

От разработки эндофеноменологической классификации депрессии к дифференцированному назначению антидепрессивной терапии

Незнанов Н.Г.¹, Мазо Г.Э.¹, Козлова С.Н.², Крижановский А.С.¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

² Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова

РЕЗЮМЕ. В статье рассмотрены эндофеноменологические особенности различных подтипов депрессии на основании современных представлений о нарушении функционирования иммунной и эндокринной систем. Отмечена ключевая роль дисрегуляции на уровне гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси в патогенезе депрессии. Появились исследования, нацеленные на поиск различий в иммунном ответе у пациентов с меланхолической и атипичной депрессией. Представлены данные о влиянии антидепрессантов на иммунологические и эндокринные показатели. На основании этого предлагаются новые дифференцированные подходы к фармакотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: меланхолическая депрессия, атипичная депрессия, иммуно-эндокринные нарушения, фармакотерапия.

КОНТАКТЫ: Незнанов Николай Григорьевич – spbinstb@bekhterev.ru
Мазо Галина Элевна – galina-mazo@yandex.ru
Козлова Светлана Николаевна – senpolia58@yandex.ru
Крижановский Александр Сергеевич – alexkrizha@yandex.ru

Вопросы терапии депрессивного расстройства в настоящее время широко обсуждаются в научной литературе, но анализ результатов не придает оптимизма в решении этой проблемы. Современные данные показывают, что до 15% пациентов, страдающих депрессивным расстройством, не чувствительны к терапии, несмотря на достаточно интенсивные фармакологические вмешательства [37, 4, 5, 3, 2, 1]. До 60% пациентов не достигают полной редукции депрессивной симптоматики [28], только у 30% пациентов регистрируется ремиссия при назначении первого антидепрессанта [77]. В течение последних нескольких десятилетий рынок антидепрессантов существенно расширился, но при этом, как свидетельствуют данные большинства проведенных мета-анализов, существенных различий между отдельными препаратами по эффективности не зарегистрировано [29]. Необходимо отметить, что в подавляющем большинстве сравнительных исследований анализ проводился без учета различий в психопатологической структуре депрессии. В течение многих лет декларируется необходимость дифференцированного подхода к назначению антидепрессантов у пациентов с депрессией. Однако до сих пор не выделено надежных ориентиров для такого подхода. Отчасти это связано с несовершенством существующих классификаций. В МКБ-10 депрессия рассматривается как однородное психопатологическое состояние без выделения отдельных синдромальных подтипов с акцентом на степени тяжести симптоматики. Классификация DSM-IV в большей степени отражает клиническую неоднородность депрессии с выделением подтипов – депрессия с психотической симптоматикой, меланхолическая и атипичная. Выделяются и другие подтипы, например, с кататоническими симптомами, послеродовая, с чертами сезонности и т.д.

Однако при выделении определенной структуры депрессии отсутствуют действительно специфические симптомы. Так, любые из представленных в диагностических критериях депрессивные симптомы могут в той или иной мере присутствовать при любом подтипе депрессии. В связи с этим диагностическое правило основывается на выделении определенного количества необходимых симптомов. Таким образом, выделение психопатологической структуры депрессии (меланхолической, атипичной), основанное на критериях DSM-IV, можно также признать достаточно условным [62].

Как причину ограниченной эффективности антидепрессантов выделяют и то, что механизм действия практически всех препаратов из этой группы связан с моноаминовой теорией. Изучение патофизиологии депрессии в течение последних 30 лет привело к формированию консолидированного мнения, согласно которому депрессия оценивается как сложный биологический процесс, включающий дисрегуляцию нейроэндокринно-иммунологических процессов [6]. Признание этого способствовало пониманию, что депрессивное расстройство включает в себя группу заболеваний, различающихся не только по клиническим проявлениям, но и по биологическому субстрату. Изучение роли стресса в развитии депрессии подтвердило ключевую роль нарушений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы в патогенезе депрессии. При этом стало очевидным, что эти нарушения могут проявляться как гиперфункцией, так и гипофункцией [19]. В последнее десятилетие исследовательская активность в вопросах патофизиологии депрессии была сфокусирована на изучении роли иммунной системы. Проведенные многочисленные исследования, изучающие лабораторные маркеры воспаления у пациентов с депрессией, продемонстрировали большое количе-

ство находок и высокую вариабельность результатов. Это привело к существованию двух точек зрения на роль иммунных нарушений в патофизиологии депрессии. Первая – рассматривает депрессию в рамках иммунной супрессии, то есть в ассоциации со снижением иммунного ответа, включающего как врожденный, так и приобретенный иммунитет [30]. Вторая – предполагает, что ключевые изменения при депрессии связаны с иммунной активацией и повышением продукции провоспалительных цитокинов, то есть с гиперактивацией иммунной системы [22, 51]. С этих позиций интерес представляет исследование [65], авторы которого провели анализ у 25 мужчин с депрессией двух иммунологических показателей – IL-6 (интерлейкин-6, в качестве маркера активации иммунной системы) и NKCC (Na-K-Cl котранспортер, в качестве показателя, свидетельствующего о подавлении иммунного ответа). Полученные результаты подтвердили, что при депрессии может регистрироваться повышение IL-6 и понижение NKCC, но эти показатели не связаны друг с другом, и их изменения фиксируются у определенных пациентов. Это исследование дало возможность говорить о том, что при депрессии может регистрироваться как угнетение иммунитета, так и его активация, и эти процессы не связаны между собой. Кроме того, можно сделать предположение, что активация и подавление иммунитета отражают биологические различия в гетерогенной группе пациентов, клинически расцененных в рамках депрессивного расстройства.

