

# Депрессия при шизофрении: патофизиологические механизмы и терапевтические подходы

Г.В. Рукавишников, Г.Э. Мазо

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава РФ,  
Санкт-Петербург, Россия

## РЕЗЮМЕ:

Депрессия – широко распространенный феномен в структуре шизофрении, который связан с более тяжелым течением заболевания, снижением качества жизни и суицидальным поведением. В то же время данные о коморбидности депрессии и шизофрении отличаются выраженной вариабельностью, что связано с рядом как диагностических, так и методологических трудностей в оценке их взаимосвязи. В представленном обзоре рассмотрены современные взгляды на патофизиологические механизмы и терапевтические подходы к депрессии при шизофрении. Одним из наиболее значимых механизмов взаимосвязи между депрессивной симптоматикой и расстройствами психотического спектра могут являться воспалительный процесс и комплексные гормональные/метаболические нарушения. На современном этапе, когда целесообразность назначения антидепрессантов не имеет убедительной доказательной базы, в подборе терапии депрессии при шизофрении ключевым является выбор антипсихотика с выраженной антидепрессивной активностью, но минимальным риском метаболических побочных эффектов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** депрессия, шизофрения, антипсихотики, зипрасидон, антидепрессанты

**КОНТАКТ:** galina-mazo@yandex.ru

## Введение

Депрессия – широко распространенный феномен в структуре шизофрении, встречающийся, по имеющимся данным, у более чем 50 % пациентов [1]. Развернутая картина депрессивного эпизода у пациентов с шизофренией, по данным исследований, отмечается в 25 % случаев, однако субсиндромальные, сложные для диагностики варианты представлены значительно чаще (до 83 % случаев) [1–3]. При этом депрессивная симптоматика может регистрироваться на всех этапах течения шизофрении (продромально, в структуре острых психотических эпизодов и в постпсихотических фазах) [1, 4]. Депрессия при шизофрении связана с повышением частоты психотических эпизодов, более тяжелым течением заболевания, употреблением психоактивных веществ (ПАВ), снижением качества жизни и суицидальным поведением [5–7]. По имеющимся данным, от 2 до 13 % пациентов с шизофренией совершают попытку суицида, и в большинстве случаев это сопряжено с наличием депрессивной симптоматики [8].

Данные о коморбидности депрессии и шизофрении отличаются выраженной вариабельностью, что связано с рядом как диагностических, так и методологических трудностей в оценке их взаимосвязи. В ряде работ депрессивная симптоматика рассматривается как облигатная для шизофрении и приравнивается к позитивной и негативной по степени значимости для постановки диагноза [9, 10]. В других работах симптомы депрессии у пациентов с шизофренией рассматриваются исключительно как вторичное проявление побочных эффектов терапии, последствий употребления ПАВ или реакции на заболевание [11]. Таким образом, несмотря на необходимость разработки оптимальных подходов

к диагностике, курации и терапии депрессии при шизофрении, в настоящее время не существует единого взгляда на разрешение данных вопросов. В то же время депрессивная симптоматика зачастую представлена как в ремиссии, так и в периоды обострения заболевания, что может значительно затруднять выбор терапевтического подхода и тактики ведения пациентов в указанные периоды [8].

В последних исследованиях по нейропсихиатрии выделяют «дименсиональные категории» аффективных нарушений, которые могут иметь общие механизмы развития как для депрессии в структуре шизофрении, так и для собственно депрессивных расстройств [12]. Растущее число данных о роли иммунной системы, цитокинов, оксидативного, нитрозативного путей в формировании обоих заболеваний дает возможность говорить об их общих нейробиологических механизмах коморбидности, что позволяет предположить существование общих «мишеней» терапевтического воздействия [13, 14].

## Патофизиологические механизмы взаимосвязи шизофрении и депрессии

По данным современных исследований, одним из наиболее значимых механизмов взаимосвязи между депрессивной симптоматикой и расстройствами психотического спектра может являться воспалительный процесс [15, 16]. И при депрессии, и при шизофрении у пациентов отмечается повышение показателей провоспалительных цитокинов [16]. Помимо этого было отмечено, что показатели воспалительного ответа повышены и у пациентов с метаболическим синдромом, развивающимся на фоне антипсихотической терапии [16], что дает

основания полагать определенное влияние побочных эффектов психофармакотерапии на риск развития депрессивных нарушений в процессе лечения.

В сравнительном исследовании показателей провоспалительных цитокинов у пациентов с депрессивным расстройством и пациентов с шизофренией было установлено, что у больных шизофренией уровни IL-18 превышали таковые при депрессии [17]. Результаты этого же исследования продемонстрировали, что показатели ряда других цитокинов (IL-6 и sIL-2R) и фактора некроза опухолей (TNF) выражено не отличались в обеих группах, но были значительно выше, чем в группе здоровых добровольцев. Таким образом, оба заболевания продемонстрировали наличие выраженного воспалительного ответа при отсутствии четкого воспалительного очага. Интересно, что средние показатели С-реактивного белка (СРБ) у пациентов обеих групп не превышали нормативных. Авторы исследования предполагают, что это может быть связано с дисфункцией противовоспалительных систем центральной нервной системы (ЦНС), которая, в свою очередь, ведет к нарушениям нейромедиаторной передачи, дисбалансу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН-оси) и вегетативной нервной системы. Также авторами отмечено, что более высокие показатели IL-6 и TNF у пациентов с шизофренией были сопряжены с худшим ответом на терапию.

G. Anderson и соавт. в своей работе предлагают две основные модели этиопатогенетических взаимосвязей депрессии и шизофрении [18]. Согласно первой модели предполагается, что высокая коморбидность данных заболеваний связана с общими для них нарушениями иммунно-воспалительной, аутоиммунной, оксидативно-нитрозативной и триптофановой систем. Данные исследований показали, что депрессия часто сопряжена с аутоиммунными заболеваниями (воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит, диабет и др.) [19]. При этом активация оксидативного и нитрозативного стрессовых путей способна приводить к изменению химической структуры эндогенных молекул и продукции высокоиммуногенных неопептидов [20]. В подобных случаях возможно формирование аутоиммунных реакций на серотонин и липопротеины клеточных мембран с развитием нейродегенеративных изменений в ЦНС [21]. Подобные повреждения нервной системы в настоящее время рассматривают как один из возможных механизмов в патогенезе депрессии и шизофрении [18]. Имеются данные о том, что наличие аутоиммунных заболеваний существенно повышает риск развития шизофрении [22]. При этом у пациентов с шизофренией были обнаружены аутоантитела к ряду нейрональных структур. Наличие антител к мускариновому-M1-ацетилхолиновому рецептору у таких больных вело к повышению показателей простагландинов, металлопротеиназ и уровня оксида азота (NO) [23]. При этом и при шизофрении, и при депрессии отношение кинуренин/триптофан увеличивается, что указывает на повышенную активацию триптофанового катаболического пути (TRYCAT) при

обоих заболеваниях [18]. Основные энзимы TRYCAT активируются IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-18 и кортизолом и снижают концентрацию триптофана, что ведет к нарушениям показателей серотонина, ацетилсеротонина и мелатонина [18]. Таким образом, индукция TRYCAT провоспалительными цитокинами и кортизолом объединяет воспалительный процесс и стрессовый ответ с нарушениями серотониновой регуляции.

