

Специфический нейробиологический профиль терапевтически резистентной депрессии: pro et contra

Мазо Г.Э.^{1,2}, Крижановский А.С.¹

¹ Санкт-Петербургский НИПНИ им. В.М. Бехтерева,

² СПбГУ

РЕЗЮМЕ. В данной работе изложены современные представления о факторах, обуславливающих феномен терапевтической резистентности. Комплексно рассмотрены основные направления на нейромедиаторном, нейроэндокринном, нейровизуальном, генетическом уровнях. Сделаны попытки определить взаимосвязь каждого из выделенных направлений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессия – терапевтическая резистентность – нейромедиаторные нарушения – нейроэндокринные нарушения – нейровизуальная диагностика – генетические маркеры.

Введение

Проблема терапевтически резистентной депрессии (ТРД) остается одной из самых сложных в современной психиатрии. Несмотря на то, что в клинической практике появляется большое количество антидепрессантов с принципиально новыми механизмами действия, актуальность проблемы резистентной депрессии не только не уменьшается, а приобретает еще более масштабный характер. По современным данным от 15% до 60% пациентов, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством, нечувствительны к терапии (Fava, 2003, Kennedy S.H. et al., 2004).

Попытки выделить клинические характеристики, которые могли бы выступать как предикторы терапевтической резистентности при депрессии, не привели к успеху, депрессии любой структуры могут оказываться не чувствительны к терапии.

Депрессивное расстройство – заболевание, имеющее нейробиологическую основу, но надежных биологических маркеров этого заболевания на данном этапе развития науки не выявлено. Предполагается, связано это с тем, что в рамках депрессивного расстройства рассматривается гетерогенная группа пациентов, имеющих не только отличия в клинической картине заболевания, терапевтической чувствительности, но и в ее биологической основе. Из этого следует, что сужение группы по определенным признакам может оказаться результативным для выявления биологических маркеров. Изучение возможных характеристик нейробиологического профиля ТРД может приблизить исследователей к пониманию биологической сущности этого клинического феномена, а также более дифференцированно подойти к определению стратегий лечения и формированию адекватных терапевтических ожиданий.

Мы провели анализ литературных данных, нацеленных на выделение нейробиологических факторов, сопряженных с отсутствием адекватного терапевтического ответа у пациентов с депрессивным расстройством. Основные рассматриваемые направления:

- нарушения на нейромедиаторном уровне;
- нейроэндокринные нарушения;

- анатомо-физиологические изменения в определенных заинтересованных структурах головного мозга;
- генетические факторы резистентности.

1. Нарушения нейромедиаторной передачи

В настоящее время моноаминовая теория депрессии имеет наибольшее признание и рассматривается как основная гипотеза патогенеза депрессии, хотя и не дает ответов на многие вопросы. Согласно концепции гетерогенности депрессивного аффекта, в основе болезненного состояния лежит измененная передача информации, осуществляемая с помощью различных нейромедиаторов. В качестве биохимического субстрата депрессии выдвигался дефицит нейротрансмиттера в норадренергических синапсах и серотонинергических системах (Schildkraut J.J., 1965; Лапин И.П., Оксенбруг Г.Ф., 1969), а также нарушения на уровне дофаминергической нейротрансмиссии (Sachar E., 1985). Первые попытки найти биологический субстрат терапевтической резистентности при депрессии – это выделение депрессивных состояний с преимущественной задействованностью нарушений в определенной нейротрансмиссии. Однако такой подход был поставлен под сомнение, так как различные нейромедиаторные изменения тесно взаимосвязаны и нарушение в одном звене не может протекать изолированно. Кроме того, нестойкость положительного клинического эффекта в терапии отмечалась при введении биохимических предшественников серотонина, дофамина (исследования с триптофановым и катехоламиновым «голоданием») (Young S.N., Smith S.E., Pihl, R.O. et al., 1985; Miller H.L., Delgado P., Salomon R. et al., 1996). Таким образом, исследования по применению предшественников моноаминов поставили под сомнение гипотезу о связи недостатка определенных нейромедиаторов в синаптической щели с ответом на терапию.

Из вышесказанного можно сделать предположение, что терапевтическая резистентность при депрессии является фактором, заставляющим рассматривать более совершенные биологические модели патогенеза депрессии. По мнению ряда авторов

терапевтическое действие антидепрессантов – результат адаптационных реакций, развивающихся внутри нейрона, более медленных по отношению к начальным биохимическим изменениям (Human S.E., Nestler E.J., 1996), а в формировании резистентности главная роль отводится сложным механизмам перестройки рецепторного аппарата (Козловский В.Л., 2009).

2. Нейроэндокринные нарушения

В последние десятилетия все большее внимание уделяется изучению состояния нейроэндокринной системы, распределению гормонов в головном мозге и их модулирующему влиянию на аффективный статус и поведение человека. В концепции данной гипотезы исследователями рассматривается поиск эндокринных маркеров различных подтипов депрессии и возможные механизмы ее резистентности.

