

Сравнение показателей иммунной системы и системного воспаления у пациентов с депрессивным эпизодом при биполярном аффективном и рекуррентном депрессивном расстройствах: обзор предметного поля

Comparison of immune and systemic inflammation parameters in patients with a depressive episode in bipolar disorder and major depressive disorder: a scoping review
doi: 10.17816/CP15543

Обзор

Anastasia Kasyanova¹, Polina Sobolevskaia¹,
Oleg Limankin^{1,2,3}, Nataliia Petrova¹

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

² Psychiatric Hospital No. 1 named after P.P. Kaschenko,
Saint Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after
I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Анастасия Касьянова¹, Полина Соболевская¹,
Олег Лиманкин^{1,2,3}, Наталия Петрова¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
университет», Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ «Больница им. П.П. Кащенко»,
Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: Many studies have aimed to investigate and compare immune system and systemic inflammation parameters in patients with bipolar disorder (BD) and major depressive disorder (MDD) suffering from a depressive episode. However, no systematic review of the results has been conducted so far.

AIM: The aim of this study was to conduct a scoping review of research studies comparing immune and systemic inflammation parameters in patients with BD and MDD during a depressive episode.

METHODS: The search for studies was conducted in the Medline and eLIBRARY databases for the period from January 1994 to December 2022. Open-access articles written in English and Russian were selected. The review included original studies that compared groups of patients with BD and MDD (diagnosed based on the DSM-IV, DSM-5, or ICD-10 criterion) by immune and systemic inflammation parameters (such as the counts, ratio, and functions of blood cells, erythrocyte sedimentation rate, concentrations of immunoglobulins, cytokines, acute phase proteins, complement components, and autoantibodies).

RESULTS: The review included 24 studies. Current depressive episodes in patients with BD were associated with higher concentrations of chemokines (C-C motif chemokine ligand 3 (CCL3), CCL4, CCL5, CCL11), platelet-derived growth factor B, and interleukin 9 (IL-9) (two studies in each case), whereas patients with MDD tended to have higher concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor 1 and immunoglobulin G to oxidized low-density lipoproteins

(two studies each). Patients with BD and MDD had comparable concentrations of IL-8 (five studies); IL-2 and IL-10 (four studies each); IL-13 and gamma interferon (three studies each); IL-17, IL-1Ra, the vascular endothelial growth factor, as well as white blood cells, monocyte, and platelet counts (two studies each). Contradictory results were obtained for the levels of tumor necrosis factor- α (the concentrations did not differ in five studies, were elevated in BD patients in five studies, were elevated in MDD patients in two studies), IL-6 (the concentrations did not differ in eight studies and were elevated in BD patients in four studies), C-reactive protein (the concentrations did not differ in six studies, were elevated in BD patients in two studies), IL-4 (the concentrations did not differ in three studies and were elevated in MDD patients in two studies), IL-1 β and the neutrophil count (the levels did not differ in one study each and were elevated in BD patients in two studies). Several studies have demonstrated an association between immune and systemic inflammation parameters and the severity of depressive and anxiety symptoms, melancholic depression, age of mood disorder onset, body mass index, and imipramine equivalent.

CONCLUSION: Some immune and systemic inflammation parameters are associated with a current depressive episode in patients with MDD or BD. These parameters may be considered as potential biomarkers for a differential diagnosis of these disorders.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Многие исследования ставили задачей изучение и сравнение показателей иммунной системы и системного воспаления при депрессивных эпизодах у пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР) и рекуррентным депрессивным расстройством (РДР). Однако систематическое обобщение их результатов до настоящего времени не проводилось.

ЦЕЛЬ: Провести обзор предметного поля исследований, в которых сравнивали показатели иммунной системы и системного воспаления при текущем депрессивном эпизоде у пациентов с БАР и РДР.

МЕТОДЫ: Поиск исследований проводился в базах данных Medline и eLIBRARY.RU (статьи на русском языке) за период с января 1994 г. по декабрь 2022 г. Отбирались статьи в открытом доступе, написанные на английском и русском языках. В обзор были включены оригинальные исследования, в которых сравнивали группы пациентов с текущим депрессивным эпизодом при БАР и РДР (диагнозы установлены по критериям DSM-IV, DSM-5 или МКБ-10) по показателям иммунной системы и системного воспаления (количество, соотношение и функции клеток крови, скорость оседания эритроцитов, концентрации иммуноглобулинов, цитокинов, белков острой фазы воспаления, компонентов комплемента, аутоантител).

РЕЗУЛЬТАТЫ: В обзор включено 24 исследования. С текущим депрессивным эпизодом при БАР ассоциированы более высокие концентрации хемокинов (C-C motif chemokine ligand 3 (CCL3), CCL4, CCL5, CCL11), тромбоцитарного фактора роста В, интерлейкина 9 (ИЛ-9) (по 2 исследования в каждом случае), при РДР — более высокие концентрации растворимого рецептора фактора некроза опухоли 1 и иммуноглобулинов класса G к окисленным липопротеинам низкой плотности (по 2 исследования). Пациенты с БАР и РДР имели сопоставимые концентрации ИЛ-8 (5 исследований); ИЛ-2 и ИЛ-10 (по 4 исследования); ИЛ-13 и интерферона гамма (по 3 исследования); ИЛ-17, ИЛ-1Ra, фактора роста эндотелия сосудов, а также количество лейкоцитов, моноцитов и тромбоцитов (по 2 исследования). Противоречивые результаты были получены для фактора некроза опухоли α (концентрации не различались в 5 исследованиях, повышены при БАР в 5 исследованиях, повышены при РДР в 2 исследованиях), ИЛ-6 (концентрации не различались в 8 исследованиях, повышены при БАР в 4 исследованиях), С-реактивного белка (концентрации не различались в 6 исследованиях, повышены при БАР в 2 исследованиях), ИЛ-4 (концентрации не различались в 3 исследованиях, повышены при РДР в 2 исследованиях), ИЛ-1 β и количества нейтрофилов (не различались по 1 исследованию, повышены при БАР в 2 исследованиях). В нескольких исследованиях была обнаружена ассоциация показателей иммунной системы и системного воспаления с тяжестью депрессивной

и тревожной симптоматики, меланхолическим подтипом депрессии, возрастом дебюта расстройства настроения, индексом массы тела и имипраминовым эквивалентом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Ряд показателей иммунной системы и системного воспаления ассоциирован с текущим депрессивным эпизодом у пациентов с РДР или БАР. Эти показатели могут быть рассмотрены в качестве потенциальных биомаркеров для дифференциальной диагностики указанных расстройств.

Keywords: *depressive episode; bipolar disorder; major depressive disorder; differential diagnosis; immune system; inflammation*

Ключевые слова: *депрессивный эпизод; биполярное аффективное расстройство; рекуррентное депрессивное расстройство; дифференциальная диагностика; иммунная система; воспаление*

ВВЕДЕНИЕ

Роль воспаления и иммунных нарушений в патогенезе депрессии изучается на протяжении нескольких десятилетий [1, 2]. В результате обнаружено множество клинических подтверждений связи нейровоспаления с развитием депрессии [3, 4]. Кроме того, у пациентов с депрессией выявлены высокие концентрации интерлейкина (ИЛ) 6 и С-реактивного белка (СРБ) [5, 6], признаки активации микроглии [7], увеличение концентрации кинуренина в связи с влиянием нейровоспаления на синтез серотонина [4]. Также показано, что препарат провоспалительного цитокина интерферона (ИФН) α вызывал развитие депрессии как побочного эффекта [8, 9]. При этом у пациентов, получавших более высокие дозы ИФН- α в течение 24 недель, отмечались депрессивные симптомы более высокой тяжести [9]. Напротив, некоторые препараты с противовоспалительной активностью могут оказывать антидепрессивное действие [4]. Наличие антидепрессивного эффекта изучали также в связи с нестероидными противовоспалительными препаратами, ингибиторами цитокинов, статинами, полиненасыщенными жирными кислотами, кортикостероидами, однако результаты оказались противоречивыми [10].

Некоторыми авторами критически оценивается формальный диагностический подход (на основе DSM и МКБ) к верификации депрессии при рекуррентном депрессивном расстройстве (РДР) и биполярном аффективном расстройстве (БАР) с учетом их патогенетических и клинических особенностей [11]. Пациентам с БАР окончательный диагноз обычно устанавливается спустя 6–8 лет после первых аффективных фаз [12]. Наиболее частым ошибочным диагнозом является «рекуррентное депрессивное

расстройство», что связано с типичным дебютом БАР с депрессивных фаз, отсроченным наступлением гипо/маниакальных фаз или трудностями их ретроспективной верификации [13]. Следствием этого является ошибочное назначение антидепрессантов для терапии текущего депрессивного эпизода. Это приводит к фармакогенным инверсиям фаз и развитию смешанных состояний и быстрых циклов у пациентов с БАР [14].

