

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИВНЫМ ЭПИЗОДОМ

А.А. Касьянова^{1*}, П.А. Соболевская¹, Л.П. Чурилов¹, К.К. Конюшенко², Н.Н. Петрова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Правительство Российской Федерации

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Психиатрическая больница № 1 им. П.П. Кащенко», Санкт-Петербург

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASSOCIATIONS IN PATIENTS WITH A DEPRESSIVE EPISODE

A.A. Kasyanova^{1*}, P.A. Sobolevskaya¹, L.P. Churilov¹, K.K. Konyushenko², N.N. Petrova¹

¹ St-Petersburg State University, St-Petersburg, Russia

² Kaschenko Psychiatric Hospital No 1, St-Petersburg, Russia

*E-mail: anastasiadolina@mail.ru

Аннотация

Связь между депрессией и иммунной дисфункцией носит двунаправленный характер. Выявление биомаркеров, связанных с иммунологическим профилем, позволит уточнить механизмы развития депрессии, указав таким образом на возможные новые психофармакологические мишени лечения данных расстройств. **Цель** – провести поисковый анализ связи иммунологических показателей с клиническими и психометрическими характеристиками у пациентов с депрессией. **Материалы и методы.** В исследование было включено 20 человек: 10 пациентов с депрессивным эпизодом (медианный возраст – 29.5 [23.0–37.5] лет) и 10 участников без психических расстройств (28.5 [24.0–32.0] лет). Все участники исследования были обследованы с помощью полуструктурированного диагностического интервью MINI, карты исследования и психометрических шкал. Концентрации интерлейкина (ИЛ)1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и С-реактивного белка (СРБ) в периферической крови определяли методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Пациенты с депрессией имели более высокие уровни ИЛ-6 (пг/мл) в сравнении с участниками без психических расстройств (2 [1.1–2.2] в сравнении с 0.8 [0.5–1.2]; $p=0.02$). Уровни ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-1 β и СРБ не различались между данными группами ($p>0.05$). ИЛ-6 имел значимые средние положительные корреляции с уровнем депрессии по MADRS ($p=0.6157344$; $p=0.00384$) и уровнем тревоги по HADS-A ($p=0.5045433$; $p=0.02329$). На уровне тенденции к значимости ИЛ-6 имел слабые средние положительные корреляции с уровнем депрессии по HADS-D ($p=0.4142998$; $p=0.06935$). **Заключение.** В рамках проведенного исследования были получены новые данные о связи иммунологических показателей с клиническими и психометрическими характеристиками при депрессии.

Ключевые слова: депрессия, нейровоспаление, иммунологические маркеры, цитокины.

Abstract

Introduction. The relationship between depression and immune dysfunction is bi-directional. Identification of biomarkers associated with immunological profile will clarify the mechanisms of depression development, thereby indicating possible new psychopharmacological targets for treating such disorders. **Purpose.** To study a possible relationship between immunological indexes and clinico-psychometric characteristics of patients with depression. **Materials and methods.** 20 patients were included in the trial: 10 with a depressive episode [median age 29.5 (23.0–37.5) years] and 10 without mental disorders [28.5 (24.0–32.0) years]. All participants were examined with a semi-structured MINI diagnostic interview, trial chart and psychometric scales. Concentrations of IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α and CRP in the peripheral blood were identified at enzyme immunoassay. **Results.** Patients with depression had higher IL-6 (pg/ml) levels, if to compare to participants having no mental disorders (2 [1.1–2.2] vs. 0.8 [0.5–1.2]; $p=0.02$). TNF- α , IL-2, IL-1 β and CRP levels did not differ between the groups ($p>0.05$). IL-6 had significant mean positive correlations with depression levels by MADRS ($p=0.6157344$; $p=0.00384$) and anxiety levels by HADS-A ($p=0.5045433$; $p=0.02329$). At the level of tendency to significance, IL-6 had weak mean positive correlations with depression levels by HADS-D ($p=0.4142998$; $p=0.06935$). **Conclusion.** The performed trial has revealed new facts on the relationship between immunological indexes and clinico-psychometric characteristics in patients with depression.