2.1. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечная (ГГН) ось

Современными данными подтверждается, что наиболее устойчивые эндокринные нарушения при депрессивных расстройствах, в том числе и при резистентных состояниях, были обнаружены в ГГН-оси. Эти данные касаются не только уровня кортизола и отсутствия реакции на дексаметазоновый тест, но и увеличения надпочечников и уменьшения количества рецепторов кортизола в гиппокампе (Holsboer F., 2001). 50% пациентов с депрессией и 80% пациентов с тяжелой депрессией обнаруживают гиперактивность ГГН-оси (Pariante C.M., Miller A.H., 2001). Реализация функции оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники при действии стрессовых факторов осуществляется по механизму обратной связи, который опосредуется 2 типами рецепторов: минералкортикоидными (МКР) и глюкокортикоидными (ГКР). Эндогенные глюкокортикоиды имеют больший аффинитет к МКР, нежели чем к ГКР. Значение ГКР возрастает в условиях стресса, т.е. в условиях, когда уровень глюкокортикоидов повышен. Исследования последних лет не выявили значимых нарушений в функционировании МКР у депрессивных пациентов (Jurgena M.F., Papadopoulos A., Cleare A. et al., 2005). И хотя до сих пор гиперкортизолемию рассматривают как одно из существенных нейробиологических нарушений при депрессии, в то же время все чаще звучит утверждение, что базисное нейроэндокринное нарушение – это резистентность ГКР (Anacker C., Zunszain P.A. et al., 2011).

Вопрос об особенностях функционирования ГГН-оси у пациентов с ТРД остается открытым. И хотя нормализацию уровня кортизола связывают с успешностью терапии (Pariante C.M., 2006; McQuade R., Young A.H., 2000), имеется и ряд противоречий:

1. У части пациентов (до 54% по данным мета-анализа) уровень кортизола в процессе терапии антидепрессантами не меняется вне зависимости от результативности лечения (Roa U., Ott G.E. et al. 2005; Anacker C., Zunszain P.A. et al., 2011).

2. Антидепрессанты существенно отличаются по способности влиять на уровень кортизола. Снижению уровня кортизола способствуют мир-

тазапин, циталопрам, амитриптилин, сертралин и пароксетин, в то время как при использовании кломипрамина регистрируется повышение активности ГГН-оси. Нельзя исключить, что различия препаратов по влиянию на уровень кортизола могут играть роль и при формировании резистентности, т.к. при определенных типах депрессивного расстройства может регистрироваться гипокортизолемиа (Marijke A., Bremmer, Dorly J.H., 2007).

3. При затяжных, плохо поддающихся терапии депрессивных состояниях уровень кортизола снижается, и в некоторых случаях становится ниже референтных значений (Oldehinkel A.J., van den Berg M.D. et al., 2001; Я.А. Кочетков, К.В. Бельтикова, Л.Н. Горобец, 2006). Это дало авторам основание сделать предположение об истощении адаптационных возможностей организма при длительно протекающих депрессивных состояниях. Такая точка зрения вызывает интерес к исследованию гипокортизолемиа и ее связи с терапевтически резистентными депрессивными состояниями.

Другой подход – попытки связать терапевтическую чувствительность с функционированием ГКР. В экспериментах на животных получены данные об увеличении количества и модуляции функционирования ГКР при применении антидепрессантов (Pepin M.C., Beaulieu S., Barden N., 1989; Pariante C.M., Thomas S.A. et al., 2004). Клинические данные свидетельствуют о частичном уменьшении резистентности ГКР-рецепторов при успешной терапии (Montkowski A., Barden N., Wotjak C. et al., 1995). Кроме того, положительные сдвиги в нормализации активности ГГН-оси и чувствительности ГКР-рецепторов предшествуют наступлению клинического улучшения (Ising M., Kunzel H.E., Binder E.B. et al., 2005), что дало возможность рассматривать нормализацию функционирования ГКР как предиктор хорошего терапевтического эффекта (Pariante C.M., 2006).

2.2. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная (ГГТ) ось

Связь между расстройствами депрессивного полюса и нарушением регуляции щитовидной железы была обнаружена достаточно давно (Asher R., 1949). Тиреоидные гормоны (ТГ) оказывают значительное влияние на процессы созревания головного мозга, нейропластичность и состояние нейромедиаторных систем. ТГ влияют на нейрональную передачу, изменяя синтез, скорость кругооборота и чувствительность рецепторов различных нейромедиаторов (дофамин, норадреналин, серотонин). Достаточно давно известно, что больные с гипотиреозом предрасположены к развитию депрессивных нарушений настроения и тревожных расстройств (Larisch R. et al., 2004). В настоящее время изменения в ГГТ-оси при депрессии объясняют с помощью гипотезы «мозгового гипотиреоза», согласно которой предполагается формирование состояния локального гипотиреоза головного мозга с нормальными концентрациями ТГ в периферической крови (Folty W. et al., 2002).

