

АТИПИЧНАЯ ДЕПРЕССИЯ: ОТ ФЕНОТИПА К ЭНДОФЕНОТИПУ

Н.Г. Незнанов,¹ Г.Э. Мазо¹, А.О. Кибитов², Л.Н. Горобец³

*СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева Минздрава России¹
ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России²
Московский научно-исследовательский институт психиатрии –
филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России³*

Одно из актуальных направлений современной психиатрии – поиск специфических биологических маркеров для определения риска развития, диагностики и оценки тяжести психических заболеваний, динамического наблюдения пациентов и клинического прогноза. Важным применением биомаркеров представляется персонализация терапии с предварительной оценкой эффективности фармакологических препаратов.

Сегодня депрессия оценивается как сложный биологический феномен, включающий дисрегуляцию нейро-эндокринно-иммунологических процессов [65] с существенным генетическим влиянием [105]. Вовлечение в патогенез депрессии множественных и разнообразных биологических механизмов дает возможность предполагать наличие биомаркеров разных классов и с разным уровнем специфичности.

Исследовательская активность в отношении этого вопроса существенно увеличилась в период разработки новых диагностических классификационных систем – DSM-5 и МКБ-11. Результатом этого стал Объединенный доклад специальной комиссии World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) по изучению биологических маркеров, где на основании анализа большого объема фактических данных и мнения авторитетных ученых было сделано заключение: ни один из анализируемых маркеров не является специфичным и не может быть включен в диагностические критерии большого депрессивного расстройства [70]. Возможно, причины этого кроются в ограничениях и несовершенстве существующих в настоящее время диагностических подходов к определению депрессивного расстройства.

Депрессия – сложное мультифакториальное заболевание полигенной природы с наследственным предрасположением и генетические факторы играют значительную роль в его формировании, развитии и клинических проявлениях [4, 110]. Клинические проявления или фенотип депрессий формируется в результате сложного взаимодействия генетических и эпигенетических факторов, семейной отягощен-

ности, особенностей перинатального развития, а также влияний внешней среды, прежде всего стресса: как на ранних этапах, так и в течение жизни [4].

Депрессии клинически и генетически гетерогенны [106, 107]. С одной стороны, различные биологические процессы, контролируемые различными генами (генотип), могут проявляться в виде близких, но не тождественных фенотипов. С другой стороны, один и тот же сложный полигенный генотип может порождать разные фенотипы или варианты фенотипов, часто совершенно разных клинически.

С учетом сложности оценки и анализа фенотипов мультифакториальных заболеваний, полезной и адекватной является концепция эндофенотипов. Эндофенотипы («внутренние» или промежуточные фенотипы) – это измеряемые, количественные специфические биомаркеры, коррелирующие с заболеванием за счет общих или максимально близких генетических механизмов.

Эндофенотипы генетически проще и ближе к непосредственному уровню эффекта генов, уровень генетического влияния на них выше и лучше поддается статистическому и логическому анализу. В отличие от многообразия и сложности клинических проявлений (фенотипа) и конфликтности диагностических категорий, анализ эндофенотипов дает возможность понимания более простых взаимодействий «ген-маркер», а не «ген-клинический фенотип». В тоже время, если уровень этого взаимодействия высокий, то и результаты анализа окажутся более валидными, статистически значимыми и дадут возможность выявления специфических биомаркеров заболевания и (или) его подтипов при существенном генетическом контроле.

Наиболее часто используемые эндофенотипы – данные нейровизуализации, электрофизиологические, когнитивные, биохимические показатели, перспективными и максимально близкими к генетическому уровню контроля можно считать протомные и транскриптомные эндофенотипы [35], отражающие непосредственную активность генов на этапах транскрипции и синтеза белков.

При изучении депрессий максимально информативным представляется анализ эндофенотипов не депрессии в целом, а ее диагностических подтипов. Гетерогенность фенотипа депрессий хорошо известна и отражена в существующих и развивающихся классификациях, с учетом неоднородности депрессивной симптоматики. В МКБ-10 депрессия рассматривается как однородное расстройство, а акцент сделан на степень тяжести симптоматики. Классификация DSM-IV в большей степени отражает психопатологическую неоднородность депрессивного расстройства с выделением подтипов – депрессия с психотической симптоматикой, меланхолическая и атипичная.

Действительно, если придерживаться точки зрения, что клинические проявления в той или иной степени отражают биологическую сущность болезненного процесса, то логично предположить существование различий в патофизиологических механизмах, задействованных в их формировании. Тогда имеется возможность успешного выявления определенных биомаркеров при выделении клинически гомогенной группы пациентов в рамках, например, подтипов по DSM-IV, которые могут служить субфенотипом депрессии.

Вероятно, клинические подтипы (субфенотипы) депрессии имеют близкие, но не одинаковые генетические факторы риска [105]. Генетические исследования подтверждают клиническую и генетическую гетерогенность депрессий, а генетический анализ отдельных диагностических признаков депрессии по DSM-IV выявил влияние трех независимых генетических доменов на клинические проявления согласно этим диагностическим критериям [50].

Если биологические механизмы подтипов депрессивных расстройств различны, то в рамках субфенотипов удастся выявить генетически детерминированные биологические маркеры, характер проявления которых присущ именно для этого субфенотипа. Если удастся доказать, что эти биомаркеры принимают участие в этиопатогенезе заболевания и контролируются теми же генетическими системами, что и само заболевание (подтип депрессий, в нашем случае), накапливаются в семьях и проявляются у здоровых родственников пациентов этого подтипа, то такие биомаркеры можно будет считать элементами эндофенотипа заболевания или хотя бы его диагностического подтипа.

С этих позиций интерес представляет анализ механизмов, лежащих в основе формирования атипичной депрессии – подтипа, выделенного, прежде всего, на основе специфического соматического симптомокомплекса: нарушений сна, аппетита и набора веса. Важно, что имеются прямые генетические доказательства существования атипичной депрессии как феноменологического подтипа депрессивного расстройства [107], что дает возможность считать ее объективным и валидным субфенотипом в рамках фенотипа депрессий.

Задачей настоящего обзора является анализ возможностей продвижения от клинического фенотипа атипичной депрессии к выявлению ее эндофенотипов – биомаркеров с высоким уровнем генетического контроля, которые могут стать эффективными критериями диагностики, клинического прогноза и оценки риска развития атипичной депрессии.

Клинические принципы выделения атипичной депрессии

Обычно выделение психопатологического синдрома или нозологической категории проходит две стадии: описательную (описание клинических характеристик клиницистами и выделение специфических клинических черт), за которой следует проведение клинических исследований, нацеленных на подтверждение валидности выделенного синдрома, и разработку терапевтических подходов [92].

Процесс выделения атипичной депрессии сам по себе протекал нетипично. В 1959 году E.D. West и P.G. Dally [116] опубликовали сообщение о том, что ингибитор MAO ипрониазид эффективен у пациентов, в клиническом статусе которых имелись специфические клинические особенности – неглубокое снижение настроения с повышенными сонливостью и аппетитом. Хотя в настоящее время селективная чувствительность атипичной депрессии к ингибитором MAO является спорной, в большинстве исследований регистрируется тенденция к формированию терапевтической резистентности в данной когорте пациентов [30, 111]. Именно на этой группе пациентов в 80-х годах прошлого века было сосредоточено внимание Колумбийской группы по изучению атипичных депрессий и проведено выделение основных критериев данной патологии [63] (табл. 1), которые были использованы при включении атипичной депрессии как отдельного подтипа депрессии в DSM-IV [5].

Таблица 1

Критерии атипичной депрессии (Liebowitz M.R., Quitkin, F.M., Stewart J.W, et al. 1984)

Обязательный признак	Не менее двух из следующих признаков
Реактивность настроения	Повышение аппетита или повышение массы тела
	Сонливость или проведение большей части времени в постели
	Выраженная усталость, апатия, сопровождающаяся тяжестью в руках и ногах
	Личностная чувствительность

Необходимо признать, что до настоящего времени существуют сомнения в валидности критериев атипичной депрессии [7, 76, 87]. В первую очередь это относится к выделению показателя «реактивность настроения» как облигатного для диагностики этого подтипа депрессии. Реактивность настроения не рассматривалась в качестве обязательного симптома атипичной депрессии в ранних

работах британских исследователей [116], но им была отведена центральная роль при концептуализации этого расстройства Колумбийской группой [63, 89]. Введение показателя «реактивность настроения» в качестве обязательного признака атипичной депрессии является ограничителем для включения в эту группу тяжелых депрессивных состояний.