Учитывая столь широкий спектр эндокринно-иммунных нарушений, актуален вопрос и об их возможной связи с различными подтипами депрессии. Именно с этих позиций понятен интерес к оценке биологических изменений у пациентов с меланхолической и атипичной депрессией. Действительно, хотя диагностические критерии атипичной депрессии уже в течение многих лет представляют предмет научной дискуссии, феноменологически (прежде всего это относится к соматическим симптомам) ее можно рассматривать как антипод меланхолическому типу депрессии.

Ключевые характеристики, возможно объясняющие феноменологические отличия меланхолической и атипичной депрессии, – это функционирование ГГН-оси. Многолетние исследования показали, что меланхолическая депрессия сопряжена с ее гиперактивацией и гиперкортизолемией [71, 24, 9, 63, 11]. в настоящее время наиболее признанное исследование для оценки гиперкортизолемии – это дексаметазоновый тест. Если для оценки депрессивного расстройства использование этого теста сомнительно, то при присутствии в клинической картине меланхолической симптоматики у более 70% пациентов отмечается положительный результат. Считается, что дексаметазоновый тест имеет чувствительность 67%, а специфичность 96% именно при меланхолической депрессии [17]. Атипичную депрессию, напротив, связывают с подавлением функционирования ГГН-оси и гипокортизолемией [42, 66, 76]. Именно эти различия в функционировании ГГН-системы могут, по мнению авторов, изучавших эту проблему, лежать в основе и клинических отличий в сим-

птоматике. Однако снижение функционирования ГГН-системы при атипичной депрессии признается не всеми исследователями. Имеются данные о сравнимых результатах по уровню кортизола у пациентов с атипичной депрессией со здоровым контролем [19], а некоторые исследователи утверждают о регистрации и гиперкортизолемии [60]. Действительно, если предполагать, что именно снижение уровня кортизола – ключевой биологический механизм при атипичном подтипе депрессии, то и базовые ее проявления должны не противоречить этому механизму. Но, анализируя данный вопрос, мы столкнулись с противоречием. Повышение аппетита, стремление к употреблению высококалорийных углеводосодержащих продуктов, нарастание избыточной массы тела – часто регистрируемые симптомы при атипичной депрессии. Конечно, регуляция потребления пищи и формирование обменных нарушений – сложный биологический процесс, в котором задействованы разнообразные механизмы. Но в отношении функционирования ГГН-системы – повышение количества потребляемой пищи и нарастание массы тела в большей степени ассоциируются с гиперфункцией ГГН-оси и гиперкортизолемией [14].

Интересна и другая точка зрения, отражающая различия в нейроэндокринном функционировании – «switch-гипотеза», которая акцентирует возможные различия в функционировании ГГН-оси при атипичном и меланхолическом подтипе депрессии [60]. Ее суть – как при меланхолической, так и при атипичной депрессии существует гиперфункция ГГН-оси и, как следствие, гиперкортизолемия, но при этом имеются отличия в механизмах ее формирования. Базовые положения основываются на оценке роли CRH (кортикотропин-рилизинг гормон) и AVP (аргинин-вазопрессин) в ответ на стрессовые воздействия. Оба эти гормона синтезируются в гипоталамусе, CRH регулирует ответ на острый стресс, а AVP – преимущественно на хронический стресс. При длительном стрессе изменяется чувствительность глюкокортикоидных рецепторов, что способствует нарушению принципа обратной связи. При этом доминирующим становится влияние AVP на секрецию кортизола. Switch-гипотеза предполагает переход от биологических механизмов, определяющих ответ на острый стресс, к механизмам, контролирующим ответ на хронический стресс. При этом как ключевое изменение, которое может определять клиническую картину – переход от доминирующего влияния CRH на выброс кортизола, к доминирующему влиянию AVP. Гипотеза предполагает, что поведенческие реакции, сопряженные с повышением уровня CRH или AVP отличаются и могут быть определяющими в формировании клинических проявлений депрессии. Так, увеличение секреции CRH влечет нарастание тревоги, снижение реактивности настроения, суточную динамику в состоянии с подавленным настроением утром, нарушение непрерывности сна, психомоторные изменения, снижение аппетита и либидо, а также когнитивные нарушения [19]. Полагают, что эффекты централизованного выброса CRH происходят при посредничестве CRH-R1 и R2 рецепторов

в лимбической области: гиппокампе и миндалинах, а также афферентных нейронах голубого пятна и дорсального шва [34, 19, 10].

