

# НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИЙ

Н.М. Максимова, В.Ю. Русяев, М.Г. Узбеков

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России*

Нейробиологические механизмы развития депрессивных состояний недостаточно изучены, что ограничивает понимание патогенеза аффективных расстройств и эффективность современных стратегий лечения. Было подсчитано, что до 60% пациентов с депрессией демонстрируют недостаточный ответ на первый курс лечения антидепрессантами. Более того, примерно 30% пациентов плохо реагируют на различные формы психофармакотерапии, в конечном итоге, попадая в категорию терапевтически резистентной депрессии (ТРД) [79]. Хотя впервые концепция ТРД была представлена Н.Нейманн в 1974 году [35], консенсус по определению этого состояния до сих пор не достигнут. В настоящее время наиболее часто в литературе предлагается определять ТРД, как отсутствие ответа на два и более курса антидепрессивной терапии [53].

Проблема терапевтической резистентности в настоящее время все еще остаётся весьма актуальной. Такие состояния ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, выраженным нарушением социального и профессионального функционирования, повышенным риском развития деменции, ухудшением соматического здоровья и высоким уровнем обращаемости за медицинской помощью, а также более значительным показателем смертности по сравнению с курабельными формами аффективных расстройств [19, 78].

В области биологической психиатрии и психофармакологии на протяжении более полувека доминировала моноаминовая гипотеза, которая определяла направление исследований аффективных расстройств, а также разработки терапевтических препаратов [70]. Данная гипотеза объясняла формирование депрессий снижением доступности моноаминов, особенно серотонина и норадреналина, а терапевтическое действие антидепрессантов – увеличением их внеклеточной доступности. Однако распространенность ТРД позволяет предполагать, что некоторый процент пациентов не отвечает на классические антидепрессанты, поскольку их фармакодинамическое действие не затрагивает соответ-

ствующие нейробиологические мишени. В современной литературе большое внимание уделяется исследованию нескольких альтернативных путей, вовлеченных в патофизиологические механизмы ТРД, а именно: воспалительный путь, глутаматергическая система, нейротрофические пути и «ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники». Понимание патогенетических механизмов развития терапевтической резистентности имеет большое значение для разработки эффективных схем лечения депрессий [79].

## Воспалительный путь

Потенциальную связь между процессами воспаления и патогенезом расстройств аффективной сферы впервые описал лауреат нобелевской премии Юлиус Вагнер-Яурегг в 1887 году [76]. Однако с появлением трициклических антидепрессантов научный интерес сместился на изучение роли моноаминов в развитии депрессивных расстройств. В связи с распространенностью терапевтически резистентных депрессий в последние годы воспалительная теория вновь стала привлекать внимание исследователей.

Вклад этого механизма в формирование депрессивных симптомов подтверждается многочисленными исследованиями последних лет. Современные эпидемиологические наблюдения демонстрируют высокий риск возникновения депрессии у пациентов с воспалительными заболеваниями, включая аутоиммунные и аллергические, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение и метаболический синдром [96]. В доклинических и клинических исследованиях индукция воспалительного состояния приводила к появлению таких симптомов депрессии, как сниженное настроение, ангедония, когнитивные нарушения и расстройства сна [55].

Например, иммунотерапия интерфероном- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) сопровождалась возникновением симптомов депрессии у пациентов со злокачественной меланомой. В этой когорте пациентов терапевтический эффект при приеме антидепрессантов был значительно ниже по сравнению с группой контроля [16]. Другие исследования показали, что использование

противовоспалительных агентов приводит к устранению симптомов депрессии [43, 75].

Кроме того, в постмортальных образцах тканей головного мозга людей с депрессией, совершивших суицид, была обнаружена повышенная экспрессия различных генов и белков врожденного иммунитета, включая IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF, Toll-подобный рецептор 3 (TLR3) и TLR4 [13]. Результаты таких исследований позволили предположить, что активация иммунной системы с дальнейшим формированием протрагированного воспалительного ответа приводит к дефициту свободных моноаминов в дофаминергическом мезолимбическом пути, к дисфункции префронтальной глутаматергической системы, что в конечном итоге приводит к ангедонии, потере мотивации, утомляемости, задержке психомоторного развития и когнитивным нарушениям [68].

Также показано, что повышенная воспалительная активность участвует в формировании устойчивости к антидепрессантам и является одним из ключевых механизмов патогенеза ТРД [74, 88]. В частности, в исследовании M.Maes продемонстрировано, что нейровоспаление было связано со сниженным ответом на лечение СИОЗС [50].

Значительный объем работ указывает на то, что при депрессиях выявляется аномальный профиль циркулирующих в крови цитокинов [27, 65]. S.Köhler провел мета-анализ 82 таких исследований с участием более 3 000 пациентов и показал, что уровни провоспалительных цитокинов, среди которых интерлейкины (IL)-6, IL-12, IL-18, растворимый рецептор IL-2 (sIL-2R), фактор некроза опухолей – альфа (TNF- $\alpha$ ), растворимый рецептор TNF 2 (sTNFR2) и хемокиновый лиганд 2 (CCL-2), были значительно повышены у лиц с депрессией по сравнению со здоровыми людьми [42]. В другом мета-анализе 37 исследований с участием 13 541 пациента с депрессией E.Osimo выявил слабовыраженное воспаление у половины пациентов, о чем свидетельствует уровень С-реактивного белка (СРБ) >1 мг/л, а четверть пациентов имели уровень СРБ  $\geq$ 3 мг/л [66].

Кроме того, большое количество работ посвящено оценке уровня цитокинов при ТРД. Их результаты указывают на прогностическую роль воспаления в формировании терапевтической резистентности. R.Strawbridge [87], проведя сравнительный протеомный анализ 32 биомаркеров воспаления в периферической крови, сообщает, что пациенты с ТРД имели более высокую экспрессию провоспалительных белков, чем контрольная группа без депрессии. В этом же исследовании высказывается положение о том, что воспаление является предиктором более тяжелого и устойчивого течения депрессии как при ретроспективном, так и при проспективном анализе данных. J.Liu провел мета-анализ 44 исследований и показал, что устойчиво высокий уровень TNF- $\alpha$  ассоциирован с резистентностью к лечению депрессии [47].

Другим направлением исследований является изучение антидепрессивного действия противовоспалительных препаратов среди пациентов с депрессией, ассоциированной с выявленным хроническим воспалением. N.Karpelmann в мета-анализе продемонстрировал, что использование антицитокиновых агентов (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб и тоцилизумаб) значительно редуцирует симптомы депрессии при аутоиммунных расстройствах [38].