В критериях выделения атипичной депрессии также присутствует такой симптом как чувствительность – неспецифичный для аффективных проявлений показатель, который обычно используется для описания личностных расстройств. Под этим симптомом понимают повышенную чувствительность к ситуациям фрустрации (особенно к межличностным конфликтам). Включение этого показателя влечет за собой расширение группы атипичных депрессий за счет пациентов с коморбидными личностными расстройствами [8]. Таким образом, опираясь на эти критерии, не удастся достичь ожидаемого результата – диагностировать гомогенную группу пациентов с атипичной депрессией.

Наиболее значимыми симптомами для выделения гомогенной группы пациентов с атипичной депрессией предполагаются два важнейших сочетанных соматических симптома: повышение аппетита и увеличение продолжительности сна. Это дает возможность рассматривать выделенный симптомокомплекс в качестве нейровегетативного синдрома у пациентов с депрессивным эпизодом [44, 91] и основание для более глубокого анализа именно этих соматических проявлений атипичной депрессии в рамках поиска элементов ее эндофенотипа.

В общей популяции увеличение продолжительности сна (гиперсомния) достаточно редко связано с повышенным аппетитом (гиперфагией). Напротив, ряд исследований свидетельствуют больше о связи повышения массы тела и аппетита с бессонницей [90, 114].

Только у пациентов с депрессией, в отличие от здоровых индивидуумов, обнаруживается значительная корреляция между гиперсомнией и повышенным аппетитом – имеется специфическая связь двух биологических симптомов, физиологические механизмы которых играют важнейшую роль в процессах жизнеобеспечения. На основании этого факта можно предположить существование специфических механизмов формирования атипичной депрессии. Например, согласно одной из гипотез, атипичная депрессия связана с повышенным уровнем функционирования норадреналиновой нейромедиаторной системы [29].

Важно отметить, что уровень генетического контроля биохронологических процессов, регулирующих периодичность, частоту и интенсивность циклов «сна–бодрствования» и «насыщения–голодания» очень высок, и является эволюционно древним и одним из базовых для функционирования организма. Не исключено, что именно в рамках

нарушений механизмов регуляции сна и потребления пищи могут быть выявлены элементы эндофенотипов атипичной депрессии.

Патофизиологические особенности формирования атипичной депрессии

Феноменологически атипичную депрессию рассматривают как антипод меланхолической в отношении соматовегетативных проявлений [2] и, возможно, существуют биологические механизмы, определяющие эти различия.

На протяжении многих лет постулируется нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси как базовый патофизиологический механизм развития депрессивных состояний. Считается, что меланхолическая депрессия сопряжена с гиперактивацией ГГН-оси и повышенным уровнем кортизола (гиперкортизолемией) [9, 12, 81, 93]. Атипичную депрессию, напротив, связывают с подавлением функционирования ГГН-оси и гипокортизолемией [62, 86, 88], но имеются данные и о нормальных уровнях кортизола у пациентов с атипичной депрессией [37], и даже о гиперкортизолемии [75].

Действительно, если предполагать, что снижение уровня кортизола – ключевой биологический механизм при атипичной депрессии, то и базовые ее проявления не должны противоречить этому механизму. Однако, повышение количества потребляемой пищи и нарастание массы тела, характерные для атипичной депрессии, в большей степени связаны с гиперфункцией ГГН-оси и гиперкортизолемией [15].

Возможно, при атипичной депрессии имеют значение другие гормональные механизмы регуляции потребления пищи, прежде всего, система пептидных гормонов лептина и грелина, которая также принимает участие в регуляции цикла «сон-бодрствование». Эти гормоны регулируют и ГГН-ось: лептин прямо ингибирует продукцию кортизола в клетках коры надпочечников [36], в то время как грелин, напротив, стимулирует активность кортизола через соматотропный гормон (СТГ) [56, 71].

Влияние лептина и грелина на метаболизм, энергетический гомеостаз, пищевое поведение и регуляцию сна хорошо изучено, однако немного известно о связи этих гормонов с депрессией, данные остаются противоречивыми и часто конфликтными [119], а генетических исследований проведено недостаточно. В большинстве публикаций при попытках трактовки противоречий ссылаются на неоднородность изучаемых выборок по ИМТ и полу. Вместе с тем, во всех анализируемых нами публикациях депрессия рассматривается как единый психопатологический конструкт, без выделения ее различных подтипов. Но такие клинические симптомы как изменение аппетита и массы тела, которые выделяют в качестве одного из важных симптомов при

выделении подтипов депрессии, могут быть сопряжены с уровнем пептидных гормонов. Есть данные, подтверждающие, что высокий уровень грелина коррелирует с такими депрессивными симптомами как снижение аппетита, массы тела и энергии [64], то есть симптоматике, представленной у пациентов с меланхолической депрессией. Соответственно, логично ожидать, что депрессия с повышенным аппетитом может быть сопряжена, напротив, со снижением уровня лептина. Однако имеются данные, свидетельствующие о высоком уровне лептина у пациентов с атипичной депрессией [1], что, скорее всего, говорит о лептинорезистентности. С повышением уровня лептина может быть связан низкий уровень кортизола, зарегистрированного в этом исследовании у пациентов с атипичной депрессией.

Экспериментальные исследования показали, что рецепторы к лептину и грелину имеются в областях мозга, задействованных в формировании не только пищевого поведения, но и эмоций – базолатеральной амигдале (БЛА) [40] и гиппокампе [69, 77, 98]. Лептин и грелин активно модулируют нейромедиацию серотонина (5НТ) и дофамина (ДА), задействованных как в системе награды мозга (reward system), отвечающей за эмоциональную мотивацию организма к выполнению витальных функций (питание, прием жидкости, размножение), так и в механизмах формирования депрессии, в частности, спектра ангедонии [31,43].

Лептин и грелин как возможные элементы эндотипа атипичной депрессии

Могут ли уровни лептина и грелина быть кандидатами для рассмотрения в качестве возможных элементов эндотипа атипичной депрессии?

Лептин – снижающий аппетит (анорексигенный) гормон, вырабатываемый главным образом жировой тканью, который регулирует потребление пищи и веса тела в рамках долговременной регуляции энергетического гомеостаза [47, 67] и играет ключевую роль в энергетической регуляции, в основном через структуры гипоталамуса [118]. Уровень лептина имеет генетический контроль: по данным полногеномного ассоциативного исследования гены лептина, транспортера ГАМК и глицина, белка-регулятора глюкокиназы, регулятора трансляции циклина связаны с уровнем лептина в плазме крови, но не с ожирением и ИМТ [51].

Введение лептина вызывает у мышей эффект, подобный действию антидепрессантов, еще более выраженный у трансгенных мышей с избыточной выработкой лептина и гиперлептинемией. Напротив, у генетически модифицированных мышей с отсутствием лептина, выражены признаки депрессивно-подобного поведения, которые успешно купируются введением экзогенного лептина [117]. Локальная генетическая инактивация лептинового рецептора

в гиппокампе усиливает признаки депрессивно-подобного поведения, а также повышает потребление сладкого, что позволяет предполагать важную роль лептиновой системы гиппокампа для позитивного настроения и активного преодоления стресса [39].

Вероятную связь лептина с атипичной депрессией можно также предположить при оценке его влияния на систему регуляции циклов «сон – бодрствование». У генетически модифицированных мышей с неактивным рецептором лептина и не отвечающих на лептин, обнаруживается снижение локомоторной активности и нарушения сна: гиперсомния и удлинение фазы спокойного сна [115].

Учитывая диаметрально противоположные результаты клинических исследований уровней лептина у пациентов с депрессией, было сделано предположение, что взаимосвязь между уровнями лептина и депрессией может быть представлена U-образной кривой [104]: как чрезмерно высокие, так и очень низкие уровни лептина способствуют формированию депрессивной симптоматики. При этом, данные о клинической структуре депрессии (отдельных субфенотипов) в зависимости от уровня лептина не обсуждались. Вместе с тем, имеются данные о специфичности психопатологической симптоматики (преобладание слабости, нарушений сна и аппетита) в группе пациентов с метаболическим синдромом в случае корреляции высокого уровня лептина и депрессии [20]. Это привлекает внимание к возможной роли лептина в формировании атипичной депрессии.