Согласно второй модели Anderson и соавт. рассматривают шизофрению как отличное от депрессии состояние, которое возникает в результате нарушений развития нервной и воспалительной систем еще в эмбриональном периоде [18]. При этом исходные нарушения иммунной, нитрозативной-оксидативной систем и функционирования TRYCAT делают пациентов с шизофренией уязвимыми к развитию депрессии под действием вторичных факторов (стрессоры, активаторы иммунной системы и пр.). Авторы [18] отмечают, что более детальное понимание механизмов различных подтипов депрессии и шизофрении может в будущем помочь пониманию их взаимосвязи.

Помимо активизации исследований в области дофаминовой и серотониновой трансмиссий растет также количество данных о роли глутамата как связующего звена между шизофренией и депрессией. Так, антагонисты глутаматных рецепторов кетамин и фенциклидин способны провоцировать шизофреноподобные психозы у здоровых индивидов [24]. Участие нарушений метаболизма глутамата в формировании шизофрении также было подкреплено данными генетических и нейровизуализационных исследований [25]. Шизофреноподобное поведение было отмечено при гипофункции глутаматных рецепторов и на животных моделях [26]. В то же время кетамин обладает выраженным антидепрессивным эффектом, что указывает на наличие связи нарушений функции глутаматных путей и с депрессивной симптоматикой [27].

Еще одним важным моментом в оценке этиопатогенетической взаимосвязи шизофрении и депрессии становится установление роли гормональных факторов. Так у db/db мышей с дефицитом лептина, которые используются для моделирования диабета, ожирения и дислипидемии, в цереброспинальной жидкости были обнаружены изменения пептидного профиля (пептида Y, воспалительных белков и молекул регуляции гомеостаза Ca), схожие с таковыми при шизофрении и депрессии [28]. Система нейропептида Y является одним из значимых элементов развития депрессии и принимает участие в регуляции ответа на стресс, пищевом поведении и аффективных реакциях [29]. В то же время рецептор Y2 тесно связан с дофаминовой передачей, а post-mortem исследования коры головного мозга у больных шизофренией выявляли снижение показателей нейропептида Y [30]. Интраперитонеальное введение мышам пептида YY вело к формированию социальной изоляции и нарушениям пространственного обучения, которые корректировались приемом галоперидола [29].

На основании вышеприведенных данных можно предположить, что все рассмотренные системы взаимодействуют между собой, формируя единые элементы этиопатогенетического базиса шизофрении и депрессии. С учетом комплексного этиопатогенеза обоих заболеваний вероятно, что все указанные системы в той или иной степени влияют на их развитие. Это, в свою очередь, определяет комплексность и трудность терапевтического подхода в случаях коморбидности.

## Особенности терапевтического подхода

В качестве препаратов первого выбора при лечении шизофрении рассматриваются атипичные антипсихотики [31–33]. Изначально использование антипсихотических препаратов было направлено преимущественно на купирование проявлений психотической симптоматики, однако с появлением антипсихотиков второй генерации и расширением терапевтического потенциала препаратов в последнее время все больше внимания уделяется их влиянию на депрессивную симптоматику. Так, имеются сведения об эффективности применения азенапина в терапии депрессивной симптоматики у больных шизофренией [34].

Исследования влияния антипсихотических препаратов на депрессивную симптоматику в первый острый психотический приступ шизофрении у 498 пациентов в Европе и Израиле показали, что антипсихотики второго поколения (оланзапин, рисперидон, кветиапин, зипрасидон) имели более выраженный антидепрессивный эффект в сравнении с препаратами первого поколения (галоперидол) [31]. При этом авторам не удалось выявить значимых различий по антидепрессивной эффективности среди отдельных атипичных антипсихотиков.

Сравнительное исследование антидепрессивного эффекта клозапина при шизофрении на выборке из 89 пациентов показало, что таковой был выше, чем у кветиапина, но сравним с показателями для оланзапина и рисперидона [35]. Интересно, что авторы связывают большую антидепрессивную эффективность клозапина в сравнении с кветиапином именно с лучшим влиянием на депрессивную симптоматику (сниженное настроение, чувство вины, безысходности), а не более интенсивным антипсихотическим эффектом.

Одной из важных проблем использования антипсихотиков в лечении коморбидных депрессии и шизофрении является спектр побочных эффектов фармакотерапии. И депрессия, и шизофрения существенно повышают риск развития метаболического синдрома, который становится еще выше при применении ряда антипсихотических препаратов [36]. Антипсихотические препараты являются одной из основных причин медикаментозного повышения показателей пролактина [37]. Высокие показатели пролактина сопряжены с целым рядом выраженных побочных эффектов (гипогонадизмом, нарушения-

ми либидо, остеопорозом), что может значительно сказываться на качестве жизни пациентов и усугублять проявления депрессивной симптоматики [37]. Ряд авторов также высказывает предположение о прямой взаимосвязи депрессивной симптоматики и показателей пролактина и параллелизме уровня гиперпролактинемии и тяжести депрессии, в частности, повышении риска суицида [38, 39]. Стимуляция серотониновых рецепторов также способна повышать секрецию пролактина [37]. В наибольшей степени данный эффект выражен у сертралина, и хотя данные о воздействии других селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) на показатели пролактина достаточно вариабельны, использование комбинации антипсихотических препаратов и антидепрессантов связано с повышением риска развития гиперпролактинемии [37]. В связи с этим одной из ключевых задач в подборе терапии становится выбор антипсихотика с выраженной антидепрессивной активностью, но минимальным риском метаболических побочных эффектов. К подобным препаратам относится, например, зипрасидон.

Зипрасидон – атипичный антипсихотик с высокой аффинностью к D2-, D3-дофаминовым рецепторам, 5HT1A-, 5HT1D-, 5HT2A-, 5HT2C-серотониновым рецепторам и средней аффинностью к H1-гистаминовым рецепторам и адренергическим-альфа рецепторам. Зипрасидон также умеренно ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина. Агонизм препарата к 5HT1A-рецепторам, антагонизм к 5HT1D и 5HT2C и ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина в совокупности рассматриваются как основные механизмы влияния зипрасидона на негативную и депрессивную симптоматику [40]. При этом предполагается, что более высокий аффинитет зипрасидона к 5HT2A-рецепторам в сравнении с D2-рецепторами ведет к снижению риска развития ЭПС и связанной с ней вторичной депрессивной симптоматики [41]. Использование зипрасидона было сопряжено с низкой частотой повышения пролактина, а в некоторых исследованиях даже отмечалось снижение уровня пролактина при терапии от 6 недель до 1 года [42].

