депрессии, но не расценивают их как клинически значимые. В связи с этим обучение интернистов стратификации тяжести депрессивных симптомов рассматривается как один из ключевых факторов оптимизации выявления депрессивного расстройства. В Великобритании специалистам общей практики было рекомендовано использовать инструменты для количественной оценки симптомов у пациентов с подозрением на депрессию. При этом было установлено, что 80% пациентов, у которых подозревалась депрессия, по результатам заполнения опросников PHQ-9 или HADS были назначены антидепрессанты, а 20% направлены к специалисту [Kendrick T., Dowrick C., McBride A. et al., 2009]. Более высокие показатели по шкалам были сопряжены с большей вероятностью назначения психофармакотерапии. Результаты мета-анализа Сероиу и соавт. были еще ниже: чувствительность выявления депрессии составила 36,4%, специфичность — 83,7% [Сероиу M., McCusker J., Cole M.G. et al., 2008]. Данные результаты могут быть связаны с тем, что в указанный обзор включались также исследования медицинской документации, что могло сказаться на показателях чувствительности.

Безусловно, скрининг депрессии у большинства пациентов, обращающихся к различным врачам, не всегда целесообразен с практической точки зрения, и эта процедура не может являться обязательным компонентом любого врачебного осмотра. Именно поэтому важным аспектом этого вопроса является выделение пациентов, составляющих группу риска по присутствию депрессии, проведение скрининговых оценок у которых может существенно повлиять на стратегию терапевтического ведения этих пациентов. Пациенты, входящие в группу риска, с учетом возрастных особенностей приведены в табл. 7.1.

Таблица 7.1

## Показания для скрининга депрессии [по Sharp L., Lipsky M., 2002]

Дети и подростки	Взрослые
Антисоциальное поведение	Родственники пациентов страдают депрессивным расстройством
Снижение успеваемости в школе	Пациенты с двумя или более хроническими заболеваниями
Ограничение общения со сверстниками	Пациенты, страдающие ожирением
Резкие колебания веса	Пациенты с хроническим болевым синдромом
Употребление алкоголя и психоактивных веществ	Беременные и женщины в послеродовом периоде
Проявления агрессии	Социальная изоляция пациентов
Ажитация и беспокойство	Множественные соматические симптомы
	Нарушения сна и головокружение
	Употребление алкоголя и психоактивных веществ
	Снижение сексуальной активности
	Пациенты старших возрастных групп

Обзор US Preventive Services Taskforce сообщает, что скрининг депрессии в общей практике способствует оптимизации диагностического процесса, однако сам по себе не улучшает качество медицинской помощи, оказываемой пациентам [US Preventive Services Task Force, 2009]. Целесообразным скрининг депрессивного расстройства, по заключению авторов, становится лишь с привлечением к дальнейшей курации пациентов специалистов психиатрического профиля, способных назначить адекватное лечение и наблюдать больных в динамике.

Программы по обучению специалистов общей практики гайдлайнам по диагностике и терапии депрессии вели к некоторым улучшениям в курации пациентов с соответствующей патологией [Sikorski C., Lurpa M., Konig H.H. et al., 2012]. Однако, по мнению специалистов, для наилучшей оптимизации работы требуется уделить больше внимания подготовке интернистов по психиатрии на стадии последипломного обучения [Leigh H., Mallios R., Stewart D., 2008]. Реализация данного подхода затруднена тем, что руководители резидентур, по данным опросов, в большинстве случаев считали курс психиатрии в своих программах адекватным и исчерпывающим.

По имеющимся данным, использование подробных диагностических опросников, таких как Структурированного Клинического Интервью (SCID) и шкалы Монтомери–Асберга (MADRS), даже у пациентов высоких групп риска является затратным по времени проведением [Lichtman J.H., Bigger J.T.Jr., Blumenthal J.A. et al., 2008] и требуют специально обученного персонала. В связи с этим большинство клинических гайдлайнов рекомендуют использовать двухступенчатый диагностический алгоритм [Lichtman J.H., Bigger J.T.Jr., Blumenthal J.A. et al., 2008]. На первом этапе у больных с повышенным риском развития депрессии проводится скрининг депрессивных нарушений при помощи кратких самоопросников, следующая стадия заключается в обследовании пациентов с положительными результатами с применением более точных методов, включающих осмотр врача психиатра. Врачи общей практики, а также специалисты в различных соматических направлениях должны иметь рекомендации по обследованию пациентов, входящих в группу риска по развитию депрессии. При этом использование скрининговых методик может существенно облегчить выявление пациентов с депрессивным расстройством.

Основные принципы использования психометрических шкал для скрининга депрессии заключаются в следующем.