Наиболее частая патология, встречающаяся при депрессиях, резистентных к приему антидепрессантов, но не всегда своевременно выявляемая – это заболевания щитовидной железы (Nemeroff C.B.,

2006; Parker G.B., Malhi G.S. et al., 2005). Тиреоидные дисфункции вызывают разнообразные психические нарушения, из которых центральное место занимают эмоциональная лабильность, снижение настроения, тревога, когнитивные нарушения. При тиреотоксикозе депрессивные нарушения регистрируются у 31–69%, а тревожные расстройства – у 33–61% (Kathol R.G., Delahunt J.W., 1986;). Имеются данные, что выраженность тревоги коррелирует с уровнем гормонов и клиническими признаками гипертиреоза, в то время как для выраженности собственно депрессивных симптомов таких корреляций не выявлено (Kathol R.G., Delahunt J.W., 1986). При этом, применение антидепрессантов у группы больных с гипотиреозом нерезультативно, а положительный эффект регистрируется при назначении адекватной гормональной терапии (Geffken G.R., Ward H.E. et al., 1998; Gur E., Lerer B., Newman M.E., 1999).

Косвенно о возможной скрытой тиреоидной патологии у пациентов с депрессиями резистентными к терапии тимоаналептиками свидетельствует положительный эффект аугментами тиреоидными препаратами. Причем, в литературе имеются сведения о положительном эффекте добавления тироксина, триодтиронина (Ljko D., Rybakowski J., 2007) и метамизола – препарата с анти тиреоидной активностью (Joffe R.T., Singer W., 1992). Необходимо отметить, что соли лития, которые используют в сочетании с антидепрессантами в резистентных случаях, также обладают анти тиреоидной активностью. Именно коррекцией скрытой патологии щитовидной железы многие исследователи объясняют положительный эффект аугментации действия антидепрессантов тиреоидными гормонами у пациентов, которые по формальным признакам являются эутиродными. Аугментация тиреоидными гормонами более эффективна у женщин (Ljko D., Rybakowski J., 2007), именно у этой группы пациентов чаще регистрируется патология щитовидной железы, в том числе и субклиническая.

Имеются данные, что антидепрессанты оказывают влияние на уровень тиреоидных гормонов. Так анализ 12 исследований различных антидепрессантов показал, что 10 из них свидетельствуют об уменьшении уровня тироксина в процессе терапии (Abulseoud O., Sane N., Cozzolino A. et al., 2007). Таким образом, у ряда пациентов с субклиническими формами тиреоидной патологией использование антидепрессантов может провоцировать клинически более очерченные стадии заболевания.

Но депрессивное расстройство и тиреоидная патология (чаще субклиническая форма) могут совместно определять клиническую картину и особенности терапевтической чувствительности. В настоящее время нет четких рекомендаций для определения тактики ведения этой группы больных. Для ее выработки необходимо проведение специальных достоверных с позиции доказательной медицины исследований. При этом, выделение очерченных клинических форм тиреоидной патологии, которые безусловно, требуют гормональной терапии – важная клиническая задача. Это определяет необходимость эндокринологического обследования пациентов до назначения антидепрессивной терапии, а также мониторинга уровня тиреоидных гормонов в процессе терапии. Такой подход особенно актуален у пациентов с депрессией, резистентной к

терапии антидепрессантами, т.к. позволит избежать диагностических ошибок и уменьшит количество пациентов, которых ошибочно расценивают как страдающих терапевтически резистентными депрессиями.

2.3. Гипоталамо-гипофизарно-половая (ГГП) ось

Достаточно значимое влияние на развитие аффективных расстройств оказывают гормоны ГГП-оси. Известно, что в течение жизни женщины в 2–3 раза чаще склонны к развитию большой депрессии по сравнению с мужчинами. Эта склонность прослеживается уже с пубертатного возраста и характерна до периода перименопаузы (Steiner M., 2003). Было выдвинуто предположение, что более высокая подверженность к развитию депрессии у женщин связана с функционированием репродуктивной системы (Shively C.A., 2004). Наиболее неблагоприятный период времени для манифестации расстройств депрессивного характера приходится на детородный возраст (Marcus S.M., 2009), когда уровень стероидных и пептидных гормонов в организме может претерпевать сильные колебания. Широкая распространенность депрессивных расстройств у женщин обусловлена также генетической предрасположенностью, меньшей устойчивостью к стрессовым событиям, а также колебаниями концентраций половых гормонов во время менструального цикла, а возможно, комбинацией всех вышеперечисленных факторов (Steiner M. et al., 2000).