Существует несколько механизмов, с помощью которых воспаление может способствовать формированию сниженного ответа на проводимую терапию антидепрессантами [2, 50, 55]. Большинство современных антидепрессантов проявляют свой клинический эффект, блокируя обратный захват серотонина. Было показано, что провоспалительные цитокины нарушают этот механизм действия за счет увеличения экспрессии и функции транспортеров моноаминов, особенно транспортеров серотонина. Так, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  увеличивают экспрессию и активность переносчиков моноаминов за счет активации митоген-активируемой протеинкиназы p38, что приводит к увеличению обратного захвата серотонина в пресинаптическое окончание, тем самым снижая доступность свободного серотонина в синапсе [102].

Провоспалительные цитокины активируют «кинуруениновый шунт» катаболизма предшественника серотонина – триптофана путём активации фермента индолеамин-2,3-диоксигеназы (ИДО) в легких, крови и головном мозге [3]. Действие этого фермента направлено на превращение триптофана в кинуренин (КИН), и, следовательно, снижение выработки серотонина. Например, в исследовании V.Campbell было показано, что введение IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  индуцируют экспрессию ИДО [15]. Применение IFN- $\alpha$  для лечения гепатита С приводит к повышению активности ИДО и уровня КИН в плазме у пациентов с депрессией [7]. Кроме того, продуктом метаболизма КИН является нейротоксичная хинолиновая кислота, накопление которой в головном мозге ведет к его повреждению за счет воздействия на NMDA-рецепторы и эффекта эксайтоксичности [60]. Таким образом, воспаление оказывает прямое влияние на уровень серотонина, обеспечивая прямую связь с симптомами депрессии, обусловленными выработкой цитокинов.

Наряду с модуляцией нейротрансмиссии моноаминов, провоспалительные цитокины также подавляют нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и блокируют нейрогенез [12].

Наконец, воспаление связано с изменением метаболизма глутамата при депрессии. Так, повышение регион-специфичного глутамата коррелирует с повышением уровня С-реактивного белка в плазме [32]. Провоспалительные цитокины значительно влияют на метаболизм глутамата в астроцитах и микроглии, а маркеры воспаления коррелируют с дисфункцией глутаматергической системы в дорсальной части

передней поясной извилины коры головного мозга и связаны с ангедонией и задержкой психомоторного развития. Эти данные предполагают прочную нейробиологическую связь между депрессией, вызванной воспалением, и дисфункцией глутаматергической системы при ТРД [34].

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что провоспалительные цитокины могут приводить к увеличению высвобождения глутамата астроцитами при одновременном снижении экспрессии транспортеров, ответственных за обратный захват глутамата [33].

Взятые вместе, эти множественные эффекты воспаления на нейротрансмиссию и нейрогенез могут частично снижать эффективность обычных антидепрессантов у пациентов с воспалением [74]. На настоящий момент известно, что современные стратегии лечения ТРД, такие как стимуляция блуждающего нерва, применение курсовой электростимуляционной терапии (ЭСТ) и лития, обладают противовоспалительными эффектами [8, 17, 99].

Соответственно, многообещающим представляется использование противовоспалительных агентов для коррекции резистентных депрессивных состояний. Например, С. Raison в своем исследовании выяснил, что функциональный антагонист TNF- $\alpha$  инфликсимаб значительно снижает выраженность симптомов депрессии у пациентов с ТРД [75]. Результаты мета-анализа, проведенного О. Köhler-Forsberg, указывают на значительное улучшение ответа на лечение антидепрессантами при дополнительном назначении нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), некоторых глюкокортикоидов, циткиновых ингибиторов [43].

Описанные выше данные можно рассматривать как доказательство значительного вклада воспалительного процесса в патогенетические механизмы депрессии, а также на возможную роль маркеров воспаления в качестве предикторов исхода лечения ТРД. Однако следует отметить, что результаты, с точки зрения роли воспалительного пути в патогенезе ТРД, противоречивы из-за множества факторов, таких как характеристики выборки, гетерогенность депрессии и различный подход к определению ТРД, что ограничивает обобщение этих выводов [98].

### **Дисфункциональная глутаматергическая передача**

Принимая во внимание растущее количество доказательств о ключевой роли глутамата в патофизиологии аффективных расстройств, разработка новых стратегий, направленных на коррекцию дисрегуляции глутаматергической системы, открывает новые возможности для лечения аффективных расстройств [51]. Результаты предварительных клинических испытаний показали значительный антидепрессивный эффект некоторых предлагаемых методов лечения, воздействующих на глутаматергическую

систему, включая в основном кетамин, эскетамин, ланицемин AXS-05 [24, 51]. Многие рандомизированные плацебо контролируемые исследования доказали, что субанестезирующая доза кетамина (5 мг/кг в течение 40 мин.) обеспечивает значительный антидепрессивный эффект у пациентов с большим депрессивным расстройством [61]. Кроме того, результаты рандомизированных клинических исследований подтвердили быстрый и значительный антидепрессивный эффект кетамина у пациентов с ТРД [31]. Эскетамин, левовращающая форма кетамина, недавно был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в качестве дополнительной терапии ТРД [90].

Глутамат является основным возбуждающим нейротрансмиттером головного мозга человека [80]. Примерно 60% нейронов головного мозга человека используют глутамат в качестве нейромедиатора. В физиологических условиях глутамат-анион является преобладающей формой глутаминовой кислоты. Глутамат синтезируется из глутамина в нейронах митохондриальным ферментом глутаминазой, а затем упаковывается в везикулярные пузырьки. Он высвобождается из пресинаптических окончаний, диффундирует в синаптическую щель и действует через рецепторы двух основных классов: ионотропные рецепторы (состоят из N-метил-D-аспартатных рецепторов, NMDA-рецепторы) и AMPA-рецепторы (амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолепропионовой кислоты) [63].

Эти рецепторы содержат ионный канал, который непосредственно активируется при связывании глутамата. Через активацию синаптических NMDA-рецепторов глутамат запускает внутриклеточные каскады, обеспечивающие выживание нейронов, синаптическую пластичность, процессы обучения и памяти [5]. Так, активация синаптических NMDA-рецепторов ингибирует фермент eEF2K, что увеличивает уровень дефосфорилированного эукариотического фактора элонгации 2 (eEF2). В результате этого увеличивается трансляция и локальная секреция BDNF в дендритных шипиках. В свою очередь BDNF связывается с рецепторами тропомиозин-киназы B (TrkB-рецепторы) для активации внутриклеточного mTOR и его последующих мишеней [63].

