ОБЗОРИ
REVIEWS

НЕВРОИМУННИ МЕХАНИЗМИ В ПАТОГЕНЕЗАТА НА ДЕПРЕСИЯТА

Е. Харитов, И. Узунов, Й. Радева, Е. Ангелеска, Д. Щилиянов и Т. Ангелов
Катедра по фармакология и токсикология, МФ, МУ – София

Резюме. Голям брой проучвания през последните две десетилетия установяват взаимовръзка между невропсихичните заболявания, включително и депресивното разстройство, с процесите на възпаление. При пациенти с голямо депресивно разстройство се доказват повишени маркери за възпаление в периферните тъкани и серума, включително и т.нар. проинфламаторни цитокини. Те от своя страна могат да проникнат в ЦНС и да повлияват почти всички патогенетични механизми, свързани с депресията. Цел на настоящия обзор е описване на доказателства, свързващи депресията с процесите на възпаление, и проследяване на реципрочната връзка между нарушените невронни механизми при депресия и възпалителните отговори. Активацията на цитокиновите молекулни пътища в ЦНС води до нарушения в метаболизма на някои аминокиселини, понижени нива на невротрофични фактори и потисната неврогенеза. Терапевтичните стратегии включват идентифициране на пациентите с депресия и повишена възпалителна активност и прилагане на антиинфламаторни медикаменти като допълнение към основната антидепресивна терапия.

***Ключови думи**: депресия, инфламазома, мозък, невровъзпаление, цитокини*

NEUROIMMUNE MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF DEPRESSION

E. Haritov, I. Uzunov, J. Radeva, E. Angeleska, D. Shtilianov and T. Angelov
Department of Pharmacology and Toxicology, MF, MU – Sofia

Abstract. A mounting body of evidence over the last two decades indicated a clear relationship between inflammation and neuropsychiatric disorders, including major depression. Patients with major depression have been found to exhibit increased blood inflammatory biomarkers, including proinflammatory cytokines. These peptides can access the brain and influence on almost every pathogenetic mechanisms known to be involved in

depression. The aim of this review is to describe evidences linking depression with inflammation and to examine the reciprocal relationship between neuronal circuitry of depression and the inflammatory responses. Activation of CNS cytokines network leads to cascade of molecular events, such as disturbed metabolism of aminoacids, decreases neurotrophic support, suppressed neurogenesis, etc. Treatment implications include strategies to detect patients with increased inflammatory activity and possible treatment with anti-inflammatory agents as an add-on treatment for major depression.

***Key words**: depression, inflammasome, brain, neuroinflammation, cytokines*

Въведение

Депресията е често и понякога фатално заболяване, и една от водещите причини за заболяемост в световен мащаб. Съвременните антидепресанти, които повлияват моноаминовата невротрансмисия, са ефективни, но при повече от 30% от пациентите не се постига клинична ремисия въпреки неколкократни курсове на лечение [34]. Видна е необходимостта от идентифициране на нови патофизиологични механизми, свързани с депресията, които: 1) да разкрият нови невробиологични таргети при разработването на антидепресанти; 2) да идентифицират свързани с депресията биомаркери за мониториране на пациентите, които отговарят на лечението. Обещаваща насока на изследвания в този аспект е разкриването на ролята на невровъзпалението като ключов механизъм при депресията. Голям брой проучвания показват ролята на възпалението в развитието на кардиоваскуларните заболявания, диабета и неоплазиите [1, 33]. Натрупващи се данни обаче показват, че невровъзпалението може да има роля и при невропсихичните болести, включително и депресивното разстройство. Поради напредъка в разработването на нови биомаркери и терапии, фокусирани върху невроимунните процеси, се възлагат големи надежди, че този прогрес, в допълнение към значението му за медицината като цяло, ще има и специфично приложение в психиатрията.

Според DSM-IV, депресивното разстройство се характеризира с понижено настроение, анхедония, уморяемост и липса на енергия, като поне един от тези симптоми трябва да бъде наличен в течение на 2 седмици. Етиологията на депресията се свързва с фактори като стресогенни събития, личност на пациента, пол, заболяемост, анамнеза, злоупотреба с алкохол и лекарства. Макар че патогенезата на депресията не е добре изучена, класически тя се свързва с промени в експресията на невротрансмитери, нарушения в хипоталамо-хипофизно-адреналната ос и структурни промени в мозъка.