Но в анализируемой литературе мы не нашли данных, свидетельствующих о связи терапевтической резистентности при депрессии с функционированием ГГП-оси. Возможно, косвенным подтверждением того, что этот вопрос может быть поставлен, свидетельствуют данные о существовании гендерных различий в эффективности антидепрессантов. Так, имеются отдельные данные, свидетельствующие о влиянии пола пациента на терапевтическую чувствительность. В анализе, проведенном на основании исследования STAR*D, получены данные о более высокой результативности использования циталопрама у женщин, чем у мужчин (Young E.A., Susan G. et al., 2009). Напротив, эффективность ТЦА, по мнению ряда исследователей, выше у мужчин, чем у женщин (Glassman A.H., Perel J.M., Shostak M., et al., 1977; Kornstein S.G., Schatzberg A.F., Thase M.E. et al., 2000). Но к трактовке этих данных надо подходить весьма взвешенно, т.к. исследования дают противоречивые результаты. Возможные причины различной эффективности антидепрессантов у женщин и мужчин связывают с половыми гормонами, в частности с влиянием эстрогена на серотониновую трансмиссию (Young E.A., Susan G. et al., 2009; Bigos K.L., Pollock B.G. et al., 2009). Поэтому при планировании исследований, нацеленных на выявление гендерных различий в эффективности антидепрессантов, необходимо учитывать множество факторов, таких как возраст, гормональный статус, применение женщинами комбинированных оральных контрацептивов, использование гормонозаместительной терапии в период постменструального перехода. Таким образом, возможно, дальнейшее изучение этого вопроса и позволит ответить на вопрос, как влияют половые гормоны на эффективность антидепрессивной терапии.

3. Анатомо-физиологические изменения в структурах головного мозга при депрессии

Сегодня с нейробиологической точки зрения мы только начинаем понимать процессы, происходящие в головном мозге при депрессии. Применение современных методик нейровизуализации направлено на помощь в переходе от феноменологического описания клинических проявлений депрессивных расстройств к выявлению закономерностей их развития (Maier S.F. et al., 2006).

Современные исследования преимущественно ориентированы на выделение нейроанатомических изменений в определенных областях головного мозга у пациентов с большой депрессией. Сегодня есть основания говорить, что в основе нарушений аффективной сферы лежат преимущественно изменения в лимбико-ретикулярном комплексе (Caetano S.C. et al., 2004; Neumeister A. et al., 2005; Lacerda A.L.T. et al., 2004; Monkul E.S. et al., 2007). Исследований, касающихся специфичности нейровизуализационных показателей у пациентов с ТРД, в настоящее время не так уж много. В нескольких исследованиях изучались пациенты с депрессией пожилого возраста, и были сделаны предположения о патологических сосудистых нарушениях (в виде гиперинтенсивности серого и белого вещества), которые могут играть важную роль в отсутствии ответа на терапию (Steffens and Krishnan, 1998). Это дало возможность авторам говорить о существовании специфического подтипа – сосудистой депрессии.

В современной литературе опубликованы исследования, авторы которых высказывают предположения, что выделенные ими нарушения могут играть роль в формировании терапевтической резистентности у пациентов с депрессивным расстройством. Так, была установлена прямая зависимость между терапевтической резистентностью и правосторонней лобно-базальной атрофией (Shah et al., 2002), левосторонними изменениями в гиппокампальной области (Mervaala et al., 2000; Shah et al., 2002), уменьшением объема лобной доли (Coffey et al., 1993), гиперинтенсивностью подкоркового серого вещества (Steffens et al., 2001) и белого вещества (Hickie et al., 1995). Furtado et al. (2008) обнаружили значительное уменьшение объема энторинальной коры слева у пациентов женского пола с проявлениями терапевтической резистентности. Zhang et al. (2009) выявили сниженный коэффициент передачи намагниченности (magnetization transfer ratio) в правом полушарии головного мозга в передней цингулярной, островковой, амигдало-парагиппокампальных областях и области хвостатого ядра. Yan Zhou et al. (2011) определили сниженную билатеральную анизотрофию гиппокампа, что связывается с явлением терапевтической резистентности.

Вместе с тем, говорить о связи терапевтической резистентности с нарушениями в определенных мозговых структурах в настоящее время преждевременно. Во-первых, анализ литературы свидетельствует, что единичные находки, о которых заявляли авторы, часто не воспроизводились в повторных исследованиях. Возможно, что это определялось гетерогенностью изучаемых выборок, так как такие показатели как

возраст, пол могут существенно влиять на оценку результатов. Кроме того, в настоящее время отсутствует общепринятый протокол нейровизуализационных исследований, что может повлечь низкую воспроизводимость, а иногда и противоречивость результатов. Кроме того, анализ дизайна исследований, посвященных этой тематике, вызывает вопрос: являются выделенные нейровизуализационные находки причиной терапевтической резистентности, или напротив, именно присутствие недостаточного лекарственного ответа, а, как следствие, затяжное течение заболевания способствует их формированию. Обоснованность такого вопроса подтверждает и тот факт, что что нейроанатомические изменения в лимбической и корковой структурах наблюдаются при депрессии в большей степени у пациентов с более длительным и тяжелым течением заболевания (Pattern S.B., 2006).

4. Генетические факторы резистентности

Резистентность можно рассматривать как генетически обусловленный процесс, с характерной иммунологической нейропамятью, протекающий на субклеточном, клеточном, организменном, популяционном и видовом уровнях. Большой интерес представляют генетические исследования, связанные с фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками.

Некоторые полиморфизмы в ключевых регуляторных генах влияют на фармакокинетику препаратов. Стоит обратить особо пристальное внимание на систему цитохромов (CYP) и Р-гликопротеин, которые на данный момент наиболее изучены.