С этих позиций интерес представляет биологическая связь между состоянием «лептинорезистентности», как отсутствием физиологического эффекта на его исходное гормональное действие, и депрессией [26]. Люди с ожирением более склонны к развитию депрессивных состояний [99], ожирение и увеличение массы жировой ткани сопровождается повышением уровня лептина [22] и часто отмечается лептинорезистентность [28, 72]. Предполагается, что подобный механизм задействован и при формировании депрессии [20], в частности, отдельных ее подтипов.

Грелин – повышающий аппетит (орексигенный) гормон, вырабатываемый главным образом в желудке, также играет роль в регуляции аппетита, веса и жировых отложений [67] в рамках краткосрочной регуляции энергетического гомеостаза, и, как считается, являющийся функциональным «противовесом» лептину. Грелин через гипоталамические механизмы стимулирует выработку гормона роста, усиливает потребление пищи и вызывает рост массы тела [103].

Грелину также отводится роль регулятора энергии человека в широком смысле: через внегипоталамические механизмы грелин активно влияет на гедонистические и стимулирующие эффекты пищи, настроение и тревогу, регуляцию циклов «сон-бодрствование», обучение и память, процессы нейрогенеза [103].

Выработка грелина регулируется гормонами (окситоцином и вазопрессином) и нейромедиаторами – адреналином, норадреналином и дофамином, преимущественно через D1 рецепторы [45].

Грелин обладает антидепрессивным эффектом и вовлечен в механизмы пищевого подкрепления [21]. Подкожные инъекции грелина вызывают у мышей анксиолитический и антидепрессивный эффект [64]. Экспериментальная блокада экспрессии гена грелина в мозге вызывает анксиолитический и антидепрессивный эффект и снижает массу тела крыс, без изменений общей двигательной активности [48]. Антидепрессивный эффект грелина может быть связан с его возможностями гипоталамической регуляции: повышением экспрессии дельта-опиоидного рецептора и белка-переносчика серотонина [85] и ингибированием серотониновой нейромедиации [17]. Имеются данные о существенной роли грелина в нарушении цикла «сон-бодрствование» при депрессиях [103].

Известно о важной роли грелина в механизмах системы награды и подкрепления как естественными стимулами, в том числе сладкой пищей, так и психоактивными веществами ПАВ (алкоголь), причем генетические варианты гена грелина связаны с повышенным потреблением сахара. При этом антагонисты рецептора грелина снижают это потребление, а сам грелин – повышает [60].

Многие исследования отводят грелину ключевую роль в сложном взаимодействии между стрессом, настроением и приемом пищи [101]. Уровни грелина в плазме крови повышаются под влиянием психологического стресса, считается, что грелин играет важную роль в вызванных стрессом изменениях и нарушениях пищевого поведения, способствующих избыточному потреблению пищи [21, 96]. Исследования на генетических моделях с использованием животных, нокаутных по генам рецептора грелина и орексина показали, что грелин вызывает влечение к пище с использованием механизмов, требующих орексина, и не связанных с необходимостью в пище для регуляции гомеостаза [82], что подтверждает роль грелина как внеметаболического модулятора пищевого поведения.

В современных исследованиях [96] система грелина рассматривается как эффективная мишень для терапевтических стратегий в рамках борьбы с избыточным весом и ожирением, причем не только с целью снижения аппетита, но и специфических влияний на систему награды, которая обеспечивает и пищевое вознаграждение (food reward) [27] и психологический комфорт после приема пищи в состояниях стресса, тревоги и депрессии [21].

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

«защитной» функции системы грелина в отношении стрессорных последствий [64].

Данные о связи уровней грелина и депрессивной симптоматики у людей ограничены и противоречивы: уровни грелина в плазме крови пациентов с депрессивным расстройством могут быть ниже, чем у здоровых людей [11], выше [33, 59, 80] или сравнимы [55, 66, 95].

Генетические данные о связи системы грелина и депрессии также разнообразны и противоречивы: имеются публикации как о связи полиморфизма гена грелина с депрессией [74] и с булимией [6], так и об отсутствии связи с анорексией, булимией [18,68,84], а также с нарушениями пищевого поведения в целом [54].

Система «лептин-грелин»:

связь с симптомами атипичной депрессии

Лептин и грелин находятся в сложном регуляторном взаимодействии, которое не исчерпывается простой реципрокной схемой и справедливо говорить о целостной системе «лептин-грелин», имеющей высокий уровень генетического контроля, что важно для использования показателей этой системы в качестве эндотипов. Представляется важным рассмотреть варианты и особенности их взаимного влияния на специфические черты атипичной депрессии для выявления характерных вариантов такого взаимодействия для формирования валидных эндотипов.

В доступной литературе представлено ограниченное количество исследований, изучающих связь депрессии и соотношения лептин/грелин. Большинство из этих работ анализируют изменения уровня лептина и грелина в процессе терапии. Анализ результатов имеет определенные ограничения в связи с малыми выборками, а также различным влиянием используемых терапевтических тактик на аппетит и повышение массы тела. В исследовании здоровой выборки (Япония), высокий уровень грелина, но не лептина, в плазме крови связан с риском формирования депрессивных симптомов у женщин, а у мужчин не обнаружено никакой связи [3]. Этот факт косвенно может свидетельствовать о роли этих гормонов в формировании атипичной депрессии, которая в 3 раза чаще представлена в женской популяции [87].

Грелин и лептин действуют противоположно в регуляции энергетического гомеостаза и функционального контроля массы тела. Одновременное наличие рецепторов грелина и лептина в наибольшей степени имеется в клетках гипоталамуса (аркуатное ядро), при этом делеция грелинового рецептора в результате генно-инженерных манипуляций не приводит к изменениям в чувствительности к экзогенному лептину в виде анорексигенного эффекта и снижения массы тела [83]. В нейронах гипоталамуса лептин способен снижать экспрессию гена грелинового рецептора посредством влияния на регуля-

торные элементы в промотере гена [57]. Генетически модифицированные животные, не имеющие грелина или грелинового рецептора, не обнаруживают изменений в потреблении пищи и массы тела [13]. Эти животные не являются аноректическими карликами и не отличаются от нормальных животных по размеру, росту, потреблению пищи, строению тела, репродуктивности, общему поведению. Как и у нормальных животных, у них голодание снижает уровень лептина и инсулина в плазме, экзогенный грелин стимулирует аппетит, формируется ожирение, вызванное диетой. По всей вероятности, грелин не является прямым регулятором уровней лептина и инсулина и не критичен для жизненно важных функций организма [108].

Эксперимент с трансгенными животными, имеющими избыток грелина в желудке и мозге, показал, что у них повышен уровень циркулирующего грелина, имеется гиперфагия, избыточный расход энергии, интолерантность к глюкозе, снижение секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой и сниженная чувствительность к лептину [13].

Представлено достаточно доказательств активного вовлечения грелина и лептина в работу системы награды в рамках ДА мезокортиколимбической системы мозга, формирующей эмоциональную мотивацию к витальным функциям и служащей субстратом аддиктивных состояний. Лептин и грелин вовлечены в предвкушение, ожидание и мотивационную структуру потребления пищи через прямое и косвенное влияние на систему подкрепления [113].

В эксперименте на культурах клеток показано, что лептинорезистентность может быть следствием ингибирующего эффекта грелина на возбуждение нейронов, вызванное действием лептина, причем первый процесс протекает с использованием цитокиновых механизмов [42]. Одновременно, диета с высоким содержанием жира у животных приводит к грелинорезистентности – рецепторы клеток аркуатного ядра гипоталамуса не отвечают на грелин и не происходит увеличения потребления пищи, что может быть результатом гиперлептинемии [16].

Врожденный лептинодефицит – редкое генетическое моногенное заболевание, вызванное состоянием гомозиготности по мутации в гене лептина, связано с выраженным ожирением и гиперфагией. У таких субъектов уровень грелина не изменяется в процессе потребления пищи, в отличие от гетерозигот и здоровых субъектов. Уровень лептина у гетерозигот не отличается от контроля и практически не изменяется при потреблении пищи [94].