В открытом проспективном исследовании пациенты с шизофренией с сохраняющейся депрессивной симптоматикой переводились на прием зипрасидона в течение 8 недель [43]. Депрессия оценивалась по шкале MADRS – в исследование включались пациенты в возрасте от 18 до 60 лет с показателями по шкале 14–32 балла (средний балл составил  $20,26 \pm 4,77$ ) и отсутствием суицидальных тенденций. В течение 2–7 дней пациентам постепенно отменялся предыдущий антипсихотик и назначался зипрасидон в начальной дозе 40 мг/сут. В дальнейшем в зависимости от состояния пациента в течение 8 недель доза титровалась до 80–160 мг/сут. За период исследования было выявлено значимое снижение средних показателей депрессии по MADRS (от  $20,26 \pm 4,77$  балла до  $12,21 \pm 7,94$  балла,  $p < 0,01$ ), а также по шкалам CDSS, PANSS и CGI. 12-недельное открытое исследование по замене арипипразола зипрасидоном

на небольшой выборке пациентов показало не только значительную редукцию негативных и депрессивных симптомов по PANSS, шкале Калгари (CDSS) и опроснику Бека (BDI), но и положительные изменения ряда метаболических показателей (снижение веса, уменьшение окружности талии и бедер, глюкозы крови и уровня АЛТ) [44].

Интересно, что в то время как исследования по аугментации зипрасидоном СИОЗС при лечении тревожной депрессии показали положительные результаты в сравнении с плацебо [45], монотерапия препаратом у пациентов с тревожной депрессией не оказалась достаточной эффективной [46]. Авторы связывают это с ингибированием зипрасидоном обратного захвата дофамина и активацией его выделения в префронтальной коре. По их мнению, подобная нейромедиаторная активность препарата может способствовать редукции депрессивной симптоматики только при наличии выраженного психомоторного компонента (заторможенности), который чаще представлен именно при сочетании депрессии и шизофрении [47].

Наиболее дискуссионный вопрос в терапии пациентов с депрессией при шизофрении – целесообразно ли использование антидепрессантов на фоне приема антипсихотиков. В то время как Американская психиатрическая ассоциация (APA) одобряет использование антидепрессантов у пациентов с шизофренией, Британские клинические рекомендации и Общество исследования исходов терапии у пациентов с шизофренией не поддерживают подобную тактику ввиду ее недостаточной доказательности [48]. В проведенном систематическом обзоре, выполненном The Cochrane Collaboration, указано, что хотя комбинация антипсихотиков и антидепрессантов может быть эффективной в лечении депрессивных и негативных проявлений шизофрении, в настоящий момент необходимы новые исследования данного вопроса, также как малое количество уже проведенных не позволяет достоверно ни подтвердить, ни опровергнуть это предположение [49].

Антидепрессанты при этом остаются одной из наиболее широко используемых групп препаратов у пациентов с шизофренией. Именно такую терапевтическую тактику достаточно часто выбирают практические врачи. Антидепрессанты применяются в терапии у 11–40 % пациентов с шизофренией [50–52].

Мета-анализ 82 исследований Helfer и соавт. по оценке эффективности аугментации антипсихотической терапии при шизофрении антидепрессантами показал, что подобный подход был эффективен в отношении депрессивной и негативной симптоматики, но выраженность эффекта была невелика [48]. Наибольшая эффективность отмечалась в исследованиях, в которые изначально входили пациенты с выраженной депрессивной и негативной симптоматикой. При этом аугментация терапии антидепрессантами не была сопряжена с существенным повышением риска побочных эффектов и усиления психотических симптомов. Авторы отмечают, что многие исследования были выполнены на неболь-

ших выборках и использовали широкий спектр антидепрессантов, что существенно затрудняет оценку эффективности для какой-либо конкретной группы препаратов (значимый эффект был отмечен только у СИОЗС). Также отмечено, что ни в одном исследовании не проводилось четкой дифференциации первичной, вторичной негативной и депрессивной симптоматики.

Мета-анализ Gregory и соавт. более сосредоточен на использовании антидепрессантов именно для терапии депрессии при шизофрении [53]. Его результаты показали, что снижение выраженности депрессивной симптоматики на 50 % и клиническая оценка «отсутствие депрессии» чаще сопряжены с аугментацией антипсихотической терапии антидепрессантами. Однако авторы также отмечают, что полученные результаты не сильно отличались от показателей плацебо и психотерапевтических методик, а выборки в исследованиях были очень гетерогенны, что сильно затрудняло интерпретацию данных.

В научной литературе до сих пор активно обсуждается ряд вопросов, основной из которых – повышают ли антидепрессанты риск рецидива психотических симптомов у пациентов с шизофренией [54]. Необходимо признать, что информация об эффективности и рисках применения антидепрессантов в хронической стадии заболевания весьма ограничена. Несмотря на отсутствие подробных данных об эффективности использования антидепрессантов у пациентов с шизофренией, систематический анализ и мета-обзор показали, что в большинстве случаев их применение было безопасным и не сопряжено с повышением риска рецидива психотической симптоматики и развитием побочных эффектов [48, 50]. Более того, при использовании антидепрессантов в периоды обострения психотической симптоматика редуцировалась даже несколько быстрее, что могло быть сопряжено с положительным влиянием препаратов на аффективную сферу. Интересно, что авторам не удалось найти практически ни одного исследования, в котором оценивались бы показатели качества жизни пациентов с шизофренией в динамике терапии антидепрессантами.

Таким образом, существующие опасения комбинированного использования СИОЗС и атипичных антипсихотиков из-за фармакокинетических взаимодействий и риска усиления побочных эффектов, по всей вероятности, несколько преувеличены. Во-первых, СИОЗС различаются по способности ингибировать систему цитохрома P450 [55, 56]. Во-вторых, фармакокинетические исследования показывают, что все СИОЗС в терапевтических дозировках не вызывают клинически значимых изменений концентрации антипсихотиков в плазме крови, и их сочетанное применение допустимо [57]. Кроме того, с позиции доказательной медицины аугментация атипичными антипсихотиками антидепрессивной терапии является одним из методов выбора при лечении психотических и терапевтически резистентных депрессий. Ни в одном из исследований комбинированного применения антидепрессантов и антипсихотиков не описывается большая частота обострения психоти-

ческой симптоматики. Более того, имеются данные об эффективном применении антидепрессантов группы СИОЗС при лечении острого приступа шизофрении. В небольшом плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности сочетанного применения флувоксамина и оланзапина при лечении острого приступа шизофрении было обнаружено, что в группе пациентов, получавших оланзапин и флувоксамин, отмечалась более выраженная редукция общего балла BPRS, чем в группе больных, получавших оланзапин и плацебо; различий в побочных эффектах между группами зарегистрировано не было [58].