Система CYP участвует в окислении многочисленных соединений, как эндогенных, так и экзогенных. У человека присутствуют около 10 важных генов CYP, которые определяют метаболизм лекарственных препаратов. Более 70 функционально различных аллелей были зарегистрированы для CYP II D6, более 15 из них кодируют неактивный фермент (Bertilsson L. et al., 2002). В соответствии с унаследованными CYP II D6 генными аллелями, пациент в зависимости от обмена веществ может быть отнесен к группе медленно-, среднего, быстрого, сверхбыстрого метаболизма (Nebert D.W. & Dieter M.Z., 2000). Повышенный риск токсических реакций отмечается у лиц с медленным метаболизмом, в то время как при сверхбыстром метаболизме концентрация в плазме определенных препаратов может не достигать терапевтической, что, в свою очередь, может привести к формированию терапевтической резистентности. Знания о скорости метаболизма антидепрессанта могут быть полезны при составлении схем для оценки индивидуальной переносимости определенных препаратов и решении проблем, связанных с лекарственными взаимодействиями.

Р-гликопротеин (ABCB1) является членом суперсемейства ABC-транспортных белков (Ambudkar S.V. et al., 1999). Исследования показали, что Р-гликопротеин защищает клетки здорового организма, действуя как насос для ксенобиотиков. Он регулирует концентрацию психотропных препаратов в мозге и ограничивает их накопление через ГЭБ (Schinkel A.H. & Jonker J.W., 2003). Предполагается, что функциональный полиморфизм этих генов влияет

на внутримозговую концентрацию антидепрессанта. В литературе описываются генные изменения Р-гликопротеина (Cascorbi I., 2006) и множество одиночных нуклеотидных полиморфизмов.

Генетическая фармакодинамика исследует гены, оказывающие влияние на терапевтический эффект антидепрессантов. Предположительно основные механизмы тимоаналептической активности антидепрессантов заключаются в нормализации относительного дефицита моноаминов в синапсах, стабилизации гиперактивности системы стрессорных гормонов или снижении нейротрофической активности (Duman R.S. & Monteggia L.M., 2006).

На сегодня есть результаты двух больших многоцентровых исследований GENDEP (Uher R. et al., 2009) и STAR*D (Rush A.J. et al., 2004). Были собраны общие данные о заинтересованности определенных генов и их полиморфизмах.

Ген транспортера серотонина (SLC6A4) был наиболее изучен в отношении фармакогенетики антидепрессантов. Большинство исследований было сконцентрировано на общем функциональном полиморфизме в области транспортера серотонина (serotonin-transporter-linked polymorphic region – 5-HTTLPR), что показано, что вариант полиморфизма с длинной аллелью (L-аллель) ведет к более высокому уровню обратного захвата серотонина, к большей терапевтической доступности при использовании СИОЗС (Mrazek D.A. et al., 2008; Olgiati P., Bajo E et al. 2012) и к лучшей переносимости препарата (Kato M, Serretti A. 2010). 5-HTTLPR также связан с ответом на немедикаментозные методы лечения большой депрессии, такие как депривация сна (Gardner J.P. et al., 1997).

Другое направление фармакогенетических исследований – относительная резистентность глюкокортикоидных рецепторов (ГКР). Исследованные гены предположительно обуславливают фармакогенетику антидепрессантов. FK-506 связывающий белок (FKBP5) регулирует глюкокортикоидную активность (Schiene-Fischer C. & Yu C., 2001). Пока он связан с глюкокортикоидным комплексом, аффинитет кортизола к ГКР остается низким. Также была выявлена связь между 3 полиморфизмами в FKBP5 и ответом на терапию антидепрессантами, где пациенты с этими полиморфизмами демонстрируют клинический эффект на 10 дней быстрее (Binder E.B. et al., 2004). Некоторые авторы предполагают, что аллели связанные с быстрой реакцией на терапию антидепрессантами (Kirchheiner J. et al., 2008), являются «аллелями риска» при возникновении рекуррентной депрессии, БАП и ПТСР (Lekman M. et al., 2008). Эти аллели связаны с резистентностью ГКР, (Binder E.B. et al., 2008), что ведет к более длительному подъему концентрации кортизола в плазме крови после физиологического стресса (Ising M. et al., 2008). Сообщалось, что FKBP5 и SLC6A4 при стрессовых условиях являются предопределяющими при развитии болезни (Binder E.B. et al., 2008).

Важный постсинаптический серотониновый рецептор – ген 2A серотонинового рецептора (HTR2A) является одним из наиболее исследованных генов в фармакогенетике антидепрессантов. Помимо него представляется, что большое влияние на исход терапии антидепрессантами оказывает один из нуклеотидных полиморфизмов гена GRIK4 – белка, представляющего собой KA1-субъединицу ионо-

тропного глутаматного каинатного рецептора (тип 4) (Paddock S. et al., 2007). Отклонения в уровне глутамата были зарегистрированы в плазме (Hashimoto K. et al., 2007), цереброспинальной жидкости (Frye M.A. et al., 2007), тканях мозга (Hashimoto K. et al., 2007) у людей, страдающих аффективными расстройствами. В то же время препараты, усиливающие нейротрансдукцию глутамата, были связаны с редукцией проявлений депрессивной симптоматики (Zarate C.A. Jr. et al., 2006).