А. Одно из основных положений, на которое указывают все исследователи, занимающиеся этой проблемой: психометрические инструменты, используемые для скрининга депрессии, не являются диагностическими [Sharp L., Lipsky M., 2002]. Цель скрининга — выделение пациентов, у которых показатель суммарного балла по используемой шкале выше нормативного, что только предположительно может свидетельствовать о присутствии депрессии. Эти пациенты прежде всего нуждаются в тщательном клиническом обследовании для исключения соматической патологии и привлечении врача психиатра для верифицирования диагноза депрессии; поскольку используемые психометрические шкалы не нацелены на оценку коморбидной (как психической, так и соматической) патологии. Вместе с тем присутствие депрессии — частый симптом и других психических нарушений: та-

ких, как шизофрения, алкоголизм. Существующие психометрические инструменты нацелены на выявление проявлений сниженного настроения, но основываясь только на них, невозможно разграничить, например, депрессивное расстройство и дистимию. Важную и достаточно трудную клиническую задачу представляет дифференциальный диагноз депрессивного расстройства и гипотиреоза, где снижение активности и настроения выступают как основные клинические проявления. В этом случае для постановки корректного диагноза необходимо проведение тщательного клинического обследования, включающего лабораторные исследования. При анализе результатов использования психометрических шкал для скрининга депрессии актуален и еще один аспект: депрессивные нарушения могут быть проявлением побочных эффектов препаратов, используемых как в психиатрии, так и для терапии соматической патологии. Именно поэтому скрининг депрессии — это только начало для дифференциального диагноза в сложных, а иногда и клинически неоднозначных ситуациях. Но постановка диагноза депрессивного расстройства может быть только после врачебного осмотра и должна основываться только на использовании диагностических критериев МКБ-10.

Б. Психометрические шкалы, используемые для скрининга депрессии, должны быть валидизированы с указанием порогового суммарного балла, достижение которого должно свидетельствовать о вероятности присутствия депрессивных проявлений.

В. Учитывая то, что скрининг депрессии может проводиться врачами общей практики, используемые психометрические шкалы должны быть просты в применении и не занимать много времени при работе с ними. Именно поэтому для этих целей наиболее часто используются самоопросники для пациентов.

Г. Одна из проблем, которая в настоящее время широко обсуждается в научной литературе, — это специфика изучаемой выборки. Это относится и к возрасту обследованного контингента, так как проявления депрессии имеют определенные отличия в зависимости от возраста пациента. Именно поэтому в настоящее время проведена оценка возможности применения для скрининга депрессии психометрических инструментов в различных возрастных группах и даны соответствующие рекомендации (табл. 7.2).

Имеются когорты пациентов, для которых использование стандартных, применяемых для скрининга депрессии инструментов является малоинформативным. Так, например, это относится к определению депрессии у женщин в послеродовом периоде. Для проведения скрининга у этой группы пациентов разработан специальный психометрический инструмент — Эдинбургская шкала, которую рекомендуют использовать в рутинной клинической практике для оценки эмоционального статуса этой группы пациентов [Мазо Г.Э., Вассерман Л.И., Шаманина М.В., 2012; Hewitt C., Gilbody S., Brealey S. et al., 2009].

Один из ключевых вопросов выявления депрессии у пациентов соматического профиля — надежность различных скрининговых инструментов. Мета-анализ 41 исследования по диагностике депрессии интернистами в первичной медицинской сети при помощи опросника Major Depression Inventory (MDI) показал, что взвешенная диагностическая чувствительность методики составила лишь 50,1%



Таблица 7.2

**Психометрические шкалы, рекомендуемые для скрининга депрессии  
в различных возрастных группах** [по Sharp L., Lipsky M., 2002]

<b>Дети и подростки</b>	<b>Взрослые</b>	<b>Пациенты старших возрастных групп</b>
Опросник депрессии у детей (CDI). Применяется у детей в возрасте от 7 до 17 лет. Длительность заполнения — 10–15 мин	Опросник депрессии Бека (BDI). Длительность заполнения — 5–10 мин	Опросник депрессии Бека (BDI). Длительность заполнения — 5–10 мин
Шкала депрессии для детей Центра эпидемиологических исследований (CESDC). Применяется для возрастной группы от 12 до 18 лет. Длительность заполнения — 5–10 мин	Шкала депрессии центра эпидемиологического изучения депрессии (CES-D). Длительность заполнения — 5–10 мин	Шкала депрессии центра эпидемиологического изучения депрессии (CES-D). Длительность заполнения — 5–10 мин
Шкала депрессии для детей Центра эпидемиологических исследований (CESDC). Применяется для возрастной группы от 12 до 18 лет. Длительность заполнения — 5–10 мин	Шкала депрессии Цунга. Длительность заполнения — 5–10 мин	Шкала депрессии Цунга. Длительность заполнения — 5–10 мин
Шкала для оценки депрессии у детей Рейнольда. Применяется для возрастной группы от 8 до 12 лет. Длительность заполнения — 10–15 мин	Эдинбургская шкала послеродовой депрессии. Используется у женщин в послеродовом периоде. Длительность заполнения — менее 5 мин	Краткая гериатрическая шкала депрессии. Длительность заполнения — 5–10 мин
Шкала для оценки депрессии у подростков Рейнольда. Применяется для возрастной группы от 13 до 18 лет. Длительность заполнения — 10–15 мин		Гериатрическая шкала депрессии (GDS). Длительность заполнения — 10–15 мин