Key words: depression, neuroinflammation, immunological markers, cytokines.

Ссылка для цитирования: Касьянова А.А., Соболевская П.А., Чурилов Л.П., Конюшенко К.К., Петрова Н.Н. Клинико-иммунологические взаимосвязи у пациентов с депрессивным эпизодом. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 2: 22–26.

На сегодняшний день появляется все больше доказательств роли воспаления и иммунных нарушений в развитии и течении депрессии [1]. История появления иммунной гипотезы депрессии уходит в начало 1990-х гг., когда

впервые появилась «макрофагальная теория депрессии», или «цитокиновая гипотеза депрессии». Согласно этой гипотезе, иммунновоспалительные процессы вносят свой вклад в патогенез депрессии вследствие высвобождения

провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ-6 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), из макрофагов или родственных клеток [2]. В настоящее время известно, что дисрегуляция как врожденного, так и приобретенного иммунитета происходит у пациентов с депрессией и способствует неблагоприятному прогнозу, в том числе в отношении терапевтического ответа на антидепрессанты [3]. Кроме того, новые данные указывают на роль гиперактивированной микроглии [4] и дисрегуляции оси мозг – кишечник [5] в развитии нейровоспаления.

Связь между депрессией и иммунной дисфункцией носит двунаправленный характер. С одной стороны, активация иммунной системы при различных системных воспалительных заболеваниях вызывает характерные для депрессии симптомы, например гипотимию, ангедонию, снижение аппетита и массы тела [6]. Кроме того, пациенты, страдающие аутоиммунными заболеваниями, также имеют повышенный риск развития биполярного аффективного расстройства (БАР) и рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) [3]. С другой стороны, по данным многочисленных иммунологических исследований, в группах пациентов с депрессией регистрировалось повышение маркеров периферического воспаления [7, 8]. Это также может быть связано с тем, что у пациентов с депрессией наблюдается повышенная частота сопутствующих аутоиммунных заболеваний по сравнению с общей популяцией, таких как гипотиреоз, ревматоидный артрит, сахарный диабет, гепатит и болезнь Крона [9]. Вовлеченность иммунной системы в патогенез депрессии подтверждается также сведениями об эффективности препаратов с противовоспалительными свойствами в отношении редукции симптомов депрессии [10]. Эти данные побудили к дальнейшим исследованиям потенциальной роли цитокинов и маркеров иммунитета в развитии депрессии.

Цитокины – это группа растворимых низкомолекулярных белков, выделяемых в ответ на различные стимулы широким спектром клеток, включая макрофаги, лимфоциты, эндотелиальные клетки [11], а также микроглией, нейронами и астроцитами в центральной нервной системе [12]. Данные молекулы используются врожденным и приобретенным иммунитетом в качестве мессенджеров и участвуют в опосредовании и регуляции иммунных реакций, контролируя и стимулируя рост, развитие, миграцию, дифференцировку и гибель иммунных клеток [11]. Действуя через трансмембранные белки, внеклеточные части которых отвечают за связывание цитокинов, а цитоплазматические части – за инициацию внутриклеточных сигнальных путей, цитокины модулируют баланс между гуморальным и клеточным иммунным ответом [13]. Цитокины проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают влияние на метаболизм нейромедиаторов, нейроэндокринную регуляцию, нейронную пластичность [14]. Повышение уровня цитокинов ведет к увеличению уровня кортизола вследствие стимуляции оси гипоталамус – гипофиз – надпочечники и увеличения выработки кортикотропин-рилизинг-гормона [15]. Провоспалительные цитокины также могут снижать уровень серотонина в головном мозге, стимулируя активность индоламин-2,3-диоксигеназы, участвующей в метаболизме триптофана [15].