В настоящее время нет единой точки зрения о задействованности определенных генетических механизмов в формировании терапевтической резистентности к антидепрессантам. Но фармакодинамические процессы генетически детерминированы. Следовательно, можно предположить, что гены из различных биологических систем моноаминовой, глутаматной, гормональной в комбинации могут оказаться более точными предикторами терапевтического ответа и дальнейшее изучение их совокупной оценки может быть более полезной, чем оценка единичных генов.

6. Заключение

В этом обзоре мы проанализировали основные нейробиологические факторы, которые имеют значение в патогенезе депрессии, и в определенной мере могут быть связаны с терапевтической резистентностью, определять ее нейробиологический профиль. Конечно, рассмотренные четыре основных направления тесно связаны между собой и их разделение искусственно. Генетические исследования – наиболее интегрирующие, т.к. они дают возможность анализировать причины терапевтических неудач, которые могут быть сопряжены с различными нейробиологическими процессами. Однако большинство положений носит гипотетический характер и нуждается в дальнейшем изучении.

В настоящее время изучение нейробиологического профиля терапевтически резистентных депрессивных состояний находится на начальном этапе. Анализ литературы показывает, что изолированный поиск нейробиологических маркеров не приводит к желаемому результату. Наиболее перспективное направление – это комплексная оценка, включающая взаимовлияние нейромедиаторных, нейроэндокринных, нейровизуализационных и генетических факторов. Такой подход, вероятно, может дать возможность не только очертить нейробиологический профиль терапевтически резистентных депрессивных состояний, но и выработать новые лечебные тактики.

Сегодня рано говорить о существовании специфического нейробиологического профиля при ТРД, хотя приведенные в статье данные подчеркивают необходимость дальнейших исследований, направленных на решение этого вопроса. Но ситуация усложняется отсутствием до настоящего времени унифицированного подхода к дефиниции ТРД. Если на более ранних этапах изучения этого вопроса выделяли более 10 отличающихся подходов к определению, то в одном из последних обзоров на эту тему выделяют 5 различных подходов к определению стадий терапевтической резистентности (Ruhé H. et al. 2011). Поэтому, вероятно, первый шаг для поиска нейробиологического профиля ТРД – выработка единого мнения в определении понятия.