Однако, повышенное количество свободного глутамата и чрезмерная активация глутаматных рецепторов приводят к повреждению нервных клеток – эффекту эксайтотоксичности. Таким образом, те же процессы, которые необходимы для нормального функционирования нейронов, при чрезмерной активации приводят к эксайтотоксической гибели клеток. В настоящее время признано, что дисфункция глутаматергической системы, вызывая нарушение нейрогенеза и нейропластичности, играет важную роль в развитии депрессивных расстройств, включая развитие ТРД [40, 51].

Многие факторы обуславливают механизмы эксайтотоксичности. Избыток свободного глутамата выходит за пределы синапса и в норме поглощается глиальными клетками, в основном астроцитами, через транспортеры возбуждающих аминокислот EAAT1 и EAAT2 [72]. В глиальных клетках глутамат превращается в глутамин и затем транспортируется к пресинаптическим нейронам, где снова превращается в глутамат для повторного использования. Если синаптический глутамат не поглощается надлежащим образом и концентрация свободного глутамата становится слишком большой, некоторое количество глутамата путём диффузии проникает за пределы синапса и связывается с соседними внесинаптическими NMDA-рецепторами. Неэффективный клиренс глутамата с помощью EAAT1 и EAAT2 может увеличивать внесинаптическую глутаматергическую нейротрансмиссию, что, как следствие, приводит к эксайтотоксичности. Было обнаружено, что у людей с депрессией экспрессия EAAT2 ниже в сравнении со здоровыми людьми. Генетический дефект экспрессии EAAT2 может быть важным звеном в развитии терапевтической резистентности [63]. Кроме того, в условиях воспаления экспрессия EAAT2 в астроцитах также снижается [28].

Дисфункциональные астроциты повторно высвобождают захваченный глутамат во внесинаптическое пространство, приводя к его избыточному накоплению и взаимодействию с расположенными там NMDA-рецепторами. Активация внесинаптических NMDA-рецепторов ингибирует киназы, регулируемые внеклеточными сигналами – ERK, тогда как нейротрансмиссия через синаптический NMDA-рецептор усиливает путь ERK, способствующий пластичности и выживаемости нейронов [40]. Кроме того, внесинаптическая активация NMDA-рецепторов индуцирует продукцию оксида азота, который вызывает синаптическое повреждение [57]. Таким образом, усиление глутаматергической нейротрансмиссии через внесинаптические NMDA-рецепторы и уменьшение через синаптические рецепторы – вместе вносят наиболее неблагоприятный вклад в формирование ТРД.

Как было сказано выше, в результате воспаления в микроглии образуется «кинуриновый шунт», что приводит к избыточному образованию КИН из L-триптофана [3]. В дальнейшем в пути метаболизма КИН образуются другие нейроактивные метаболиты, такие как: 3-оксикинуренин (3-ОК) и хинолиновая кислота (ХК). ХК является специфическим агонистом NMDA-рецепторов с высокими нейротоксическими свойствами [89]. Повреждающий потенциал ХК реализуется различными механизмами, такими как: стимуляция высвобождения глутамата, ингибирование поглощения глутамата астроцитами, производство активных форм кислорода и уменьшение эндогенных антиоксидантов [29]. Токсический эффект 3-ОК не зависит от NMDA-

рецепторов, но связан с образованием свободных радикалов, воздействие которых приводит к медь-зависимому окислительному повреждению белков, нарушению метаболизма клеток, что, в конечном итоге, ведет к дегенерации и апоптозу нейронов [54]. Таким образом, «кинуриновый шунт» является еще одним связывающим звеном воспаления и дисфункции глутаматергической системы, формируя единый патогенетический путь развития ТРД.

### Нейропластичность

На настоящий момент накоплено большое количество исследовательских работ, в которых сообщается о структурных изменениях головного мозга у больных с депрессией [11, 20]. С помощью современных методов нейровизуализации у данной категории больных обнаруживаются уменьшение объемов гиппокампа и префронтальной коры (ПФК) за счет атрофии нейронов, уменьшению числа шипиков и ветвлении дендритов [20, 95]. В постмортальных исследованиях образцов зубчатой извилины гиппокампа, полученных от пациентов, страдавших депрессией, было обнаружено меньшее количество гранулярных нейронов по сравнению с группой контроля [9]. Помимо этого, в образцах ПФК было обнаружено сниженное количество синапсов [23].

S.Holmes обнаружил, что снижение синаптической плотности было ассоциировано с утяжелением симптомов депрессии [36]. Уменьшение объемов, перечисленных выше областей головного мозга, вместе со снижением синаптических связей могут привести к ухудшению эмоциональной и когнитивной функции, как это наблюдается при депрессивном расстройстве [21].

Синаптическая пластичность представляет собой способность нейронов изменять силу своих связей и является важным нейрофизиологическим процессом, участвующим в развитии нейронных цепей и их реорганизации после повреждения [84]. Благодаря этому механизму обеспечиваются когнитивные функции, а именно способность воспринимать, оценивать и хранить сложную информацию, изменять свое поведение в зависимости от ситуации. Синаптическая пластичность объединяет процессы создания новых и разрушения старых синаптических связей между нейронами. В норме между этими процессами сохраняется гомеостатический баланс. Изменение этого соотношения, а именно преобладание разрушения синаптических связей, может проявляться различными расстройствами психики. Так, обеднение нейронных цепей полосатого тела, медиального и орбитофронтального участков префронтальной коры было связано с эмоциональной дисрегуляцией, ангедонией и сниженной реакцией на вознаграждение, то есть с основными компонентами депрессии [20]. В настоящее время широко известно, что синаптическая дисфункция может представлять собой основной



элемент формирования резистентного фенотипа депрессии [14].

Синаптогенез регулируется сложным взаимодействием нейротрансмиттеров, цитокинов, энергетических и метаболических факторов, гормонов и нейротрофинов. Доказательства роли нейротрофических факторов в патофизиологических механизмах депрессии получены в клинических исследованиях, в основном на примере BDNF. Этот нейротрофин преобладает в головном мозге взрослых. Он участвует в процессах созревания нейронов, формировании синапсов и процессах синаптической пластичности. Другими членами семейства нейротрофинов являются гомологи фактора роста нервов (NGF), нейротрофин-3 (NT-3) и NT-4, а также глиофибрилярный кислый белок, цилиарный нейротрофический фактор и ряд других [4].