Важно также отметить, что депрессия является весьма гетерогенным расстройством не только с точки зре-

ния многообразия патофизиологических механизмов и биологических путей, но и в отношении клинических характеристик [16]. Недавние исследования демонстрируют связь нарушений иммунометаболической регуляции с атипичными симптомами, такими как повышенный аппетит/увеличение веса, гиперсомния, низкий уровень энергии и свинцовый паралич, но в меньшей степени с меланхолическими или тревожными симптомами депрессии [16]. Так, по мнению некоторых авторов, цитокины могут быть вовлечены в патофизиологию нейровегетативных проявлений, таких как физическая слабость, нарушения аппетита и сна [17]. Есть сообщения о существовании подтипа депрессии, при котором обнаруживаются более высокие значения воспалительных маркеров и характеризующегося присутствием метаболических нарушений в виде абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, более высокого уровня глюкозы, гиперхолестеринемии, атипичных симптомов в клинической картине [17]. Поиск и выявление биомаркеров, связанных с иммунологическим профилем, позволит уточнить механизмы развития депрессии, указав таким образом на возможные новые психофармакологические мишени лечения данных расстройств.

Цель исследования – проведение разведывательного анализа связи иммунологических показателей с клиническими и психометрическими характеристиками у пациентов с депрессией.

Материалы и методы

В данном кросс-секционном исследовании принимали участие пациенты с текущим депрессивным эпизодом ($n = 10$), а также лица без психических расстройств в качестве контрольной группы ($n = 10$). Каждый из участников проходил комплексное исследование по единой схеме вне зависимости от основного диагноза или его отсутствия. Данное исследование соответствует Хельсинкской декларации (1975) и ее пересмотренному варианту (2000). Включение пациентов и анализ данных проходили в 2021 г.

Критерии включения/невключения/исключения

Критериями включения были наличие согласия участников на участие в исследовании и подписание информированного согласия; европейское происхождение; возраст от 18 до 45 лет и индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 30. Лица с психическими расстройствами приглашались к участию в исследовании при наличии у них текущего депрессивного эпизода в рамках РДР или БАР. Для группы здорового контроля критерием включения было отсутствие психических расстройств. Критериями неключения были наличие сопутствующего психического расстройства, соответствующего критериям МКБ-10 в рубриках F00–09 и F20–29; наличие любой из следующих сопутствующих патологий: острые и хронические инфекции, аллергии, онкологические и системные заболевания; наличие терапии иммуномодулирующими препаратами, анальгетическими, противовоспалительными средствами и антибиотиками, применение гидралазина, кальция, железа, хелатирующих агентов или глюкокортикостероидов.

Критериями неключения также были эпизоды судорог в анамнезе, за исключением случаев единичных простых фебрильных судорог в возрасте от шести месяцев до пяти

лет; наличие органического заболевания головного мозга (тяжелая травма, острое нарушение кровообращения головного мозга или инфекционное заболевание центральной нервной системы с устойчивым неврологическим расстройством); наличие тяжелого соматического заболевания в стадии декомпенсации. Не рассматривались для включения в исследование лица с положительным установленным ВИЧ-статусом, вирусными гепатитами В и С, сифилисом, признаками острых респираторных вирусных инфекций за последнюю неделю и перенесенной новой коронавирусной инфекции за последний месяц, а также беременные и женщины в период лактации.

Критериями исключения из исследования являлись отказ участников от участия в процессе интервью, отсутствие желания или возможности принимать конструктивное участие; проявление участником агрессивного поведения или возможность представления угрозы жизни себе или окружающим.

При включении в исследование у всех участников исследования брали полуструктурированное диагностическое интервью MINI для верификации клинического диагноза или его отсутствия (M.I.N.I. Russian Version Translation 7.0.0 для DSM-5). На основании MINI согласно диагностическим критериям оценивали и фиксировали сопутствующие психические расстройства тревожного спектра (генерализованное тревожное расстройство (ГТР), паническое расстройство (ПР), обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), социальное тревожное расстройство (СТР)), расстройства пищевого поведения (нервная анорексия (НА), нервная булимия (НБ), приступообразное переедание), расстройства употребления психоактивных веществ, а также психотические симптомы. Использовали специально разработанную карту исследования, учитывающую особенности течения депрессии, такие как возраст манифеста, длительность заболевания, количество аффективных эпизодов, максимальная продолжительность депрессивных эпизодов, наследственная отягощенность, количество суицидальных попыток, наличие самоповреждений, сопутствующие психические расстройства. Каждому участнику была проведена оценка выраженности депрессивной симптоматики по шкале Монтомгери – Асберг для оценки депрессии (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale, MADRS), шкале оценки ангедонии Снайта – Гамильтона (Snaith – Hamilton Pleasure Scale, SHAPS), госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Количественную оценку сывороточных концентраций ИЛ-1 β (пг/мл), ИЛ-2 (пг/мл), ИЛ-6 (пг/мл), ФНО- α (пг/мл) и СРБ (мг/л) проводили с использованием коммерческих наборов реагентов компании ООО «Вектор-БЕСТ» (Новосибирск, Россия) на планшетном спектрофотометре Multiskan FC (версия ESW 1.01.16, серийный номер 357-707184) и компьютере с программным обеспечением SkanIt Software RE for Microplate Readers RE (версия 6.1.1.7). Каждое исследование проводили согласно инструкции производителя соответствующего коммерческого набора.