Признаки атипичной депрессии

1. Переедание и ожирение. Однократная внутривенная инъекция грелина приводит к усилению аппетита у 90% здоровых добровольцев, 77% сообщали о ярком пластичном образе своей любимой пищи сразу после инъекции. После инъекции регистри-

руется немедленное увеличение уровней гормона роста, кортизола и АКТГ, при этом уровень лептина и глюкозы не изменяется [97].

Введение лептина и грелина в полости желудочков мозга изменяет физическую активность животных: лептин вызывает увеличение физической активности, а грелин полностью устраняет этот эффект [109].

Изучение связи стресса и поведения, связанного с пищей, с концентрациями нейрогормонов на добровольцах показало, что адипонектин и BDNF сопряжены со стрессом, а грелин, но не лептин, с уровнем потребления пищи [52]. Деацетилованный грелин снижается пропорционально ИМТ, а лептин, напротив, повышается, но эта связь исчезает в состоянии клинического ожирения при больших значениях ИМТ ($>40 /m^2$) [79]. Триглицериды способны ингибировать транспорт грелина и лептина через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и могут способствовать лептинорезистентности [10].

Анализ связи полиморфизма генов лептина и грелина с ожирением и сопутствующими метаболическими нарушениями в основном включает наиболее распространенные генетические варианты: полиморфизм G-2548A гена лептина (LEP), полиморфизмы Q223R, гена лептинового рецептора (LEPR) и полиморфизм Leu72Met гена грелинового рецептора (GHSR), хотя результаты остаются противоречивыми и нуждаются в репликации [34].

Избыточное потребление пищи, и при атипичной депрессии также, скорее всего, объясняется нарушениями в системе пищевого вознаграждения. Грелин, но не лептин, является важнейшим элементом реализации влечения к пище в виде поведенческих проявлений в результате эффекта стимулов, связанных с пищей. Эффект опосредован системами гипоталамуса, как на уровне групп нейронов, так и на уровне отдельных клеток [112].

В то же время, изучение мышей, нокаутных по генам лептина и грелина показало, что отсутствие лептина суживает поведенческие проявления предвкушения пищи, а отсутствие грелина практически не изменяет это поведение [38], что говорит о комплексном и сложном характере их взаимных влияний в процессах регуляции пищевого поведения.

Анорексигенные гормоны лептин и инсулин уменьшают пищевое подкрепление и ингибируют соответствующие системы в ЦНС. Напротив, орексигенный гормон грелин активирует как гомеостатические, так и подкрепляющие системы пищевого поведения. В эксперименте выяснилось, что грелин не влияет на гедонистические свойства пищи («liking»), но существенно увеличивает подкрепляющие свойства в модели самовведения, аналогичной применяемой для изучения аддиктивных свойств ПАВ («wanting»), причем эффект снимается антагонистами D1 рецепторов, что является прямым доказательством роли ДА системы [78]. Блокада дофа-

минового рецептора второго типа D₂, но не первого типа (D₁), ослабляет острый гипофагический эффект лептина у голодных мышей. Мыши, нокаутные по гену D₂ рецептора, имеют также ослабленный ответ на лептин. В то же время, блокада D₂ рецептора не влияет на острый гипофагический эффект меланокортина или гиперфагический эффект грелина. Вероятно, через DA нейромедиацию происходит регуляция гедонистических мотиваций пищевого поведения, а регуляция потребления пищи в целях поддержания гомеостаза идет через систему меланокортина [14].

2. Нарушения сна. Сочетание в клинической структуре атипичной депрессии повышенной потребности во сне и повышением аппетита и массы тела дает возможность предположить существование специфических патофизиологических механизмов при данной патологии. Конечно, нельзя исключить, что снижение активности, сопряженное с депрессивной симптоматикой, вносит свой вклад в повышение массы тела.

Грелин и лептин глубоко вовлечены в синхронизацию внешних и внутренних циркадианных биоритмов в рамках соподчиненности биохронологических процессов, нарушения которых играют существенную роль в этиопатогенезе депрессий. Так, глюкокортикоиды, мелатонин и лептин принимают участие во внутренней синхронизации множественных ритмов разной частоты и модальности, а грелин осуществляет сигнализацию ритмов приема пищи, которая также синхронизирована с инсулином [19].

Уровни гормона роста, кортизола, лептина и грелина, а также мелатонина имеют высокий уровень корреляции с циклами «сон-бодрствование» и циркадианными ритмами, в том числе световым циклом. Существуют также внутренние ритмы, например, регулирующие метаболизм глюкозы и липидов, обеспечиваемые генетическими системами, экспрессия которых выступает внутренним «песмейкером» ритмов («clock» гены). Нарушения циркадианных ритмов, могут приводить к разбалансировке метаболизма глюкозы и липидов, сбою ритмов мелатонина и кортизола и потере ритмичности «clock» генов [53].

Депривация сна, как хорошо известно, дает определенный терапевтический эффект при лечении депрессивных расстройств. В настоящее время представлено достаточно экспериментальных работ, нацеленных на изучение влияния депривации сна на уровень лептина и грелина. Ограничения длительности сна приводят к снижению уровней лептина и повышению уровней грелина в плазме крови, проявлениям голода и повышению аппетита, стимулированию системы награды мозга, активации экспрессии многих генов, связанных с ожирением и, что очень важно, показано, что уровень наследуемости ИМТ выше у тех, кто привычно спит мало [23]. Очевидна

связь генетического контроля длительности сна и систем регуляции пищевого поведения и энергетического гомеостаза. Более длинный сон, как показано в педиатрических исследованиях (дети 8–11 лет) способствует меньшему потреблению пищи, снижению уровню лептина в плазме по утрам и меньшему весу [41].

Интересно, что полиморфизм 3111 Т/С в гене CLOCK, одного из важнейших генов, контролирующих внутренние ритмы, связан с результатами терапии по снижению веса: носители минорного аллеля С более резистентны к снижению веса, имеют сниженную длительность сна и повышенное содержание грелина в плазме, а также хронобиологические изменения: сдвинутое время завтрака и повышенную активность в вечернее время [32], что характерно для депрессивно-подобных состояний.

3. Стрессорная реактивность, межличностные конфликты. Личностная сенситивность, несмотря на скептическое отношение ряда исследователей, рассматривается в качестве одного из диагностических проявлений атипичной депрессии.

Экспериментальные исследования показывают увеличение уровня грелина, связанное со стрессорными воздействиями. У здоровых женщин, испытывающих стрессорные воздействия, прежде всего вследствие **интерперсональной напряженности**, уровень грелина выше, а лептина ниже в плазме, чем у женщин без подобных проблем. Они также потребляют больше высококалорийной жирной и сладкой пищи, причем другие виды стрессоров не имеют подобного эффекта [46].

Лептин снижен у женщин с малым весом и повышен у женщин с ожирением, грелин негативно связан с ИМТ, оба гормона влияют на системы регуляции настроения и стрессорной реактивности. Лептин негативно связан с показателями шкал депрессий и тревоги Гамильтона. Связь сохраняется после нормирования на вес и долю жира и шкалы восприятия стресса, а влияния грелина не обнаруживается. Однако уровень грелина позитивно связан с уровнем восприятия стресса, но это влияние исчезает после нормирования на вес и долю жира [61].

Лептин ингибирует, а грелин усиливает нейроэндокринный ответ на стрессорные воздействия в виде выброса норадреналина в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [49]. Экспериментальная модель депрессии с использованием хронического стресса социального поражения вызывала повышение потребления пищи, снимаемое флуоксетином, и значительный пик концентрации ацетилгрелина в плазме непосредственно перед наступлением темноты, который был сдвинут при действии флуоксетина. При этом изменений лептина и кортикостерона не было обнаружено [58]. Стресс ограничения двигательной активности у мышей снижает уровень грелина в плазме крови, но повышает уровень лептина. Понижение температуры воздуха и инсулин, но не глюкоза,

повышают уровень лептина, а инсулин и глюкоза снижают уровень грелина [73].

Опыт использования уровней лептина и грелина как биомаркеров Имеется опыт использования уровней лептина и грелина как биомаркеров, прежде всего в рамках оценки риска вторичного набора веса после терапии по его снижению при ожирении. Исходное отношение лептин/грелин предполагается использовать как биомаркер для прогноза эффективности терапии по снижению веса: высокие показатели этого отношения прогнозируют набор веса после терапии (6-месячная низкоэнергетическая диета), с разной точностью для женщин и мужчин [24].