(95% доверительный интервал (ДИ) — 41,3–59,0%) [Mitchell A.J., Vaze A., Rao S., 2009]. Это указывает на то, что была выявлена лишь половина от всех пациентов с депрессией; при этом положительная прогностическая ценность опросника составила 42% (95% ДИ — 39,6–44,3%), а это значит, что более половины случаев депрессии, выявленных с его помощью, были ложными. На основании данных показателей авторами сделаны выводы о том, что изолированное использование MDI не способствует гипердиагностике депрессии в клинической практике, а напротив, повышает риск ее гиподиагностики.

С августа 2001 по июль 2003 года 70 врачей общей практики в Голландии участвовали в сравнении эффективности для скрининга депрессии опросника Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ) и Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [Terluin B., Brouwers E.P., van Marwijk H.W. et al., 2009]. В их задачу входило выделять из потока пациентов больных с жалобами на «нервный срыв, переутомление» и предлагать последним заполнить соответствующие опросники и пройти после этого осмотр психиатра. Интересно, что в исследование старались

не включать пациентов с другими соматическими жалобами, известными хроническими заболеваниями и «очевидными» для интернистов симптомами депрессии. Всего было обследовано 295 пациентов, у 146 (49%) из них после осмотра психиатра выставлен диагноз депрессивного расстройства. 4DSQ и HADS при этом показали сравнимые и достаточно надежные результаты как инструменты для скрининга депрессии (площади под ROC-кривой составили более 0,70 для обеих методик). По результатам исследования было сделано предположение, что использованные методики целесообразно использовать для скрининга депрессивного расстройства в «неочевидных» для интернистов случаях.

В схожем исследовании с участием 22 датских интернистов была изучена эффективность опросника MDI как скринингового инструмента [Nielsen M.G., Ørnboel E., Bech P. et al., 2017]. В исследование отбирались пациенты общей практики, у которых врачи подозревали наличие депрессивной симптоматики. Всего было обследовано 132 пациента, диагноз депрессии при последующей беседе с психиатром подтвердился у 87,9% выборки. Чувствительность и специфичность MDI при этом составили 62,1% и 62,5% соответственно. Обращает на себя внимание, что показатели эффективности опросника были отличны для случаев наличия тяжелого депрессивного расстройства (чувствительность — 42,1%; специфичность — 85,1%).

Исследование эффективности скрининга депрессии при помощи HADS у 617 стационарных пациентов кардиологического профиля (357 с острым коронарным синдромом и 260 с хронической ишемической болезнью сердца) показало достаточно высокую надежность и точность методики [Tesio V., Marra S., Molinaro S. et al., 2017], наиболее высокой чувствительности и специфичности при этом соответствовал суммарный показатель шкалы от 14 баллов и более. Этот же показатель соответствовал наилучшему отрицательному прогностическому значению (95% для острого коронарного синдрома и 92% для хронической ишемической болезни). Это значит, что у 9 из 10 пациентов, не включенных в группу риска наличия депрессии, отсутствие указанного расстройства было подтверждено в дальнейшем более точными методиками. Попытки повысить чувствительность HADS в указанных группах больных (с 83,8 до 91,2%) путем снижения «порогового» балла до 13 вело к ощутимым потерям ее специфичности (с 80,3 до 76,5%).

У 229 пациентов, выписанных на амбулаторное наблюдение после стационарного лечения ишемической болезни сердца (ИБС), была отмечена примерно одинаковая эффективность скрининга депрессии при помощи HADS и опросника депрессии анкеты состояния здоровья (PHQ-9) [Stafford L., Berk M., Jackson H.J., 2007].

В исследовании по скринингу депрессии у 153 пациенток с раком яичников диагноз депрессивного расстройства был в итоге выставлен в 9% случаев [Shinn E.H., Valentine A., Baum G. et al., 2017]. Наиболее эффективным инструментом для выявления депрессии у этой категории пациентов оказался PHQ-9 (положительная прогностическая ценность 32%). При этом авторами отмечено, что наличие в шкале вопросов о соматических эквивалентах депрессии, схожих с общими симптомами онкологического заболевания, не затрудняло выделение групп риска по эффек-

тивной патологии. Худшие результаты в данном исследовании были отмечены для опросника CES-D. Его положительная прогностическая ценность составила лишь 5%. В то же время в других исследованиях онкологических больных положительная прогностическая ценность CES-D достигала 26% для рака груди [Pasacrete J., 1997] и 55% для образований головы и шеи [Katz M.R., Kopek N., Waldron J. et al., 2004].