BDNF проявляет свои нейротрофические эффекты, связываясь с TrkB-рецептором. Образовавшийся рецепторный комплекс BDNF/TrkB активирует несколько сигнальных путей, включая PI3K-Akt и MAPK-ERK и mTORC1, таким образом, запуская процессы синтеза белков, вовлеченных в рост, дифференцировку и пролиферацию нейронов, а также образование новых синаптических связей [82].

Работы, в которых изучали уровень BDNF в крови и тканях головного мозга, показали снижение его значений при аффективных расстройствах. Так, экспрессия нейротрофина была снижена в крови и в отдельных структурах головного мозга у людей с депрессией [77] и особенно при ТРД [37]. Патологоанатомические исследования также демонстрируют снижение уровня BDNF и рецепторов TrkB в ПФК, гиппокампе и миндалине у пациентов с депрессией. Более того, такое изменение экспрессии нейротрофического фактора ассоциируется с уменьшением объемов и синаптической пластичности указанных областей головного мозга [67]. Известно, что уровень BDNF возрастает при применении антидепрессантов, таких как СИОЗС, СИОЗСН, ТЦА и др. Однако индукция экспрессии BDNF даже после длительного курса терапии остается недостаточной для модулирования нарушенной синаптической пластичности при ТРД, что также может обуславливать неэффективность лечения антидепрессантами в таких случаях [20]. Однако по данным ряда исследований применение доступных в настоящее время методов коррекции терапевтической резистентности у больных с депрессией (ЭСТ, кетамин, ТМС) приводит к значительному повышению уровня BDNF вместе с улучшением психического состояния [8, 22, 101].

Низкий базальный уровень BDNF у пациентов из группы ТРД может быть обусловлен их генетическими отличиями. Полиморфизм Val66Met гена BDNF встречается примерно у 25% населения. В случае такого полиморфизма происходит замещение аминокислоты валина на метионин в 66 кодоне, в

результате чего образуется менее стабильная форма нейротрофического фактора и, соответственно, происходит уменьшение его базального уровня. В исследовании на мышах было показано, что у носителей аллеля Met уровень периферического BDNF существенно снижался, что приводило к атрофии нейронов в гиппокампе и ПФК [48]. Работы, в которых изучалась эффективность антидепрессивной терапии у носителей аллеля Met, продемонстрировали снижение ответа на проводимую терапию [44]. В ряде исследований, направленных на определение риска ТРД, изучали взаимодействие между Val66Met и другими полиморфизмами. Сообщалось, что взаимодействия с полиморфизмом в гене NTRK2 (кодирующем рецептор BDNF), гене PPP3CC и генах серотонинергических рецепторов (HTR1A и HTR2A) влияют на риск ТРД. Однако результаты этих исследований не были воспроизведены в дальнейшем, и их следует рассматривать с осторожностью [39, 45].

Результаты современных научных работ указывают на то, что различные патофизиологические пути депрессии сводятся к нарушению нейропластичности головного мозга. Вместе с этим препараты, показавшие свою эффективность в редукции симптомов ТРД, в значительной мере увеличивают экспрессию нейротрофинов, что подтверждает важность дальнейшего изучения роли процессов, изменяющих нейропластичность, в формировании резистентных состояний.

### Ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники

Связь между стрессом и депрессией в настоящее время тщательно изучается. Есть доказательства того, что стрессовые события часто предшествуют началу депрессивного эпизода. Фактически, большинство людей переживают серьезное психотравмирующее событие за 3–6 месяцев до начала депрессивного эпизода [57]. Ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГГН) выступает в роли главного регулятора адаптации организма в ответ на стресс. У пациентов из группы ТРД выявляются значительные нарушения в функционировании оси ГГН [25]. Многочисленные исследования, в которых оценивалась функция оси ГГН у пациентов с депрессией, продемонстрировали повышенный уровень кортизола [41, 81]. Другие исследования демонстрируют связь между сниженным ответом на лечение и хронически повышенным уровнем базального кортизола у пациентов с депрессией [4, 86, 91, 92].

В норме реакция оси ГГН на краткосрочный фактор стресса состоит из адекватного высвобождения кортизола с последующим восстановлением до гомеостатического уровня после прекращения воздействия стрессового фактора. При хронической активации оси ГГН кортизол длительное время сохраняется на высоком уровне. В результате такого персистирования гиперкортизолемии происходит

снижение чувствительности глюкокортикоидных (ГР) и минералкортикоидных рецепторов (МР) [73]. ГР, расположенные в гипоталамусе и гипофизе, осуществляют отрицательную обратную связь оси ГГН и таким образом в норме ответственны за подавление секреции кортизола. Эта обратная связь выходит из строя из-за уменьшения как количества ГР, так и их десенсибилизации, что приводит к гиперактивации оси ГГН и гиперкортизолемии. Ранее упомянутые провоспалительные цитокины также нарушают регуляцию функции оси ГГН [83].

Как указывалось выше, тревожная депрессия сопровождается повышенной активностью моноаминоксидазы тромбоцитов, а также достоверно высоким уровнем (секреции) кортизола. Нами была высказана гипотеза о возможном механизме влияния глюкокортикоидов на повышение активности МАО и снижения функциональной активности серотонинергической и норадренергической систем в головном мозге больных [93].

Снижение функциональной активности серотонинергической и норадренергической систем при тревожной депрессии выводит секрецию глюкокортикоидов из-под моноаминергического контроля. Это выражается в активации синтеза кортизола. Повышенный уровень кортизола при депрессиях [92–94] активирует фермент триптофан-пирролазу (или триптофан-2,3-диоксигеназу), который переводит обмен триптофана (предшественник в синтезе серотонина) на другие пути обмена, в частности на кинурениновый путь [1], что вызывает снижение биосинтеза серотонина [19]. С другой стороны, усиленная секреция кортизола повышает активность фермента тирозин-трансаминазы, что может приводить к уменьшению объема фракции тирозина, идущего на биосинтез катехоламинов, и снижать содержание последних, в том числе и уровень норадреналина [62].

Хроническая гиперкортизолемиа способствует структурным изменениям головного мозга, снижая нейрогенез и синаптогенез в гиппокампе [69]. В конечном итоге, описанные выше нарушения в регуляции оси ГГН вызывают появление таких симптомов, как утомляемость, снижение настроения и нарушение когнитивных функций [49, 69]. Что еще более важно, пациенты с аномальной активностью оси ГГН имеют гораздо более высокий риск развития резистентности к лечению [46].