Статистический анализ и визуализацию данных проводили на языке программирования R (версия 4.0.2) в RStudio v1.4.1717. В качестве мер центральной тенденции использовали арифметическую среднюю и стандартное отклонение – M (σ), а также медиану и межквартильный размах – Md (IQR). Категориальные переменные описы-

вали процентными долями с приведением абсолютных чисел – % (n).

Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка и QQ-plots отдельно для групп пациентов с депрессией и здоровых контролей по возрасту и основным переменным контрольных точек. Следующие количественные переменные имели значения, отличные от нормального распределения: уровень ФНО ($W = 0.83628$, $p = 0.03981$), ИЛ-2 ($W = 0.36572$, $p = 1.004e-07$), ИЛ-1 β ($W = 0.4923$, $p = 2.954e-06$) в группе пациентов с депрессией, а также СРБ ($W = 0.83825$, $p = 0.04204$), ИЛ-2 ($W = 0.36572$, $p = 1.004e-07$), ИЛ-1b ($W = 0.54667$, $p = 1.288e-05$) и возраст ($W = 0.82318$, $p = 0.02768$) в группе здорового контроля. В связи с этим применяли непараметрические статистические критерии, релевантные для анализа малых групп (small sample statistics). Для анализа количественных переменных использовали критерий Манна – Уитни для попарных сравнений. Для анализа категориальных переменных использовали двусторонний точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводили с помощью критерия Спирмена. В качестве критического уровня значимости (p), при котором отвергалась нулевая гипотеза, было выбрано значение 0,05. Значение $0,05 < p < 0,09$ принимали в качестве тенденции к значимости.

Результаты

В исследование было включено 20 человек: 10 пациентов с депрессивным эпизодом и 10 участников без психических расстройств. Медианный возраст в группе пациентов с депрессией составил 29.5 (23.0–37.5) лет, в контрольной группе – 28.5 (24.0–32.0) лет. Медианный ИМТ в группе пациентов с депрессией составил 25.1 (20.6–26.7), в контрольной группе – 22.8 (20.5–26.1). Окружность талии превышала 80 см для женщин и 94 см для мужчин у 50% ($n = 5$) пациентов и у 30% ($n = 3$) участников из группы здорового контроля. Среди пациентов у 50% ($n = 5$) имелась история сопутствующего ГТР, у 20% ($n = 2$) – ОКР, у 50% ($n = 5$) – ПР, у 40% ($n = 4$) – СТР и у 20% ($n = 2$) – НА. У пациентов с депрессией медианный возраст манифеста расстройства составляет 20 (15.5–24) лет, медианная длительность текущего депрессивного эпизода – 3 (1.1–5) месяца, медианная длительность лечения текущего эпизода – 1.3 (0.6–3.1) месяца. Медианное количество перенесенных в течение жизни депрессивных эпизодов у пациентов данной группы – 3.5 (2–5.5), медианная длительность самого продолжительного из которых составила 6 (5–6.7) месяцев, у пациентов с текущим депрессивным эпизодом в рамках БАР медианное количество (гипо)маниакальных эпизодов составило 4 (3–5.5) эпизода в течение жизни. За время течения расстройства пациенты были госпитализированы для стационарного лечения 2 (1–4) раза, при этом медианная длительность самой продолжительной госпитализации составила 2 (1.5–4) месяца.