Сравнение различных шкал для скрининга депрессии у 150 амбулаторных больных сахарным диабетом (СД) 2 типа показало, что опросники CES-D, HADS и Depression in the Medically Ill Questionnaire 10 (DMI-10) являются достаточно надежными предикторами риска наличия депрессивного расстройства [McHale M., Hendrikz J., Dann F. et al., 2008]; при этом наилучшим образом зарекомендовали себя CES-D и DMI-10. HADS также показал хорошие результаты, хотя и был менее надежен в сравнении с двумя вышеуказанными шкалами. В этом же исследовании было установлено, что опросник Silverstone Concise Assessment for Depression (SCAD) не способствует эффективному скринингу депрессии у пациентов с СД. При этом было отмечено, что эффективность CES-D, HADS и DMI-10 в выявлении депрессии не зависит от степени выраженности диабетических симптомов. В то же время дополнительная оценка симптоматики диабета повышала эффективность выявления депрессии при работе с HADS.

Систематический обзор литературы по скринингу депрессии у пациентов с диабетом подтвердил эффективность таких методик, как CES-D, BDI, HADS и PHQ-9 [Roy T., Lloyd C.E., Pouwer F. et al., 2012]. Однако авторы отмечают, что несмотря на имеющиеся рекомендации, указанные опросники достаточно редко используются эндокринологами непосредственно в клинической практике и применяются преимущественно для научно-исследовательской работы.

Сравнительная оценка 4 скрининговых методик депрессии у пациентов с хроническими болями в спине показала примерно равную эффективность в выявлении депрессивного расстройства для BDI (AUC — 0,768), шкалы депрессии Гамильтона (HRSD) (AUC — 0,796) и PHQ-9 (AUC — 0,768) [Choi Y., Mayer T.G., Williams M.J. et al., 2014]. Значимо хуже проявила себя шкала MHI/MCS на основе опросника SF-36 (AUC — 0,679–0,715). Наилучшие показатели чувствительности (81,3%) и специфичности (65,4%) были отмечены у HRSD, которая в указанном исследовании являлась единственной методикой, проводимой клиницистом. В то же время авторы отмечают, что показатели эффективности BDI (чувствительность — 77,0%; специфичность — 61,3%) и PHQ-9 (чувствительность — 78,5%; специфичность — 59,7%) были лишь немногим меньше.

Необходимо обратить внимание на то, что ряд исследований показал, что одного выявления депрессии в первичной практике недостаточно для ее полноценной курации. Оценка 4 крупных международных исследований по выявлению и лечению депрессии в первичной практике показало, что терапию в итоге получали лишь около 60% пациентов с депрессивным расстройством [Craven M.A., Bland R., 2013]. При этом интересны результаты одного из исследований, где врачам общей практики на одном из этапов сообщалось о вероятности наличия у пациентов депрессии без указаний по дальнейшей тактике их ведения [Simon G.E.,

Fleck M., Lucas R. et al., 2004]. Антидепрессивная терапия в итоге была назначена лишь у менее чем 25% пациентов. Лишь в одном исследовании [Kendrick T., King F., Albertella L. et al., 2005] были проспективно рассмотрены причины низких показателей лечения депрессии специалистами общей практики. Как правило, они были связаны с недостаточной разъяснительной работой эффективности и возможных побочных эффектах терапии, что вело к нежеланию пациентов прибегать к приему препаратов. По данным исследований также отмечено, что даже при назначении необходимой терапии тактика ведения больных далеко не всегда соответствует существующим стандартам [Craven M.A., Bland R., 2013]. Наиболее часто это связано с отсутствием четкого плана курации больных с соблюдением всех необходимых визитов для оценки их состояния в динамике терапии.

В то же время остается не до конца понятным, какие именно факторы являются ключевыми в недостаточной реализации подходов к ведению пациентов с депрессией в первичной практике. Среди наиболее вероятных в литературе указаны сомнения интернистов в диагнозе психического заболевания и необходимости назначения психофармакотерапии, а также отсутствие знаний о тактике ведения и лечения таких больных [Craven M.A., Bland R., 2013].

Как ни странно, подробные обзорные исследования эффективности консультационной психиатрической службы в первичной медицинской практике практически отсутствуют. При этом в единственном имеющемся обзоре отмечено, что привлечение консультантов не способствует улучшению ситуации по курации пациентов с депрессией [Cape J., Whittington C., Bower P., 2010]. Предполагается, что это связано с тем, что консультативные рекомендации в целом не влияют на мнения и подходы специалистов общей практики по ведению указанного контингента больных. Авторы предполагают, что эффективная работа с данными пациентами возможна только при обучении диагностике и терапии депрессивного расстройства собственно интернистов. Так, использование даже базовых методик по курации депрессии (обучение пациентов и персонала, формирование мультидисциплинарных бригад в общей практике), по данным имеющихся обзоров, вело к снижению выраженности депрессивной симптоматики в общей практике (в зависимости от исследования ОР варьировало: 0,33 (95% ДИ — 0,16–0,49); 0,40 (95% ДИ — –0,60–0,20) и 0,75 (95% ДИ — 0,70–0,81)) [Badamgarav E., Weingarten S.R., Henning J.M. et al., 2003; Neumeyer-Gromen A., Lampert T., Stark K. et al., 2004; Gensichen J., Beyer M., Muth C. et al., 2006].