Изучение добровольцев с повышенным весом после 8-ми недельной программы снижения веса (гипокалорийная диета) выявило, что непосредственно после завершения программы лептин и инсулин в плазме были существенно снижены, грелин не изменился. Среди тех, кто набрал вес снова в размере не менее 10% от потери, лептин был повышен, а грелин снижен. Набор веса к 32-ой неделе негативно коррелировал с грелином и позитивно с лептином на исходной точке и к 8 неделе терапии. Значимые различия получены для мужчин (грелин) и женщин (лептин). Снижение уровня грелина к концу терапии связано с повышенным риском набора веса, а большее снижение лептина к концу терапии способствует удержанию сниженного веса. Предлагается использование системы биомаркеров: высокий лептин и низкий грелин на старте связан с высоким риском набора потерянного веса [25]. Лептин и грелин включены в панель валидных биомаркеров для раннего выявления и оценки риска развития метаболического синдрома: увеличение уровня лептина и снижение уровня грелина [102].

У пациентов с ожирением, особенно подростков, имеется выраженная депрессивная симптоматика. Показано, что сниженные уровни лептина в плазме являются наилучшим предиктором снижения депрессивных симптомов в процессе комплексной программы по снижению веса у подростков, независимо от возраста, и изменений массы тела, процента жировой ткани, и соотношения лептин/адипонектин, причем эффект более выражен у подростков женского пола [26].

Использование грелина как биомаркера требует изучения влияния пола. Уровень грелина у девушек (14–16) значительно выше, чем у юношей, причем у девушек с ожирением он оказался ниже, чем у нормальных по весу, а у мальчиков такой связи обнаружено не было. Грелин негативно коррелирует с лептином только у девушек [100].

Обсуждение

К настоящему времени имеются достаточно веские основания полагать, что пептидные гормоны –

лептин и грелин, регулируют не только энергетический баланс и пищевое поведение, но и задействованы в формировании ответа на стресс и, возможно, в формировании аффективной патологии. Возможность участия лептина и грелина в механизмах формирования депрессивных расстройств и обоснованность рассмотрения их уровней как вероятных элементов эндотипа атипичной депрессии, определяется несколькими группами фактов:

1. Гипоталамическая система, где происходит основное физиологическое действие лептина и грелина и имеются нейроны с рецепторами для обоих гормонов, выполняет важнейшую функцию сопряжения в рамках нейроэндокринной системы и имеет прямое влияние на эмоциональный статус.

2. Участие лептина и грелина в нейромедиации серотонина (5НТ) и дофамина (ДА), задействованных как в системе награды мозга (reward system), отвечающей за эмоциональную мотивацию организма к выполнению витальных функций (питание, прием жидкости, размножение), так и в механизмах формирования депрессии.

3. Данные о модулирующем влиянии грелина и лептина на ГГН–систему.

4. Активное участие лептина и грелина в механизмах регуляции биохронологических процессов, существенные колебания уровней этих гормонов при нарушениях сна и депривации сна и в экспериментальных моделях, и у человека, что важно в плане как биохронологической теории патогенеза депрессий, так и известного терапевтического антидепрессивного эффекта депривации сна.

5. Тесная связь нарушений биохронологических процессов, пищевого поведения, набора веса и депрессивных симптомов с уровнями лептина и грелина

6. Высокий уровень генетического контроля физиологических эффектов лептина и грелина по данным экспериментальных исследований и данные о связи ряда генов с уровнями лептина и грелина в плазме крови как в норме, так и при депрессиях.

Наибольший интерес представляет оценка комплексного понимания влияния системы «лептин – грелин» в формировании субфенотипа атипичной депрессии и возможность использования соотношения уровней лептина и грелина как элемента эндотипа атипичной депрессии.

Изученные данные дают возможность сформулировать ряд вопросов для дальнейших исследований:

- В исследованиях уровней лептина и грелина при депрессии имеются конфликтные результаты, касающиеся обоих гормонов, что дает возможность предположить неоднородность анализируемых выборок.

- Анализ влияния лептина и грелина на эмоциональную сферу показал половые и возрастные различия, которые требуют дальнейшего уточнения.

- Учитывая влияние на уровень лептина и грелина характера питания, оправданы предположения о

влиянии особенностей питания и диеты (например, высококалорийная и/или жирная пища с избытком сладкого) могут быть вовлечены в этиологию депрессивных состояний. Причинно-следственные связи остаются не изученными. Возможно, изменения диеты являются результатом депрессии, а не ее причиной. В то же время, коррекция диеты и образа жизни может быть вариантами профилактики и терапии депрессий.

- В экспериментах на животных и в малочисленных исследованиях на здоровых индивидуумах отмечена связь повышения массы тела с укорочением сна. Эта же закономерность прослеживается в исследованиях, касающихся пациентов с ожирением. Симптоматический комплекс повышения массы тела, сопряженного с увеличением продолжительности сна, определяет специфичность соматовегетативного компонента атипичной депрессии. Вопрос о том, является ли это отражением особенного эндофенотипа этой патологии или результатом специфичности образа жизни этих пациентов, остается открытым.

- Интересная закономерность выявлена при оценке задействованности грелина и лептина в формировании отдельных депрессивных проявлений, выделяемых в качестве диагностических критериев в DSM-IV. Экспериментальные данные показывают, что в развитии соматовегетативных депрессивных проявлений, свойственных атипичной депрессии, в большей степени артикулируется влияние грелина. В то время как в формировании симптомов из круга стрессорной реактивности, то есть близких к личностной сенситивности, задействованность лептина более выразительна. Это дает основание предположить, что субфенотип, который в настоящее время рассматривается в качестве атипичной депрессии, не является однородным. Такое предположение

возвращает к существовавшей на начальном этапе концептуализации атипичной депрессии точке зрения, когда под термином «атипичная депрессия» рассматривались два самостоятельных подтипа депрессии: первый тип включал пациентов с тревогой и личностными нарушениями; второй тип – с неглубоким снижением настроения и повышенными сонливостью и аппетитом.

Таким образом, диагностические критерии депрессии, а также ее подтипов, используемые в DSM-IV, скорее всего не позволяют выделить гомогенные группы пациентов для выделения эндофенотипов, и, соответственно, выделить валидные биологические маркеры. Фактически, формирование клинического фенотипа депрессии на основании классификационно-статистических систем диагностики невозможно и требуется иной подход с совершенно другим взглядом на фенотипы, субфенотипы и эндофенотипы. С этих позиций изучение вариабельности системы «лептин–грелин», как перспективного элемента эндофенотипа, прежде всего атипичной депрессии, оказывающей влияние на множественные компоненты депрессивного психопатологического пространства, может способствовать выработке новых подходов к систематике атипичной депрессии.