Список литературы

- Abulseoud O., Sane N., Cozzolino A. et al. Free T4 index and clinical outcome in patients with depression. *Journal of Affective Disorders* 100 (2007) 271–277.
- Ambudkar S.V., Dey S., Hrycyna C.A. et al. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39: 361–398.
- Anacker C., Zunsain P. A. et al. The glucocorticoid receptor: Pivot of depression and of antidepressant treatment? *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36: 415–425.
- Asher R. Myxoedematous madness. *Br. Med. J.* 1949; 22: 555–562.
- Bertilsson L., Dahl M. L., Dalen P. & Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53 (2): 111–122.
- Bigos K.L., Pollock B.G. et al. Sex Differences in the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antidepressants: An Updated Review. *GENDER MEDICINE/VOL. 6, NO. 4, 2009 pp 522 – 543*
- Binder E.B., Bradley R.G., Liu W. et al. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *Jama* 2008; 299(11): 1–15.
- Binder E.B., Salyakina D., Lichtner P. et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat Genet* 2004; 36(12): 1319–1325.
- Caetano S.C., Hatch J.P., Brambilla P. et al. Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. *Psychiatr. Res. Neuroimaging* 2004; 132: 141–147.
- Cascorbil I. Role of pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters in the pharmacokinetics of drugs. *Pharmacol Ther* 2006; 112(2): 457–473.
- Coffey C.E., Wilkinson W.E., Weiner R.D. et al. Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 7–16.
- Duman, R.S., & Monteggia, L.M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006; 59(12): 1116–1127.
- Fava M. Diagnosis and definition of Treatment – Resistant Depression. *Biol Psychiat* 2003; 53: 649–59.
- Foltyń W., Nowakowska-Zajdel E., Danikiewicz A., Brodzia A. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis in depression. *Psychiatr. Pol.* 2002; V. 36 № 2: 281–292.
- Frye M.A., Tsai G.E., Huggins T., Coyle J.T. & Post R.M. Low cerebrospinal fluid glutamate and glycine in refractory affective disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 61(2): 162–166.
- Furtado C.P., Maller J.J., Fitzgerald P.B. A magnetic resonance imaging study of the entorhinal cortex in treatment-resistant depression. *Psychiatry Res.* 2008; 163: 133–42.
- Gardner J.P., Fornal C.A. & Jacobs B.L. Effects of sleep deprivation on serotonergic neuronal activity in the dorsal raphe nucleus of the freely moving cat. *Neuropsychopharmacology* 1997; 17(2): 72–81.
- Geffken G.R., Ward H.E., Staab J.P. et al. Psychiatric morbidity in endocrine disorders. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21: 473–489.
- Glassman A.H., Perel J.M., Shostak M. et al. Clinical implications of imipramine plasma levels for depressive illness. *Archives of General Psychiatry* 34 (2) (1977), pp. 197–204.
- Gur E., Lerner B., Newman M.E. Chronic clomipramine and triiodothyronine increase serotonin levels in rat frontal cortex in vivo: relationship to serotonin autoreceptor activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 81–87.
- Hashimoto K., Sawa A. & Iyo M. Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biol Psychiatry* 2007; 62(11): 1310–1316.
- Hickie I., Scott E., Mitchell P. et al. Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: Clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 151–160.
- Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J. Affect. Disord.* 2001; 62: 77–91.
- Hyman S.E., Nestler E.J. Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am. J. Psychiatry* 1996; 153: 15.
- Ising M., Depping A. M., Siebertz A. et al. Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate psychosocial stress response in healthy controls. *Eur J Neurosci* 2008; 28(2): 389–398.
- Ising M., Kunzel H.E., Binder E.B. et al. The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 1085–1093.
- Joffe R.T., Singer W. 1992. Antidepressants and thyroid hormone levels. *Acta Med. Austriaca* 19 (Suppl. 1), 96–97.
- Juruena M.F., Papadopoulos A., Cleare A. et al. Treatment resistant depression: differential response to dexamethasone and prednisolone test. *ECNP Hot Topic Award. Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005; 15: 414.
- Kathol R.G., Delahunt J.W. The relationship of anxiety and depression to symptoms of hyperthyroidism using operational criteria. *Gen Hosp Psychiatry* 1986; 8: 23–28.
- Kato M., Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 473–500.
- Kennedy S.H., Lam R.W., Nutt D.J., Thase M.E. Treating Depression Effectively: Applying Clinical Guidelines. London 2004.
- Kirchheiner J., Lorch R., Lebedeva E. et al. Genetic variants in FKBP5 affecting response to antidepressant drug treatment. *Pharmacogenomics* 2008; 9(7): 841–846.
- Kornstein S.G., Schatzberg A.F., Thase M.E. et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157: 1445–1452.
- Lacerda A.L.T., Keshavan M.S., Hardan A.Y. et al. Anatomic evaluation of the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. *Biol. Psychiatry* 2004; 55: 353–358.
- Larisch R., Kley K., Nikolaus S. et al. Depression and anxiety in different thyroid function states. *Horm. Metab. Res.* 2004; V. 36 № 9: 650–653.
- Lekman M., Laje G., Charney D., Rush A. J. et al. The FKBP5-gene in depression and treatment response—an association study in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) cohort. *Biol Psychiatry* 2008; 63(12): 1103–1110.
- Ljko D., Rybakowski J. L-thyroxine augmentation of serotonergic antidepressants in female patients with refractory depression. *Journal of Affective Disorders* 103 (2007) 253–256
- Maier S.F. Behavioral control, the medial prefrontal cortex, and resilience / S.F. Maier, J. Amat, M.V. Baratta et al. // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2006. – Vol. 8. – P. 397–406.
- Marcus S.M. Depression during pregnancy: rates, risks and consequences. *Motherisk Update.* 2008. *Can. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 16: 15–22.
- Marijke A. Bremner, Dorly J. H. et al. Major Depression in Late Life Is Associated with Both Hypo- and Hypercortisolemia. *Biological Psychiatry* 2007; 62(5): 479–486.
- McQuade R., Young A.H. Future therapeutic targets in mood disorders: The glucocorticoid receptor. *Br.J. Psych.* 2000; 177: 390–395.