Таким образом, правильная организация систематического скрининга депрессии в соматической клинике требует ряда важных организационных мероприятий, связанных как с подбором адекватных скрининговых методик, дополнительным обучением врачей и персонала, так и материальными и временными затратами. В то же время решение данных вопросов может значительно способствовать повышению качества комплексной медицинской помощи, оказываемой пациентам. Это определяет важность разработки специализированных программ, способствующих улучшению диагностики депрессии в общемедицинской сети, нацеленных на оптимизацию взаимодействия врачей общей сети с психиатрами.

## Литература

- Мазо Г.Э. Выбор шкал для оценки послеродовой депрессии / Г.Э. Мазо, Л.И. Вассерман, М.В. Шаманина // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2012. — № 2. — С. 41–51.
- Badamgarav E. Effectiveness of disease management programs in depression: a systematic review / E. Badamgarav, S.R. Weingarten, J.M. Henning et al. // Am. J. Psychiatry. — 2003. — Vol. 160 (12). — P. 2080–2090.
- Cape J. What is the role of consultation-liaison psychiatry in the management of depression in primary care? A systematic review and meta-analysis / J. Cape, C. Whittington, P. Bower // Gen. Hosp. Psychiatry. — 2010. — Vol. 32 (3). — P. 246–254.
- Cepoiu M. Recognition of depression by non-psychiatric physicians — a systematic literature review and meta-analysis / M. Cepoiu, J. McCusker, M.G. Cole et al. // J. Gen. Intern. Med. — 2008. — Vol. 23 (1). — P. 25–36.
- Choi Y. What is the best screening test for depression in chronic spinal pain patients? / Y. Choi, T.G. Mayer, M.J. Williams et al. // Spine J. — 2014. — Vol. 14 (7). — P. 1175–1182.
- Craven M.A. Depression in primary care: current and future challenges / M.A. Craven, R. Bland // Can. J. Psychiatry. — 2013. — Vol. 58 (8). — P. 442–448.
- Gensichen J. Case management to improve major depression in primary health care: a systematic review / J. Gensichen, M. Beyer, C. Muth et al. // Psychol. Med. — 2006. — Vol. 36 (1). — P. 7–14.
- Jain R. Pain and the brain: lower back pain / R. Jain // J. Clin. Psychiatry. — 2009. — Vol. 70 (2). — P. e41.
- Hewitt C. Methods to identify postnatal depression in primary care: an integrated evidence synthesis and value of information analysis / C. Hewitt, S. Gilbody, S. Brealey et al. // Health Technol Assess. — 2009. — Vol. 13 (36). — P. 1–145; 147–230.
- Katz M.R. Screening for depression in head and neck cancer / M.R. Katz, N. Kopek, J. Waldron et al. // Psychooncology. — 2004. — Vol. 13. — P. 269–280.
- Kendrick T. GP treatment decisions for patients with depression: an observational study / T. Kendrick, F. King, L. Albertella et al. // Br. J. Gen. Pract. — 2005. — Vol. 55 (513). — P. 280–286.
- Kendrick T. Management of depression in UK general practice in relation to scores on depression severity questionnaires: analysis of medical record data / T. Kendrick, C. Dowrick, A. McBride et al. // BMJ. — 2009. — Vol. 338. — P. b750.
- Leigh H. Teaching psychiatry in primary care residencies: do training directors of primary care and psychiatry see eye to eye? / H. Leigh, R. Mallios, D. Stewart // Acad. Psychiatry. — 2008. — Vol. 32 (6). — P. 504–509.
- Lichtman J.H. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American heart association prevention committee of the council on cardiovascular nursing, council on clinical cardiology, council on epidemiology and prevention, and interdisciplinary council on quality of care and outcomes research: endorsed by the American psychiatric association / J.H. Lichtman, J.T. Bigger Jr., J.A. Blumenthal et al. // Circulation. — 2008. — Vol. 118 (17). — P. 1768–1775.
- McHale M. Screening for depression in patients with diabetes mellitus / M. McHale, J. Hendrikz, F. Dann et al. // Psychosom. Med. — 2008. — Vol. 70 (8). — P. 869–874.
- Mitchell A.J. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis / A.J. Mitchell, A. Vaze, S. Rao // Lancet. — 2009. — Vol. 374 (9690). — P. 609–619.
- Neumeyer-Gromen A. Disease management programs for depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. Neumeyer-Gromen, T. Lampert, K. Stark et al. // Med. Care. — 2004. — Vol. 42 (12). — P. 1211–1221.