Современные данные свидетельствуют о том, что детская психическая травма может приводить к нарушению функции оси ГГН у пациентов из группы ТРД [64]. Результаты мета-анализа S.Fischer указывают на то, что пациенты, которые пережили детскую травму и, следовательно, потенциально хроническую

активацию оси ГГН, в целом имели более низкий ответ на лечение [25]. Следовательно, врачу-клиницисту может быть полезно оценивать функцию оси ГГН у данной группы пациентов с депрессией, при развитии терапевтической резистентности.

Для скрининга дисфункции оси ГГН у пациентов из группы ТРД А.Halaris предлагает исследовать уровень кортизола и использовать дексаметазоновые пробы [30]. Предполагается, что измерение кортизола в слюне является более оправданным по сравнению с его измерением в крови и моче. Кортизол слюны не связан с белками, что объясняет более точный анализ его уровня. Кроме того, этот метод не инвазивен и требует меньше лабораторных ресурсов [81].

Пик кортизола приходится на раннее утро и снижается в течение дня. Этот утренний пик кортизола возникает у всех людей и, как полагают, необходим для подпитки организма путем временной активации глюконеогенеза и гликогенолиза [81]. У пациентов из группы ТРД утренний пик кортизола был значительно выше, чем у здоровых людей [52].

Дексаметазоновый тест был одним из первых тестов, используемых для оценки психических расстройств, связанных со стрессом. Дексаметазон – это синтетический глюкокортикоид, который связывается с ГР в гипоталамусе и гипофизе. В норме введение синтетических глюкокортикоидов активирует отрицательную обратную связь, после чего уровень эндогенного кортизола снижается. При дисфункции оси ГГН этого не происходит. В случае ТРД предполагается, что неспособность активировать отрицательную обратную связь свидетельствует о дисфункции оси ГГН из-за сниженной чувствительности рецепторов [6, 81]. Другие контрольные тесты включают анализ уровня кортикотропного-рилизинг гормона и тест на подавление преднизолоном. Он является золотым стандартом для оценки функции оси ГГН, так как позволяет оценивать активность как ГР, так и МР в отличие от других проверочных тестов [56].