Ролята на възпалението при депресия е от нарастващ научен интерес през последните две десетилетия и се смята, че има важна роля в патогенезата на заболяването. Връзката между имунната система и мозъка не е била установена до 1985 г., когато група от учени разкриват, че част от имунните отговори са потиснати при пациенти с депресия [37]. Доказателствата, свързващи възпалението с депресията, се групират в три насоки: 1) увеличени нива на проинфламаторни цитокини при пациенти с депресия, въпреки липсата на общо възпалително заболяване; 2) коморбидност между депресия и някои възпалителни заболявания; 3) повишен риск от поява на депресия при лечение с цитокинови препарати.

Доказателства за ролята на цитокините в механизмите на депресията

Ще бъдат разгледани различни доказателства, подкрепящи ролята на невроимунните нарушения в патогенеза на депресията:

1. Коморбидност между депресия и възпалителни заболявания

Тъй като ролята на възпалителните процеси в етиологията на болести като диабет, сърдечно-съдови заболявания и неоплазии е доказана, високите нива на коморбидност на депресията с тези заболявания дава индиректни доказателства за инфламаторната генеза на депресиите. Има голям брой данни, доказващи съвместно протичане на депресия с болести като ревматоиден артрит, коронарна болест на сърцето и възпалителни чревни заболявания. Депресията често е свързана и с някои невродегенеративни болести, като паркинсоновата болест, алцхаймерова болест, при които съременни изследвания доказват наличие на невровъзпаление [7, 39].

2. Увеличени нива на проинфламаторни цитокини при депресия

Установяването, че деперсията е съпроводена с повишени инфламаторни маркери, е било едно от ранните открития [43]. Така например са установени значително повишени концентрации на проинфламаторните цитокини TNF-alpha и IL-6 при пациенти с депресия в сравнение с контролни субекти. Това се подкрепя и от други изследвания, показващи увеличени нива на IL-6 [9].

3. Цитокиновата терапия довежда до депресия

В много експериментални изследвания при животни се доказва, че прилагането на цитокинови препарати довежда до депресивна симптоматика. От друга страна, прилагането на TNF-alpha причинява депресивни симптоми, които биват потиснати

след антидепресивна терапия [17]. Подобен тип изследвания не могат да бъдат осъществявани при хора поради ясни етични причини; въпреки това, клиничното проследяване на пациенти с хепатит С, подложени на лечение с интерферони, дава доказателства и при хора. Например в едно изследвание при такъв вид пациенти е установено, че 33% от пациентите развиват т.нар. IFN-индуцирано депресивно разстройство, като 85% от тях отговарят на антидепресивно лечение [13]. При друг тип изследвания, при пациенти със злокачествен меланом, предварителното прилагане на paroxetine, изглежда, е ефективен начин за намаляване на риска от депресия, предизвикана от IFN-alpha терапия [27].

4. Антиинфламаторни и невропротективни свойства на антидепресантите

Натрупват се все повече доказателства за антиинфламаторните и невропротективните свойства на антидепресантите. Така например в едно проучване се установява, че clomipramine и imipramine значително намаляват продукцията на азотен оксид и TNF-alpha в микроглиални култури [15]. Още повече, в това изследване е установено, че експресията на проинфламаторните цитокини е потисната и на нивото на miRNA.

Подобни резултати се доказват и в проучване с fluoxetine и paroxetine в изследвания при хора с измервани плазмени нива на цитокините преди и след лечение с антидепресанти [14]. Доказано е, че IL-1 beta и IL-6 са редуцирани след лечение, което потвърждава тезата за антиинфламаторни ефекти на антидепресантите [12], както и ролята на възпалителните механизми в патогенезата на депресията.

5. Връзката между депресията и възпалението на генетично ниво

Налични са няколко нови доказателства за връзката между гени, свързани с възпалението, и депресията. Например в изследване при пациенти с депресия се установява повишена честота на TNF-2 (A) алела, което показва, че полиморфизмът в гена за TNF-2 alpha има роля за податливостта към депресията. В друго проучване [40] е установена връзка между единичния нуклеотиден полиморфизъм (SNP) в два гена с важно значение за Т-клетъчните функции и предиспозицията към депресия. В допълнение, при всички пациенти с депресия, които са хомозиготни за единия от алелите на IL-1 beta, е доказана по-слаба изразеност на депресивните симптоми и по-благоприятен ефект от прилагането на fluoxetine [42].