Малое количество репрезентативных с точки зрения доказательной медицины клинических исследований использования антидепрессантов у пациентов с шизофренией является причиной спорных взглядов о целесообразности их применения. Именно поэтому в современных алгоритмах не рассматривается комбинация антидепрессантов с антипсихотиками в качестве терапии первого выбора у пациентов с депрессией в структуре шизофрении. Это ведет к активному поиску альтернативных терапевтических подходов. Так, циклическая транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS) по своим тимоаналептическим свойствам была сопоставима с традиционными методами психофармакотерапии депрессий при шизофрении, а также приводила к редукции негативных симптомов и улучшала когнитивные функции [59]. Другим заслуживающим внимания терапевтическим подходом является использование противовоспалительных препаратов [60]. Подобная тактика имеет патогенетическую направленность и нацелена на подавление индукции провоспалительными цитокинами упомянутого

выше пути TRYCAT. Были получены предварительные данные об эффективности аугментации антипсихотической фармакотерапии ингибиторами циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) на начальных этапах развития шизофрении, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и антител к цитокинам. Однако эти исследования были проведены на достаточно разнородных группах пациентов, не всегда включавших коморбидную депрессию [61].

## Заключение

Таким образом, несмотря на растущее количество исследований эффективности терапии депрессивной симптоматики при шизофрении, многие вопросы остаются дискуссионными и требуют дополнительного изучения. Сегодня не вызывает сомнений, что депрессивные состояния, формирующиеся у пациентов с шизофренией, весьма гетерогенны, и в их развитии, задействованы разнообразные патофизиологические механизмы. Нельзя исключить существенную роль в их развитии и побочных эффектов антипсихотических препаратов. Увеличение числа рандомизированных контролируемых исследований с использованием адекватных методов оценки депрессивной симптоматики в динамике терапии поможет лучше оценить эффективность и безопасность тех или иных терапевтических подходов. В свою очередь, новые исследования этиопатогенетических взаимосвязей депрессии и шизофрении могут способствовать выделению новых «мишеней» терапевтического воздействия.

*Статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Пфайзер»*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Castle D.J., Slott Jensen J.-K. Management of Depressive Symptoms in Schizophrenia // Clin Schizophr Relat Psychoses. – 2015. – Vol. 9, No. 1. – P. 13–20. – DOI: 10.3371/csrp.caje.103114
2. Психиатрия. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова, В.Я. Семке, А.С. Тиганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
3. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1073 с.
4. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Клиника и терапия депрессий при шизофрении // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 172–196.
5. Samsom J.N., Wong A.H.C. Schizophrenia and Depression Co-Morbidity: What We have Learned from Animal Models // Front Psychiatry. – 2015. – Vol. 6. – DOI: 10.3389/fpsy.2015.00013.
6. Мазо Г.Э. Влияние депрессии на течение шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – № 3. – С. 22–24.
7. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Депрессии при шизофрении: оценка когнитивных функций в динамике при лечении транскраниальной магнитной стимуляцией // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 5–11.
8. Gozdziak-Zelazny A., Borecki L., Pokorski M. Depressive symptoms in schizophrenic patients // Eur J Med Res. – 2011. – Vol. 16, No. 12. – P. 549. – DOI: 10.1186/2047-783x-16-12-549
9. Мазо Г.Э. Депрессия как осяевой симптом шизофрении // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2005. – Т. 36, № 2. – С. 23–26.

## REFERENCES

1. Castle D.J., Slott Jensen J.-K. Management of Depressive Symptoms in Schizophrenia // Clin Schizophr Relat Psychoses. – 2015. – Vol. 9, No. 1. – P. 13–20. – DOI: 10.3371/csrp.caje.103114
2. Psihiatriya. Nacionalnoe rukovodstvo. Kratkoe izdanie / pod red. T.B. Dmitriyevoy, V.N. Krasnova, N.G. Neznanova, V.Ya. Semke, A.S. Tiganova. – M.: GEOTAR-Media, 2012.
3. Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naya medicina – klinicheskoy praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Social'no-politicheskaya mysl', 2012. – 1073 s.
4. Maslennikov N.V., Cukarzi E.E., Mosolov S.N. Klinika i terapiya depressij pri shizofrenii // Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naya medicina – klinicheskoy praktike. – M.: Social'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 172–196.
5. Samsom J.N., Wong A.H.C. Schizophrenia and Depression Co-Morbidity: What We have Learned from Animal Models // Front Psychiatry. – 2015. – Vol. 6. – DOI: 10.3389/fpsy.2015.00013.
6. Mazo G.E. Vliyaniye depressii na techeniye shizofrenii // Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. – 2006. – № 3. – S. 22–24.
7. Maslennikov N.V., Cukarzi E.E., Mosolov S.N. Depressii pri shizofrenii: ocenka kognitivnykh funktsij v dinamike pri lechenii transkraniyal'noy magnitnoy stimulyaciyey // Social'naya i klinicheskaya psihiatriya. – 2013. – T. 23, № 1. – S. 5–11.
8. Gozdziak-Zelazny A., Borecki L., Pokorski M. Depressive symptoms in schizophrenic patients // Eur J Med Res. – 2011. – Vol. 16, No. 12. – P. 549. – DOI: 10.1186/2047-783x-16-12-549
9. Mazo G.E. Depressiya kak osevoj simptom shizofrenii // Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii. – 2005. – T. 36, № 2. – S. 23–26.