### Заключение

Патофизиологические механизмы развития ТРД многообразны и сложны. В нашем обзоре мы представили лишь некоторые пути формирования таких состояний. Многие из этих путей связаны между собой и представляют комплексные комбинации, которые необходимо рассматривать персонализировано в каждом отдельном клиническом случае ТРД [79]. Некоторые агенты для коррекции ТРД уже одобрены на Западе [90], однако дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку новых лекарственных средств и мишеней для снижения резистентности при депрессиях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лапин И.П. Стресс – Тревога – Депрессия – Алкоголизм – Эпилепсия (Нейрокинурениновые механизмы и новые подходы к лечению). СПб.: Издательство ДЭАН, 2004. 224 с.
2. Максимова Н.М., Булгакова Т.С., Узбеков М.Г. Роль цитокинов в патогенезе и терапии психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 2019. № 29 (3). С. 71–77.
3. Петрова Н.Н., Майорова М.А. Роль кинуренинового пути в развитии и терапии депрессии // Современная терапия психических расстройств. 2018. № 4. С. 2–7.
4. Узбеков М.Г., Максимова Н.М. Некоторые нейробиологические аспекты патогенеза тревожной депрессии и антиглюкокортикоидная фармакотерапия // Российский психиатрический журнал. 2018. № 2. С. 31–39.
5. Amidfar M., Woelfel M., Réus G.Z., Quevedo J., Walter M., Kim Y.K. The role of NMDA receptor in neurobiology and treatment of major depressive disorder: Evidence from translational research // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2019. Vol. 94. 109.
6. Baes C.V.W., Martins C.M.S., Tofoli S.M.D.C., Jurueña M.F. Early Life Stress in Depressive Patients: HPA Axis Response to GR and MR Agonist // Front. Psychiatry. 2014. Vol. 5. P. 2.
7. Baranyi A., Meintzer A., Breitenecker R.J., Amouzadeh-Ghadikolai O., Stauber R., Rothenhauser H.B. Quinolinic Acid Responses during Interferon-alpha-Induced Depressive Symptomatology in Patients with Chronic Hepatitis C Infection - A Novel Aspect for Depression and Inflammation Hypothesis // PLoS One. 2015. Vol. 10. e0137022.
8. Beurel E., Jope R. Inflammation and lithium: clues to mechanisms contributing to suicide-linked traits // Transl. Psychiatry. 2014. Vol. 4. e488.
9. Boldrini M., Galvaly H., Dwork A.J. et al. Resilience Is Associated With Larger Dentate Gyrus, While Suicide Decedents With Major Depressive Disorder Have Fewer Granule Neurons // Biol. Psychiatry. 2019. Vol. 85(10). P. 850–862.
10. Boldrini M., Santiago A.N., Hen R. et al. Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression // Neuropsychopharmacol. 2013. Vol. 38(6). P. 1068–1077.
11. Bora E., Fornito A., Pantelis C., Yücel M. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: A meta-analysis of voxel based morphometry studies // J. Affect. Dis. 2012. Vol. 138. P. 9–18.
12. Borsini A., Zunszain P.A., Thuret S., Pariante C.M. The role of inflammatory cytokines as key modulators of neurogenesis // Trends Neurosci. 2015. Vol. 38(3). P. 145–157.
13. Brambilla P. et al. Increased M1/decreased M2 signature and signs of Th1/Th2 shift in chronic patients with bipolar disorder, but not in those with schizophrenia // Transl. Psychiatry. 2014. Vol. 4. P. e406.
14. Calabrese F., Riva M.A., Molteni R. Synaptic alterations associated with depression and schizophrenia: potential as a therapeutic target // Exp. Opin. Ther. Targets. 2016. Vol. 20(10). P. 1195–1207.
15. Campbell B.M., Charych E., Lee A.W., Möller T. Kynurenines in CNS disease: regulation by inflammatory cytokines // Front Neurosci. 2014. Vol. 8. P. 12.
16. Capuron L., Gummnick J.F., Musselman D.L. et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions // Neuropsychopharmacology. 2002. Vol. 26(5). P. 643–652.
17. Carreno F.R., Frazer A. Vagal Nerve Stimulation for Treatment-Resistant Depression // Neurotherapeutics. 2017. Vol. 14. P. 716–727.
18. Chan Y.E., Chen M.H., Tsai S.J. et al. Treatment-Resistant depression enhances risks of dementia and Alzheimer's disease: A nationwide longitudinal study // J. Affect. Dis. 2020. Vol. 274. P. 806–812.
19. Curzon P. Tryptophan pyrrolase – a biochemical factor in depressive illness // Br. J. Psychiatry. 1969. Vol. 115. P. 1367–1374.
20. Duman R.S., Aghajanian G.K., Sanacora G., Krystal J.H. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants // Nat. Med. 2016. Vol. 22(3). P. 238–249.
21. Duman R.S., Li N. A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2012. Vol. 367(1601). P. 2475–2484.
22. Duncan W.C., Sarasso S., Ferrarelli F. et al. Concomitant BDNF and sleep slow wave changes indicate ketamine-induced plasticity in major depressive disorder // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2013. Vol. 16(2). P. 301–311.
23. Duric V. et al. Altered expression of synapse and glutamate related genes in post-mortem hippocampus of depressed subjects // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2013. Vol. 16. P. 69–82.
24. Dutta A., McKie S., Deakin J.F. Ketamine and other potential glutamate antidepressants // Psychiatry Res. 2015. Vol. 225. P. 1–13.
25. Fischer S., Strawbridge R., Vives A.H., Cleare A.J. Cortisol as a predictor of psychological therapy response in depressive disorders: systematic review and meta-analysis // Br. J. Psychiatry. 2017. Vol. 210(2). P. 105–109.
26. Fischer S., Macare C., Cleare A.J. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis functioning as predictor of antidepressant response – Meta-analysis // Neurosci. Biobehav. Rev. 2017. Vol. 83. P. 200–211.
27. Goldsmith D.R., Rapaport M.H., Miller B.J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression // Mol. Psychiatry. 2016. Vol. 21(12). P. 1696–1709.
28. Gras G., Samah B., Hubert A., Léone C., Porcheray F., Rimaniol A.C. EAAT expression by macrophages and microglia: still more questions than answers // Amino Acids. 2012. Vol. 42(1). P. 221–229.
29. Guillemin G.J. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin // FEBS J. 2012. Vol. 279(8). P. 1356–1365.
30. Halaris A., Sohl E., Whitham E.A. Treatment-Resistant Depression Revisited: A Glimmer of Hope // J. Pers. Med. 2021. Vol. 11(2). P. 155.
31. Han Y., Chen J., Zou D. et al. Efficacy of ketamine in the rapid treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled studies // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2016. Vol. 12. P. 2859–2867.
32. Haroon E., Fleischer C.C., Felger J.C. et al. Conceptual convergence: increased inflammation is associated with increased basal ganglia glutamate in patients with major depression // Mol. Psychiatry. 2016. Vol. 21(10). P. 1351–1357.
33. Haroon E., Miller A., Sanacora G. Inflammation, Glutamate, and Glia: A Trio of Trouble in Mood Disorders // Neuropsychopharmacol. 2017. Vol. 42. P. 193–215.
34. Haroon E., Miller A.H. Inflammation Effects on Brain Glutamate in Depression: Mechanistic Considerations and Treatment Implications // Curr. Top. Behav. Neurosci. 2017. Vol. 31. P. 173–198.
35. Heimann H. Therapy-resistant depressions: symptoms and syndromes. Contributions to symptomatology and syndromes // Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmacol. 1974. Vol. 7(3). P. 139–144.
36. Holmes S.E., Scheinost D., Finnema S.J. et al. Lower synaptic density is associated with depression severity and network alterations // Nat. Commun. 2019. Vol. 10(1). P. 15–29.
37. Hong W., Fan J., Yuan C. et al. Significantly decreased mRNA levels of BDNF and MEK1 genes in treatment-resistant depression // Neuroreport. 2014. Vol. 25(10). P. 753–755.
38. Kappelmann N., Lewis G., Dantzer R., Jones P.B., Khandaker G.M. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions // Mol. Psychiatry. 2018. Vol. 23. P. 335–343.
39. Kautzky A., Baldinger-Melich P., Kranz G.S. et al. A New Prediction Model for Evaluating Treatment-Resistant Depression // J. Clin. Psychiatry. 2017. Vol. 78(2). P. 215–222.
40. Kim Y.K., Na K.S. Role of glutamate receptors and glial cells in the pathophysiology of treatment-resistant depression // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2016. Vol. 70. P. 117–126.
41. Knorr U., Vinberg M., Kessing L.V., Wetterslev J. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: A systematic review and meta-analysis // Psychoneuroendocrinology. 2010. Vol. 35. P. 1275–1286.
42. Kohler C.A., Freitas T.H., Maes M., de Andrade N.Q., Liu C.S., Fernandes B.S. et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies // Acta Psychiatr. Scand. 2017. Vol. 135. P. 373–387.
43. Köhler-Forsberg O., Lydholm C., Hjorthoj C., Nordentoft M., Mors O., Benros M.E. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials // Acta Psychiatr. Scand. 2019. Vol. 139(5). P. 404–419.
44. Laje G., Lally N., Mathews D. et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and antidepressant efficacy of ketamine in depressed patients // Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 72(11). P. e27–e28.
45. Li Z., Zhang Y., Wang Z. et al. The role of BDNF, NTRK2 gene and their interaction in development of treatment-resistant depression: data from multicenter, prospective, longitudinal clinic practice // J. Psychiatr. Res. 2013. Vol. 47(1). P. 8–14.
46. Lightman S.L., Birnie M.T., Conway-Campbell B.L. Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease // Endocr. Rev. 2020. Vol. 41. P. 470–490.
47. Liu J.J., Wei Y.B., Strawbridge R., Bao Y., Chang S., Shi L. et al. Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis // Mol. Psychiatry. 2020. Vol. 25. P. 339–350.
48. Liu R.J., Lee F.S., Li X.Y., Bambico F., Duman R.S., Aghajanian G.K. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met allele impairs basal and ketamine-stimulated synaptogenesis in prefrontal cortex // Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 71(11). P. 996–1005.