Представляется логичным мнение о различиях патогенеза депрессии при РДР и БАР [15, 16]. В связи с этим актуальны молекулярные, генетические и нейровизуализационные исследования специфических маркеров, которые могут дифференцировать депрессивные эпизоды при БАР и РДР на нейробиологической основе [17]. Исследования иммунологических маркеров в периферической крови при БАР и РДР выявили нарушения регуляции иммунного ответа [18, 19]. Предполагается, что эти маркеры могут быть использованы для повышения точности дифференциальной диагностики БАР и РДР [20].

Тем не менее существует мало исследований по отдельным показателям иммунной системы и системного воспаления, которые бы сравнивались в текущую депрессию при БАР и РДР, особенно в совокупности с клиническими проявлениями и особенностями течения. Эти знания важны для дальнейшего понимания того, являются ли оба фенотипа биологически непрерывными состояниями в пределах одного спектра патофизиологических изменений или же БАР и РДР — это независимые нозологии с различной патофизиологической основой [21–23]. Сравнение показателей иммунной системы и системного воспаления при депрессии у пациентов с РДР и БАР необходимо для определения биомаркеров расстройств,

выявления новых психофармакологических мишеней и прогнозирования эффективности стандартного лечения БАР и РДР.

Насколько нам известно, обзоры предметного поля (scoring review), систематические обзоры и метаанализы исследований, в которых сравнивали показатели иммунной системы и системного воспаления при текущем депрессивном эпизоде у пациентов с БАР и РДР, ранее не проводили. На этом основании нами проведен систематический анализ литературы по методологии обзора предметного поля с целью описания и обобщения результатов этих исследований.

МЕТОДЫ

Описание обзора выполнено в соответствии с рекомендациями (списком контрольных вопросов) руководства PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), модифицированными для обзоров предметного поля [24]. Протокол настоящего исследования в публичных источниках не регистрировали. Получить протокол исследования можно после направления обоснованного запроса автору, ответственному за корреспонденцию.

Критерии соответствия

Критерии включения: в обзор вошли статьи, опубликованные в рецензируемых журналах на английском и русском языках, содержащие результаты исследований групп пациентов с текущим депрессивным эпизодом при РДР и БАР (I или II типа), которые сравнивали между собой по значениям показателей иммунной системы и системного воспаления (иммуноглобулины (Ig) классов A, M, G и E, аутоантитела, цитокины, компоненты комплемента, белки острой фазы воспаления, факторы роста, скорость оседания эритроцитов, количество, соотношение и функции клеток крови). Диагностика РДР и БАР выполнена по критериям Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 4-го и 5-го пересмотров (DSM-IV, DSM-5) или Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Критерии невключения:

- исследования, описывающие клинические случаи;
- полное или частичное дублирование данных (в случае частичного дублирования в обзор

включали публикации с наибольшим размером выборки);

- отсутствие в статье средних или медианных значений показателей иммунной системы и системного воспаления и/или результатов статистического сравнения групп пациентов с БАР и РДР;
- в исследовании анализировали смешанные группы пациентов (в выборку исследования включены пациенты с дистимией, циклотимией, расстройствами шизофренического спектра);
- статья с результатами исследования находится в закрытом доступе или автор не предоставил доступ к ней при личном обращении.

Источники информации

Поиск проводился в электронных базах данных Medline и eLIBRARY.RU. Период охвата поиском: январь 1994 г. — декабрь 2022 г. Поиск был ограничен 1994 г., так как в этом году было выпущено DSM-IV, в котором впервые были описаны диагностические критерии БАР II типа. Поиск выполнен в декабре 2023 г.

Стратегии поиска

Запрос на английском языке для поиска в базе данных Medline включал следующую комбинацию ключевых слов и операторов поиска: ((unipolar depression) OR (major depressive disorder) OR (recurrent depressive disorder)) AND ((bipolar depression) OR (bipolar disorder) OR (bipolar affective disorder) OR (bipolar disorder I type) OR (bipolar disorder II type)) AND ((immunological alterations) OR (immunomarkers) OR (immunological markers) OR (immunological) OR (immune-inflammatory profiles) OR (cytokines) OR (immunity) OR (neuroinflammation) OR (inflammation) OR (immune system)). Поисковой запрос на русском языке в базе данных eLIBRARY.RU был следующим: ((униполярная депрессия) or (большое депрессивное расстройство) or (рекуррентное депрессивное расстройство)) and ((биполярная депрессия) or (биполярное расстройство) or (биполярное аффективное расстройство) or (биполярное расстройство I типа) or (биполярное расстройство II типа)) and ((иммунологические изменения) or (иммуномаркеры) or (иммунологические маркеры) or (иммунологический) or (иммуновоспалительные профили) or (цитокины) or (иммунитет) or (нейровоспаление) or (воспаление)

ог (иммунная система)). Поисковый запрос был составлен А.А.К. и согласован со всеми соавторами. При поиске в электронной базе данных Medline дополнительно применялись временные фильтры, указанные выше. При поиске в электронной базе данных eLIBRARY.RU использовались следующие фильтры: поиск по названию и аннотации публикации; тип публикации — статья в журнале.

Последовательность отбора источников

Первичный скрининг потенциально релевантных статей выполнен путем просмотра их названий и авторского резюме и предварительной оценки их соответствия критериям отбора. Отобранные статьи заносили в отдельный список для последующего изучения их полного текста и отбора релевантных статей, соответствующих всем запланированным критериям включения и невключения. Скрининг и изучение содержания статей выполнены одним автором (А.А.К.) и подтверждены двумя авторами обзора (П.А.С., Н.Н.П.). Окончательное решение при возникновении разногласий относительно включенных статей принимал один автор (Н.Н.П.).

Извлечение данных

Для извлечения данных использовали стандартизированную форму в формате электронной таблицы. Из релевантных (соответствующих критериям отбора) статей извлекали следующие данные: название, авторы, год публикации, страна, дизайн исследования, размер выборок пациентов, биоматериал, метод исследования, показатели иммунной системы и системного воспаления, лекарственная терапия на момент участия в исследовании, результаты сравнения групп с учетом пола или типа БАР. Данные были извлечены одним автором (А.А.К.), а затем перепроверены и подтверждены остальными авторами обзора (П.А.С., О.В.Л. и Н.Н.П.). Имеющиеся разногласия разрешались одним автором (Н.Н.П.).

Критическая оценка источников

Критическую оценку включенных в обзор источников не проводили.

Синтез результатов

Выполнен описательный анализ отобранных источников. Результаты сравнения групп БАР и РДР

по значениям показателей иммунной системы и системного воспаления в каждом исследовании описывали с использованием категорий «Выше при БАР» и «Выше при РДР», если различия были подтверждены статистически, и «Не различаются», если различия не обнаружены (статистически не значимы). Также анализировали связь показателей иммунной системы и системного воспаления с различными клиническими характеристиками депрессивного эпизода при БАР и РДР, найденными во включенных статьях.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отбор источников

В результате поиска в базах данных было обнаружено 710 статей, все — в Medline. После просмотра названий и краткого содержания статей потенциально релевантными признаны 143 статьи, из которых 126 находились в открытом доступе или доступ к ним предоставили сами авторы. После прочтения полных текстов статей в окончательный анализ были включены 24 оригинальных исследования, соответствовавших критериям отбора (рис. 1) [18, 20, 25–46].

Характеристики источников

В 24 исследованиях, включенных в обзор, приняло участие 2785 пациентов с БАР и 10 944 пациента с РДР. Исследования были опубликованы в период с 2007 по 2022 г. Из 24 исследований в 20 был применен одномоментный дизайн (cross-sectional study), тогда как остальные 4 исследования были выполнены с использованием других подходов: 2 исследования были когортными, 1 — «случай-контроль» и 1 — двойное слепое плацебо-контролируемое.

Большинство исследований было проведено авторами из Европы (Италия — 4 исследования, Болгария — 3, Бельгия — 2, Турция — 2; Румыния, Польша, Германия, Нидерланды — по 1), Азии (Китай — 5 исследований, Тайвань — 4, Таиланд — 3) и Северной Америки (Канада и США — по 4 исследования). Кроме того, авторы 3 исследований были из Австралии, еще одного — из Бразилии. Не обнаружено ни одного российского исследования, соответствующего критериям отбора.

Результаты исследований

Результаты сравнения значений показателей иммунной системы и системного воспаления при текущем

депрессивном эпизоде у пациентов с БАР и РДР представлены в табл. 1. Перспективными маркерами текущего депрессивного эпизода при БАР можно признать хемокины (С-С motif chemokine ligand 3 (CCL3), CCL4, CCL5, CCL11), тромбоцитарный фактор роста бета (PDGF-В) и ИЛ-9 (в каждом случае по 2 подтверждающих исследования), при РДР — растворимый рецептор фактора некроза опухоли 1 (sTNFR1) и IgG к окисленным липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) (по 2 исследования). Пациенты с БАР и РДР имели сопоставимые концентрации ИЛ-8 (отмечено в 5 исследованиях); ИЛ-2 и ИЛ-10 (в 4 исследованиях); ИЛ-13 и ИФН-γ (в 3 исследованиях); ИЛ-17, ИЛ-1Rα, фактора роста эндотелия сосудов, а также количества лейкоцитов, моноцитов и тромбоцитов (в 2 исследованиях). Противоречивые результаты получены в отношении

ФНОα (различий не обнаружено в 5 исследованиях, концентрация повышена при БАР в 5 исследованиях, повышена при РДР — в 2 исследованиях), ИЛ-6 (различий не обнаружено в 8 исследованиях, концентрация повышена при БАР в 4 исследованиях), СРБ (различий не обнаружено в 6 исследованиях, концентрация повышена при БАР в 2 исследованиях), ИЛ-4 (различий не обнаружено в 3 исследованиях, концентрация повышена при РДР в 2 исследованиях), ИЛ-1β и нейтрофилов (различий не обнаружено в 1 исследовании, показатели повышены при БАР в 2 исследованиях).