- Mervaala E., Fohr J., Kononen M. et al. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol Med* 2000; 30: 117–125.
- Miller H.L., Delgado P., Salomon R. et al. Clinical and biochemical effects of catecholamine depletion on antidepressant induced remission of depression. // *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53 – P.117–128.
- Monkul E.S., Hatch J.P., Nicoletti M.A. et al. Fronto-limbic brain structures in suicidal and non-suicidal female patients with major depressive disorder. *Mol. Psychiatry* 2007; 12: 360–366.
- Montkowski A., Barden N., Wotjak C. et al. Long-term antidepressant treatment reduces behavioural deficits in transgenic mice with impaired glucocorticoid receptor function. *J Neuroendocrinol.* 1995; 7: 841–845.
- Mrazek D.A., Rush A.J., Biernacka J. M. et al. SLC6A4 variation and citalopram response. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009; 150B (3): 341–351.
- Nebert D.W. & Dieter M.Z. The evolution of drug metabolism. *Pharmacology* 2000; 61(3): 124–135.
- Nemeroff C.B. New concepts in treatment-resistant depression. Presented at the American Psychiatric Association 159th Annual Meeting; May 20–25, 2006; Toronto, Ontario, Canada. Abstract 13A.
- Neumeister A., Wood S., Bonne O. et al. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biol. Psychiatry* 2005; 57: 935–937.
- Oldehinkel A.J., van den Berg M.D. et al. Urinary free cortisol excretion in elderly persons with minor and major depression. *Psychiatry Research* 2001; 104: 39–47.
- Olgiati P., Bajo E. et al. Should pharmacogenetics be incorporated in major depression treatment? Economic evaluation in high- and middle-income European countries. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, Volume 36, Issue 1, 2012, Pages 147–154
- Paddock S., Laje G., Charney D. et al. Association of GRIK4 with outcome of antidepressant treatment in the STAR*D cohort. *Am J Psychiatry* 2007; 164(8): 1181–1188.
- Pariente C.M. The glucocorticoid receptor: Part of the solution or part of the problem? *J. Psychopharmacol.* 2006; 20(4): 79–84.
- Pariente C.M., Miller A.H. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol. Psychiatry* 2001; 49: 391–404.
- Pattern S.B. A major depression prognosis calculator based on episode duration. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 2, 2006.
- Pariente C.M., Thomas S.A., Lovestone S. et al. Do antidepressants regulate how cortisol affects the brain? *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 423–47.
- Parker G.B., Malhi G.S., Crawford J.G., Thase M.E. Identifying ‘paradigm failures’ contributing to treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders* 87 (2005) 185–191
- Pepin M.C., Beaulieu S., Barden N. Antidepressants regulate glucocorticoid receptor messenger RNA levels in primary neuronal cultures. *Brain Res Mol Brain Res* 1989; 6(1): 77–83.
- Roa U., Ott G.E. et al. Effect of bupropion on nocturnal urinary free cortisol and its association with antidepressant response. *Journal of Psychiatric Research* 2005; 39: 183–190.
- Ruhé HG, van Rooijen G., Spijker J., et al. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. Available online 23 March 2011 <http://proxy.library.spu.ru:2117/science/article/pii/S0165032711000747>
- Rush A.J., Fava M., Wisniewski S.R. et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Control Clin Trials* 2004; 25(1): 119–142.
- Sachar E. Disorders of feeling: Affective disorders // *Principles of neural science.* – E. Kandel, J.F. Schwartz (Eds.) N.Y. Elsevier 1985: 717–726.
- Schiene-Fischer C. & Yu C. Receptor accessory folding helper enzymes: the functional role of peptidyl prolyl cis/trans isomerases. *FEBS Lett* 2001; 495(1–2): 1–6.
- Schildkraut J.J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence // *Amer. J. Psychiat.* 1965; 122: 509–522.
- Schinkel A.H. & Jonker J.W. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55(1): 3–29.
- Shah P.J., Glabus M.F., Goodwin G.M., Ebmeier K.P. Chronic, treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 434–440.
- Shively C.A., Bethea C.L. Cognition, mood disorders and sex hormones. *ILAR Journal.* 2004; 45(2): 189–199.
- Steffens D.C., Krishnan K.R. Structural neuroimaging and mood disorders: Recent findings, implications for classification, and future directions. *Biol. Psychiatry* 1998; 43: 705–712.
- Steiner M., Born L. Advances in the diagnosis and treatment of premenstrual dysphoria. *CNS Drugs.* 2000; 13: 286–304.
- Steiner M., Dunn E., Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J. Affective Disorders.* 2003; 74: 67–83.
- Uher R., Huezio-Diaz P., Perroud N. et al. Genetic predictors of response to antidepressants in the GENDEP project. *Pharmacogenomics J* 2009; Apr 14, Electronic publication ahead of print.
- Yan Zhou, Ling-di Qin, Jun Chen et al. Brain microstructural abnormalities revealed by diffusion tensor images in patients with treatment-resistant depression compared with major depressive disorder before treatment. *European Journal of Radiology* 2011; 80: 450–454.
- Young E.A., Susan G., Kornstein S.G. et al. Sex differences in response to citalopram: A STAR*D report. *Journal of Psychiatric Research* 43 (2009) 503–511
- Young S.N., Smith S.E., Pihl R.O., et al. Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. // *Psychopharmacology (Berl).* 1985; 87(2) – P.173–177.
- Zarate C. A. Jr., Singh J. B., Carlson P. J. et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(8): 856–864.
- Zhang T., Wu Q., Huang X. et al. Magnetization transfer imaging reveals the brain deficit in patients with treatment-refractory depression. *J Affect. Disord.* 2009; 117: 157–61.
- Козловский В.Л. Лекарственная резистентность в психиатрии – проблема патофизиологии или фармакологии? *Неврол. и психиатр.* 2009; 1: 85 – 89.
- Чокетков Я.А., Бельтикова К.В., Горобец Л.Н. Анабиотический баланс при депрессии: влияние тианептина. *Журнал психиатрии и неврологии им.Корсакова* 2006; N10.
- Лалин И.П., Оксенбург Г.Ф. (Lapin I.P., Oksenkrug G.F.) Intensification of the serotonergic processes as a possible determination of the thymoleptic effect // *Lancet*, 1969, 1 N 7587: 132–136.