10. Van der Heiden W., Könnecke R., Maurer K., Ropeter D., Häfner H. Depression in the long-term course of schizophrenia // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2005. – Vol. 255, No. 3. – P. 174–184. – DOI: 10.1007/s00406-005-0585-7.
11. Siris S.G. Depression in Schizophrenia: Perspective in the Era of "Atypical" Antipsychotic Agents // *Am J Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157, No. 9. – P. 1379–1389. – DOI: 10.1176/appi.ajp.157.9.1379.
12. Anticevic A., Schleiter C., Cho Y.T. Emotional and cognitive dysregulation in schizophrenia and depression: Understanding common and distinct behavioral and neural mechanisms // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2015. – DOI: 10.1016/j.siny.2015.10.004
13. Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы // *Современная терапия психических расстройств.* – 2013. – № 4. – С. 2–8.
14. Мазо Г.Э., Дубинина Е.Е., Крижановский А.С. Нейровоспаление и депрессия: роль окислительного стресса, гормональных и клеточных факторов // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2014. – Т. 114, № 1. – С. 80–84.
15. Бутوما Б.Г., Мазо Г.Э., Дубинина Е.Е. и др. Роль иммунного воспаления в механизмах формирования депрессии при шизофрении // *Психическое здоровье.* – 2016. – № 10. – С. 36–49.
16. Gohar S.M., Dieset I., Steen N.E., Mørch R.H., Iversen T.S., Steen V.M., Andreassen O.A., Melle I. Association between serum lipid levels, osteoprotegerin and depressive symptomatology in psychotic disorders // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2018. – DOI: 10.1007/s00406-018-0897-z.
17. Al-Hakeim H.K., Al-Rammahi D.A., Al-Dujaili A.H. IL-6, IL-18, sIL-2R, and TNF $\alpha$  proinflammatory markers in depression and schizophrenia patients who are free of overt inflammation // *J Affect Disord.* – 2015. – Vol. 182. – P. 106–114. – DOI: 10.1016/j.jad.2015.04.044.
18. Anderson G., Maes M., Berk M. Schizophrenia is primed for an increased expression of depression through activation of immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress, and tryptophan catabolite pathways // *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* – 2013. – Vol. 42. – P. 101–114. – DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.07.016.
19. Maes M., Kubera M., Obuchowiczwa E., Goehler L., Brzeszcz J. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways // *Neuro Endocrinol Lett.* – 2011. – Vol. 32, No. 1. – P. 7–24. – DOI: NEL320111R02 [pii].
20. Ohmori H., Kanayama N. Immunogenicity of an inflammation-associated product, tyrosine nitrated self-proteins // *Autoimmun Rev.* – 2005. – Vol. 4, No. 4. – P. 224–229. – DOI: 10.1016/j.autrev.2004.11.011.
21. Maes M., Mihaylova I., Kubera M., Leunis J.-C., Geffard M. IgM-mediated autoimmune responses directed against multiple neopeptides in depression: New pathways that underpin the inflammatory and neuroprogressive pathophysiology // *J Affect Disord.* – 2011. – Vol. 135, No. 1–3. – P. 414–418. – DOI: 10.1016/j.jad.2011.08.023.
22. Benros M.E., Nielsen P.R., Nordentoft M., Eaton W.W., Dalton S.O., Mortensen P.B. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study // *Am J Psychiatry.* – 2011. – Vol. 168, No 12. – P. 1303–1310. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11030516.
23. Ganzinelli S., Borda E., Sterin-Borda L. Autoantibodies from schizophrenia patients induce cerebral cox-1/iNOS mRNA expression with NO/PGE2/MMP-3 production // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2009. – Vol. 13, No. 03. – P. 293. – DOI: 10.1017/s1461145709990770.
24. Javitt D.C. Glutamatergic theories of schizophrenia // *Isr J Psychiatry Relat Sci.* – 2010. – Vol. 47, No. 1. – P. 4–16.
25. Merritt K., McGuire P., Egerton A. Relationship between Glutamate Dysfunction and Symptoms and Cognitive Function in Psychosis // *Front Psychiatry.* – 2013. – Vol. 4. – DOI: 10.3389/fpsy.2013.00151.
26. Umemori J., Takao K., Koshimizu H., Hattori S., Furuse T., Wakana S., Miyakawa T. ENU-mutagenesis mice with a non-synonymous mutation in Grin1 exhibit abnormal anxiety-like behaviors, impaired fear memory, and decreased acoustic startle response // *BMC Res Notes.* – 2013. – Vol. 6, No. 1. – P. 203. – DOI: 10.1186/1756-0500-6-203.
27. Duman R.S., Li N., Liu R.-J., Duric V., Aghajanian G. Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine // *Neuropharmacology.* – 2012. – Vol. 62, No. 1. – P. 35–41. – DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.08.044.
28. Li X.-L., Aou S., Oomura Y., Hori N., Fukunaga K., Hori T. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents // *Neuroscience.* – 2002. – Vol. 113, No. 3. – P. 607–615. – DOI: 10.1016/s0306-4522(02)00162-8.
29. Stadlbauer U., Langhans W., Meyer U. Administration of the Y2 receptor agonist PYY3–36 in mice induces multiple behavioral changes relevant to schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* – 2013. – Vol. 38, No. 12. – P. 2446–2455. – DOI: 10.1038/npp.2013.146.
30. Kuromitsu J., Yokoi A., Kawai T., Nagasu T., Aizawa T., Haga S., Ikeda K. Reduced neuropeptide Y mRNA levels in the frontal cortex of people with schizophrenia and bipolar disorder // *Gene Expr Patterns.* – 2001. – Vol. 1, No. 1. – P. 17–21. – DOI: 10.1016/s1567-133x(01)00003-5.
10. Van der Heiden W., Könnecke R., Maurer K., Ropeter D., Häfner H. Depression in the long-term course of schizophrenia // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2005. – Vol. 255, No. 3. – P. 174–184. – DOI: 10.1007/s00406-005-0585-7.
11. Siris S.G. Depression in Schizophrenia: Perspective in the Era of "Atypical" Antipsychotic Agents // *Am J Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157, No. 9. – P. 1379–1389. – DOI: 10.1176/appi.ajp.157.9.1379.
12. Anticevic A., Schleiter C., Cho Y.T. Emotional and cognitive dysregulation in schizophrenia and depression: Understanding common and distinct behavioral and neural mechanisms // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2015. – DOI: 10.1016/j.siny.2015.10.004.
13. Kostyukova A.B., Mosolov S.N. Neirovospalitel'naya gipoteza shizofrenii i nekotorye novye terapevticheskie podhody // *Sovremennaya terapiya psicheskikh rasstrojstv.* – 2013. – № 4. – С. 2–8.
14. Mazo G.E., Dubinina E.E., Krizhanovskij A.S. Neirovospaleniye i depressiya: rol' oksiditel'nogo stressa, gormonal'nyh i kletochnyh faktorov // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2014. – Т. 114, № 1. – С. 80–84.
15. Butoma B.G., Mazo G.E., Dubinina E.E. i dr. Rol' immunnogo vospaleniya v mekhanizmah formirovaniya depressii pri shizofrenii // *Psichicheskoe zdorovie.* – 2016. – № 10. – С. 36–49.
16. Gohar S.M., Dieset I., Steen N.E., Mørch R.H., Iversen T.S., Steen V.M., Andreassen O.A., Melle I. Association between serum lipid levels, osteoprotegerin and depressive symptomatology in psychotic disorders // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2018. – DOI: 10.1007/s00406-018-0897-z.
17. Al-Hakeim H.K., Al-Rammahi D.A., Al-Dujaili A.H. IL-6, IL-18, sIL-2R, and TNF $\alpha$  proinflammatory markers in depression and schizophrenia patients who are free of overt inflammation // *J Affect Disord.* – 2015. – Vol. 182. – P. 106–114. – DOI: 10.1016/j.jad.2015.04.044.
18. Anderson G., Maes M., Berk M. Schizophrenia is primed for an increased expression of depression through activation of immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress, and tryptophan catabolite pathways // *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* – 2013. – Vol. 42. – P. 101–114. – DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.07.016.
19. Maes M., Kubera M., Obuchowiczwa E., Goehler L., Brzeszcz J. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways // *Neuro Endocrinol Lett.* – 2011. – Vol. 32, No. 1. – P. 7–24. – DOI: NEL320111R02 [pii].
20. Ohmori H., Kanayama N. Immunogenicity of an inflammation-associated product, tyrosine nitrated self-proteins // *Autoimmun Rev.* – 2005. – Vol. 4, No. 4. – P. 224–229. – DOI: 10.1016/j.autrev.2004.11.011.
21. Maes M., Mihaylova I., Kubera M., Leunis J.-C., Geffard M. IgM-mediated autoimmune responses directed against multiple neopeptides in depression: New pathways that underpin the inflammatory and neuroprogressive pathophysiology // *J Affect Disord.* – 2011. – Vol. 35, No. 1–3. – P. 414–418. – DOI: 10.1016/j.jad.2011.08.023.
22. Benros M.E., Nielsen P.R., Nordentoft M., Eaton W.W., Dalton S.O., Mortensen P.B. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study // *Am J Psychiatry.* – 2011. – Vol. 168, No 12. – P. 1303–1310. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11030516.
23. Ganzinelli S., Borda E., Sterin-Borda L. Autoantibodies from schizophrenia patients induce cerebral cox-1/iNOS mRNA expression with NO/PGE2/MMP-3 production // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2009. – Vol. 13, No. 03. – P. 293. – DOI: 10.1017/s1461145709990770.
24. Javitt D.C. Glutamatergic theories of schizophrenia // *Isr J Psychiatry Relat Sci.* – 2010. – Vol. 47, No. 1. – P. 4–16.
25. Merritt K., McGuire P., Egerton A. Relationship between Glutamate Dysfunction and Symptoms and Cognitive Function in Psychosis // *Front Psychiatry.* – 2013. – Vol. 4. – DOI: 10.3389/fpsy.2013.00151.
26. Umemori J., Takao K., Koshimizu H., Hattori S., Furuse T., Wakana S., Miyakawa T. ENU-mutagenesis mice with a non-synonymous mutation in Grin1 exhibit abnormal anxiety-like behaviors, impaired fear memory, and decreased acoustic startle response // *BMC Res Notes.* – 2013. – Vol. 6, No. 1. – P. 203. – DOI: 10.1186/1756-0500-6-203.
27. Duman R.S., Li N., Liu R.-J., Duric V., Aghajanian G. Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine // *Neuropharmacology.* – 2012. – Vol. 62, No. 1. – P. 35–41. – DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.08.044.
28. Li X.-L., Aou S., Oomura Y., Hori N., Fukunaga K., Hori T. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents // *Neuroscience.* – 2002. – Vol. 113, No. 3. – P. 607–615. – DOI: 10.1016/s0306-4522(02)00162-8.
29. Stadlbauer U., Langhans W., Meyer U. Administration of the Y2 receptor agonist PYY3–36 in mice induces multiple behavioral changes relevant to schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* – 2013. – Vol. 38, No. 12. – P. 2446–2455. – DOI: 10.1038/npp.2013.146.
30. Kuromitsu J., Yokoi A., Kawai T., Nagasu T., Aizawa T., Haga S., Ikeda K. Reduced neuropeptide Y mRNA levels in the frontal cortex of people with schizophrenia and bipolar disorder // *Gene Expr Patterns.* – 2001. – Vol. 1, No. 1. – P. 17–21. – DOI: 10.1016/s1567-133x(01)00003-5.