Тип БАР при анализе показателей иммунной системы и системного воспаления учитывался в 3 исследованиях. В исследовании Вигони и соавт. [18] не было обнаружено различий изученных показателей (ИЛ-6, ФНОα, sTNFR2 и др.) между пациентами с БАР I и II типов.

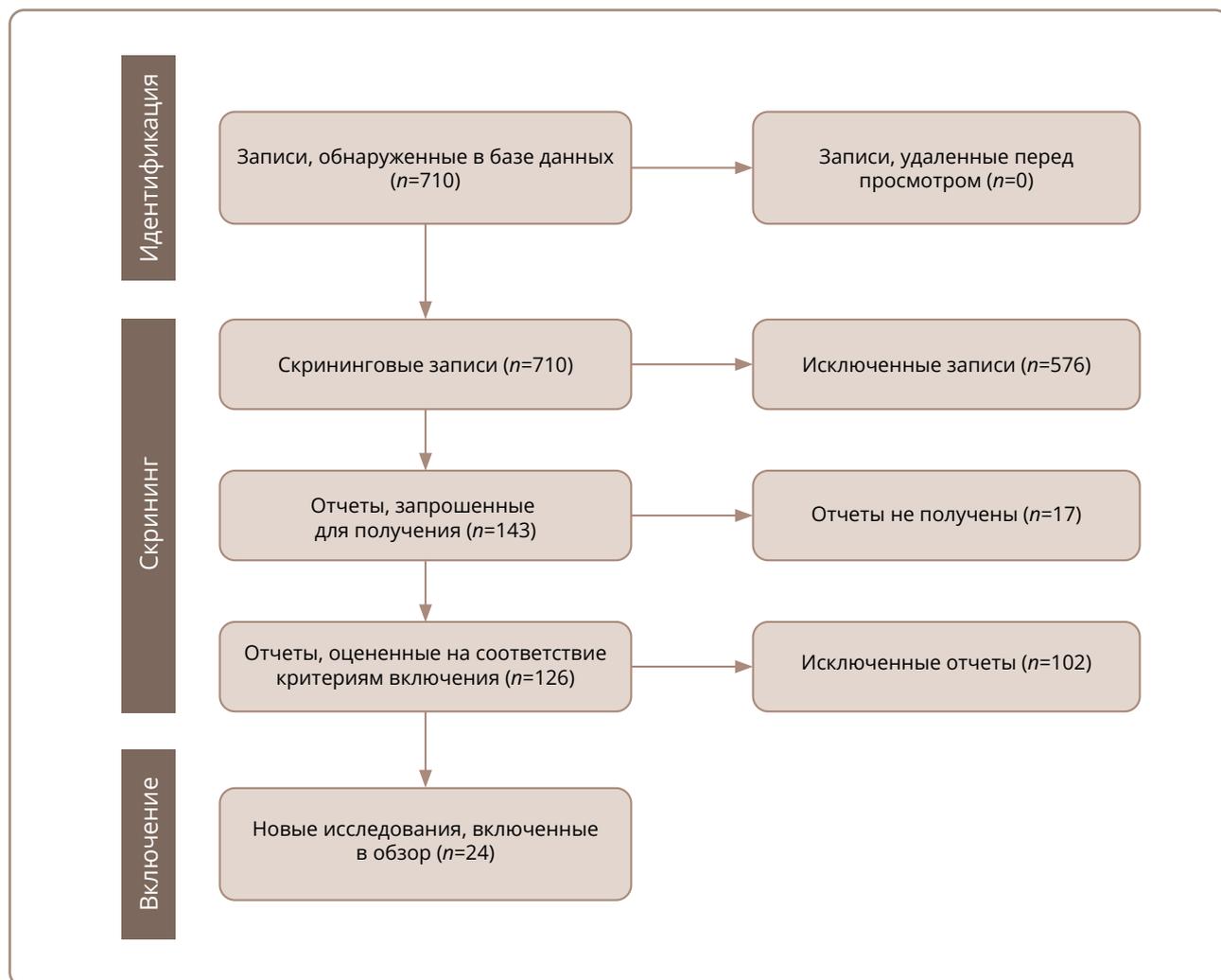


Рисунок 1. Последовательность отбора оригинальных исследований.

Источник: Касьянова и др., 2024.

Таблица 1. Исследования показателей иммунной системы и системного воспаления при депрессивном эпизоде у пациентов с биполярным аффективным расстройством и рекуррентным депрессивным расстройством

Источник	Страна	Дизайн исследования	Размер выборки, абс.		Биоматериал (метод исследования)	Терапия*	Показатели выше при БАР	Показатели выше при РДР	Показатели не различаются (BAР vs РДР)
			БАР	РДР					
Somai S, et al., 2022 [25]	Италия, Канада	Одномоментный**	66	100	Плазма (мультиплексный анализ)	Да	ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-9, ССЛ11, ССЛ3, PDGF-β, ССЛ4, ССЛ5, ФНОα	ИЛ-4, ИЛ-7	ИЛ-1Rα, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, ИФНγ, МСР-1 (ССЛ2), CXCL10, FGF, Г-КСФ, GM-КСФ, VEGF
Wei Y, et al., 2022 [26]	Китай	Одномоментный	1664	8899	Цельная кровь (биохимический анализ)	Нет данных	MPV, нейтрофилы, лимфоциты	Тромбоциты, RDW, PLR, PAR	PDW, PCT, RPR
Bulut NS, et al., 2021 [27]	Турция	Одномоментный**	70	93	Цельная кровь (биохимический анализ)	Нет данных	Не обнаружено	Не обнаружено	NLR, PLR
Caldirola D, et al., 2021 [28]	Италия	Одномоментный	135	156	Сыворотка (ИФА)	Да	СРБ (>3 и ≤10 мг/л)	Не обнаружено	Не определены
Dionisie V, et al., 2021 [29]	Румыния	Одномоментный	34	83	Цельная кровь (биохимический анализ, гемограмма)	Да	Нейтрофилы, NLR, SII	Лимфоциты	Лейкоциты, моноциты, тромбоциты, PLR, MLR
Huang KL, et al., 2021 [30]	Тайвань	Одномоментный**	33	66	Сыворотка (ИФА)	Да	ФНОα, ИЛ-6	Не обнаружено	СРБ, ИЛ-2, МСР-1 (ССЛ2), P-селектин
Karadağ H, et al., 2021 [31]	Турция	Одномоментный	31	25	Сыворотка (ИФА)	Да	Не обнаружено	Не обнаружено	TRAIL, TWEAK, СРБ
Poletti S, et al., 2021 [32]	Италия	Одномоментный**	81	127	Плазма (мультиплексный анализ)	Да	ИЛ-1β, ИЛ-9, ИЛ-16, ФНОα, MIF, ССЛ1, МСР-1 (ССЛ2), ССЛ3, ССЛ4, ССЛ5, ССЛ8, ССЛ11, ССЛ13, ССЛ21, ССЛ22, ССЛ25, ССЛ26, ССЛ27, CXCL1, CXCL6, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL16, CX3CL1, bFGF, PDGF-β	Не обнаружено	ИЛ-1Rα, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-17, ССЛ7, ССЛ15, ССЛ17, ССЛ19, ССЛ20, ССЛ23, ССЛ24, CXCL2, CXCL5, CXCL8, CXCL12, CXCL13, VEGF
Vruponi AR, et al., 2020 [18]	Бразилия, Таиланд, США, Австралия, Канада, Болгария	Одномоментный	59	245	Плазма (ИФА, проточная цитометрия)	Пациенты с РДР — нет, с БАР — да	ИЛ-6, sTNFR2, ИЛ-18, ИЛ-33, sST2, klotho	ИЛ-1β, ФНОα, sTNFR1, ИЛ-12, ИЛ-10	ИЛ-8, ИЛ-12p70