Механизми, свързващи невровъзпалението и депресията

1. Влияние върху метаболизма на невротрансмитерите и невротоксичност

В центъра на ефекта на цитокините върху неврометаболизма на аминокиселините в ЦНС е ензимът indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO). Цитокините водят до активизация на IDO чрез различни молекулни пътища, включващи транскрипционния фактор NF-κB, митоген-активируемата протеинкиназа (MAPK) и др. [35]. IDO разгражда триптофана, който е прекурсор на серотонина, до кинуренин, което довежда до редукция в нивата на серотонин и поява на депресивна симптоматика. От друга страна, при депресията, която е свързана с активизацията на IDO, има и допълнителни серотонин-независими ефекти. Например при гризачи се установяват депресивни симптоми след самостоятелно прилагане на кинуренин [29].

В процеса на метаболизма си кинуренинът се превръща в кинолинова киселина (QUIN) в микроглията. От своя страна, QUIN стимулира освобождаването на глутамат чрез активацията на N-methyl-D-aspartate рецептори, както и чрез предизвикване на оксидативен стрес, комбинацията от които води в крайна сметка до прояви на невротоксичност [23].

2. Потисната неврогенеза

Доказано е, че цитокините в ЦНС имат ефекти върху невротрофичните фактори и неврогенезата, което дава нови насоки в механизмите на депресията. Констатирано е например, че инфламаторните цитокини потискат невронната пластичност, намаляват нивата на произхождащия от мозъка невротрофичен фактор (BDNF) и неврогенезата в хипокампуса [41]. Установено е, че намалените нива на BDNF са важен биологичен маркер на депресивното разстройство. В подкрепа на това има данни, че селективните инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRI) стимулират неврогенезата и потенцират ефекти на BDNF [6]. В този контекст на намалена невротрофична функция, невротоксичният ефект на глутамата, както бе споменато, се усилва още повече.

3. Хипоталамо-хипофизно-адреналната ос и резистентност към глюкокортикостероиди

Научни факти показват, че цитокините увеличават нивата на кортикотропин-рилийзинг хормона (CRH), адренокортикотропния хормон и кортизола. Тези хормони са повишени при пациенти с депресия [4]. Механизмът за това вероятно е свързан с нарушаване на обратната връзка между хипоталамо-хипофизно-адре-

налната ос (HPA ос) и поява на гликокортикоидна резистентност от страна на проинфламаторните цитокини. В този процес е важна и понижената експресия на глюкокортикоидния рецептор [31]. Различни проучвания показват, че антидепресантите възстановяват негативната обратна връзка на HPA оста и увеличават експресията на глюкокортикоидния рецептор [3].

4. Взаимовръзка между психичния стрес и увеличените нива на проинфламаторни цитокини

При случаите на вторична депресия, при пациенти с различни видове общи заболявания, източникът на възпалението е ясен. От друга страна, няма обяснение какво стимулира възпалението при пациенти с депресия, които са видимо здрави. Съвременни изследвания в този контекст показват, че психичният стрес стимулира продукцията на проинфламаторните цитокини, а намалява антиинфламаторните цитокини. Тези факти са доказани както при животни, така и при хора с прилагане на остър и хроничен стрес [19]. В допълнение на това има данни, че психосоциалният стрес активизира също транскрипционния фактор NF-κB [5] и вследствие на това довежда до усилена транскрипция на гени за проинфламаторни цитокини.