- Nielsen M.G. The criterion validity of the web-based Major Depression Inventory when used on clinical suspicion of depression in primary care / M.G. Nielsen, E. Ørnbøl, P. Bech et al. // *Clinical Epidemiology*. — 2017. — Vol. 9. — P. 355–365.
- Pasacrete J. Depressive phenomena, physical symptom distress, and functional status among women with breast cancer / J. Pasacrete // *Nurs. Res.* — 1997. — Vol. 46. — P. 214–221.
- Roy T. Screening tools used for measuring depression among people with Type 1 and Type 2 diabetes: a systematic review / T. Roy, C.E. Lloyd, F. Pouwer et al. // *Diabet. Med.* — 2012. — Vol. 29 (2). — P. 164–175.
- Sharp L. Screening for Depression Across the Lifespan: A Review of Measures for Use in Primary Care Settings / L. Sharp., M. Lipsky // *American Family Physician*. — 2002. — Vol. 66 (6). — P. 1001–1008.
- Shinn E.H. Comparison of four brief depression screening instruments in ovarian cancer patients: Diagnostic accuracy using traditional versus alternative cutpoints / E.H. Shinn, A. Valentine, G. Baum et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2017. — Vol. 145 (3). — P. 562–568.
- Sikorski C. Does GP training in depression care affect patient outcome?—a systematic review and meta-analysis / C. Sikorski, M. Lupp, H.H. König et al. // *BMC Health Serv. Res.* — 2012. — Vol. 12. — P. 10.
- Simon G.E. Prevalence and predictors of depression treatment in an international primary care study / G.E. Simon, M. Fleck, R. Lucas et al. // *Am. J. Psychiatry*. — 2004. — Vol. 161 (9). — P. 1626–1634.
- Stafford L. Validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale and Patient Health Questionnaire-9 to screen for depression in patients with coronary artery disease / L. Stafford, M. Berk, H. J. Jackson // *Gen. Hosp. Psychiatry*. — 2007. — Vol. 29 (5). — P. 417–424.
- Terluin B. Detecting depressive and anxiety disorders in distressed patients in primary care; comparative diagnostic accuracy of the Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ) and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) / B. Terluin, E.P. Brouwers, H.W. van Marwijk et al. // *BMC Family Practice*. — 2009. — Vol. 10. — P. 58.
- Tesio V. Screening of depression in cardiology: A study on 617 cardiovascular patients / V. Tesio, S. Marra, S. Molinaro et al. // *Int. J. Cardiol.* — 2017. — Vol. 245. — P. 49–51.
- Timonen M. Management of depression in adults / M. Timonen, T. Liukkonen // *BMJ*. — 2008. — Vol. 336 (7641). — P. 435–439.
- US Preventive Services Task Force, Screening for depression in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement / US Preventive Services Task Force // *Ann Intern Med.* — 2009. — Vol. 151. — P. 784–792.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ проспективных доказательных исследований подтверждает роль депрессии как независимого и существенного фактора риска развития широко распространенных хронических соматических заболеваний, в том числе таких тяжелых и угрожающих жизни, как сердечно-сосудистые заболевания, диабет и онкологические заболевания. Характерно, что наибольший уровень влияния депрессии на риск развития соматических заболеваний выявляется при наличии клинической депрессии, а не отдельных депрессивных симптомов.

Широкомасштабные мультицентровые проспективные исследования предоставляют все большее число доказательств о наличии причинно-следственной связи между депрессией и многими хроническими соматическими заболеваниями. Первично манифестирующая депрессия оказывается важным предиктором и, вероятно, является независимым фактором риска будущей соматической патологии.

Наиболее высокий уровень доказательности получен в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, все больше исследований выявляет роль депрессии как фактора риска и прогностического маркера развития онкологических заболеваний, эндокринологических, дерматологических, инфекционных заболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата.

Несмотря на множество факторов, затрудняющих анализ, вопрос о роли депрессии как предиктора и независимого фактора риска манифеста хронических соматических заболеваний и ее возможной прогностической роли нуждается в прояснении и концептуализации. Рассмотрение проблемы с учетом возможных общих генетических и патофизиологических механизмов формирования риска открывает перспективы детального анализа патогенетических систем соматических заболеваний, которые могут быть индуцированы или спровоцированы де-

прессией. Очевидна важнейшая роль систем регуляции ответа на стресс, нейро-эндокринной системы, системы нейротрофинов и механизмов окислительного стресса, нейроиммунных регуляторных каскадов, базовых систем жизнедеятельности организма — таких, как энергетический обмен и системы поддержания гомеостаза. Анализ современных подходов к изучению роли стресса в развитии депрессии демонстрирует многофакторные влияния, которые определяются как особенности нейропластичности, каскад биохимических реакций, включающих гормональные нарушения, иммунный ответ, оксидативный стресс.