Simeonova D, et al., 2020 [33]	Болгария, Бельгия, Канада, Польша, Таиланд, Австралия	Одномоментный**	66	44	Сыворотка (ИФА, колориметрический анализ)	Да	IgA к ЛПС <i>Pseudomonas putida</i> и <i>Citrobacter koseri</i>	IgG к окисленным ЛПНП, IgM к ЛПС <i>Haflia alvei</i> (в сравнении с БАР II типа)	Общее количество пероксидаз, IgM к ЛПС <i>Morganella morganii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>P. putida</i> , <i>S. koseri</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , IgA к ЛПС <i>H. alvei</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>M. morganii</i> , <i>K. pneumoniae</i> , суммарные IgA/IgM к ЛПС грамотрицательных бактерий
Simeonova D, et al., 2020 [34]	Болгария, Бельгия, Таиланд, Австралия	Одномоментный**	54	47	Сыворотка (ИФА, колориметрический анализ)	Да	Не обнаружено	IgM к MDA, олеиновой кислоте, PI, суммарные IgM к OSEs, IgG к окисленным ЛПНП (в сравнении с БАР II типа); общее количество пероксидаз (в сравнении с БАР I типа)	IgM к ЛПС <i>H. alvei</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>M. morganii</i> , <i>P. putida</i> , <i>S. koseri</i> , <i>K. pneumoniae</i> , IgA к ЛПС <i>H. alvei</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>M. morganii</i> , <i>P. putida</i> , <i>S. koseri</i> , <i>K. pneumoniae</i> , IgM к азелаиновой кислоте, суммарные IgM к NO-аддуктам
Lu YR, et al., 2019 [35]	Китай	Случай-контроль	26	21	Сыворотка (ИФА, иммунотурбидиметрический анализ)	Нет	Не обнаружено	Не обнаружено	ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ
Mazza MG, et al., 2019 [36]	Италия	Одномоментный	40	36	Цельная кровь (биохимический анализ)	Нет данных	Не обнаружено	Не обнаружено	Лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, тромбоциты, NLR, MLR, PLR
Mao R, et al., 2018 [20]	Китай	Когортный**	61	64	Плазма (мультиплексный анализ)	Да	ФНОα, ИЛ-4 (после 12 недель лечения)	ФНОα и ИЛ-13 до лечения, ФНОα и ИЛ-4 после 12 недель лечения у пациентов, ответивших на лечение	ИЛ-4, ИЛ-6 (до лечения), ИЛ-13, ИЛ-6 (после 12 недель лечения у пациентов, ответивших на лечение)
Chang HH, et al., 2017 [37]	Тайвань	Когортный**	88	72	Плазма (ИФА)	Нет	СРБ	Не обнаружено	Не обнаружено
Hage B, et al., 2017 [38]	США	Одномоментный**	37	64	Плазма (ИФА)	Пациенты с РДР — нет, с БАР — да	ИЛ-10, МСР-1 (СCL2)	СРБ	ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1β
Park M, et al., 2017 [39]	США	Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	31	49	Плазма (мультиплексный анализ)	Да	ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-8	сTNFR1 (выше исходно, через 230 мин и через 1 сутки, но не через 3 суток после инъекции кетамина)	ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-10

Ren J, et al., 2017 [40]	Китай	Одномоментный**	30	30	Плазма (жидкостная хромотография с tandemной масс-спектрометрией)	Нет	Альфа-1-кислый гликопротеин, рецептор маннозы С-типа 2, антилейкопротеиназа	Серотранс-феррин, пантетеиназа, апOLIпопротеин А-1, эндотлин, супразаин, сульфгидрил-оксидаза	Не обнаружено
Wu W, et al., 2017 [41]	Китай	Одномоментный**	23	22	Цельная кровь, плазма (проточная цитометрия)	Нет	Не обнаружено	CD3+CD4+ Тh-лимфоциты, CD3-CD16+CD5+ NK-клетки, TIM-3, PD-1, PD-L1, PD-L2, ИФН-γ, ФНОα, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10	
Schaefer M, et al., 2016 [42]	Германия	Одномоментный**	22	11	Сыворотка (ИФА)	Да	Не обнаружено	sICAM-1	
Becking K, et al., 2015 [43]	Нидерланды	Одномоментный**	124	640	Плазма (ИФА)	Нет данных	Не обнаружено	ФНОα, ИЛ-6, СРБ	
Manalal P, et al., 2012 [44]	США	Одномоментный**	39	55	Сыворотка (иммунофлуоресцентный анализ)	Да	Не обнаружено	IgE к аллергенам деревьев и амброзии (сероопределитель/серонегативный статус)	
Su SC, et al., 2011 [45]	Тайвань	Одномоментный**	10	18	Сыворотка (ИФА), плазма (иммуно-турбидиметрический анализ)	Нет	Не обнаружено	СРБ, ФНОα, ИЛ-6	
Hung YJ, et al., 2007 [46]	Тайвань	Одномоментный**	15	21	Сыворотка (ИФА), плазма (иммуно-турбидиметрический анализ)	Нет	Не обнаружено	СРБ, ФНОα, ИЛ-6	

Примечание: * Терапия участника на момент включения в исследование; ** В цитируемых работах дизайн не указан, определен авторами настоящего обзора. БАР — биполярное аффективное расстройство; Г-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ИЛ — интерлейкин; ИФА — иммуноферментный анализ; ИФН-γ — интерферон гамма; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПС — липополисахарид; РДР — рекуррентное депрессивное расстройство; СРБ — С-реактивный белок; ФНОα — фактор некроза опухоли альфа; bFGF (basic fibroblast growth factor) — основной фактор роста фибробластов; SCL (C-X motif chemokine ligand) — лиганд хемокина С-Х-С motif; CXCL (C-X-C motif chemokine ligand) — лиганд хемокина С-Х-С motif; FGF (fibroblast growth factor) — фактор роста фибробластов; Ig (immunoglobulin) — иммуноглобулин; MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) — моноцитарный хемотаксический фактор 1; MDA (malondialdehyde) — малоновый диальдегид; MIF (macrophage migration inhibitory factor) — фактор, ингибирующий миграцию макрофагов; MMR (monocyte-to-lymphocyte ratio) — отношение моноцитов к лимфоцитам; MPO (mean platelet volume) — средний объем тромбоцитов; NK-клетки (natural killer cells) — естественные киллеры; NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) — отношение нейтрофилов к лимфоцитам; NO (nitric oxide) — оксид азота; OSE (oxidation-specific epitopes) — окислительно-специфические эпитопы; PAR (platelet-to-albumin ratio) — отношение тромбоцитов к альбумину; PCT (plateletcrit) — тромбоцит; PD-1 (programmed cell death protein 1) — белок программируемой гибели клеток 1; PDGF-β (platelet-derived growth factor beta) — тромбоцитарный фактор роста бета; PD-L (programmed death-ligand 1) — лиганд рецептора программируемой гибели клеток; PDW (platelet distribution width) — ширина распределения тромбоцитов; PI (phosphatidylinositol) — фосфатидилинозитол; PLR (platelet-to-lymphocyte ratio) — отношение тромбоцитов к лимфоцитам; RDW (red cell distribution width) — ширина распределения эритроцитов; RPR (red cell distribution width-to-platelet ratio) — отношение ширины распределения эритроцитов к тромбоцитам; sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1) — растворимая молекула межклеточной адгезии 1-го типа; sIL (systemic immune-inflammation index) — системный иммуновоспалительный индекс (тромбоциты х нейтрофилы)/лимфоциты); sT2 (soluble suppression of tumorigenicity 2) — растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2; sTNFR (soluble tumor necrosis factor receptor) — растворимый рецептор фактора некроза опухоли; Th-лимфоциты (T-helper lymphocytes) — Т-лимфоциты (T-helper lymphocytes) — Т-лимфоциты (T-helper lymphocytes) — белок-3, содержащий Т-клеточный иммуноглобулин и муцин/домен муцина; TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) — ФНО-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд; TWEAK (TNF-like weak inducer of apoptosis) — ФНО-подобный индуктор апоптоза; VEGF (vascular endothelial growth factor) — фактор роста эндотелия сосудов.

В исследовании Simeonova и соавт. [33] выявлено, что при БАР I в сравнении с БАР II выше суммарные концентрации IgM к NO-аддуктам, липополисахаридам (ЛПС) *Morganella morganii* и *Citrobacter koseri*, IgA к ЛПС *Pseudomonas putida* и *C. koseri*, а также интегральный индекс (отношение) IgM/IgA к ЛПС всех грамотрицательных бактерий. Более высокие концентрации IgM и IgA к ЛПС грамотрицательных бактерий при БАР I продемонстрированы и в третьем исследовании [34].

Биологический пол пациентов при анализе показателей иммунной системы и системного воспаления был учтен также в 3 исследованиях. В исследовании Wei и соавт. [26] показано, что у пациентов с РДР количество нейтрофилов и лимфоцитов было выше у мужчин в сравнении с женщинами. У пациентов с БАР количество нейтрофилов и лимфоцитов у мужчин также было выше, а количество тромбоцитов, напротив, было ниже, чем у женщин [26]. Lu и соавт. [35] отметили в своем исследовании, что

у пациентов с РДР и БАР во время депрессивных эпизодов концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови у мужчин была выше, чем у женщин. Vecking и соавт. [43] при сравнении мужчин с РДР и БАР, а также отдельно при сравнении женщин с РДР и БАР не выявили статистически значимых различий концентраций ФНО α , ИЛ-6 и СРБ. Сравнение значений показателей иммунной системы и системного воспаления у мужчин и женщин в этом исследовании не проводили.