Исследований по изучению поведенческих нарушений при повышении уровня AVP не так много, в основном – это результаты, полученные в экспериментах у животных: повышение сонливости, нарушение ритма сна и бодрствования и повышение аппетита [60]. Таким образом, согласно switch-гипотезе, при сочетании повышенного CRH и гиперкортизолемии формируется меланхолический подтип депрессии, а при низких значениях CRH, но повышении уровня AVP в сочетании с гиперкортизолемией – атипичный подтип депрессии. Авторы предполагают, что именно этот механизм может объяснить тенденцию к хроническому течению, которая более присуща пациентам с атипичной депрессией. Обращает на себя внимание, что большинство положений switch-гипотезы авторы подкрепляют результатами изучения поведенческих нарушений в моделях на животных, но сформулированное ими предположение весьма интересно и требует дальнейшего изучения. Ведь, как известно, диагностическая стабильность меланхолической депрессии весьма невысока, ее оценивают в пределах 22–33% [49, 8], причем причины развития при повторных приступах атипичной или других подтипов депрессии не изучены.

В течение последних лет появились исследования, нацеленные на поиск различий в иммунном ответе у пациентов с меланхолической и атипичной депрессией [35]. Но оценка полученных результатов всегда спорна из-за методологических сложностей. Множественные факторы (возраст, длительность аффективного заболевания, количество перенесенных депрессивных эпизодов, соматическое состояние пациента, недавно перенесенные инфекции, курение, уровень физической нагрузки, пол, прием антидепрессантов в прошлом и др.) могут определять тип иммунного ответа. Причем, полученные результаты не всегда могут отражать суть патофизиологических депрессивных нарушений, являясь результатом неучтенных артефактов. Большинство существующих в настоящее время гипотез основываются на связи ГГН-системы и иммунных реакций. Например, имеется предположение, что активация ГГН-системы при меланхолической депрессии способствует иммуносупрессии, а, напротив, гиподисфункция ГГН-систем при атипичной депрессии – активации провоспалительных цитокинов и формированию хронического воспаления [26, 55, 38]. Но мы не нашли в доступной нам литературе исследований, проведенных в группе пациентов с депрессией, которые могли бы подкрепить эту теоретическую модель. Действительно, не приходится ожидать простых решений, когда задействованы множественные биологические механизмы, регулирующие как взаимосвязь между компонентами ГГН-системы и иммунным ответом, так и сложные взаимодействия между отдельными провоспалительными и противовоспалительными факторами. Кроме того, необходимо учитывать важность взаимодействия между гипоталамо-гипофизарно-адреналовой осью и молекулами, образующимися при окислительном стрессе и регулирующими множе-

ство клеточных функций, включая процессы воспаления, что имеет большое значение в патофизиологии многих заболеваний ЦНС, в том числе и депрессии.

Представляют интерес и данные о влиянии антидепрессантов на иммунологические и эндокринные показатели. Хотя имеются убедительные данные о нарушениях функционирования ГГН-оси у пациентов с депрессивным расстройством, результаты о влиянии современных антидепрессантов на активность ГГН-оси весьма неоднозначны. Недавно был проведен мета-анализ публикаций, касающийся изменения уровня кортизола в процессе антидепрессивной терапии. Анализировались исследования, в которых определялся уровень кортизола в крови или слюне до и после назначения антидепрессантов. Полученные результаты свидетельствовали о том, что у 54% пациентов в процессе терапии антидепрессантами уровень кортизола не меняется [47].

Существуют исследования, авторы которых утверждают о влиянии только определенных антидепрессантов на снижение активности ГГН-оси. К ним относятся мirtазапин [72], циталопрам [58], амитриптилин [60], сертралин [20] и пароксетин [57]. Но имеются и данные, что антидепрессант кломипрамин [31], напротив, может способствовать повышению активности ГГН-оси. Из этого вытекает предположение, что влияние на деятельность ГГН-оси может рассматриваться как одна из составляющих тимоаналептического ответа, что предполагает учитывать это при тестировании новых препаратов [34]. Кроме этого, нельзя исключить, что различия препаратов по влиянию на уровень кортизола могут играть роль и в формировании резистентности, так как при определенных типах депрессивного расстройства может регистрироваться гипокортизолемиа [45].

Другие исследования указывают на то, что нормализация показателей ГГН-оси зависит в большей степени от результативности лечения. Так, клинические исследования демонстрируют гиперфункцию ГГН-оси у пациентов с депрессией и нормализацию функционирования после успешно проведенной терапии [48, 61]. Напротив, сохраняющаяся после лечения гиперкортизолемиа регистрировалась у пациентов с остаточной депрессивной симптоматикой [68]. При этом важно обратить внимание, что наиболее четкая нормализация уровня кортизола регистрируется при достаточно длительных исследованиях у пациентов, достигших стойкой ремиссии [75, 47].