49. Lupien S.J., Juster R.-P., Raymond C., Marin M.-F. The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity // *Front. Neuroendocr.* 2018. Vol. 49. P. 91–105.
50. Maes M., Nowak G., Caso J.R. et al. Toward Omics-Based, Systems Biomedicine, and Path and Drug Discovery Methodologies for Depression-Inflammation Research // *Mol. Neurobiol.* 2016. Vol. 53(5). P. 2927–2935.
51. Małgorzata P., Pawel K., Iwona M.L., Brzostek T., Andrzej P. Glutamatergic dysregulation in mood disorders: opportunities for the discovery of novel drug targets // *Exp. Opin. Ther. Targets.* 2020. Vol. 24(12). P. 1187–1209.
52. Markopoulou K., Fischer S., Papadopoulos A. et al. Comparison of hypothalamo-pituitary-adrenal function in treatment resistant unipolar and bipolar depression // *Transl. Psychiatry.* 2021. Vol. 11(1). P. 244.
53. McIntyre R.S., Filteau M.-J., Martin L. et al. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach // *J. Affect. Dis.* 2014. Vol. 156. P. 1–7.
54. Meier T.B., Drevets W.C., Wurfel B.E. et al. Relationship between neurotoxic kynurenine metabolites and reductions in right medial prefrontal cortical thickness in major depressive disorder // *Brain Behav. Immun.* 2016. Vol. 53. P. 39–48.
55. Miller A.H., Raison C.L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target // *Nat. Rev. Immun.* 2016. Vol. 16(1). P. 22–34.
56. Mokhtari M., Arfken C., Boutros N. The DEX/CRH test for major depression: A potentially useful diagnostic test // *Psychiatry Res.* 2013. Vol. 208. P. 131–139.
57. Molokanova E., Akhtar M.W., Sanz-Blasco S., Tu S., Pina-Crespo J.C., McKercher S.R. et al. Differential effects of synaptic and extrasynaptic NMDA receptors on  $\alpha$ -induced nitric oxide production in cerebrocortical neurons // *J. Neurosci.* 2014. Vol. 34. P. 5023–5028.
58. Monroe S.M., Harkness K.L. Life Stress, the “Kindling” Hypothesis, and the Recurrence of Depression: Considerations from a Life Stress Perspective // *Psychol. Rev.* 2005. Vol. 112. P. 417–445.
59. Mrazek D.A., Hornberger J.C., Altar C.A., Degtjar I. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996–2013 // *Psychiatr. Serv.* 2014. Vol. 65. P. 977–987.
60. Müller N. The role of anti-inflammatory treatment in psychiatric disorders // *Psychiatria Danubina.* 2013. Vol. 25(3). P. 292–298.
61. Murrough J.W., Iosifescu D.V., Chang L.C. et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial // *Am. J. Psychiatry.* 2013. Vol. 170(10). P. 1134–1142.
62. Nemeth S. The effect of stress or glucose feeding on hepatic tyrosine aminotransferase activity and liver and plasma tyrosine levels of intact and adrenalectomized rats // *Horm. Metabol. Res.* 1978. Vol. 10. P. 144–147.
63. Niciu M.J., Ionescu D.F., Richards E.M., Zarate C.A.Jr. Glutamate and its receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder // *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2014. Vol. 121. P. 907–924.
64. Nikkheslat N., McLaughlin A.P., Hastings C. et al. Childhood trauma, HPA axis activity and antidepressant response in patients with depression // *Brain Behav. Immun.* 2020. Vol. 87. P. 229–237.
65. Nobis A., Zaleski D., Waszkiewicz N. Peripheral markers of depression // *Rev. J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9. P. 3793–3847.
66. Osimo E.F., Baxter L.J., Lewis G., Jones P.B., Khandaker G.M. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels // *Psychol. Med.* 2019. Vol. 49. P. 1958–1970.
67. Ota K.T., Duman R.S. Environmental and pharmacological modulations of cellular plasticity: role in the pathophysiology and treatment of depression // *Neurobiol. Dis.* 2013. Vol. 57. P. 28–37.
68. Pan Z., Rosenblatt J.D., Swardfager W., McIntyre R.S. Role of Proinflammatory Cytokines in Dopaminergic System Disturbances, Implications for Anhedonic Features of MDD // *Curr. Pharm. Des.* 2017. Vol. 23(14). P. 2065–2072.
69. Pariante C.M. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2017. Vol. 27. P. 554–559.
70. Perez-Caballero L., Torres-Sanchez S., Romero-López-Alberca C., González-Saiz F., Mico J.A., Berrocoso E. Monoaminergic system and depression // *Cell Tissue Res.* 2019. Vol. 377(1). P. 107–113.
71. Polyakova M., Schroeter M.L., Elzinga B.M. et al. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressive effect of electroconvulsive therapy: systematic review and meta-analyses of the preclinical and clinical literature // *PLoS ONE.* 2015. Vol. 10. P. e0141564.
72. Popoli M., Yan Z., McEwen B.S., Sanacora G. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission // *Nat. Rev. Neurosci.* 2012. Vol. 13. P. 22–37.
73. Quax R.A., Manenschijn L., Koper J.W. et al. Glucocorticoid sensitivity in health and disease // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013. Vol. 9. P. 670–686.
74. Raison C.L., Felger J.C., Miller A.H. Inflammation and treatment resistance in major depression: the perfect storm // *Psychiatr. Times.* 2013. Vol. 30. P. 17–19.
75. Raison C.L., Rutherford R.E., Woolwine B.J. et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers // *JAMA Psychiatry.* 2013. Vol. 70(1). P. 31–41.
76. Raju T.N. The Nobel chronicles. 1927: Julius Wagner-Jauregg (1857–1940) // *Lancet.* 1998. Vol. 352(9141). P. 1714.
77. Reinhart V., Bove S.E., Volfson D. et al. Evaluation of TrkB and BDNF transcripts in prefrontal cortex, hippocampus, and striatum from subjects with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder // *Neurobiol. Disease.* 2015. Vol. 77. P. 220–227.
78. Reutfors J., Andersson T.M.-L., Brenner P., Brandt L., DiBernardo A., Li G. et al. Mortality in treatment-resistant unipolar depression: A register-based cohort study in Sweden // *J. Affect. Dis.* 2018. Vol. 238. P. 674–679.
79. Rizvi S.J., Grima E., Tan M. et al. Treatment-resistant depression in primary care across Canada // *Can. J. Psychiatry.* 2014. Vol. 59(7). P. 349–357.
80. Rosenblatt J.D., McIntyre R.S., Alves G.S., Fountoulakis K.N., Carvalho A.F. Beyond Monoamines-Novel Targets for Treatment-Resistant Depression: A Comprehensive Review // *Curr. Neuropharmacol.* 2015. Vol. 13(5). P. 636–655.
81. Rothe N., Steffen J., Penz M., Kirschbaum C., Walther A. Examination of peripheral basal and reactive cortisol levels in major depressive disorder and the burnout syndrome: A systematic review // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020. Vol. 114. P. 232–270.
82. Sasi M., Vignoli B., Canossa M., Blum R. Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling // *Pflugers. Arch.* 2017. Vol. 469(5–6). P. 593–610.
83. Sigalas P.D., Garg H., Watson S., McAllister-Williams R.H., Ferrier I.N. Metyrapone in treatment-resistant depression // *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2012. Vol. 2(4). P. 139–149.
84. Stampanoni Bassi M., Iezzi E., Gilio L., Centonze D., Buttari F. Synaptic Plasticity Shapes Brain Connectivity: Implications for Network Topology // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20(24). P. 61–93.
85. Stetler C., Miller G.E. Depression and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Activation: A Quantitative Summary of Four Decades of Research // *Psychosom. Med.* 2011. Vol. 73. P. 114–126.
86. Strawbridge R., Carter B., Marwood L. et al. Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis // *Br. J. Psychiatry.* 2018. Vol. 214. P. 42–51.
87. Strawbridge R., Hodsoll J., Powell T.R. et al. Inflammatory profiles of severe treatment-resistant depression // *J. Affect. Dis.* 2019. Vol. 246. P. 42–51.
88. Strawbridge R.C., Young A.H., Cleare A.J. Inflammation as a Marker of Clinical Response to Treatment: A Focus on Treatment-Resistant Depression // *Inflammation and Immunity in Depression: Basic Science and Clinical Applications.* 1-ed. Elsevier. 2018. P. 473–487.
89. Tanaka M., Toldi J., Vécsei L. Exploring the Etiological Links behind Neurodegenerative Diseases: Inflammatory Cytokines and Bioactive Kynurenines // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21(7). P. 24–31.
90. Turner E.H. Esketamine for treatment-resistant depression: seven concerns about efficacy and FDA approval // *Lancet Psychiatry.* 2019. Vol. 6(12). P. 977–979.
91. Uzbekov M.G., Maximova N.M. Monoamine-hormone interactions in the pathogenesis of anxious depression // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2016. Vol. 46(6). P. 673–676.
92. Uzbekov M.G. Monoamine Oxidase as a Potential Biomarker of the Efficacy of Treatment of Mental Disorders // *Biochem.* 2021. Vol. 86(6). P. 773–783.
93. Uzbekov M.G., Maximova N.M. Monoamine-hormone interactions in the pathogenesis of anxious depression // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2016. Vol. 46. P. 673–676.
94. Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Y., Maximova N.M., Vertogradova O.P. Biochemical profile in patients with anxious depression under the treatment with serotonergic antidepressants with different mechanisms of action // *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2006. Vol. 21. P. 109–115.
95. Verkhratsky A., Nedergaard M. Physiology of Astroglia // *Physiol. Rev.* 2018. Vol. 98. P. 239–289.
96. Walker J.R., Graff L.A., Dutz J.P., Bernstein C.N. Psychiatric disorders in patients with immune-mediated inflammatory diseases: prevalence, association with disease activity, and overall patient well-being // *J. Rheumatol. Suppl.* 2011. Vol. 88. P. 31–35.
97. Wise T., Radua J., Via E. et al. Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis // *Mol. Psychiatry.* 2017. Vol. 22(10). P. 1455–1463.
98. Yang C., Wardenaar K.J., Bosker F.J., Li J., Schoevers R.A. Inflammatory markers and treatment outcome in treatment resistant depression: A systematic review // *J. Affect. Dis.* 2019. Vol. 257. P. 640–649.