У пациентов с РДР и БАР были установлены положительные связи различных показателей иммунной системы и системного воспаления с тяжестью депрессивной и тревожной симптоматики, меланхолическим подтипом депрессии, возрастом дебюта расстройства настроения и индексом массы тела (табл. 2). Также у пациентов обеих групп были определены отрицательные связи различных показателей иммунной системы и системного воспаления с имипраминовым эквивалентом и уровнем тревожной симптоматики.

Таблица 2. Связь показателей иммунной системы и системного воспаления с клиническими характеристиками депрессии при биполярном аффективном расстройстве и рекуррентном депрессивном расстройстве

Клиническая характеристика	Показатели иммунной системы и системного воспаления	
	БАР	РДР
Тяжесть депрессивной симптоматики (положительная связь)	СРБ [37], sTNFR1 [39], IgA к ЛПС <i>Pseudomonas putida</i> , <i>Citrobacter koseri</i> , <i>Hafnia alvei</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> [33], IgM к азелаиновой и олеиновой кислотам, MDA и Pi, суммарные IgM к OSE [34], + CCL4 [25] у пациентов с РДР	—
Уровень тревоги (положительная связь)	sTNFR1, отношение sTNFR1/sTNFR2 [18]	—
Уровень тревоги (отрицательная связь)	sTNFR2 [18]	—
Выраженность гипо/маниакальной симптоматики (положительная связь)	СРБ [35]	Не определены
Возраст дебюта расстройства (отрицательная связь)	CD3+CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты [41]	Не определены
Меланхолический тип депрессии (положительная связь)	IgA к ЛПС <i>C. koseri</i> [33]	ИЛ-1 β [18], IgA к ЛПС <i>C. koseri</i> [33]
Тревожность как личностная черта (положительная связь)	sTNFR1, отношение sTNFR1/sTNFR2 [18]	—
Индекс массы тела (положительная связь)	ИЛ-1 β [25], ИЛ-5 [39], ИЛ-6 [39]	—
Имипраминовые эквиваленты (отрицательная связь)	ФНО α [25], ИЛ-9 [25], CCL4 [25], CCL5 [25]	—

Примечание: БАР — биполярное аффективное расстройство; ИЛ-1 β — интерлейкин 1 бета; ЛПС — липополисахарид; РДР — рекуррентное депрессивное расстройство; СРБ — С-реактивный белок; ФНО α — фактор некроза опухоли альфа; CCL11 (C-C motif chemokine ligand 11) — лиганд хемокина C-C motif; Ig (immunoglobulin) — иммуноглобулин; MDA (malondialdehyde) — малоновый диальдегид; OSE (oxidation-specific epitopes) — окислительно-специфические эпитопы; Pi (phosphatidylinositol) — фосфатидилинозитол; sTNFR1 (soluble tumor necrosis factor receptor 1) — растворимый рецептор фактора некроза опухоли 1; TIM-3 (T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3) — белок-3, содержащий Т-клеточный иммуноглобулин и муцин/домен муцина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основных результатов

Впервые обобщены результаты оригинальных исследований, в которых изучали показатели иммунной системы и системного воспаления при текущей депрессии у пациентов с РДР и БАР. Данные о наиболее часто изучаемых показателях иммунной системы и системного воспаления (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО α , СРБ, количество нейтрофилов) противоречивы. Различия концентраций ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13, ИФН- γ , ИЛ-17, ИЛ-1R α , фактора роста эндотелия сосудов, количества лейкоцитов, моноцитов, тромбоцитов у пациентов с БАР или РДР не обнаружены ни в одном исследовании. Вместе с тем перспективными биомаркерами для дифференциальной диагностики текущего депрессивного эпизода являются хемокины (CCL3, CCL4, CCL5, CCL11), PDGF-B, ИЛ-9 (концентрации выше при БАР), а также sTNFR1 и IgG к ЛПНП (концентрации выше при РДР). В ряде исследований выявлена связь показателей иммунной системы и системного воспаления с клиническими характеристиками исследуемых расстройств настроения.

Ограничения исследования

У настоящего обзора есть несколько важных ограничений. Во-первых, широкие критерии включения привели к тому, что рассматриваемые исследования изучали различные звенья иммунитета. Поэтому, несмотря на количество включенных исследований и итоговый размер выборки, некоторые потенциально интересные показатели иммунной системы и системного воспаления изучались в небольшом количестве работ. Во-вторых, хотя во всех исследованиях к критериям невключения относились состояния, способные повлиять на концентрации показателей иммунной системы и системного воспаления, до конца исключить этот и другие вмешивающиеся факторы мы не можем ввиду того, что авторы исследований учитывали разные заболевания и по-разному их исключали (объективной осмотр, со слов пациента или по медицинской документации). В-третьих, в 14 (58%) из 24 исследований оценка показателей иммунной системы и системного воспаления выполнена на фоне фармакотерапии психического расстройства, что могло повлиять на полученные результаты [47]. В-четвертых, 17 из 143 потенциально релевантных работ не были доступны в виде полнотекстовых статей и по этой

причине не были включены в настоящий обзор. Как следствие, могли быть не учтены потенциально важные результаты о связи показателей иммунной системы и системного воспаления с депрессивным эпизодом у пациентов с РДР или БАР. В-пятых, поиск оригинальных статей произведен одним автором без изучения списка литературы включенных работ, что повышает риск пропуска релевантных исследований. В-шестых, большинство исследований, включенных в настоящий обзор, являются одномоментными, из-за чего невозможно судить о причинно-следственных связях показателей иммунной системы и системного воспаления с депрессивным эпизодом у пациентов с РДР или БАР.

Сравнения с имеющимися литературными данными

Большое количество противоречивых результатов относительно связи показателей иммунной системы и системного воспаления с текущим депрессивным эпизодом при РДР и БАР объясняется трудностями в психиатрической систематике этих расстройств. Так, оба расстройства до 1980 г. были частью маниакально-депрессивного заболевания, а сейчас рядом ученых рассматриваются как две крайности одного биполярного спектра [48, 49]. В связи с этим представляется логичным, что между РДР и БАР больше общих черт, нежели отличий. Тем не менее даже незначительные отличия могут быть важны для дифференциальной диагностики этих состояний. Ниже приводим имеющиеся данные о показателях иммунной системы и системного воспаления, которые являются наиболее перспективными с точки зрения дифференциальной диагностики РДР и БАР по результатам данного обзора.

В связи с БАР ранее чаще всего изучали изменения концентраций различных цитокинов, однако связь хемокинов с этим расстройством также была подтверждена результатами систематических обзоров Stuart и соавт. [50] и Misiak и соавт. [51]. Хемокины представляют собой семейство цитокинов, которые способны индуцировать направленную миграцию (хемотаксис), в частности, к участкам воспаления. Все хемокины взаимодействуют с трансмембранными рецепторами, связанными с G-белком, которые экспрессируются, помимо прочего, и в сосудистой сети гематоэнцефалического барьера [52]. Связь хемокинов

с психическими расстройствами опосредована их нейромодуляторными и нейромедиатороподобными эффектами, а также регуляцией нейрогенеза [50, 51]. При этом воздействие хемокинов на мозг является сложным, поскольку эти белки обладают как нейропротекторными, так и нейротоксическими свойствами [53]. Таким образом, понимание роли хемокинов в патогенезе БАП может открыть новые перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на модуляцию воспалительных процессов и иммунной регуляции.

PDGF-B — фактор роста, аккумулируемый в гранулах тромбоцитов и высвобождаемый при их активации, участвует в формировании кровеносных сосудов, пролиферации и миграции мезенхимальных клеток [54]. Показано, что PDGF-опосредованная передача сигналов регулирует различные функции головного мозга, включая нейрогенез [55, 56]. Известно также, что PDGF-BB ингибирует опосредуемый N-метил-D-аспартатным рецептором (NMDAR) компонент возбуждающих синаптических токов [57, 58], а глутаматергическая нейротрансмиссия через NMDAR играет роль в патофизиологии РДР и БАП [58, 59]. Idemoto и соавт. [58] предположили, что PDGF-BB может участвовать в развитии функциональных нарушений NMDAR при расстройствах настроения и может опосредовать патофизиологические различия между РДР и БАП. Было обнаружено, что концентрации PDGF-BB в сыворотке крови в группе РДР были значительно ниже как в депрессивную фазу, так и в состоянии эутимии, чем в группах БАП и здорового контроля. Эти результаты свидетельствуют о том, что сывороточный PDGF-BB может быть потенциальным биомаркером для дифференциальной диагностики БАП и РДР. Авторы предполагают, что снижение концентрации PDGF-BB в сыворотке крови при РДР может быть связано со снижением нейропротекторной активности PDGF-BB и активацией NMDAR-опосредованной эксайтотоксичности в головном мозге [58]. В ряде исследований обнаружена связь концентрации PDGF-BB с микроструктурой белого вещества головного мозга у пациентов с депрессией [25, 60, 61]. Кроме того, Benedetti и соавт. [60] показали, что концентрации цитокинов и PDGF-BB обратно пропорциональны целостности миелиновых оболочек при демиелинизации [60]. Как известно, нарушение структуры белого вещества связано с риском развития расстройства, неблагоприятным детским опытом, аффективными фазами и когнитивными нарушениями

при БАП [25, 62, 63], а также с длительностью расстройства, резистентностью к лечению и тяжестью депрессии при РДР [25, 64, 65].