Рассмотрение депрессии как заболевания, связанного с иммунными нарушениями, способствовало оценке влияния препаратов с тимоаналептическим эффектом на иммунные показатели. В моделях на животных было показано влияние антидепрессантов на провоспалительные цитокины, вызывающие депрессивноподобное поведение [81], снижение продукции IL-1 β (интерлейкин-1 β) и ФНО- α (фактор некроза опухоли- α) [20, 39]. Показано, что эффективное лечение умеренной и тяжелой депрессии сопровождалось снижением в Th1 воспалительного цитокина IFN- γ (интерферон- γ) и повышением в Th2 противовоспалительного цитокина IL-10 (интерлейкин-10). Эти из-

менения были ассоциированы с повышением в Th3 трансформирующего фактора роста β -цитоклина, играющего ключевую роль в модулировании баланса между пулами клеточного иммунитета Th1 и Th2 [53]. Существуют доказательства того, что антидепрессанты не только ингибируют высвобождение провоспалительных цитокинов из клеток цельной крови в культурах *in vitro*, но еще стимулируют высвобождение противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 [36]. Некоторые антидепрессанты дополнительно действуют как противовоспалительные агенты косвенно, повышая имеющийся в наличии норадреналин, обладающий известными иммуносупрессивными свойствами в мозге [40]. У депрессивных пациентов с признаками иммунной активации чаще регистрируются терапевтически резистентные депрессии [44, 59, 25]. Известно также, что депрессивные пациенты с частичным ответом или отсутствием ответа на лечение антидепрессантами имеют повышенное содержание IL-6 и C-реактивного белка [73]. Существует предположение, что данные пациенты имеют дефектные аллели IL-1 и ФНО- α генов или генов, ответственных за Т-клеточные функции [79].

Противовоспалительный эффект был обнаружен у препаратов, используемых для аугментации действия антидепрессантов – лития [54], вальпроата [82] и атипичных антипсихотиков [12]. Влияние на иммунные показатели было зарегистрировано также при использовании ЭСТ [33] и стимуляции вагусного нерва [23], метода, который в 2009 году был одобрен FDA для терапевтически резистентной депрессии.

Учитывая вышеизложенное, интерес представляет анализ влияния противовоспалительных препаратов на расстройства настроения, прежде всего глюкокортикоидов. У пациентов, принимающих преднизолон из-за различных проблем со здоровьем, могут развиваться эпизоды приподнятого настроения. Хотя отмечается, что кратковременное лечение высокими дозами преднизолона часто приводит к мании и гипомании, но длительное лечение – чаще всего к депрессии [15, 16, 13]. Противоположные эффекты глюкокортикоидных препаратов при кратковременном и длительном применении, возможно, связаны с нарастающей блокадой секреции эндогенного кортизола.

Предполагаемый механизм антидепрессивного действия дексаметазона сложен. Возможно, что разница в кинетических свойствах природных глюкокортикоидов (кортизол, гидрокортизон) и синтетических глюкокортикоидов (дексаметазон) может способствовать неожиданным фармакологическим эффектам. С другой стороны, антидепрессивный эффект дексаметазона может быть обусловлен ингибированием высвобождения IL-12 (интерлейкин-12) из моноцитов и макрофагов посредством снижения способности этих клеток инициировать воспалительный Th1-опосредованный ответ. В этих условиях Th2 противовоспалительный ответ будет повышаться посредством развития эффекта, сходного с тем, что возникает после терапии антидепрессантами [78].

Существует ряд противоречивых данных по влиянию нестероидных противовоспалительных препара-

тов (НПВП) на настроение. С одной стороны, в качестве побочного эффекта большинства НПВП описывают депрессию. С другой стороны, у ряда препаратов из этой группы выделяют антидепрессивный эффект [67]. Имеются данные об улучшении настроения у пациентов с различной соматической патологией (псориаз, болезнь Крона и др.) при использовании НПВП. Эти результаты весьма ненадежные для построения определенных выводов, так как улучшение в соматическом состоянии может позитивно сказываться и на настроении пациентов. К сожалению, большинство имеющихся в литературе данных, на основании которых говорят о специфической антидепрессивной активности противовоспалительных препаратов, базируются на результатах их совместного применения с антидепрессантами.