Имунни пътища, свързани с депресията

1. Инфламазоми и реакция на стрес

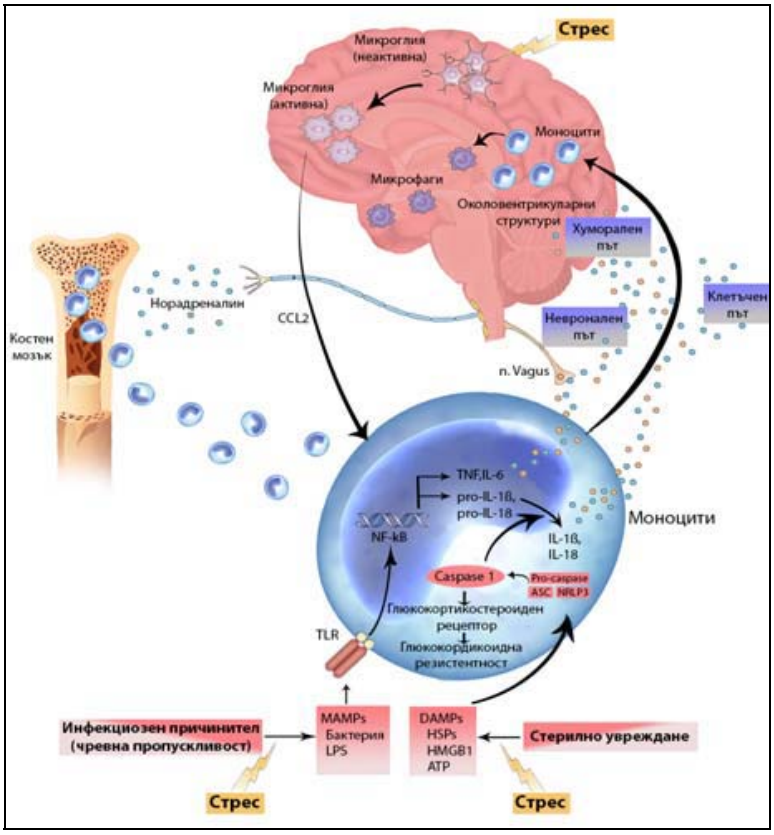
Психосоциалният стрес е един от най-честите причинители на депресията и е основен метод за предизвикване на депресивна симптоматика при експериментални животни. Установяването, че стресът активира инфламаторен отговор, е едно от големите открития, свързаващи депресията с възпалението [4]. Важен въпрос е: Какви са механизмите, свързващи стреса с появата на инфламаторна реакция?. Както е добре документирано, стресът се свързва с активиране на хипоталамо-хипофизно-адреналната система и сипмпатиковата нервна система, за които има доказателства, свързващи ги с имуномодулаторни ефекти [39]. През последните години обаче вниманието се насочва към инфламазомите, които се разглеждат като посредници между стреса и възпалението [40] (фиг. 1). Инфламазомите са цитозолни протеинови комплекси, които се формират в миелоидните клетки в отговор към патогенни микроорганизми (MAMP) или непатогенни „стерилни" стресори (DAMP). Оформянето на инфламазомите е съпроводено с активиране на ензима caspase-1 и превръщане на прекурсорите на IL-1beta и IL-18 в активни цитокини [41]. Поради т.нар. „стерилна" природа на психосоциалния

стрес, от сериозен интерес е въпросът как се осъществява активацията на инфламазомите при депресия от т.нар. damage-associated molecular pattern (DAMP). Това са различни субстанции, отделяни от невроните при стрес, които служат като алармени сигнали към околните невронни структури при настъпил стрес. Към тях се причисляват HMBG1, ATP и др. Доказано е, че тези т.нар. „опасни сигнали" се отделят от невроните при психосоциален и физиологичен стрес и алармират околните клетки за настъпила стресогенна реакция [42]. Изследвания при лабораторни животни показват, че хроничният стрес води до активиране на няколко типа инфламазоми (NOD, LRR и pyrin domain-containing protein 3 – NLRP 3), между които NLRP-3 привлича по-голям интерес. Доказва се, че блокирането на NLRP 3 води до понижаване на индуцираното от стрес повишение на IL-1beta в периферната кръв [3].

В подкрепа на потенциалната роля на NLRP 3 в патогенезата на депресията са данни, показващи, че повишената експресия на NLRP 3 и caspase-1 в плазмата при пациенти с депресия е свързана с повишени концентрации на IL-1beta, което от своя страна корелира с тежестта на депресията [9].