31. Rybakowski J.K., Vansteelandt K., Szafranski T., Thys E., Jarema M., Wolfgang Fleischhacker W., Kahn R.S., Peuskens J. Treatment of depression in first episode of schizophrenia: Results from EUFEST // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2012. – Vol. 22, No. 12. – P. 875–882. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.04.001.
32. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психофармакотерапия шизофрении // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Ю. А. Александровского, Н. Г. Незнанова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 976 с.
33. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // *Русский медицинский журнал.* – 2004. – Т. 12, № 10. – С. 646–652.
34. Мосолов С.Н., Кортеше Л., Брессан Р.А. и соавт. Лечение шизофрении: клинический опыт применения азеналина // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2013. – № 2. – С. 61–66.
35. Nakajima S., Takeuchi H., Fervaha G., Plitman E., Chung J.K., Caravaggio F., Iwata Y., Mihashi Y., Gerretsen P., Remington G., Mulsant B., Graff-Guerrero A. Comparative efficacy between clozapine and other atypical antipsychotics on depressive symptoms in patients with schizophrenia: Analysis of the CATIE phase 2E data // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 161, No. 2–3. – P. 429–433. – DOI: 10.1016/j.schres.2014.12.024.
36. Kucerova J., Babinska Z., Horska K., Kotolova H. The common pathophysiology underlying the metabolic syndrome, schizophrenia and depression. A review // *Biomed Pap.* – 2015. – Vol. 159, No. 2. – P. 208–214. – DOI: 10.5507/bp.2014.060.
37. Ajmal A., Joffe H., Nachtigall L.B. Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review // *Psychosomatics.* – 2014. – Vol. 55, No. 1. – P. 29–36. – DOI: 10.1016/j.psych.2013.08.008.
38. Tandon R., Halbreich U. The second-generation 'atypical' antipsychotics: similar improved efficacy but different neuroendocrine side effects // *Psychoneuroendocrinology.* – 2003. – Vol. 28. – P. 1–7. – DOI: 10.1016/s0306-4530(02)00109-9.
39. Бубнова Ю.С., Дорофейков В.В., Мазо Г.Э. и др. К вопросу о механизмах развития депрессии при шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 21–26.
40. Zhao T., Park T.-W., Yang J.-C., Huang G.-B., Kim M.-G., Lee K.-H., Chung Y.-C. Efficacy and safety of ziprasidone in the treatment of first-episode psychosis // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 27, No. 4. – P. 184–190. – DOI: 10.1097/jic.0b013e3283528d22.
41. Lako I.M., Bruggeman R., Knegtering H., Wiersma D., Schoevers R.A., Slooff C.J., Taxis K. A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia // *J Affect Disord.* – 2012. – Vol. 140, No. 1. – P. 38–47. – DOI: 10.1016/j.jad.2011.10.014.
42. Peuskens J., Pani L., Detraux J., De Hert M. The Effects of Novel and Newly Approved Antipsychotics on Serum Prolactin Levels: A Comprehensive Review // *CNS Drugs.* – 2014. – DOI: 10.1007/s40263-014-0157-3.
43. Jung W.-Y., Kim S.-G., Lee J.-S., Kang D.-H., Jung B.-J., Shin D.-H., Lee Y.-M., Choi S.-H. Open prospective study of ziprasidone in patients with schizophrenia with depressive symptoms: a multicenter study. – DOI: 10.1111/pcn.12212.
44. Kim S.-W., Shin I.-S., Kim J.-M., Bae K.-Y., Yang S.-J., Yoon J.-S. Effectiveness of switching from aripiprazole to ziprasidone in patients with schizophrenia // *Clin Neuropharmacol.* – 2010. – Vol. 33, No. 3. – P. 121–125. – DOI: 10.1097/WNF.0b013e3181d52b85.
45. Papakostas G.I., Fava M., Baer L., Swee M.B., Jaeger A., Bobo W. V., Shelton R.C. Ziprasidone Augmentation of Escitalopram for Major Depressive Disorder: Efficacy Results From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study // *Am J Psychiatry.* – 2015. – Vol. 172, No. 12. – P. 1251–1258. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.14101251.
46. Heo J.-Y., Jeon H.J., Fava M., Mischoulon D., Baer L., Clain A., Doorley J., Pisoni A., Papakostas G.I. Efficacy of ziprasidone monotherapy in patients with anxious depression: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, sequential-parallel comparison trial // *J Psychiatr Res.* – 2015. – Vol. 62. – P. 56–61. – DOI: 10.1016/j.jpsy.2015.01.007.
47. Jeon H.J., Fava M., Mischoulon D., Baer L., Clain A., Doorley J., DiPierro M., Cardoos A., Papakostas G.I. Psychomotor symptoms and treatment outcomes of ziprasidone monotherapy in patients with major depressive disorder // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2014. – Vol. 29, No. 6. – P. 332–338. – DOI: 10.1097/jic.0000000000000039.
48. Helfer B., Samara M.T., Huhn M., Klupp E., Leucht C., Zhu Y., Engel R.R., Leucht S. Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Am J Psychiatry.* – 2016. – Vol. 173, No. 9. – P. 876–886. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.15081035.
49. Whitehead C., Moss S., Cardno A., Lewis G., Furtado V.A. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2002. – DOI: 10.1002/14651858.cd002305.
50. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. С.-П., Медицинское информационное агентство. 1995. 568 с.
51. Мазо Г.Э., Горбачев С.Е. Депрессия при шизофрении: опыт и подходы практических врачей к диагностике и терапии // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2009. – Т. 19, № 4. – С. 5–15.