Предложенная гипотеза «генетической коморбидности» депрессии и соматических заболеваний связывает эпидемиологические, генетические и клинические факты и нуждается в дальнейшей разработке и детализации. Взаимное влияние индивидуальных генетических рисков развития депрессии, которая, как правило, манифестирует раньше, и генетических рисков хронических соматических заболеваний, манифест которых может быть индуцирован депрессией, представляет собой удобную теоретическую модель для построения локальных, клинически ориентированных гипотез. Рассмотрение генетически коморбидных заболеваний в рамках общей биопсихосоциальной гипотезы этиологии и патогенеза болезней наследственного предрасположения ставит важные вопросы о том, как именно взаимодействуют биологический (генетический), личностный и социальный домены в рамках конкретных патогенетических вариантов.

При условии тщательной и информативной диагностики возможно выявление депрессий на субсиндромальном этапе, что может быть прогностическим признаком высокого риска развития и быстрой манифестации «генетически коморбидных» соматических заболеваний. Успешная и адекватная терапия депрессии способна снизить текущий уровень риска развития этих заболеваний и отсрочить их манифестацию.

Важной и актуальной проблемой для дальнейшего изучения является спектр эффектов антидепрессантов в рамках взаимоотношений генетически коморбидных заболеваний. Множество фактов о соматических эффектах антидепрессантов и большие объемы их назначения не только психиатрами, но и специалистами в области соматических заболеваний заставляют взглянуть на эту проблему с более широких позиций. С одной стороны, успешная терапия депрессии действительно снижает риски формирования соматических заболеваний. С другой стороны, сами антидепрессанты, особенно при длительном приеме в высоких дозах, могут выступать как фармакологический модификатор имеющейся у пациентов системы генетических рисков генетически коморбидных заболеваний. В этом случае, особенно при наличии значительного числа общих патогенетических механизмов, антидепрессанты, вероятно, могут снижать риски соматических заболеваний не в результате своего прямого эффекта на депрессию и ее симптомы, а путем влияния на патогенетические механизмы соматических заболеваний.

Дальнейший прогресс в области изучения важнейшей роли депрессии как независимого фактора риска и предиктора развития хронических соматических заболеваний возможен в рамках масштабных мультицентровых проспективных мультидисциплинарных исследований.

В рамках развития превентивной медицины как важнейшего элемента профилактических стратегий пациентов с диагностированной депрессией следует рассматривать как группу высокого риска широкого круга соматической патологии, что определяет необходимость разработки профилактических мер, включающих специфический лабораторный мониторинг и назначение адекватной терапии для предотвращения или отсрочки формирования клинически тяжелых соматических состояний.

Своевременная терапия депрессии может снизить риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как в общей популяции, так и в группе пациентов с ССЗ, имеющих исходно высокий риск смерти. По данным мета-анализов доказательных исследований, в ситуации «мультиморбидности» или, в наших терминах, «генетической коморбидности», эффективной оказывается ранняя терапия депрессии, что существенно улучшает прогноз коморбидной соматической патологии.

С этих позиций депрессию следует оценивать не только как проблему психиатрическую или общемедицинскую, но и социальную. Этот подход предполагает разработку специализированных скрининговых программ, нацеленных на раннее выявление депрессивной симптоматики и создание специализированных протоколов ведения пациентов, включающих панели надежных биологических маркеров, на основании которых можно будет оценить индивидуальные уровни риска развития хронических соматических заболеваний.

Для разработки таких программ необходимо объединение компетенций как ученых, работающих в фундаментальных областях медицины, так и клиницистов — специалистов в области психического здоровья и соматических заболеваний. Очевидно, такой комплексный подход позволит значительно повысить эффективность оказания медицинской помощи населению и обеспечить существенный рост качества жизни.











*Научное издание*

# **ДЕПРЕССИЯ И РИСК РАЗВИТИЯ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**Руководство для врачей**

*Под редакцией Н.Г. Незнанова, Г.Э. Мазо, А.О. Кибитова*

**СИМК**

109145, Москва, ул. Складочная, д. 6. Тел.: (495) 971-9757.

E-mail: medknigi-mk@mail.ru; <http://www.medknigi-mk.ru>

Подписано в печать 17.01.2018. Формат 70 × 100/16. Бумага мелованная.

Печать офсетная. Гарнитура Minion Pro. Объем 20,64 усл. печ. л.

Тираж 3000 экз.