Система «лептин–грелин» является перспективным и патогенетически обоснованным кандидатом для использования в качестве элемента эндофенотипа атипичной депрессии. Однако необходимы дальнейшие исследования в области клинической и молекулярной генетики для выявления наследуемости этих показателей, степени их проявления у здоровых родственников пациентов, клинической специфичности эндофенотипа и обнаружения генетических вариантов, связанных с эндофенотипом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазо Г.Э., Шманева Т.М., Соколян Н.А. Факторы риска фармакогенной прибавки веса у пациентов с депрессивным расстройством // Психические расстройства в общей медицине. 2013. № 1. С. 15–21.
2. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Козлова С.Н. и др. От разработки эндофеноменологической классификации депрессии к дифференцированному назначению антидепрессивной терапии // Современная терапия психических расстройств. 2013. № 4. С. 1–7.
3. Akter S., Pham N.M., Nanri A. et al. Association of serum leptin and ghrelin with depressive symptoms in a Japanese working population: a cross-sectional study // BMC Psychiatry. 2014. Vol. 30, N 14. P. 203.
4. Alhajji L., Nemeroff C.B. Personalized Medicine and Mood Disorders // Psychiatr. Clin. North. Am. 2015. Vol. 38, N 3. P. 395–403.
5. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.). – APA, Washington, DC. 1994. DSM-IV.
6. Ando T., Komaki G., Naruo T. et al. Possible role of preproghrelin gene polymorphisms in susceptibility to bulimia nervosa // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. 2006. Vol. 141B. P. 929–934.
7. Angst A., Gamma R., Sellaro H. et al. Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study // J. Affect. Disord. 2002. Vol. 72. P. 125–138.
8. Angst J., Gamma A., Benazzi F. et al. Atypical depressive syndromes in varying definitions // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2006. Vol. 256, N 1. P. 44–54.
9. Antonijevic I. HPA axis and sleep: identifying subtypes of major depression. // Stress. 2008. Vol. 11. P. 15–27.
10. Banks W.A. Role of the blood-brain barrier in the evolution of feeding and cognition // Ann. NY Acad. Sci. 2012. Vol. 1264. P. 13–19.
11. Barim A.O., Aydin S., Colak R. et al. Ghrelin, paraoxonase and arylesterase levels in depressive patients before and after citalopram treatment // Clin. Biochem. 2009. Vol. 42. P. 1076–1081.
12. Baumeister H., Parker G. Meta-review of depressive subtyping models // J. Affect. Dis. 2012. Vol. 139. P. 126–140.
13. Bewick G.A., Kent A., Campbell D. et al. Mice with hyperghrelinemia are hyperphagic and glucose intolerant and have reduced leptin sensitivity // Diabetes. 2009. Vol. 58, N 4. P. 840–846.
14. Billes S.K., Simonds S.E., Cowley M.A. Leptin reduces food intake via a dopamine D2 receptor-dependent mechanism // Mol. Metab. 2012. Vol. 27, N 1. P. 86–93.
15. Bornstein S.R., Schuppens 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. Vol. 11. P. 892–902.
16. Briggs D.I., Lockie S.H., Benzler J. et al. Evidence that diet-induced hyperleptinemia, but not hypothalamic gliosis, causes ghrelin resistance in NPY/AgRP neurons of male mice // Endocrinology. 2014. Vol. 155, N 7. P. 2411–2422.
17. Brunetti L., Di Nisio C., Recinella L. Obestatin inhibits dopamine release in rat hypothalamus – Eur. J. Pharmacol. 2010. Vol. 641, N 2–3. P. 142–147.
18. Cellini E., Nacmias B., Brecelj-Anderluh M. et al. Case-control and combined family trios analysis of three polymorphisms in the ghrelin gene in European patients with anorexia and bulimia nervosa // Psychiatr. Genet. 2006. Vol. 16. P. 51–52.

19. Challet E. Keeping circadian time with hormones // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. Suppl. 1. P. 76–83.
20. Chirinos D., Goldberg R., Gellman M. et al. Leptin and its association with somatic depressive symptoms in patients with the metabolic syndrome // *Ann. Behav. Med.* 2013. Vol. 46. P. 31–39.
21. Chuang J.C., Perello M., Sakata I. et al. Ghrelin mediates stress-induced food-reward behavior in mice // *J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 121 N 7. P. 2684–2692.
22. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans // *N. Engl. J. Med.* 1996. 334. P. 292–295.
23. Copinschi G., Leproult R., Spiegel K. The important role of sleep in metabolism // *Front. Horm. Res.* 2014. Vol. 42. P. 59–72.
24. Crujeiras A.B., Díaz-Lagares A., Abete I. et al. Pre-treatment circulating leptin/ghrelin ratio as a non-invasive marker to identify patients likely to regain the lost weight after an energy restriction treatment // *J. Endocrinol. Invest.* 2014. Vol. 37, N 2. P. 119–126.
25. Crujeiras A.B., Goyenechea E., Abete I. et al. Weight regain after a diet-induced loss is predicted by higher baseline leptin and lower ghrelin plasma levels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95, N 11. P. 5037–5044.
26. de Carvalho-Ferreira J.P., Masquio D.C., da Silveira Campos R.M. et al. Is there a role for leptin in the reduction of depression symptoms during weight loss therapy in obese adolescent girls and boys? // *Peptides.* 2015. Vol. 65. P. 20–28.
27. Dickson S.L., Egecioglu E., Landgren S. et al. The role of the central ghrelin system in reward from food and chemical drugs // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2011. Vol. 20, N 1. P. 80–87.
28. El-Haschimi K., Pierroz D.D., Hileman S.M. et al. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity // *J. Clin. Invest.* 2000. Vol. 105. P. 1827–1832.
29. Fitzgerald P.J. Black bile: are elevated monoamines an etiological factor in some cases of major depression? // *Med. Hypotheses.* 2013. Vol. 80, N 6. P. 823–826.
30. Fornaro M., Martino M., Mattei C. et al. Duloxetine-bupropion combination for treatment-resistant atypical depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 24, N 8. P. 1269–1278.
31. Fulton S., Pissios P., Manchon R.P. et al. Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway // *Neuron.* 2006. Vol. 51, N 6. P. 811–822.
32. Garaulet M., Sánchez-Moreno C., Smith C.E. et al. Ghrelin, sleep reduction and evening preference: relationships to CLOCK 3111 T/C SNP and weight loss // *PLoS One.* 2011. Vol. 28, N 2. P. e17435.
33. Gecici O., Kuloglu M., Atmaca M. et al. High serum leptin levels in depressive disorders with atypical features // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2005. Vol. 59. P. 736–738.
34. Ghalandari H., Hosseini-Esfahani F., Mirmiran P. The Association of Polymorphisms in Leptin/Leptin Receptor Genes and Ghrelin / Ghrelin Receptor Genes With Overweight/Obesity and the Related Metabolic Disturbances. A Review // *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 13, N 3. P. e19073.
35. Glahn D.C., Knowles E.E., McKay D.R. et al. Arguments for the sake of endophenotypes: examining common misconceptions about the use of endophenotypes in psychiatric genetics // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2014. 165B (2). P. 122–130.
36. Glasow A., Bornstein S.R. Leptin and the adrenal gland // *Eur. J. Clin. Invest.* 2000. Vol. 30, Suppl. 3. P. 39–45.
37. Gold P. W., Chrousos G. P. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: High vs low CRH/NE states // *Molecular psychiatry.* 2002. Vol. 7. P. 254–275.
38. Gunapala K.M., Gallardo C.M., Hsu C.T. et al. Single gene deletions of orexin, leptin, neuropeptide Y, and ghrelin do not appreciably alter food anticipatory activity in mice // *PLoS One.* 2011. Vol. 28, N 6. P. e18377.
39. Guo M., Huang T.Y., Garza J.C. et al. Selective deletion of leptin receptors in adult hippocampus induces depression-related behaviours // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 16, N 4. P. 857–867.
40. Han Z., Yan J.Q., Luo G.G. et al. Leptin receptor expression in the basolateral nucleus of amygdala of conditioned taste aversion rats // *World J. Gastroenterol.* 2003. WJG 9. P. 1034–1037.
41. Hart C.N., Carskadon M.A., Considine R.V. et al. Changes in children's sleep duration on food intake, weight, and leptin // *Pediatrics.* 2013. Vol. 132, N 6. P. e1473–e1480.
42. Heldsinger A., Grabauskas G., Wu X. et al. Ghrelin induces leptin resistance by activation of suppressor of cytokine signaling 3 expression in male rats: implications in satiety regulation // *Endocrinology.* 2014. Vol. 155, N 10. P. 3956–3969.
43. Hommel J.D., Trinko R., Sears R.M. et al. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding // *Neuron.* 2006. Vol. 51, N 6. P. 801–810.
44. Horwath E., Johnson J., Weissman M.M. et al. The validity of major depression with atypical features based on a community study // *J. Affect. Disord.* – 1992. – 26. – P. 117–126.
45. Iwakura H., Ariyasu H., Hosoda H. et al. Oxytocin and dopamine stimulate ghrelin secretion by the ghrelin-producing cell line, MGN3-1 in vitro // *Endocrinology.* 2011. Vol. 152, N 7. P. 2619–2625.
46. Jaremka L.M., Belury M.A., Andridge R.R. et al. Interpersonal stressors predict ghrelin and leptin levels in women // *Psychoneuroendocrinology.* 2014. Vol. 48. P. 178–188.
47. Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2002. – 967. – P. 379–388.
48. Kanehisa M., Akiyoshi J., Kitaichi T. et al. Administration of antisense DNA for ghrelin causes an antidepressant and anxiolytic response in rats // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2006. Vol. 30, N 8. P. 1403–1407.
49. Kawakami A., Okada N., Rokkaku K. et al. Leptin inhibits and ghrelin augments hypothalamic noradrenaline release after stress // *Stress.* 2008. Vol. 11, N 5. P. 363–369.
50. Kendler K.S., Aggen S.H., Neale M.C. Evidence for multiple genetic factors underlying DSM-IV criteria for major depression // *JAMA Psychiatry.* 2013. Vol. 70. P. 599–607.
51. Kilpeläinen T.O., Carli J.F., Skowronski A.A. et al. Genome-wide meta-analysis uncovers novel loci influencing circulating leptin levels // *Nat. Commun.* 2016. Vol. 1, N 7. P. 10494.
52. Kim K.W., Won Y.L., Ko K.S. et al. Job Stress and Neuropeptide Response Contributing to Food Intake Regulation // *Toxicol. Res.* 2015. Vol. 31, N 4. P. 415–420.
53. Kim T.W., Jeong J.H., Hong S.C. The impact of sleep and circadian disturbance on hormones and metabolism // *Int. J. Endocrinol.* 2015. 591729.
54. Kindler J., Bailer U., de Zwaan M. et al. No association of the neuropeptide Y (Leu7Pro) and ghrelin gene (Arg51Gln, Leu72Met, Gln90Leu) single nucleotide polymorphisms with eating disorders // *Nord. J. Psychiatry.* 2011. Vol. 65. P. 203–207.
55. Kluge M., Schüssler P., Schmid D. et al. Ghrelin plasma levels are not altered in major depression // *Neuropsychobiology.* – 2009. – 59. – P. 199–204.
56. Kluge M., Schussler P., Zuber V. et al. Ghrelin administered in the early morning increases secretion of cortisol and growth hormone without affecting sleep // *Psychoneuroendocrin.* – 2007. – 32 (3). – P. 287–292.
57. Komori T., Doi A., Furuta H. et al. Regulation of ghrelin signaling by a leptin-induced gene, negative regulatory element-binding protein, in the hypothalamic neurons // *J. Biol. Chem.* 2010. Vol. 26, N 48. P. 37884–37894.
58. Kumar J., Chuang J.C., Na E.S. et al. Differential effects of chronic social stress and fluoxetine on meal patterns in mice // *Appetite.* 2013. Vol. 64. P. 81–88.
59. Kurt E., Guler O., Serteser M. et al. The effects of elec-troconvulsive therapy on ghrelin, leptin and cholesterol levels in patients with mood disorders // *Neurosci. Lett.* 2007. Vol. 426. P. 49–53.
60. Landgren S., Simms J.A., Thelle D.S. et al. The ghrelin signalling system is involved in the consumption of sweets // *PLoS One.* 2011. Vol. 23, N 3. P. e18170.
61. Lawson E.A., Miller K.K., Blum J.I. et al. Leptin levels are associated with decreased depressive symptoms in women across the weight spectrum, independent of body fat // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2012. Vol. 76, N 4. P. 520–525.
62. 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. Vol. 27. P. 47–51.
63. Liebowitz M.R., Quitkin F.M., Stewart J.W. et al. Phenelzine vs imipramine in atypical depression. A preliminary report // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1984. Vol. 41. P. 660–677.
64. Lutter M., Sakata I., Osborne-Lawrence S. et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress // *Nat. Neurosci.* 2008. Vol. 11, N 7. P. 752–753.
65. Maes M., Leonard B., Fernandez A. et al. Neuroinflammation and neuroprogression as new pathways and drug targets in depression: from antioxidants to kinase inhibitors // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011. Vol. 35. P. 659–663.
66. Matsuo K., Nakano M., Nakashima M. et al. Neural correlates of plasma acylated ghrelin level in individuals with major depressive disorder // *Brain Res.* 2012. Vol. 1473. P. 185–192.
67. Meier U., Gressner A.M. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin // *Clin. Chem.* 2004. Vol. 50, N 9. P. 1511–1525.
68. Monteleone P., Tortorella A., Castaldo E. No association of the Arg51Gln and Leu72Met polymorphisms of the ghrelin gene with anorexia nervosa or bulimianervosa // *Neurosci. Lett.* 2006. Vol. 398. P. 325–327.