ИЛ-9 является плейотропным цитокином, продуцируемым в основном Т-хелперами 2-го типа, а также Т-хелперами 17 (Th17), регуляторными Т-клетками (Treg) и субпопуляцией Т-хелперов, секретирующей ИЛ-9 (Th9) [54]. Этот цитокин обеспечивает выживание и вызывает активацию тучных и эпителиальных клеток, В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов [54]. ИЛ-9 может способствовать развитию воспалительных заболеваний и является ключевой молекулой дифференцировки Th17 и регуляции функции Treg [66]. Патофизиологическая роль ИЛ-9 при депрессии может опосредоваться в том числе через глутаматергическую трансмиссию. Так, Th17 посредством ИЛ-17 снижают экспрессию переносчиков глутамата [67], при этом в недавнем исследовании Poletti и соавт. показали положительную корреляцию концентраций ИЛ-9 и глутамата в головном мозге у пациентов с БАП [53]. В этом исследовании также обнаружено, что ИЛ-1 β и CCL5 были связаны с более высокими концентрациями мио-инозитола и N-ацетиласпартата в передней поясной коре соответственно [53]. Таким образом, влияние цитокинов, включая ИЛ-1 β и ИЛ-9, на патогенез БАП может быть опосредовано их вовлеченностью в процессы нейровоспаления, влиянием на нейропластичность и метаболические процессы головного мозга, участием в нейротрансмиссии и процессах нейродегенерации.

Высокая концентрация ФНО α у больных РДР была подтверждена в нескольких метаанализах [68–70] и обзоре обзоров (umbrella review) [71]. ФНО α является молекулой врожденной иммунной системы и в основном вырабатывается макрофагами, естественными киллерами и Т-лимфоцитами [54]. ФНО существует в виде трансмембранной и растворимой форм, которые функционируют посредством связывания с рецепторами фактора некроза опухоли 1 и 2 (TNFR1, TNFR2) [72]. TNFR1 экспрессируется во всех тканях человека, тогда как TNFR2 экспрессируется в основном в иммунных и эндотелиальных клетках, а также нейронах [73]. И трансмембранный, и растворимый ФНО активируют TNFR1, в результате чего внеклеточный домен TNFR1 подвергается протеолизу и высвобождается в кровотоке в виде sTNFR1 [72, 74]. Выработка и активность

ФНОα контролируются с помощью регуляции экспрессии гена ФНО, а также посредством регулируемого выделения ФНО и его рецепторов в ответ на различные агонисты [75]. Ранее высказывалось предположение, что растворимые рецепторы цитокинов могут лучше отражать активность рассматриваемых цитокинов, поскольку они имеют длительный период полураспада, более стабильны в измерениях и обнаруживаются в плазме даже при неопределяемых концентрациях цитокинов [76, 77]. Следовательно, вполне возможно, что sTNFR1 может отражать интенсивность воспаления в организме [78, 79]. Периферические концентрации sTNFR1 и sTNFR2 изучались при различных психических расстройствах, но данные о том, как именно sTNFR1 участвует в развитии РДР, противоречивы. Предполагается, что нейрональный TNFR1 способствует нейровоспалению и демиелинизации, а также задействован в повреждении аксонов, потере олигодендроцитов и индукции аутофагии глиальных клеток путем усиления окислительного стресса нейронов [80].

Повышенная концентрация IgG к окисленным ЛПНП при РДР указывает на аутоиммунные реакции организма, связанные с системным воспалением — известным механизмом патогенеза депрессии [33]. Аутоиммунные реакции IgG на окисленные ЛПНП у пациентов с РДР ассоциируются с нарушением в направленных на липиды механизмах антиоксидантной защиты и репарации [34]. Это обусловлено окислительным стрессом и хроническими воспалительными процессами [34]. Подобная связь также представляет особый интерес, поскольку концентрации IgG к окисленным ЛПНП напрямую связаны с развитием ишемической болезни сердца, в то время как последнее заболевание часто сочетается как с РДР, так и с БАР [33, 81].

Перспективные направления исследований

Дальнейшие исследования показателей иммунной системы и системного воспаления для дифференциальной диагностики РДР и БАР открывают перспективные направления для научного сообщества. Эти направления могут включать в себя:

- *переход от изучения отдельных показателей иммунной системы и системного воспаления к иммунопрофилированию (immunoprofiling) для*

определения комплексных изменений концентраций цитокинов, включая хемокины, иммуноглобулинов, субпопуляций лимфоцитов и других показателей периферической крови или иных биологических сред. Иммунопрофилирование необходимо для получения широкой картины иммунного ответа и может использоваться для идентификации специфических иммунных профилей, ассоциированных с РДР и БАР;

- *проспективные исследования, необходимые для лучшего понимания динамики показателей иммунной системы и системного воспаления и их связи с патогенезом, течением и прогнозом РДР и БАР. Это позволит отслеживать изменения в иммунном статусе в зависимости от фазы расстройства и эффективности терапии;*
- *изучение расстройств настроения вне дихотомии униполярные-биполярные. Учитывая, что концентрации значительного числа показателей иммунной системы и системного воспаления среди пациентов с РДР и БАР повышены одинаково в депрессивный эпизод, акцент следует сделать на отдельные клинические признаки, такие как ранняя манифестация, высокая рекуррентность аффективных эпизодов, подпороговые гипоманиакальные и смешанные симптомы, а также отягощенный семейный анамнез и ответ на терапию;*
- *разработку новых терапевтических стратегий, направленных на модуляцию иммунной системы, для понимания роли показателей иммунной системы и системного воспаления в патогенезе РДР и БАР. Например, препараты, целью которых являются конкретные хемокины или их рецепторы, могут стать перспективным направлением в лечении расстройств настроения;*
- *тесное междисциплинарное сотрудничество между иммунологами, психиатрами, нейробиологами, необходимое для прогресса в понимании роли иммунной системы в развитии и течении расстройств настроения. Оно важно для интеграции данных из различных областей с целью создания целостной картины патогенеза РДР и БАР.*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего обзора предметного поля подтверждают сложность и многоаспектность взаимосвязи

между иммунной системой и расстройствами настроения. Полученные данные указывают на возможное различие показателей иммунной системы и системного воспаления у пациентов с текущим депрессивным эпизодом при РДР и БАР, в особенности хемокинов, PDGF-В, ИЛ-9, sTNFR1 и IgG к ЛПНП. Изучение роли данных маркеров в развитии расстройств настроения может иметь важное значение для понимания патофизиологии этих состояний и разработки более целенаправленных терапевтических стратегий. Вместе с тем были идентифицированы показатели иммунной системы и системного воспаления, в том числе ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО α , СРБ, значения которых не различались между пациентами с РДР и БАР. При этом только в ограниченном количестве исследований учитывались такие факторы, как тип БАР и пол пациентов, что может влиять на интерпретацию полученных результатов. Необходимы дальнейшие исследования взаимосвязей параметров иммунной системы с расстройствами настроения.

История публикации

Рукопись поступила: 08.05.2024

Рукопись принята: 21.11.2024

Опубликована онлайн: 13.12.2024

Вклад авторов: Анастасия Касьянова — концептуализация, управление данными, формальный анализ, методология, исследование, администрирование проекта, написание оригинального текста статьи. Полина Соболевская — формальный анализ, методология, исследование, написание оригинального текста статьи. Олег Лиманкин — рецензирование, редактирование. Наталия Петрова — концептуализация, привлечение финансирования, общее руководство (супервизия), рецензирование, редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Финансирование: Исследование проведено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 24-25-00166.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Касьянова А.А., Соболевская П.А., Лиманкин О.В., Петрова Н.Н. Сравнение показателей иммунной системы и системного воспаления у пациентов с депрессивным эпизодом при биполярном аффективном и рекуррентном депрессивном расстройствах: обзор предметного поля // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т. 5, № 4. СР15543. doi: 10.17816/CP15543

Сведения об авторах

***Анастасия Александровна Касьянова**, младший научный сотрудник Медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; e-Library SPIN-код: 1814-4315, Scopus Author ID: 57555016600, Researcher ID: KII-5878-2024, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8467-5368>
E-mail: aa.kasyanova@yandex.ru

Полина Анатольевна Соболевская, научный сотрудник Медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; e-Library SPIN-код: 7115-2182, Scopus Author ID: 57196354667, Researcher ID: JJF-0047-2023, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0807-1538>

Олег Васильевич Лиманкин, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник Медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; главный врач СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница № 1 им. П.П. Кащенко»; профессор кафедры психотерапии, сексологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 5228-1344, Scopus Author ID: 49863908800, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6318-7536>