## Чувствовать лучше! Делать лучше! Думать лучше!

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата БРИНТЕЛЛИКС

Международное непатентованное название: вортиоксетин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг. Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** Бринтелликс показан для лечения больных депрессивных эпизодов у взрослых. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** Гиперчувствительность к активному веществу или какому-либо компоненту препарата. Одновременное применение с селективными ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) или с селективными ингибиторами МАО А (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). **С осторожностью:** тяжелая почечная и печеночная недостаточность; маниа и гипомания; фармакологически неконтролируемая эпилепсия, судорожные припадки в анамнезе; выраженное суицидальное поведение; цирроз печени; склонность к кровотечениям; одновременный прием с ингибиторами МАО В (селегилином, разагилином); серотонинергическими лекарственными препаратами; препаратами, снижающими порог судорожной готовности; литием, триптофаном; лекарственными препаратами, содержащими зверобой продрявленный; пероральными антикоагулянтами и лекарственными препаратами, влияющими на тромбоцитарную функцию; препаратами, способными вызвать гипонатриемию; электросудорожная терапия; пожилой возраст. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Режим дозирования: Начальная и рекомендуемая доза Бринтелликса у взрослых пациентов младше 65 лет составляет 10 мг однократно в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента суточная доза может быть увеличена до максимальной дозы 20 мг вортиоксетина один раз в сутки или снижена до минимальной дозы 5 мг вортиоксетина один раз в сутки. После полного разрешения симптомов депрессии рекомендуется продолжать лечение в течение, по крайней мере, 6 месяцев для закрепления антидепрессивного эффекта. Прекращение лечения. Пациенты, получающие лечение препаратом Бринтелликс, могут одномоментно прекратить его прием без необходимости постепенного понижения дозы (см. раздел «Фармакологические свойства»). **Особые группы пациентов** **Пожилые пациенты** У пациентов > 65 лет в качестве начальной дозы всегда следует использовать минимальную эффективную дозу Бринтелликса 5 мг однократно в сутки. Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов > 65 лет с применением дозы выше 10 мг вортиоксетина однократно в сутки, так как данные о применении препарата у этой группы пациентов ограничены (см. раздел «Особые указания»). **Ингибиторы цитохрома P450** В зависимости от индивидуальной реакции пациента может потребоваться снижение дозы Бринтелликса в случае присоединения терапии сильными ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, бупропионом, хинидином, флуоксетином, пароксетином) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **Индукторы цитохрома P450** В зависимости

от индивидуальной реакции пациента может потребоваться коррекция дозы Бринтелликса в случае присоединения терапии индукторами цитохрома P450 широкого спектра (например, рифампицином, карбамазепином, фенитоином) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **Дети и подростки (младше 18 лет)** Безопасность и эффективность препарата Бринтелликс у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена. **Данных по этой группе пациентов нет (см. раздел «Особые указания»).** **Способ применения** Бринтелликс предназначен для приема внутрь. Покрытые пленочной оболочкой таблетки можно принимать вне зависимости от приема пищи. **ПОВОРОТ ДЕЙСТВИЯ** Сводная характеристика профиля безопасности. Наиболее частой нежелательной реакцией была тошнота. Нежелательные реакции обычно были слабо или умеренно выраженными и отмечались лишь на протяжении первых двух недель лечения. Нежелательные реакции обычно носили временный характер и, в общем, не являлись причиной отмены препарата. Нежелательные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, чаще наблюдались у женщин, чем у мужчин. **Список нежелательных реакций** Нежелательные реакции, перечисленные ниже, распределены по частоте следующим образом: очень часто (>1/100); часто (от >1/100 до <1/10); нечасто (от >1/1000 до <1/100); редко (от >1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных). Очень часто: тошнота; часто: диарея, запор, рвота, головокружение, необычные сновидения, зуд, а в том числе генерализованный; нечасто: приливы, ночные поты; частота неизвестна: серотониновый синдром. Описание отдельных нежелательных реакций **Пожилые пациенты** Для доз вортиоксетина 10 мг и выше один раз в сутки уровень выбывания из исследований был выше у пациентов в возрасте > 65 лет. Для доз вортиоксетина 20 мг один раз в сутки случаи возникновения тошноты и запоров были выше у пациентов в возрасте > 65 лет (42% и 15%, соответственно) по сравнению с пациентами < 65 лет (27% и 4%, соответственно) (см. раздел «Особые указания»). **Сексуальная дисфункция** В клинических исследованиях сексуальная дисфункция оценивалась с использованием ASEX (Аризонская шкала сексуальной функции). Дозы от 5 до 15 мг не демонстрировали отличия от плацебо. Однако прием дозы вортиоксетина 20 мг ассоциировался с повышением частоты возникновения сексуальной дисфункции, вызванной терапией (TSD) (см. раздел «Фармакологические свойства»). **Класс-специфический эффект** Эпидемиологические исследования преимущественно с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше показали существование повышенного риска костных переломов у пациентов, принимающих лекарственные препараты, относящиеся к соответствующим фармакологическим классам антидепрессантов (СИОЗС и ТЦА). Механизм, приводящий к этому риску, неизвестен, также как неизвестно относится ли этот риск к приему вортиоксетина.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ

RU-0001/2017.05

ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