Сравнение пациентов с депрессией и контрольной группы по возрастным, метаболическим, психометрическим и иммунологическим характеристикам

Группа пациентов с депрессией и контрольная группа не различались по полу, возрасту и ИМТ ($p > 0.05$). В группе пациентов с депрессией медианные значения

общего балла по шкале MADRS составили 30.5 (27.3–33.0), уровень тревоги по подшкале HADS-A – 10.5 (9.0–13.5), уровень депрессии по подшкале HADS-D – 13.0 (8.0–14.0), уровень ангедонии по шкале SHAPS – 7.0 (4.0–8.0). Пациенты с депрессией по сравнению с контрольной группой имели значимо более высокий уровень депрессии по шкале MADRS (30.5 [27.3–33.0] в сравнении с 2.5 [0.5–4.0]; $p = 0.0001$), уровень тревоги по подшкале HADS-A (10.5 [9.0–13.5] в сравнении с 3.0 [2.3–4.0]; $p = 0.0002$), уровень депрессии по подшкале HADS-D (13.0 [8.0–14.0] в сравнении с 1.5 [0.0–3.0]; $p = 0.0002$), уровень ангедонии по шкале SHAPS (7.0 [4.0–8.0] в сравнении с 0.0 [0.0–0.0]; $p = 0.004$). Пациенты с депрессией имели более высокие уровни ИЛ-6 в сравнении с участниками без психических расстройств (2 [1.1–2.2] в сравнении с 0.8 [0.5–1.2]; $p = 0.02$). Уровни ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-1 β и СРБ не различались между данными группами ($p > 0.05$).

Связь уровня депрессии и тревоги с иммунологическими показателями по всей выборке (n=20)

ИЛ-6 имел значимые средние положительные корреляции с уровнем депрессии по MADRS ($\rho = 0.6157344$; $p = 0.00384$) и уровнем тревоги по HADS-A ($\rho = 0.5045433$; $p = 0.02329$). На уровне тенденции к значимости ИЛ-6 имел слабые средние положительные корреляции с уровнем депрессии по HADS-D ($\rho = 0.4142998$; $p = 0.06935$). По остальным иммунологическим показателям значимых корреляций с психометрическими шкалами выявлено не было ($p > 0.05$).

Обсуждение

В ходе данного разведывательного исследования была выявлена связь иммунологических показателей с клиническими и психометрическими характеристиками у пациентов с депрессией. На основе полученных результатов можно сделать два основных наблюдения. Пациенты с депрессией имели значимо более высокие уровни ИЛ-6 в сравнении с участниками без психических расстройств. Уровень депрессии по MADRS и уровень тревоги по HADS-A положительно коррелировали с уровнем ИЛ-6, что позволяет сделать вывод о наличии параллелизма в степени дисрегуляции иммунной системы и тяжести клинической картины депрессии.

В нашем исследовании уровни ИЛ-6 значимо различались в группе пациентов с текущим депрессивным эпизодом и участниками без психических расстройств, что сопоставимо с данными предыдущих исследований [18]. Метаанализы также подтверждают связь между периферическими маркерами воспаления и депрессией, хотя эта связь не является последовательной во всех исследованиях [19, 20]. Подобное влияние воспаления на депрессию может быть частично опосредовано метаболитами кинуренинового пути, модулирующими нейровоспаление и нейротрансмиссию глутамата [21]. Кроме того, повышение содержания провоспалительных цитокинов оказывает патогенное влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, глутаматергическую систему, проницаемость кишечной стенки, баланс Т-лимфоцитов, в том числе Т-регуляторов, и сдвиги индол-кинурениновой регуляции [22].