99. Yoshimura R., Hori H., Ikenouchi-Sugita A., Umene-Nakano W., Ueda N., Nakamura J. Higher plasma interleukin-6 (IL-6) level is associated with SSRI- or SNRI-refractory depression // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2009. Vol. 33(4). P. 722–726.
100. Yrondi A., Sporer M., Péran P., Schmitt L., Arbus C., Sauvaget A. Electroconvulsive therapy, depression, the immune system and inflammation: A systematic review // *Brain Stimul.* 2018. Vol. 11(1). P. 29–51.
101. Yukimasa T., Yoshimura R., Tamagawa A. et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors // *Pharmacopsychiatry*. 2006. Vol. 39(2). P. 52–59.
102. Zhu C.B., Lindler K.M., Owens A.W., Daws L.C., Blakely R.D., Hewlett W.A. Interleukin-1 receptor activation by systemic lipopolysaccharide induces behavioral despair linked to MAPK regulation of CNS serotonin transporters // *Neuropsychopharmacology*. 2010. Vol. 35(13). P. 2510–2520.

## НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИЙ

**Н.М. Максимова, В.Ю. Русяев, М.Г. Узбекиев**

В обзоре приводится анализ российской и зарубежной литературы о патофизиологических механизмах развития терапевтически резистентных депрессий. Рассмотрены вопросы о роли воспалительных процессов, дисфункции глутаматергической передачи, структурных изменений головного мозга, стрессовых факторов в формировании

депрессивных состояний, резистентных к проводимой психофармакотерапии.

**Ключевые слова:** терапевтически резистентная депрессия, воспаление, глутамат, нейропластичность, гипоталамус, гипофиз, надпочечники.

## NEUROBIOLOGICAL MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF RESISTANT DEPRESSIONS

**N.M. Maximova, V.Y. Rusaev, M.G. Uzbekov**

The review provides an analysis of Russian and foreign literature on the pathophysiological mechanisms of the development of therapeutically resistant depressions. The questions of the role of inflammatory processes, dysfunction of glutamatergic neurotransmission, structural changes of

the brain, stress factors in the formation of resistant depressive states to psychopharmacotherapy are considered.

**Key words:** therapeutically resistant depression, inflammation, glutamate, neuroplasticity, hypothalamus, pituitary gland, adrenal glands.

---

**Максимова Натэлла Маратовна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-психиатр Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФБГУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; email: dr.maximova@bk.ru

**Русяев Вячеслав Юрьевич** – клинический ординатор 2 года ФБГУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; email: slava.rusaev@yandex.ru

**Узбекиев Марат Галиевич** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории патологии мозга Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; email: uzbeckovmg@gmail.com