В отдельных публикациях обсуждается возможность применения аугментации ацетилсалициловой кислотой активности антидепрессантов [68], причем как преимущество такого подхода отмечают более быстрый эффект (спустя 1 неделю), а также эффективность у пациентов, резистентных к монотерапии антидепрессантами [50]. Очевидный шаг для уменьшения реакций воспаления, как центрального, так и периферического, это снижение активности простаноидного пути и таким образом снижение синтеза воспалительных простагландинов, таких как PGE2 (простагландин E2). При ингибировании COX (ЦОГ – циклооксигеназа) фермента синтез воспалительного медиатора PGE2 снижается. Однако в мозге имеется два варианта COX фермента, различающиеся характером поступления, регуляцией и связями с другими внутриклеточными циклами [18]. COX-2 главным образом вовлечена в ответ на воспалительные стимулы – в мозге этот фермент экспрессируется в гиппокампальных и кортикальных глутаматергических нейронах, где это играет важную роль в модуляции синаптической активности и пластичности [80]. Целекоксиб – селективный ингибитор циклооксигеназы-2, блокирующий образование воспалительных простагландинов. Препарат используют для терапии ревматоидного артрита, псориазического артрита. Имеются данные, свидетельствующие, что присоединение целекоксиба к антидепрессантам способствует более быстрому разрешению депрессии как биполярном расстройстве [56], так и при монополярной депрессии [52]. Кроме того, дополнение стандартного лечения целекоксибом показало превосходство над монотерапией антидепрессантами при лечении большого депрессивного расстройства [7] и привело к быстрому наступлению антидепрессивного эффекта у биполярных пациентов [56]. N. Muller и его коллеги в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании обнаружили, что целекоксиб обладает терапевтическим эффектом при большой депрессии как препарат для аугментации действия ребоксетина [52].

Инфликсимаб – относительно новый биологический препарат, известный как иммунодепрессант. Обладает высокой аффинностью к ФНО- α , образует устойчивый комплекс как с растворимой, так и с мембран-ассоци-

ированной формами человеческого ФНО- α , снижая его функциональную активность. Понижает концентрацию (связывает и ингибирует синтез) IL-1, IL-6, IL-8. Представлены данные о влиянии препарата на соматические, когнитивные симптомы, связанные с аффективным расстройством, но анализ проводился при использовании препарата у пациентов с болезнью Крона [64]. По данным литературы известно, что антагонист ФНО- α (этанерцепт и инфликсимаб) уменьшает симптомы депрессии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями (ревматоидный артрит и псориаз), эмоциональный статус таких больных улучшался еще до редукции аутоиммунных нарушений [46, 43].

Миноциклин – антибиотик тетрациклинового ряда, в научной литературе широко обсуждается плейотропная активность данного препарата, включающая противовоспалительный, антиоксидантный, антиапоптозный, антиглутаматергический и моноаминергический эффекты [74]. В связи с этим интерес к использованию миноциклина существенно расширился и его рассматривают как потенциальный препарат для терапии аффективных расстройств. В настоящее время проводятся клинические исследования по использованию миноциклина в качестве монотерапии [71, 74].

Расширение в последние годы знаний, относящихся к патофизиологическим аспектам и формированию депрессии, способствует изучению более

узких направлений – биологических механизмов отдельных подтипов депрессии. Это направление имеет не только теоретическое, но и практическое значение, о чем свидетельствуют не только данные о различных иммуно-эндокринных нарушениях при определенных подтипах депрессии, но и определенные отличия во влиянии препаратов с тимоаналептической активностью на эндокринные и иммунные показатели. Необходимо признать, что современные знания в этом направлении весьма предварительны. Результаты, представленные в печати, зачастую противоречат друг другу. Кроме того, встает вопрос о корректности сопоставления тех или иных результатов. Большинство ограничений связано с отсутствием унифицированных подходов к распознаванию даже основных подтипов депрессий – меланхолического и атипичного. При этом в исследованиях не всегда учитывается коморбидная психическая и соматическая симптоматика, которая может исказить как эндокринные, так и иммунологические показатели. Но поиск специфических патофизиологических механизмов, участвующих в формировании определенных подтипов депрессии, может на определенном этапе развития науки привести к разработке эндифеноменологических подходов в классификации депрессий, а следовательно, к дифференцированному подходу к назначению антидепрессантов и разработке новых таргетных препаратов.