Важно отметить стратегическую важность оценки исходных уровней воспалительных маркеров, на основе

которых можно формировать группы пациентов с депрессией, потенциально более чувствительных к аугментации терапии противовоспалительными агентами. Определение уровней воспалительных маркеров, главным образом ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и СРБ, в сыворотке крови может способствовать выявлению группы пациентов, наиболее подверженных негативному влиянию воспаления, и, как следствие, выбору наилучшего варианта лечения [23]. Кроме того, дополнительные исследования специфических механизмов, лежащих в основе воспаления и депрессии, могут привести к выбору или разработке антидепрессантов с противовоспалительными свойствами [24]. Так, трициклический антидепрессант нортриптилин более эффективен по сравнению с эсциталопрамом у пациентов с уровнем СРБ > 3 мг/л [25]. Согласно метаанализу, противовоспалительная терапия способствует повышению эффективности лечения депрессии у пациентов с РДР по сравнению с плацебо как в качестве дополнения к антидепрессантам, так и при монотерапии [10, 26]. При лечении депрессии в рамках БАР противовоспалительные средства демонстрировали умеренный антидепрессивный эффект по сравнению с классической терапией [27]. Изучаются различные группы препаратов: нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы цитокинов, тетрациклиновые антибиотики, глюкокортикоиды, статины [10]. Обнаружено, что тетрациклиновый антибиотик второго поколения миноциклин помимо антибактериальных свойств обладает противовоспалительным, антиапоптотическим и нейропротекторным действием. Миноциклин может быть полезен при РДР и депрессии в рамках БАР [28]. Статины, независимо от гиполипидемических механизмов, обладают широким спектром противовоспалительных эффектов, клинические и эпидемиологические исследования демонстрируют превосходство комбинации СИОЗС и статинов над СИОЗС и плацебо у пациентов с депрессией [29].

Безусловно, изучение биологических маркеров целесообразно проводить в гомогенной группе пациентов, характеризующейся одним профилем симптомов [30]. Это обуславливает важность детальной оценки клинических проявлений депрессии, что может помочь в формировании унитарных нозологических единиц, которые могли бы использоваться на практике для более таргетного лечения и в науке – для выделения специфических и чувствительных биомаркеров [31]. Выявление специфичных и чувствительных биомаркеров, связанных с иммунологическим профилем, позволит более детально изучить феномен нарушения регуляции иммунной системы при депрессии и определить механизмы ее развития. Необходимы дальнейшие исследования, посвященные вопросам степени участия воспаления в возникновении и течении разных типов депрессий и, возможно, разной чувствительности отдельных типов депрессий к терапии теми или иными противовоспалительными средствами.

Ограничениями данного исследования являются его кросс-секционный характер, а также малый размер выборки. Сильными сторонами исследования являются проведение полуструктурированного диагностического интервью MINI для верификации клинического диагноза или его отсутствия, использование психометрических шкал, основанных на интервью врача.

Заключение

В рамках проведенного исследования были получены новые данные о связи иммунологических показателей с клиническими и психометрическими характеристиками при депрессии. Впервые в российской популяции были изучены иммунологические показатели у пациентов с текущим депрессивным эпизодом с учетом степени его тяжести и клинической структуры.

Исследование проведено при финансовой поддержке гранта Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02.2017).