31. Rybakowski J.K., Vansteelandt K., Szafranski T., Thys E., Jarema M., Wolfgang Fleischhacker W., Kahn R.S., Peuskens J. Treatment of depression in first episode of schizophrenia: Results from EUFEST // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2012. – Vol. 22, No. 12. – P. 875–882. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.04.001.
32. Mosolov S.N., Cukarzi E.E. Psihofarmakoterapija shizofrenii // Psihiatrija: nacionalnoe rukovodstvo / pod red. Yu. A. Aleksandrovsogo, N. G. Neznanova. – 2-e izd., pererab. i dop. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – 976 s.
33. Mosolov S.N. Sovremennaya antipsihoticheskaya farmakoterapija shizofrenii // *Russkij medicinskij zhurnal.* – 2004. – T. 12, № 10. – S. 646–652.
34. Mosolov S.N., Korteze L., Bressan R.A. i soavt. Lechenie shizofrenii: klinicheskij opyt primeneniya azenapina // *Social'naya i klinicheskaya psihiatrija.* – 2013. – № 2. – S. 61–66.
35. Nakajima S., Takeuchi H., Fervaha G., Plitman E., Chung J.K., Caravaggio F., Iwata Y., Mihashi Y., Gerretsen P., Remington G., Mulsant B., Graff-Guerrero A. Comparative efficacy between clozapine and other atypical antipsychotics on depressive symptoms in patients with schizophrenia: Analysis of the CATIE phase 2E data // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 161, No. 2–3. – P. 429–433. – DOI: 10.1016/j.schres.2014.12.024.
36. Kucerova J., Babinska Z., Horska K., Kotolova H. The common pathophysiology underlying the metabolic syndrome, schizophrenia and depression. A review // *Biomed Pap.* – 2015. – Vol. 159, No. 2. – P. 208–214. – DOI: 10.5507/bp.2014.060.
37. Ajmal A., Joffe H., Nachtigall L.B. Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review // *Psychosomatics.* – 2014. – Vol. 55, No. 1. – P. 29–36. – DOI: 10.1016/j.psych.2013.08.008.
38. Tandon R., Halbreich U. The second-generation 'atypical' antipsychotics: similar improved efficacy but different neuroendocrine side effects // *Psychoneuroendocrinology.* – 2003. – Vol. 28. – P. 1–7. – DOI: 10.1016/s0306-4530(02)00109-9.
39. Bubnova Yu.S., Dorofeykov V.V., Mazo G.E. i dr. K voprosu o mekhanizmah razvitiya depressii pri shizofrenii // Psihiatrija i psihofarmakoterapija imeni P.B. Gannushkina. – 2012. – T. 14, № 4. – S. 21–26.
40. Zhao T., Park T.-W., Yang J.-C., Huang G.-B., Kim M.-G., Lee K.-H., Chung Y.-C. Efficacy and safety of ziprasidone in the treatment of first-episode psychosis // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 27, No. 4. – P. 184–190. – DOI: 10.1097/jic.0b013e3283528d22.
41. Lako I.M., Bruggeman R., Knegtering H., Wiersma D., Schoevers R.A., Slooff C.J., Taxis K. A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia // *J Affect Disord.* – 2012. – Vol. 140, No. 1. – P. 38–47. – DOI: 10.1016/j.jad.2011.10.014.
42. Peuskens J., Pani L., Detraux J., De Hert M. The Effects of Novel and Newly Approved Antipsychotics on Serum Prolactin Levels: A Comprehensive Review // *CNS Drugs.* – 2014. – DOI: 10.1007/s40263-014-0157-3.
43. Jung W.-Y., Kim S.-G., Lee J.-S., Kang D.-H., Jung B.-J., Shin D.-H., Lee Y.-M., Choi S.-H. Open prospective study of ziprasidone in patients with schizophrenia with depressive symptoms: a multicenter study. – DOI: 10.1111/pcn.12212.
44. Kim S.-W., Shin I.-S., Kim J.-M., Bae K.-Y., Yang S.-J., Yoon J.-S. Effectiveness of switching from aripiprazole to ziprasidone in patients with schizophrenia // *Clin Neuropharmacol.* – 2010. – Vol. 33, No. 3. – P. 121–125. – DOI: 10.1097/WNF.0b013e3181d52b85.
45. Papakostas G.I., Fava M., Baer L., Swee M.B., Jaeger A., Bobo W. V., Shelton R.C. Ziprasidone Augmentation of Escitalopram for Major Depressive Disorder: Efficacy Results From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study // *Am J Psychiatry.* – 2015. – Vol. 172, No. 12. – P. 1251–1258. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.14101251.
46. Heo J.-Y., Jeon H.J., Fava M., Mischoulon D., Baer L., Clain A., Doorley J., Pisoni A., Papakostas G.I. Efficacy of ziprasidone monotherapy in patients with anxious depression: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, sequential-parallel comparison trial // *J Psychiatr Res.* – 2015. – Vol. 62. – P. 56–61. – DOI: 10.1016/j.jpsy.2015.01.007.
47. Jeon H.J., Fava M., Mischoulon D., Baer L., Clain A., Doorley J., DiPierro M., Cardoos A., Papakostas G.I. Psychomotor symptoms and treatment outcomes of ziprasidone monotherapy in patients with major depressive disorder // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2014. – Vol. 29, No. 6. – P. 332–338. – DOI: 10.1097/jic.0000000000000039.
48. Helfer B., Samara M.T., Huhn M., Klupp E., Leucht C., Zhu Y., Engel R.R., Leucht S. Efficacy and safety of antidepressants added to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Am J Psychiatry.* – 2016. – Vol. 173, No. 9. – P. 876–886. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.15081035.
49. Whitehead C., Moss S., Cardno A., Lewis G., Furtado V.A. Antidepressants for people with both schizophrenia and depression // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2002. – DOI: 10.1002/14651858.cd002305.
50. Mosolov S.N. Klinicheskoe primenenie sovremennykh antidepressantov. S.-P., «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 1995, 568 s.
51. Mazo G.E., Gorbachev S.E. Depressiya pri shizofrenii: opyt i podhody prakticheskikh vrachej k diagnostike i terapii // *Social'naya i klinicheskaya psihiatrija.* – 2009. – T. 19, № 4. – S. 5–15.