Наталия Николаевна Петрова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; e-Library SPIN-код: 3341-2372, Scopus Author ID: 57200802997, Researcher ID: AAY-5832-2020, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses*. 1991;35(4):298–306. doi: 10.1016/0306-9877(91)90272-z
2. Maes M, Meltzer HY, Buckley P, et al. Plasma-soluble interleukin-2 and transferrin receptor in schizophrenia and major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1995;244(6):325–329. doi: 10.1007/BF02190412
3. Klyushnik TP, Sarmanova ZV, Subbotskaya NV, et al. [Systemic immune responses in endogenous depression]. *Rossiiskij psichiatricheskij zhurnal*. 2015;(5):85–91. Russian. doi: 10.24411/1560-957X-2015-1%25x
4. Troubat R, Barone P, Leman S, et al. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci*. 2021;53(1):151–171. doi: 10.1111/ejn.14720
5. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major

- depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015;49:206–215. doi: 10.1016/j.bbi.2015.06.001
6. Majorova MA, Petrova NN, Stroev Jul, et al. Interrelation of autoimmune process, endocrine disorders and depression. *Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Behtereva*. 2020;(1):8–19. Russian. doi: 10.31363/2313-7053-2020-1-8-19
 7. Richards EM, Zanotti-Fregonara P, Fujita M, et al. PET radioligand binding to translocator protein (TSPO) is increased in unmedicated depressed subjects. *EJNMMI Res*. 2018;8(1):57. doi: 10.1186/s13550-018-0401-9
 8. Reichenberg A, Gorman JM, Dieterich DT. Interferon-induced depression and cognitive impairment in hepatitis C virus patients: a 72 week prospective study. *AIDS*. 2005;19(3):S174–178. doi: 10.1097/01.aids.0000192087.64432.ae
 9. Friebe A, Horn M, Schmidt F, et al. Dose-dependent development of depressive symptoms during adjuvant interferon- α treatment of patients with malignant melanoma. *Psychosomatics*. 2010;51(6):466–473. doi: 10.1176/appi.psy.51.6.466
 10. Kohler O, Krogh J, Mors O, et al. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2016;14(7):732–742. doi: 10.2174/1570159x14666151208113700
 11. Halbreich U. Major depression is not a diagnosis, it is a departure point to differential diagnosis — clinical and hormonal considerations (a commentary and elaboration on Antonejevic's paper). *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(1):16–22; author reply 23–24. doi: 10.1016/j.psyneuen.2005.08.004
 12. Baldessarini RJ, Vázquez GH, Tondo L. Bipolar depression: a major unsolved challenge. *Int J Bipolar Disord*. 2020;8(1):1. doi: 10.1186/s40345-019-0160-1
 13. O'Donovan C, Alda M. Depression Preceding Diagnosis of Bipolar Disorder. *Front Psychiatry*. 2020;11:500. doi: 10.3389/fpsy.2020.00500
 14. Vieta E. Antidepressants in bipolar I disorder: never as monotherapy. *Am J Psychiatry*. 2014;171(10):1023–1026. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.14070826
 15. Liebers DT, Pirooznia M, Ganna A, et al. Discriminating bipolar depression from major depressive disorder with polygenic risk scores. *Psychol Med*. 2021;51(9):1451–1458. doi: 10.1017/S003329172000015X
 16. Lin S, Zhang C, Zhang Y, et al. Shared and specific neurobiology in bipolar disorder and unipolar disorder: Evidence based on the connectome gradient and a transcriptome-connectome association study. *J Affect Disord*. 2023;341:304–312. doi: 10.1016/j.jad.2023.08.139
 17. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet*. 2013;381(9878):1663–1671. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60989-7
 18. Brunoni AR, Supasitthumrong T, Teixeira AL, et al. Differences in the immune-inflammatory profiles of unipolar and bipolar depression. *J Affect Disord*. 2020;262:8–15. doi: 10.1016/j.jad.2019.10.037
 19. Aronica R, Enrico P, Squarcina L, et al. Association between diffusion tensor imaging, inflammation and immunological alterations in unipolar and bipolar depression: A review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;143:104922. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104922
 20. Mao R, Zhang C, Chen J, et al. Different levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with unipolar and bipolar depression. *J Affect Disord*. 2018;237:65–72. doi: 10.1016/j.jad.2018.04.115
 21. Akiskal HS. Validating 'hard' and 'soft' phenotypes within the bipolar spectrum: continuity or discontinuity? *J Affect Disord*. 2003;73(1–2):1–5. doi: 10.1016/s0165-0327(02)00390-7
 22. Benazzi F. The relationship of major depressive disorder to bipolar disorder: continuous or discontinuous? *Curr Psychiatry Rep*. 2005;7(6):462–470. doi: 10.1007/s11920-005-0068-6
 23. Sowa-Kućma M, Styczeń K, Siwek M, et al. Are there differences in lipid peroxidation and immune biomarkers between major depression and bipolar disorder: Effects of melancholia, atypical depression, severity of illness, episode number, suicidal ideation and prior suicide attempts. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;81:372–383. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.08.024
 24. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Annals of Internal Medicine*. 2018;169(7):467–473. doi: 10.7326/M18-0850
 25. Comai S, Melloni E, Lorenzi C, et al. Selective association of cytokine levels and kynurenine/tryptophan ratio with alterations in white matter microstructure in bipolar but not in unipolar depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022;55:96–109. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.11.003
 26. Wei Y, Feng J, Ma J, et al. Characteristics of platelet-associated parameters and their predictive values in Chinese patients with affective disorders. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):150. doi: 10.1186/s12888-022-03775-9
 27. Bulut NS, Yorguner N, Çarkaxhiu Bulut G. The severity of inflammation in major neuropsychiatric disorders: comparison of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios between schizophrenia, bipolar mania, bipolar depression, major depressive disorder, and obsessive compulsive disorder. *Nord J Psychiatry*. 2021;75(8):624–632. doi: 10.1080/08039488.2021.1919201
 28. Caldirola D, Daccò S, Cuniberti F, et al. Elevated C-reactive protein levels across diagnoses: the first comparison among inpatients with major depressive disorder, bipolar disorder, or obsessive-compulsive disorder. *J Psychosom Res*. 2021;150:110604. doi: 10.1016/j.jpsychores.2021.110604
 29. Dionisie V, Filip GA, Manea MC, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, a novel inflammatory marker, as a predictor of bipolar type in depressed patients: a quest for biological markers. *J Clin Med*. 2021;10(9):1924. doi: 10.3390/jcm10091924
 30. Huang KL, Chen MH, Hsu JW, et al. Using classification and regression tree modeling to investigate appetite hormones and proinflammatory cytokines as biomarkers to differentiate bipolar I depression from major depressive disorder. *CNS Spectr*. 2022;27(4):450–456. doi: 10.1017/S109285292100016X
 31. Karadağ H, Saygılı G, Yüksel R, et al. Serum TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK), TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) levels in patients with bipolar depression, major depression and a healthy control group. *Psychiatr Danub*. 2021;33(3):314–319. doi: 10.24869/psyd.2021.314