Список литературы

1. Аведисова А.С. Современная классификация антидепрессантов, возможности повышения эффективности и безопасности // Психиатрия и психофармакотерапия психических расстройств. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 74–77.
2. Быков Ю.В. Резистентные к терапии депрессии. – Ставрополь. – 2009. – 77 с.
3. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. – СПб.: Береста. – 2012. – 448 с.
4. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике). – Москва. – 2012. – 1072 с.
5. Мосолов С.Н. Новые достижения в терапии психических заболеваний. – Москва. – 2002. – 662 с.
6. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 11-2. – С. 29–40.
7. Akhondzadeh S., Jafari S., Raisi F. et al. Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial // *Depress. Anxiety*. – 2009. – 26. – P. 607–611.
8. Angst J., Gamma A. et al. Melancholia and atypical depression in the Zurich study: epidemiology, clinical characteristics, course, comorbidity and personality // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2007. – 115 (Suppl. 433). – P. 72–84.
9. Antonijevic I. HPA axis and sleep: identifying subtypes of major depression // *Stress*. – 2008. – 11. – P. 15–27.
10. Bale T.L., Vale W.W. Increased depression-like behaviors in corticotropin-releasing factor receptor-2-deficient mice: sexually dichotomous responses // *J. Neurosci.* – 2003. – 23. – P. 5295–5301.
11. Baumeister H., Parker G. Meta-review of depressive subtyping models // *Journal of Affective Disorders*. – 2012. – 139. – P. 126–140.
12. Bian Q., Kato T., Monji A. et al. The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon-gamma // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2008. – 32. – P. 42–48.
13. Bolanos S.H., Khan D.A., Hanczyk M. et al. Assessment of mood states in patients receiving long-term corticosteroid therapy and in controls with patient-rated and clinician-rated scales // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2004. – 92. – P. 500–505.
14. Bornstein S. R., Schuppenies A., Wong M. L., Licinio J. Approaching the shared biology of obesity and depression: The stress axis as the locus of gene-environment interactions // *Molecular Psychiatry*. – 2006. – 11. – P. 892–902.
15. Brown E.S., Chandler P.A. Mood and cognitive changes during systemic corticosteroid therapy. *Prim. Care Companion // J. Clin. Psychiatry*. – 2001. – 3. – P. 17–21.
16. Brown E.S., Suppes T., Khan D.A. et al. Mood changes during prednisone bursts in outpatients with asthma // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2002. – 22. – P. 55–61.
17. Carroll B.J., Feinberg M. et al. Diagnosis of endogenous depression. Comparison of clinical, research and neuroendocrine criteria // *J. Affect. Dis.* – 1980. – P. 177–194.
18. Choi S.H., Langenbach R., Bosetti F. Cyclooxygenase-1 and -2 enzymes differentially regulate the brain upstream NF- κ B pathway and downstream enzymes involved in prostaglandin biosynthesis // *J. Neurochem.* – 2006. – 98(3). – P. 801–811.
19. Chrousos G.P., Gold P.W. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis // *JAMA*. – 1992. – 267. – P. 1244–1252.
20. Connor T.J., Kelliher P., Shen Yet al. Effect of subchronic antidepressant treatments on behavioral, neurochemical, and endocrine changes in the forced-swim test. *Pharmacol // Biochem. Behav.* – 2000. – 65. – P. 591–597.
21. Cooney J.M., Dinan T.G. Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis early-feedback responses are preserved in melancholic depression: a study of sertraline treatment // *Human Psychopharmacology* – 2000. – 15. – P. 351–356.
22. Dantzer R., Wollman E., Vitkovic L., Yirmiya R. Cytokines and depression: fortuitous or causative association? // *Mol. Psychiatry*. – 1999. – 4. – P. 328–332.
23. Das U.N. Vagus nerve stimulation, depression, and inflammation // *Neuropsychopharmacology*. – 2007. – 32. – P. 2053–2054.
24. Dinan T.G., Scott L.V. Anatomy of melancholia: focus on hypothalamic-pituitary-adrenal axis overactivity and the role of vasopressin // *J. Anat.* – 2005. – 207. – P. 259–264.
25. Eller T., Vasar V., Slik J., Maron E. Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2008. – 32(2). – P. 445–50.
26. Evans D.L., Nemeroff C.B. The clinical use of the dexamethasone suppression test in DSM-III affective disorders: correlation with the severe depressive subtypes of melancholia and psychosis // *J. Psychiatr. Res.* – 1987. – 21. – P. 185–194.
27. Evans D.L., Ten Have T.R., Douglas S.D. et al. Association of depression with viral load, CD8 T lymphocytes, and natural killer cells in women with HIV infection // *Am. J. Psychiatry*. – 2002. – 159. – P. 1752–1759.
28. Fava M. Diagnosis and definition of Treatment Resistant Depression // *Biol. Psychiatr.* – 2003. – 53. – P. 649–659.
29. Geddes J.R., Carney S.M., Davies C. et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review // *Lancet* – 2003. – 361(9358). – P. 653–661.
30. Glaser R., Kiecolt-Glaser J.K. Stress-associated immune modulation: relevance to viral infections and chronic fatigue syndrome // *Am. J. Med.* – 1998. – 105. – P. 35–42.
31. Golden R.N., Hsiao J.K., Lane E. et al. Abnormal neuroendocrine responsivity to acute i.v. clomipramine challenge in depressed patients // *Psychiatry Research* – 1990. – 31. – P. 39–47.
32. Guaiana G., Andretta M., Corbari L. et al. Antidepressant drug consumption and public health indicators in Italy 1955 to 2000 // *J. Clin. Psychiatry*. – 2005. – 66(6). – P. 750–755.
33. Hestad K.A., Tonseth S., Stoen C.D. et al. Raised plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with depression: normalization during electroconvulsive therapy // *J. ECT*. – 2003. – 19. – P. 183–188.
34. Holsboer F. The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety // *J. Psychiatr. Res.* – 1999. – 33. – P. 181–214.