69. Moon M., Kim S., Hwang L. et al. Ghrelin regulates hippocampal neurogenesis in adult mice // *Endocr. J.* 2009. Vol. 56. P. 525–531.
70. Mossner R., Mikova O. et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Biological Markers in Depression // *The World Journal of Biological Psychiatry.* – 2007. – 8 (3). – P. 141–174.
71. Mozid A.M., Tringali G., Forsling M.L. et al. Ghrelin is released from rat hypothalamic explants and stimulates corticotrophin-releasing hormone and arginine-vasopressin // *Horm. Metab. Res.* 2003. Vol. 35, N 8. P. 455–459.
72. Munzberg H., Myers M.G. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance // *Nat. Neurosci.* 2005. Vol. 8. P. 566–570.
73. Nakahara K., Okame R., Katayama T. et al. Nutritional and environmental factors affecting plasma ghrelin and leptin levels in rats // *J. Endocrinol.* 2010. Vol. 207, N 1. P. 95–103.
74. Nakashima K., Akiyoshi J., Hatano K. et al. Ghrelin gene polymorphism is associated with depression, but not panic disorder // *Psychiatr. Genet.* 2008. Vol. 18. P. 257.
75. 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. Vol. 10. P. 1589–1599
76. Ohayon M.M., Roberts L.W. Challenging the validity of the association between oversleeping and overeating in atypical depression // *J. Psychosomatic Res.* 2015. Vol. 78. P. 52–57.
77. Oomura Y., Hori N., Shiraishi T. et al. Leptin facilitates learning and memory performance and enhances hippocampal CA1 long-term potentiation and CaMK II phosphorylation in rats // *Peptides.* 2006. Vol. 27. P. 2738–2749.
78. Overduin J., Figlewicz D.P., Bennett-Jay J. et al. Ghrelin increases the motivation to eat, but does not alter food palatability // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2012. Vol. 303, N 3. P. R259–R269.
79. Ozkan Y., Timurkan E.S., Aydin S. et al. Acylated and desacylated ghrelin, preptin, leptin, and nesfatin-1 Peptide changes related to the body mass index // *Int. J. Endocrinol.* 2013. P. 236085.
80. Ozsoy S., Besirli A., Abdurazzak U. et al. Serum ghrelin and leptin levels in patients with depression and the effects of treatment // *Psychiatry Investig.* 2014. Vol. 11, N 2. P. 167–172.
81. Parker G., Roy K., Mitchell P. et al. Atypical depression: a reappraisal // *Am. J. Psychiatry.* 2002. Vol. 159. P. 1470–1479.
82. Perello M., Sakata I., Birnbaum S. et al. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner // *Biol. Psychiatry.* 2010. Vol. 67, N 9. P. 880–886.
83. Perello M., Scott M.M. et al. Functional implications of limited leptin receptor and ghrelin receptor coexpression in the brain // *J. Comp. Neurol.* 2012. N 2. P. 281–294.
84. Pinheiro A.P., Bulik C.M., Thornton L.M. et al. Association study of 182 candidate genes in anorexia nervosa // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2010. 153B. P. 1070–1080.
85. Poretti M.B., Rask-Andersen M., Kumar P. et al. Ghrelin effects expression of several genes associated with depression-like behavior // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2015. Vol. 56. P. 227–234.
86. Posternak M.A. Biological markers of atypical depression. // *Harvard Rev. Psychiatry.* 2003. Vol. 11. P. 1–7.
87. Posternak M.A., Zimmerman M. Partial validation of the atypical features subtype of major depressive disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2002. Vol. 59. P. 70–76.
88. Posternak M.A., Zimmerman M. The prevalence of atypical features across mood, anxiety, and personality disorders // *Compr. Psychiatry.* 2002. Vol. 43. P. 253–262.
89. Quitkin F.M., Stewart J.W., McGrath P.J. et al. Phenelzine versus imipramine in the treatment of probable previous termatypical depression: next term defining syndrome boundaries of selective MAOI responders // *Am. J. Psychiatry.* 1988. Vol. 148. P. 306–311.
90. Quitkin F.M., Stewart J.W., McGrath P.J. et al. Columbia atypical depression: a subgroup of depressives with better response to MAOI than to tricyclic antidepressants or placebo // *Br. J. Psychiatry.* 1993. Vol. 163. P. 30–48.
91. Resta O., Foschino Barbaro M.P., Bonfitto P. et al. Low sleep quality and daytime sleepiness in obese patients without obstructive sleep apnoea syndrome // *J. Intern. Med.* 2003. Vol. 253. P. 536–543.
92. Robins E., Guze S.B. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 1970. Vol. 126. P. 983–987.
93. Rubin R., Dinan T.G., Scott L.V. The neuroendocrinology of affective disorders. In *Hormones, Brain and Behaviour* / D. Pfaff, A.P. Arnold, A.M. Etgen, S.E. Fahrenbach, R.L. Moss, R.T. Rubin (Eds.). New York: Academic Press. 2001. P. 467–514.
94. Saeed S., Bech P.R., Hafeez T. et al. Changes in levels of peripheral hormones controlling appetite are inconsistent with hyperphagia in leptin-deficient subjects // *Endocrine.* 2014. Vol. 45, N 3. P. 401–408.
95. Schanze A., Reulbach U., Scheuchenzuber M. et al. Ghrelin and eating disturbances in psychiatric disorders // *Neuropsychobiology.* 2008. Vol. 57. P. 126–130.
96. Schellekens H., Finger B.C., Dinan T.G., Cryan J.F. Ghrelin signalling and obesity: at the interface of stress, mood and food reward // *Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 135, N 3. P. 316–326. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.06.004.
97. Schmid D.A., Held K., Ising M. Ghrelin stimulates appetite, imagination of food, GH, ACTH, and cortisol, but does not affect leptin in normal controls // *Neuropsychopharmacology.* 2005. Vol. 30, N 6. P. 1187–1192.
98. Shanley L.J., Irving A.J., Harvey J. Leptin enhances NMDA receptor function and modulates hippocampal synaptic plasticity // *J. Neurosci.: Off. J. Soc. Neurosci.* 2001. Vol. 21. P. RC186
99. Simon G.E., Von Korff M., Saunders K. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006. Vol. 63. P. 824–830.
100. Soriano-Guillén L., Ortega L., Navarro P. et al. Sex-related differences in the association of ghrelin levels with obesity in adolescents // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015. Vol. 22. – pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2015-0555/cclm-2015-0555.xml. doi: 10.1515/cclm-2015-0555.
101. Spencer S.J., Emmerzaal T.L., Kozicz T. et al. Ghrelin's Role in the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Stress Response: Implications for Mood Disorders // *Biol. Psychiatry.* 2015. Vol. 78, N 1. P. 19–27.
102. Srikanthan K., Feyh A., Visweshwar H. et al. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population // *Int. J. Med. Sci.* 2016. Vol. 13, N 1. P. 25–38.
103. Strasser F. Clinical application of ghrelin // *Curr. Pharm. Des.* 2012. Vol. 18. P. 4800–4812.
104. Sullivan E.L., Grayson B., Takahashi D. Chronic consumption of a high-fat diet during pregnancy causes perturbations in the serotonergic system and increased anxiety-like behavior in nonhuman primate offspring // *J. Neurosci.: Off. J. Soc. Neurosci.* 2010. Vol. 30. P. 3826–3830.
105. Sullivan P.F., Neale M.C., Kendler K.S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis // *Am. J. Psychiatry.* 2000. Vol. 157. P. 1552–1562.
106. Sullivan P.F., Kessler R.C., Kendler K.S. Latent class analysis of lifetime depressive symptoms in the national comorbidity survey // *Am. J. Psychiatry.* 1998. Vol. 155, N 10. P. 1398–1406.
107. Sullivan P.F., Prescott C.A., Kendler K.S. The subtypes of major depression in a twin registry // *J. Affect. Disord.* 2002. Vol. 68, N 2–3. P. 273–284.
108. Sun Y., Ahmed S., Smith R.G. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite // *Mol. Cell. Biol.* 2003. Vol. 23. P. 7973–7981.
109. Tang G.B., Tang X.F., Li K. et al. Intracerebroventricular administration of leptin increase physical activity but has no effect on thermogenesis in cold-acclimated rats // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 8, N 5. P. 11189.
110. Tsuang M.T., Faraone S.V. *The Genetics of Mood Disorders.* – The Johns Hopkins University Press: Baltimore, 1990.
111. Uher R., Dernovsek M.Z., Mors O. et al. Melancholic, atypical and anxious depression subtypes and outcome of treatment with escitalopram and nortriptyline // *J. Affect. Disord.* 2011. Vol. 132, N 1–2. P. 112–120.
112. van der Plasse G., Merckstein M., Luijendijk M.C. Food cues and ghrelin recruit the same neuronal circuitry // *Int. J. Obes. (Lond).* 2013. Vol. 37, N 7. P. 1012–1019.
113. van Zessen R., van der Plasse G., Adan R.A. Contribution of the mesolimbic dopamine system in mediating the effects of leptin and ghrelin on feeding // *Proc. Nutr. Soc.* 2012. Vol. 71, N 4. P. 435–445.
114. Vorona R.D., Winn M.P., Babineau T.W. et al. Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. P. 25–30.
115. Wang Y., He J., Kastin A.J. et al. Hypersomnolence and reduced activity in pan-leptin receptor knockout mice // *J. Mol. Neurosci.* 2013. Vol. 51, N 3. P. 1038–1045.
116. West E.D., Dally P.J. Effects of iproniazid in depressive syndromes // *Br. Med. J.* 1959. N 1. P. 1491–1494.
117. Yamada N., Katsuura G., Ochi Y. et al. Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity // *Endocrinology.* 2011. Vol. 152, N 7. P. 2634–2643.
118. Yamada-Goto N., Katsuura G., Ochi Y. et al. An approach toward CNS dysfunction associated with metabolic syndrome; implication of leptin, which is a key molecule of obesity, in depression associated with obesity // *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.* 2012. Vol. 32, N 5–6. P. 245–250.
119. Zarouna S., Wozniak G., Papachristou A.I. Mood disorders: A potential link between ghrelin and leptin on human body? // *World J. Exp. Med.* 2015. Vol. 20, N 2. P. 103–109.