32. Poletti S, Vai B, Mazza MG, et al. A peripheral inflammatory signature discriminates bipolar from unipolar depression: A machine learning approach. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;105:110136. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110136
33. Simeonova D, Stoyanov D, Leunis JC, et al. Increased serum immunoglobulin responses to gut commensal gram-negative bacteria in unipolar major depression and bipolar disorder type 1, especially when melancholia is present. *Neurotox Res*. 2020;37(2):338–348. doi: 10.1007/s12640-019-00126-7
34. Simeonova D, Stoyanov D, Leunis JC, et al. Construction of a nitro-oxidative stress-driven, mechanistic model of mood disorders: A nomothetic network approach. *Nitric Oxide*. 2021;106:45–54. doi: 10.1016/j.niox.2020.11.001
35. Lu YR, Rao YB, Mou YJ, et al. High concentrations of serum interleukin-6 and interleukin-8 in patients with bipolar disorder. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14419. doi: 10.1097/MD.00000000000014419
36. Mazza MG, Tringali AGM, Rossetti A, et al. Cross-sectional study of neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in mood disorders. *Gen Hosp Psychiatry*. 2019;58:7–12. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2019.02.003
37. Chang HH, Wang TY, Lee IH, et al. C-reactive protein: a differential biomarker for major depressive disorder and bipolar II disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2017;18(1):63–70. doi: 10.3109/15622975.2016.1155746
38. Hage B, Britton B, Daniels D, et al. Low cardiac vagal tone index by heart rate variability differentiates bipolar from major depression. *World J Biol Psychiatry*. 2019;20(5):359–367. doi: 10.1080/15622975.2017.1376113
39. Park M, Newman LE, Gold PW, et al. Change in cytokine levels is not associated with rapid antidepressant response to ketamine in treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res*. 2017;84:113–118. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.09.025
40. Ren J, Zhao G, Sun X, et al. Identification of plasma biomarkers for distinguishing bipolar depression from major depressive disorder by iTRAQ-coupled LC-MS/MS and bioinformatics analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;86:17–24. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.09.005
41. Wu W, Zheng YL, Tian LP, et al. Circulating T lymphocyte subsets, cytokines, and immune checkpoint inhibitors in patients with bipolar II or major depression: a preliminary study. *Sci Rep*. 2017;7:40530. doi: 10.1038/srep40530
42. Schaefer M, Sarkar S, Schwarz M, et al. Soluble intracellular adhesion molecule-1 in patients with unipolar or bipolar affective disorders: results from a pilot trial. *Neuropsychobiology*. 2016;74(1):8–14. doi: 10.1159/000446919
43. Becking K, Spijker AT, Hoencamp E, et al. Disturbances in hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immunological activity differentiating between unipolar and bipolar depressive episodes. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133898. doi: 10.1371/journal.pone.0133898
44. Manalai P, Hamilton RG, Langenberg P, et al. Pollen-specific immunoglobulin E positivity is associated with worsening of depression scores in bipolar disorder patients during high pollen season. *Bipolar Disord*. 2012;14(1):90–98. doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.00983.x
45. Su SC, Sun MT, Wen MJ, et al. Brain-derived neurotrophic factor, adiponectin, and proinflammatory markers in various subtypes of depression in young men. *Int J Psychiatry Med*. 2011;42(3):211–226. doi: 10.2190/PM.42.3.a
46. Hung YJ, Hsieh CH, Chen YJ, et al. Insulin sensitivity, proinflammatory markers and adiponectin in young males with different subtypes of depressive disorder. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(5):784–789. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02963.x
47. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. 2016;21(12):1696–1709. doi: 10.1038/mp.2016.3
48. Ghaemi SN, Dalley S. The bipolar spectrum: conceptions and misconceptions. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014;48(4):314–324. doi: 10.1177/0004867413504830
49. Ghaemi SN, Angst J, Vohringer PA, et al. Clinical research diagnostic criteria for bipolar illness (CRDC-BP): rationale and validity. *Int J Bipolar Disord*. 2022;10(1):23. doi: 10.1186/s40345-022-00267-3
50. Stuart MJ, Baune BT. Chemokines and chemokine receptors in mood disorders, schizophrenia, and cognitive impairment: a systematic review of biomarker studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;42:93–115. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.02.001
51. Misiak B, Bartoli F, Carrà G, et al. Chemokine alterations in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2020;88:870–877. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.013
52. Williams JL, Holman DW, Klein RS. Chemokines in the balance: maintenance of homeostasis and protection at CNS barriers. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:154. doi: 10.3389/fncel.2014.00154
53. Poletti S, Mazza MG, Vai B, et al. Proinflammatory Cytokines Predict Brain Metabolite Concentrations in the Anterior Cingulate Cortex of Patients With Bipolar Disorder. *Front Psychiatry*. 2020;11:590095. doi: 10.3389/fpsy.2020.590095
54. Abbas AK, Lichtman AH, Pylori S. *Basic immunology: functions and disorders of the immune system*. 6th edition. Amsterdam: Elsevier; 2019.
55. Zachrisson O, Zhao M, Andersson A, et al. Restorative effects of platelet derived growth factor-BB in rodent models of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2011;1(1):49–63. doi: 10.3233/JPD-2011-0003
56. Li HH, Liu Y, Chen HS, et al. PDGF-BB-Dependent Neurogenesis Buffers Depressive-Like Behaviors by Inhibition of GABAergic Projection from Medial Septum to Dentate Gyrus. *Adv Sci (Weinh)*. 2023;10(22):e2301110. doi: 10.1002/advs.202301110
57. Lei S, Lu WY, Xiong ZG, et al. Platelet-derived growth factor receptor-induced feed-forward inhibition of excitatory transmission between hippocampal pyramidal neurons. *J Biol Chem*. 1999;274(43):30617–30623. doi: 10.1074/jbc.274.43.30617
58. Idemoto K, Ishima T, Niitsu T, et al. Platelet-derived growth factor BB: A potential diagnostic blood biomarker for differentiating bipolar disorder from major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2021;134:48–56. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.12.051
59. Ghasemi M, Phillips C, Trillo L, et al. The role of NMDA receptors in the pathophysiology and treatment of mood

- disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;47:336–358. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.08.017
60. Benedetti F, Poletti S, Hoogenboezem TA, et al. Inflammatory cytokines influence measures of white matter integrity in Bipolar Disorder. *J Affect Disord.* 2016;202:1–9. doi: 10.1016/j.jad.2016.05.047
61. Poletti S, de Wit H, Mazza E, et al. Th17 cells correlate positively to the structural and functional integrity of the brain in bipolar depression and healthy controls. *Brain Behav Immun.* 2017;61:317–325. doi: 10.1016/j.bbi.2016.12.020
62. Benedetti F, Bollettini I. Recent findings on the role of white matter pathology in bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry.* 2014;22(6):338–341. doi: 10.1097/HRP.000000000000007
63. Poletti S, Bollettini I, Mazza E, et al. Cognitive performances associate with measures of white matter integrity in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2015;174:342–352. doi: 10.1016/j.jad.2014.12.030
64. Cole J, Chaddock CA, Farmer AE, et al. White matter abnormalities and illness severity in major depressive disorder. *Br J Psychiatry.* 2012;201(1):33–39. doi: 10.1192/bjp.bp.111.100594
65. de Diego-Adeliño J, Pires P, Gómez-Ansón B, et al. Microstructural white-matter abnormalities associated with treatment resistance, severity and duration of illness in major depression. *Psychol Med.* 2014;44(6):1171–1182. doi: 10.1017/S003329171300158X
66. Nowak EC, Weaver CT, Turner H, et al. IL-9 as a mediator of Th17-driven inflammatory disease. *J Exp Med.* 2009;206(8):1653–1660. doi: 10.1084/jem.20090246
67. Kostic M, Zivkovic N, Cvetanovic A, et al. IL-17 signaling in astrocytes promotes glutamate excitotoxicity: Indications for the link between inflammatory and neurodegenerative events in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;11:12–17. doi: 10.1016/j.msard.2016.11.006
68. Çakici N, Sutterland AL, Penninx BWJH, et al. Altered peripheral blood compounds in drug-naïve first-episode patients with either schizophrenia or major depressive disorder: a meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2020;88:547–558. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.039
69. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010;67(5):446–457. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033
70. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry.* 2016;21(12):1696–1709. doi: 10.1038/mp.2016.3
71. Carvalho AF, Solmi M, Sanches M, et al. Evidence-based umbrella review of 162 peripheral biomarkers for major mental disorders. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):152. doi: 10.1038/s41398-020-0835-5
72. Holbrook J, Lara-Reyna S, Jarosz-Griffiths H, et al. Tumour necrosis factor signalling in health and disease. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-111. doi: 10.12688/f1000research.17023.1
73. Heir R, Stellwagen D. TNF-Mediated Homeostatic Synaptic Plasticity: From in vitro to in vivo Models. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:565841. doi: 10.3389/fncel.2020.565841
74. Nophar Y, Kemper O, Brakebusch C, et al. Soluble forms of tumor necrosis factor receptors (TNF-Rs). The cDNA for the type I TNF-R, cloned using amino acid sequence data of its soluble form, encodes both the cell surface and a soluble form of the receptor. *EMBO J.* 1990;9(10):3269–3278. doi: 10.1002/j.1460-2075.1990.tb07526.x
75. Probert L. TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience.* 2015;302:2–22. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.038
76. Diez-Ruiz A, Tilz GP, Zangerle R, et al. Soluble receptors for tumour necrosis factor in clinical laboratory diagnosis. *Eur J Haematol.* 1995;54(1):1–8. doi: 10.1111/j.1600-0609.1995.tb01618.x
77. Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, et al. Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;261(2):139–143. doi: 10.1007/s00406-010-0116-z
78. Cetin T, Guloksuz S, Cetin EA, et al. Plasma concentrations of soluble cytokine receptors in euthymic bipolar patients with and without subsyndromal symptoms. *BMC Psychiatry.* 2012;12:158. doi: 10.1186/1471-244X-12-158
79. Goh XX, Tang PY, Tee SF. Meta-analysis of soluble tumour necrosis factor receptors in severe mental illnesses. *J Psychiatr Res.* 2023;165:180–190. doi: 10.1016/j.jpsychires.2023.07.014
80. Papazian I, Tsoukala E, Boutou A, et al. Fundamentally different roles of neuronal TNF receptors in CNS pathology: TNFR1 and IKK β promote microglial responses and tissue injury in demyelination while TNFR2 protects against excitotoxicity in mice. *J Neuroinflammation.* 2021;18(1):222. doi: 10.1186/s12974-021-02200-4
81. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, et al. Increased plasma peroxides and serum oxidized low density lipoprotein antibodies in major depression: markers that further explain the higher incidence of neurodegeneration and coronary artery disease. *J Affect Disord.* 2010;125(1–3):287–294. doi: 10.1016/j.jad.2009.12.014