35. Karlović D., Serretti A., Vrkic N. et al. Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF- α and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features // *Psychiatry Research*. – 2012. – 198 (1). – P. (74–80).
36. Kenis G., Maes M. Effects of antidepressants on the production of cytokines // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2002. – 5(4). – P. 401–412.
37. Kennedy S.H., Lam R.W., Nutt D.J., Thase M.E. *Treating Depression Effectively: Applying Clinical Guidelines* / London – 2004.
38. Kronfrol, Z. Immune dysregulation in major depression: a critical review of exciting evidence // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2002. – 5. – P. 333–343.
39. Kubera M., Obuchowicz E., Goehler L. et al. In animal models, psychosocial stress-induced (neuro)inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2011. – 35. – P. 744–759.
40. Lanquillon S., Krieg J.C., Bering-Abu-Shach U., Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder // *Neuropsychopharmacology*. – 2000. – 22(4). – P. 370–379.
41. Leserman, J., Pettito, J.M., Gu H. et al. Progression to AIDS, a clinical AIDS condition and mortality: psychosocial and physiological predictors // *Psychol. Med.* – 2002. – 32. – P. 1059–1073.
42. Levitan R.D., Vaccarino F.J., Brown G.M., Kennedy S.H. Low-dose dexamethasone challenge in women with atypical major depression: pilot study // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2002. – 27. – P. 47–51.
43. Lichtenstein G.R. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* – 2002. – 8. – P. 237–243.
44. Maes M., Bosmans E., De Jongh R. et al. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression // *Cytokine*. – 1997. – 9. – P. 853–858.
45. Marijke A., Bremmer, Dorly J. H. Deeg, Aartjan T. F. Beekman et al. Major Depression in Late Life Is Associated with Both Hypo- and Hypercortisolemia. *Biological Psychiatry*. – 2007. – 62(5). – P. 479–486.
46. Matthias S.D. Health-related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo // *Clin. Ther.* – 2000. – 22. – P. 128–139.
47. McKay M.S., Zakzanis K.K. The impact of treatment on HPA axis activity in unipolar major depression // *Journal of Psychiatric Research*. – 2010. – 44. – P. 183–192.
48. McQuade R., Young A.H. Future therapeutic targets in mood disorders: The glucocorticoid receptor // *Br. J. Psych.* – 2000. – 177. – P. 390–395.
49. Melartin T., Leskela U.S., Rytasala H.J. et al. Co-morbidity and stability of melancholic features in DSM-IV major depressive disorder // *Psychol. Med.* – 2004. – 34. – P. 1443–1452.
50. Mendlewicz J., Kriwin P., Oswald P. et al. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2006. – 21. – P. 227–231.
51. Miller A.H., Maletic V., Raison C.L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression // *Biol. Psychiatry*. – 2009. – 65. – P. 732–741.
52. Muller N., Schwarz M.J., Dehning, S. et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine // *Mol. Psychiatry*. – 2006. – 11. – P. 680–684.
53. Myint A.-M., Leonard B.E., Steibusch H., Y.-K. Th1, Th2 and Th3 cytokine alterations in major depression: evidence of impaired neuroprotection // *J. Affect. Disord.* – 2007. – 98. – P. 143–151.
54. Nahman S., Belmaker R.H., Azab A.N. Effects of lithium on lipopolysaccharide-induced inflammation in rat primary glia cells // *Innate Immun.* – 2012. – 18(3). – P. 447–458.
55. Nelson J.C., Davis J.M. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis // *Am. J. Psychiatry*. – 1997. – 154. – P. 1497–1503.
56. Nery F.G., Monkul E.S., Hatch J.P. et al. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Hum. Psychopharmacol.* – 2008. – 23. – P. 87–94.
57. Nickel T., Sonntag A., Schill J. et al. Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2003. – 23(2). – P. 155–168.
58. Nikisch G., Mathe A.A., Czernik A. et al. Long-term citalopram administration reduces responsiveness of HPA axis in patients with major depression: relationship with S-citalopram concentrations in plasma and cerebrospinal fluid (CSF) and clinical response // *Psychopharmacology*. – 2005. – 181. – P. 751–760.
59. O'Brien S.M., Scully P., Fitzgerald P. et al. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy // *J. Psychiatry Res.* – 2007. – 41. – P. 326–331.
60. O'Keane V., Frodl T., Dinan T.G. A review of Atypical depression in relation to the course of depression and changes in HPA axis organization // *Psychoneuroendocrinology*. – 2012. – 37 (10). – P. 1589–1599.
61. Pariante C.M. The glucocorticoid receptor: Part of the solution or part of the problem? // *J. Psychopharmacol.* – 2006. – 20(4). – P. 79–84.
62. Parker G. Is the diagnosis of melancholia important in shaping clinical management? // *Accur. Opin. Psychiatry*. – 2007. – 20 (3). – P. 197–201.
63. Parker G., Fink M., Shorter E. et al. Issues for DSM-5: whether melancholia? The case for its classification as a distinct mood disorder // *Am. J. Psychiatry*. – 2010. – 167. – P. 745–747.