Под влияние на психосоциален стрес от симпатиковите нервни окончания се продуцират и освобождават катехоламини (норадреналин). Те от своя страна стимулират освобождаването на миелоидни клетки (напр. моноцити) от костния мозък, които в периферната плазма се срещат с няколко типа молекули: 1) т.нар. damage associated molecular (DAMP) – субстанции, отделяни при състояния на стрес; 2) т.нар. microbial associated molecular pattern (MAMP) – бактериални компоненти, отделящи се при инфекции, както и при повишена пропускливост на чревната стена. DAMP и MAMP активират както транскрипционния фактор NF-κB в моноцитите, така и протеиновия комплекс (**инфламазома**). Това посредством caspase-1 води до синтез на IL-1beta, а също и до глюкокортикоидна резистентност. Активацията на NF-κB в моноцитите стимулира и освобождаване на TNF-alpha, които заедно с IL-1beta проникват в мозъка чрез **хуморален** и **невронен път**. В CNS психосоциалният стрес довежда до активиране на микроглията (M 1 състояние) и освобождаване на химиокини (CCL2). Те привличат моноцити в мозъка по **клетъчен път**. В мозъка те стимулират централния имунен отговор. Освен това е установено, че индуцираното от стрес повишение на IL-1beta и IL-18 се неутрализира след прилагане на антибиотици, което показва значението на интести-

налната микрофлора и пермеабилитета на чревната стена в механизма на стрес-индуцираните инфламаторни отговори [29].



Фиг. 1. Взаимовръзка между стрес-индуцираното възпаление и CNS
(Модификация по Miller AH, Maletic V, Raison CL. Biol Psychistry, 2009; 65(9):732-41)

Интерес предизвиква и ролята на интестиналната микрофлора в регулацията на депресивните симптоми, в отговор на стрес. Предполага се, че това също се реализира с участие на инфламазоми [17]. Установява се, че по време на стрес някои непатогенни коменсални бактерии могат да проникват през чревната стена и след попадане в циркулацията да активират инфламазомите [23]. В този процес участват ВНС и катехоламините [25].

Обобщавайки, може да се заключи, че инфламазомите са ключово звено в ефектите на индуцираните от стрес „опасни сигнали" (DAMP), които в крайна сметка активират инфламаторни реакции при депресия.

2. Пътища за проникване на инфламаторните молекули в ЦНС

Изследвания в лабораторни условия разкриват различни механизми и пътища, чрез които провъзпалителните сигнали могат да се

пренасят от периферията към ЦНС (фиг. 1). Тези данни подкрепят по неоспорим начин хипотезата, че възпалителните реакции в периферните тъкани могат да стимулират невровъзпалителни отговори в ЦНС и по този начин да преципитират поява на депресия. В ранни изследвания преминаването на цитокините през ХЕБ и проникването им в ЦНС се свеждаше до два механизъма: 1) „хуморален механизъм", който описва преминаването на цитокините в ЦНС чрез някои пропускливи зони на ХЕБ, като структури около мозъчните стомахчета, и последващо свързване с траспортни молекули в ХЕБ. 2) „неврален механизъм", който описва трансфера на цитокините в ЦНС със свързването на цитокините с някои периферни нервни влакна, като n. vagus, който от своя страна активира възходящи катехоламинергични нервни пътища до ЦНС.

Съвременни проучвания насочват вниманието към трети път за проникване на цитокините в ЦНС, т.нар. „клетъчен механизъм", който включва трансфер на активирани имунни клетки (напр. моноцити) до мозъчни тъкани. Подробно разкриване на този механизъм е реализирано в поведенчески експерименти с мишки, с периферно индуцирано възпаление на черен дроб [32]. Доказва се, че освобождаването на TNF-alpha от възпалени структури в черния дроб стимулира микроглиалните клетки към секреция на т.нар. CC-chemokin ligand 2 (CCL2), които от своя страна привличат моноцити към мозъка [32]. Блокирането на моноцитната инфилтрация в мозъка чрез антитела, насочени към адхезионните молекули, като α4-интегрин, потиска депресивните реакции при този животински модел. В допълнение е установено и че астроцитите също могат да бъдат източник на химиокини, като CCL2, които привличат имунни клетки в мозъка [17].