52. Zhang M.-D., Mao Y.-M. Augmentation with antidepressants in schizophrenia treatment: benefit or risk // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2015. – P. 701. – DOI: 10.2147/ndt.s62266.
53. Gregory A., Mallikarjun P., Upthegrove R. Treatment of depression in schizophrenia: systematic review and meta-analysis // *Br J Psychiatry.* – 2017. – Vol. 211, No. 4. – P. 198–204. – DOI: 10.1192/bjp.bp.116.190520.
54. Мазо Г.Э., Иванов М.В., Горбачев С.Е. Место современных антидепрессантов в лечении шизофрении: актуальный взгляд на проблему // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 30–33.
55. Андрусенко М.П., Морозова М.А. Комбинированное использование антидепрессантов и нейролептиков при аффективных расстройствах и шизофрении: показания к назначению, побочные эффекты и осложнения // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 4–9.
56. Сюняков Т.С. Взаимодействие лекарственных средств при антипсихотической терапии шизофрении: правильные и рискованные сочетания лекарственных средств // *Современная терапия психических расстройств.* – 2013. – № 1. – С. 11–14.
57. Potkin S.G., Thyrum P.T., Alva G., Carreon D., Yeh C., Kalali A., Arvanitis L.A. Effect of Fluoxetine and Imipramine on the Pharmacokinetics and Tolerability of the Antipsychotic Quetiapine // *J Clin Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 22, No. 2. – P. 174–182. – DOI: 10.1097/00004714-200204000-00011.
58. Chaichan W. Olanzapine plus fluvoxamine and olanzapine alone for the treatment of an acute exacerbation of schizophrenia // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2004. – Vol. 58, No. 4. – P. 364–368. – DOI: 10.1111/j.1440-1819.2004.01269.x.
59. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Оценка когнитивных функций и их терапевтической динамики у больных шизофренией с депрессивной симптоматикой при лечении транскраниальной магнитной стимуляцией (ТМС) // *Биологические методы терапии психических расстройств / под ред. С.Н. Мосолова.* – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1080 с.
60. Miller A.H., Raison C.L. Are Anti-inflammatory Therapies Viable Treatments for Psychiatric Disorders? // *JAMA Psychiatry.* – 2015. – Vol. 72, No. 6. – P. 527. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.22.
61. Müller N. Immunological aspects of the treatment of depression and schizophrenia // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2017. – Vol. 19, No. 1. – P. 55–63.
52. Zhang M.-D., Mao Y.-M. Augmentation with antidepressants in schizophrenia treatment: benefit or risk // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2015. – P. 701. – DOI: 10.2147/ndt.s62266.
53. Gregory A., Mallikarjun P., Upthegrove R. Treatment of depression in schizophrenia: systematic review and meta-analysis // *Br J Psychiatry.* – 2017. – Vol. 211, No. 4. – P. 198–204. – DOI: 10.1192/bjp.bp.116.190520.
54. Mazo G.E., Ivanov M.V., Gorbachev S.E. Mesto sovremennykh antidepressantov v lechenii shizofrenii: aktualnyj vzglyad na problemu // *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya.* – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 30–33.
55. Andrusenko M.P., Morozova M.A. Kombinirovannoe ispolzovanie antidepressantov i nejroleptikov pri affektivnykh rasstrojstvah i shizofrenii: pokazaniya k naznacheniyu, pobochnye efekty i oslozhneniya // *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya.* – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 4–9.
56. Syunyakov T.S. Vzaimodejstvie lekarstvennykh sredstv pri antipsihoticheskoj terapii shizofrenii: pravilnyye i riskovannyye sochetaniya lekarstvennykh sredstv // *Sovremennaya terapiya psihicheskikh rasstrojstv.* – 2013. – № 1. – С. 11–14.
57. Potkin S.G., Thyrum P.T., Alva G., Carreon D., Yeh C., Kalali A., Arvanitis L.A. Effect of Fluoxetine and Imipramine on the Pharmacokinetics and Tolerability of the Antipsychotic Quetiapine // *J Clin Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 22, No. 2. – P. 174–182. – DOI: 10.1097/00004714-200204000-00011.
58. Chaichan W. Olanzapine plus fluvoxamine and olanzapine alone for the treatment of an acute exacerbation of schizophrenia // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2004. – Vol. 58, No. 4. – P. 364–368. – DOI: 10.1111/j.1440-1819.2004.01269.x.
59. Maslennikov N.V., Cukarzi E.E., Mosolov S.N. Ocenka kognitivnykh funkcij i ih terapevticheskoj dinamiki u bolnykh shizofreniej s depressivnoj simptomatikoj pri lechenii transkranialnoj magnitnoj stimulyaciej (TMS) // *Biologicheskie metody terapii psihicheskikh rasstrojstv / pod red. S.N. Mosolova.* – М.: Socialno-politicheskaya mysl, 2012. – 1080 s.
60. Miller A.H., Raison C.L. Are Anti-inflammatory Therapies Viable Treatments for Psychiatric Disorders? // *JAMA Psychiatry.* – 2015. – Vol. 72, No. 6. – P. 527. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.22.
61. Müller N. Immunological aspects of the treatment of depression and schizophrenia // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2017. – Vol. 19, No. 1. – P. 55–63.

## Depression in schizophrenia: pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches

Rukavishnikov G.V., Mazo G.E.

Federal governmental budget institution «National medical research center of psychiatry and neurology n.a. V.M. Bekhterev» Ministry of Health of Russian Federation

### SUMMARY:

Depression is a common phenomenon in the structure of schizophrenia. Depression in schizophrenia is associated with worse disease course, lower quality of life and suicidal behavior. However the data on the comorbidity of depression and schizophrenia is very variable due to different diagnostic and methodological issues in evaluation of their interactions. In our review we analyzed the recent data on pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches to depression in patients with schizophrenia. According to recent research the main mechanisms of interaction between depression and psychotic disorders are inflammatory process and complex hormonal/metabolic disturbances. Due to the lack of evidence-based data on antidepressant treatment efficacy, one of the key aims of the therapy of depression in schizophrenia is the choice of antipsychotic with significant antidepressant potential but with minimal risks of metabolic side-effects.

**KEY WORDS:** depression, schizophrenia, antipsychotics, ziprasidone, antidepressants

**CONTACT:** galina-mazo@yandex.ru