АТИПИЧНАЯ ДЕПРЕССИЯ: ОТ ФЕНОТИПА К ЭНДОФЕНОТИПУ

Н.Г. Незнанов, Г.Э. Мазо, А.О. Кибитов, Л.Н. Горобец

Аналитический обзор посвящен изучению клинических, биохимических и генетических характеристик атипичной депрессии. Выделены клинические симптомы, которые имеют наибольшую биологическую детерминированность. К ним относятся повышение аппетита, увеличение продолжительности сна и повышение массы тела. Подробно проанализированы системы соотношений «грелин-лептин».

Обосновывается необходимость изучения вариабельности системы «грелин-лептин» как перспективного биомаркера – элемента эндотипа атипичной депрессии для выработки новых подходов к систематике указанного расстройства.

Ключевые слова: депрессия, атипичная депрессия, генетика, фенотип, эндофенотип, грелин, лептин, биомаркеры.

ATYPICAL DEPRESSION: FROM PHENOTYPE TO ENDOPHENOTYPE

N.G. Neznanov, G.E. Mazo, A.O. Kibitov, L.N. Gorobets

This analytical review deals with clinical, biochemical and genetic characteristics of atypical depression. The authors distinguish the clinical symptoms that seem to be most biologically determined, including increased appetite, longer sleep and increased body mass. Special attention is paid to the ghrelin/leptin balance. The authors emphasize the importance of

exploring the 'ghrelin/leptin' system variability as a potential biomarker – the feature of atypical depression endophenotype that can be used for development of new approaches to systematics of this disorder.

Key words: depression, atypical depression, genetics, phenotype, endophenotype, ghrelin, leptin, biomarkers

Незнанов Николай Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, директор СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, Председатель Российского общества психиатров, Главный психиатр Росздравнадзора, Президент Всемирной ассоциации динамической психиатрии; e-mail: spbinstb@bekhterev.ru

Мазо Галина Элевна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель Группы эндокринологической психиатрии СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, профессор кафедры психиатрии СПбГУ; e-mail: galina-mazo@yandex.ru

Кибитов Александр Олегович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: druggen@mail.ru

Горобец Людмила Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела психиатрической эндокринологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: gorobetsln@mail.ru