Резултатите от изложените проучвания с трафик на периферни миелоидни клетки към ЦНС по време на стрес и депресия са едни от първите доказателства, потвърждаващи наличие на централен инфламаторен отговор при депресия, който е първично активиран от периферни инфламаторни реакции. В подкрепа на това са и данните, показващи, че след прилагане на антитела срещу TNF-alpha, и непреминаващи ХЕБ, се блокира стрес-индуцираната депресивна реакция при експериментални животни [40]. Тези факти доказват, че периферните инфламаторни реакции не само представляват важни индикатори на имунологичните механизми при депресия, но също така могат да служат като показатели и таргети за имунно базирана антидепресивна терапия. Определянето на маркери за диагностика на депресивно разстройство, като CRP и TNF-alpha, както и имунте-

рапия, която таргетира специфични цитокини, като IL-1beta и TNF-alpha, са най-обещаващи в този аспект.

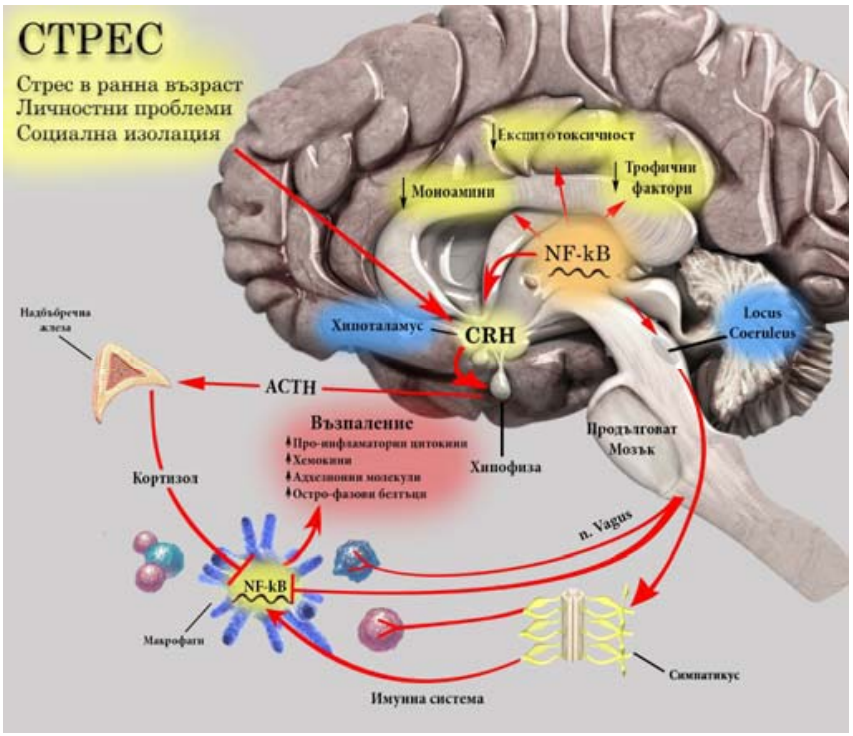
Взаимовръзки между стреса, невровъзпалението и депресията

Източникът на възпаление е ясен в случаите, когато депресията е вторична, при наличие на инфламаторно състояние в организма. Това е валидно при инфекциозна, автоимунна или възпалителна патология, при които се отчита активиране на периферни и централни възпалителни отговори. *В случаите на здрави индивиди с депресивно разстройство, източникът на усиления имунен отговор обаче е неясен.*

Значимо откритие в този смисъл е доказателството, че психосоциалният стрес активира възпалителни процеси на периферно и централно ниво (фиг. 2). Така например е установено повишено ниво на свързване на транскрипционния фактор NF-κB към ДНК [5]. Интересен е фактът, че отговорите на NF-κB и IL-6 към психосоциален стрес са усилени при пациенти с депресия, което корелира с данните за повишени нива на IL-6 при депресия [11, 30]. Освен това се доказва, че хроничният стрес е свързан с повишение на острофазови белтъци, като CRP, както и IL-6 и други проинфламаторни медиатори [18, 22, 26]. В допълнение към горепосочените факти, се доказва, че стресът в ранна възраст също води до повишение на CRP в кръвта [8]. Усиленият инфламаторен отговор, изглежда, е свързан и с микроглиална активация [10].