Литература

- Eyre H. et al. Neuroplastic changes in depression: a role for the immune system // *Psychoneuroendocrinology*. – 2012. – V. 37. – № 9. – P. 1397–1416.
- Smith R.S. The macrophage theory of depression // *Med Hypotheses*. – 1991. – V. 35. – № 4. – P. 298–306.
- Beurel E. et al. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble // *Neuron*. – 2020. – V. 107. – № 2. – P. 234–256.
- Wohleb E.S. et al. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression // *Nat Rev Neurosci*. – 2016. – V. 17. – № 8. – P. 497–511.
- Cruz-Pereira J.S. et al. Depression's unholy trinity: dysregulated stress, immunity, and the microbiome // *Ann Rev Psychol*. – 2020. – V. 71. – P. 49–78.
- D'Mello C. et al. Probiotics improve inflammation-associated sickness behavior by altering communication between the peripheral immune system and the brain // *J Neurosci*. – 2015. – V. 35. – № 30. – P. 10821–10830.
- Goldsmith D.R. et al. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression // *Mol Psychiatry*. – 2016. – V. 21. – № 12. – P. 1696–1709.
- Mao R. et al. Different levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with unipolar and bipolar depression // *J Affect Dis*. – 2018. – V. 237. – P. 65–72.
- Rosenblat J.D. et al. Bipolar disorder and immune dysfunction: epidemiological findings, proposed pathophysiology and clinical implications // *Brain Sci*. – 2017. – V. 7. – № 11. – P. 144.
- Köhler-Forsberg O. et al. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2019. – V. 139. – № 5. – P. 404–419.
- Liu C. et al. Cytokines: from clinical significance to quantification // *Adv Sci*. – 2021. – V. 8. – № 15. – P. 2004433.
- MacGillivray D.M. et al. The role of environmental factors in modulating immune responses in early life // *Front Immunol*. – 2014. – V. 5. – P. 434.
- Benedetti F. et al. Neuroinflammation in bipolar depression // *Front Psychiatry*. – 2020. – V. 11. – P. 71.
- Lu Y.R. et al. High concentrations of serum interleukin-6 and interleukin-8 in patients with bipolar disorder // *Medicine*. – 2019. – V. 98. – № 7.
- Nobis A. et al. Peripheral markers of depression // *J Clin Med*. – 2020. – V. 9. – № 12. – P. 3793.
- Brydges C.R. et al. Metabolomic and inflammatory signatures of symptom dimensions in major depression // *Brain Behav Immun*. – 2022. – V. 102. – P. 42–52.
- Badini I. et al. Depression with atypical neurovegetative symptoms shares genetic predisposition with immunometabolic traits and alcohol consumption // *Psychol Med*. – 2022. – V. 52. – № 4. – P. 726–736.
- Wiener C.D. et al. Interleukin-6 and interleukin-10 in mood disorders: a population-based study // *Psychiatry Res*. – 2019. – V. 273. – P. 685–689.
- Howren M.B. et al. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis // *Psychosom Med*. – 2009. – V. 71. – № 2. – P. 171–186.
- Young J.J. et al. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder // *J Affect Dis*. – 2014. – V. 169. – P. 15–20.
- Brundin L. et al. The role of inflammation in suicidal behaviour // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2015. – V. 132. – № 3. – P. 192–203.
- Майорова М.А. и др. Взаимосвязь аутоиммунных процессов, эндокринных нарушений и депрессии // *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. – 2020. – № 1. – С. 8–19. [Mayorova M.A. et al. The relationship of autoimmune processes, endocrine disorders and depression // *Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev*. – 2020. – № 1. – P. 8–19. In Russian].
- Kopschina Feltes P. et al. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy // *J Psychopharmacol*. – 2017. – V. 31. – № 9. – P. 1149–1165.
- Kohler O. et al. Inflammation in depression and the potential for anti-inflammatory treatment // *Curr Neuropharmacol*. – 2016. – V. 14. – № 7. – P. 732–742.
- Uher R. et al. An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline // *Am J Psychiatry*. – 2014. – V. 171. – № 12. – P. 1278–1286.
- Bai S. et al. Efficacy and safety of anti-inflammatory agents for the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2020. – V. 91. – № 1. – P. 21–32.
- Rosenblat J.D. et al. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis // *Bipolar Dis*. – 2016. – V. 18. – № 2. – P. 89–101.
- Hede V. et al. Treating psychiatric symptoms and disorders with non-psychotropic medications // *Dialogues Clin Neurosci*. – 2019. – V. 21. – № 2. – P. 193–201.
- Köhler-Forsberg O. et al. Do statins have antidepressant effects? // *CNS Drugs*. – 2017. – V. 31. – № 5. – P. 335–343.
- Незнанов Н.Г. и др. Атипичная депрессия: от фенотипа к эндофенотипу // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2016. – Т. 26. – № 3. – С. 5–16. [Neznanov N.G. et al. Atypical depression: from phenotype to endophenotypes // *Social and clinical psychiatry*. – 2016. – V. 26. – № 3. – P. 5–16. In Russian].
- Dean C.E. The death of specificity in psychiatry: cheers or tears? // *Perspect Biol Med*. – 2012. – V. 55. – № 3. – P. 443–460.