64. Persoons P., Vermeire S., Demyttenaere K. et al. The impact of major depressive disorder on the short- and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2005. – 22. – P. 101–110.
65. Pike J.L., Irwin M.R. Dissociation of inflammatory markers and natural killer cell activity in major depressive disorder // *Brain Behav. Immun.* – 2006. – 20. – P. 169–174.
66. Posternak M.A. Biological markers of atypical depression // *Harvard Rev. Psychiatry*. – 2003. – 11. – P. 1–7.
67. Rahola J.G. Somatic drugs for psychiatric diseases: Aspirin or simvastatin for depression? // *Current Neuropharmacology*. – 2012. – 10(2). – P. 139–158.
68. Ribeiro S.C., Tandon R., Grunhaus L., Greden J.F. The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis // *Am. J. Psychiatry*. – 1995. – 152. – P. 1618–1629.
69. Rota E., Broda R., Cangemi L. et al. Neuroendocrine (HPA axis) and clinical correlates during fluvoxamine and amitriptyline treatment // *Psychiatry Research* – 2005. – 133. – P. 281–284.
70. Rubin R., Dinan T.G., Scott L.V. The neuroendocrinology of affective disorders. In *Hormones, Brain and Behaviour* (eds Pfaff D., Arnold A.P., Etgen A.M., Fahrbach S.E., Moss R.L., Rubin R.T.) / New York. – Academic Press. – 2001. – P. 467–514.
71. Savitz J., Preskorn S., Teague T.K. et al. Minocycline and aspirin in the treatment of bipolar depression: a protocol for a proof-of-concept, randomized, double-blind, placebo-controlled, 2x2 clinical trial // *BMJ Open*. – 2012. – URL: <http://bmjopen.bmj.com/content/2/1/e000643>
72. Schule C., Baghai T.C., Eser D. et al. Time course of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity during treatment with reboxetine and mirtazapine in depressed patients // *Psychopharmacology*. – 2006. – 186. – P. 601–611.
73. Sluzewska A., Rybakowski J., Bosmans E. et al. Indicators of immune activation in major depression // *Psychiatry Res.* – 1996. – 64(3). – P. 161–167.
74. Soczynska J.K., Mansur R.B., Brietzke E. et al. Novel therapeutic targets in depression: Minocycline as a candidate treatment // *Behav. Brain Research*. – 2012. – 235(2). – P. 302–317.
75. Thakore J.H., Barnes C., Joyce J. et al. Effects of antidepressant treatment on corticotrophin-induced cortisol responses in patients with melancholic depression // *Psychiatry Research*. – 1997. – 73. – P. 27–32.
76. Thase M.E. Atypical depression: useful concept, but it's time to revise the DSM-IV criteria // *Neuropsychopharmacol.* – 2009. – 34. – P. 2633–2641.
77. Trivedi M.H., Rush A.J., Wisniewski S.R. et al. For the STAR*D Study Team. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice // *Am. J. Psychiatry*. – 2006. – 163. – P. 28–40.
78. Vieira P.L., Kaliński P., Wierenga E.A. et al. Glucocorticoids inhibit bioactive IL-12p70 production by in vitro-generated human dendritic cells without affecting their T cell stimulatory potential // *J. Immunol.* – 1998. – 161(10). – P. 5245–5251.
79. Wong M.L., Dong C., Maestre-Mesa J., Licinio J. Polymorphisms in inflammation-related genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant response // *Mol. Psychiatry*. – 2008. – 13(8). – P. 800–812.
80. Yang H., Chen C. Cyclooxygenase-2 in synaptic signaling // *Curr. Pharm. Des.* – 2008. – 14. – P. 1443–1451.
81. Yirmiya R., Pollak Y., Barak O. et al. Effects of antidepressant drugs on the behavioral and physiological responses to lipopolysaccharide (LPS) in rodents // *Neuropsychopharmacology*. – 2001. – 24. – P. 531–544.
82. Zhang Z., Zhang Z.Y., Fauser U., Schluesener H.J. Valproic acid attenuates inflammation in experimental autoimmune neuritis // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2008. – 65. – P. 4055–4065.

From the development of depression endophenomenological classification to differential antidepressant treatment

A.C. Neznanov N.G.¹, Mazo G.E.¹, Kozlova S.N.², Krizhanovsky A.S.¹

¹ St.-Petersburg Bekhterev Psychoneurological Research Institute

² Federal Medical Research Center named V.A. Almazov

SUMMARY. The article describes the endophenomenological features of the different subtypes of depression based on modern views about dysfunction in the immune and endocrine systems. The key role of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis dysregulation in the pathogenesis of depression is marked. Some research studies are conducted with the aim to find the differences in immune response in patients with melancholic and atypical depression. Data about the effect of antidepressants on endocrine and immunological indices are considered. Based on these results new differentiated approaches to pharmacotherapy are proposed.

KEY WORDS: melancholic depression, atypical depression, immune-endocrine disorders, pharmacotherapy.

CONTACTS: Neznanov N.G. – spbinb@bekhterev.ru

Mazo G.E. – galina-mazo@yandex.ru

Kozlova S.N. – senpolia58@yandex.ru

Krizhanovsky A.S. – alexkrizha@yandex.ru