Механизмът на стрес-индуцираното възпаление вероятно е свързан освен с гореописаното и с вегетативната нервна система и хипоталамо-хипофизно-адреналната система (фиг. 2). Доказано е например, че катехоламините чрез алфа- и бета-рецепторите увеличават цитокиновата експресия в периферията и мозъка [16]. Това се потвърждава и от in vitro изследвания, доказващи, че алфа- и бета-адренергичните рецептори активират инфламаторни клетъчни пътища, включително NF-κB [5]. От своя страна парасимпатиковата нервна система също участва в контрола на възпалителните реакции. В този аспект е доказано, че активацията на n. vagus инхибира цитокиновите отговори след прилагане на липополизахарид (LPS) при животни – експериментален метод за предизвикване на възпаление [32]. Предполага се, че тези отговори се медиират чрез α7-никотиновите рецептори и могат да инхибират активацията на NF-κB [32]. Разгледани заедно с проинфламаторните ефекти на катехола-

мините, тези данни показват, че симпатиковата и парасимпатиковата нервна система имат противоположни ефекти върху проявите на възпалението при стрес (фиг. 2).



Фиг. 2. Активиране на инфаматорните отговори в ЦНС в резултат на стрес (Модификация по Miller AH, Maletic V, Raison CL. Biol Psychistry, 2009; 65(9):732-41)

Психосоциалният стрес, активирайки невронни пътища в CNS, стимулира синтеза на CRH, който посредством locus coeruleus стимулира симпатикови еферентни влакна. Посредством алфа- и бета-рецептори, катехоламините, освободени от симпатикуса, активират транскрипционния фактор NF-κB в периферни макрофаги. Това довежда до освобождаване на инфламаторни медиатори, които стимулират възпалението. Освободените цитокини проникват в CNS, където стимулират NF-κB. Това води до нарушен моноаминен метаболизъм, повишена ексцитотоксичност и понижена продукция на трофични фактори. Цитокин-индуцираната активация на CRH и хипофизата довежда до освобождаване на кортизол, който съвместно с активирания парасимпатикус (n. vagus) инхибира NF-κB и инфламаторните отговори.

По отношение на хипоталамо-хипофизната ос, е доказано, че кортизолът е един от най-мощните антиинфламаторни хормони в организма. В контекста на връзката между хроничния стрес и

депресията е установено, че имунната система става резистентна към действието на глюкокортикостероидите, а това усилва възпалителната реакция. В сравнително изследване на генната експресия при здрави и подложени на стрес доброволци се установява, че при вторите не само е налична повишена активност на CRP и NF-κB, но е и понижена експресията на глюкокортикоидния рецептор (GR) [31].

В обобщение може да се заключи, че психосоциалният стрес довежда до повишената активност на симпатиковата нервна система, съчетана с редуцирана чувствителност към инхибиторните антиинфламаторни ефекти на кортикостероидите. Това вероятно е в основата на хронично повишената възпалителна активност при хроничен стрес и свързаната с това поява на депресивна симптоматика.

Терапевтични аспекти

1. Стратегии за изследването

Определянето на кръвни инфламаторни биомаркери може да бъде използвано като нов метод за изследване на пациенти, при които има повишена инфламаторна активност и свързано с това, по-малка вероятност за ефективна антидепресивна терапия. При такъв тип пациенти е по-вероятно средства с антиинфламаторно действие да имат известен адитивен антидепресивен ефект [25].

2. Прилагане на антиинфламаторни средства

Различни проучвания установяват повишена ефикасност от антидепресивното лечение при добавяне на антиинфламаторни средства. Така например добавянето на celexocib към sertraline или fluoxetine е с позитивни ефекти и по-голямо потискане на инфламаторните маркери и тежестта на депресивната симптоматика в сравнение със самостоятелно прилагане на антидепресанти [2]. Също така добавянето на ацетилсалицилова киселина към fluoxetine показва повишено ниво на антидепресивен ефект [24].

Друга насока на изследвания в тази област е самостоятелно прилагане на антагонисти на TNF-alpha (etanercept) без антидепресанти при пациенти, страдащи от автоимунни заболявания. Установено е понижено ниво на депресивна симптоматика [20].

За съжаление до момента не са изградени и систематизирани клинични показания по отношение на използването на антиинфламаторни средства при депресия. Това се дължи и на факта,

че тези лекарства имат сериозни странични ефекти. Например celecoxib се свързва с потенциално фатални сърдечно-съдови тромботични събития [38]. По-нататъшни изследвания и разработване на антиинфламаторни средства при депресия са необходими преди въвеждането им в клинична употреба.

Заключение

Голям брой научни данни през последните години свързват депресията с възпалението, което довежда до оформянето на т.нар. цитокинова хипотеза за депресията. Възпалителният отговор и регулацията на настроението явно представляват система с двупосочна връзка, в която инфламаторните отговори водят до продукция на цитокини, които проникват в ЦНС и довеждат до депресия. От друга страна, централни механизми, регулиращи настроението, може да повлияват имунната система чрез HPA оста. Значението за клиниката на тези факти включва стратегии, които да установят пациентите с повишена инфламаторна активност, при които е по-малка вероятността за ефект от самостоятелна антидепресивната терапия и при които е възможно допълнително прилагане на антиинфламаторни средства. Проучванията в тази област са важни за разработване на нови терапевтични стратегии в лечението на депресията.

Библиография

1. Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK et al. Inflammation and cancer: How hot is the link? Biochem Pharmacol. 2006; 72:1605-1621.
2. Akhondzadeh S, Jafari S, Raisi F et al. Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial. Depression Anxiety. 2009; 26(7):607-611.
3. Antonioli M, Rybka J, Carvalho LA. Neuroimmune endocrine effects of antidepressants. Neuropsychiatr Dis Treat. 2012; 8:65-83.
4. Besedovsky HO, del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: Facts and hypotheses. Endocr Rev. 1996; 17:64-102.
5. Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003; 100:1920-1925.
6. Chiou SH, Chen SJ, Peng CH et al. Fluoxetine up-regulates expression of cellular FLICE-inhibitory protein and inhibits LPS induced apoptosis in hippocampus-derived neural stem cell. Biochem Biophysical Res Communications. 2006; 343(2):391-400.
7. Cotter RL, Burke WJ, Thomas VS et al. Insights into the neurodegenerative process of Alzheimer‘s disease: a role for mononuclear phagocyte associated inflammation and neurotoxicity. J Leukoc Biol. 1999; 65(4):416-427.
8. Danese A, Pariante CM, Caspi A et al. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; 104:1319-1324.

9. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. Biol Psychiatry. 2010; 67(5):446-457.
10. Frank MG, Baratta MV, Sprunger DB et al. Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. Brain Behav Immun. 2007; 21:47-59.
11. Glaser R, Robles TF, Sheridan J, et al. Mild depressive symptoms are associated with amplified and prolonged inflammatory responses after influenza virus vaccination in older adults. Arch Gen Psychiatry. 2003; 60:1009-1014.
12. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. Neuropsychopharmacology. 2011; 36(12):2452-2459.
13. Hauser P, Khosla J, Aurora H et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. Mol Psychiatry. 2002; 7:942-947.
14. Horikawa H, Kato TA, Mizoguchi Y, et al. Inhibitory effects of SSRIs on IFN-gamma induced microglial activation through the regulation of intracellular calcium. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010; 34(7):1306-1316.
15. Hwang J, Zheng LT, Ock J et al. Inhibition of glial inflammatory activation and neurotoxicity by tricyclic antidepressants. Neuropharmacology. 2008; 55(5):826-834.
16. Johnson JD, Campisi J, Sharkey CM et al. Catecholamines mediate stress-induced increases in peripheral and central inflammatory cytokines. Neuroscience. 2005; 135:1295-1307.
17. Kaster MP, Gadotti VM, Calixto JB et al. Depressive-like behavior induced by tumor necrosis factor alpha in mice. Neuropharmacology. 2012; 62(1):419-426.
18. Kiecolt-Glaser JK, Loving TJ, Stowell JR et al. Hostile marital interactions, proinflammatory cytokine production, and wound healing. Arch Gen Psychiatry. 2005; 62:1377-1384.
19. Madrigal JL. The increase in TNF-alpha levels is implicated in NF-kappaB activation and inducible nitric oxide synthase expression in brain cortex of rats after immobilization. Neuropharmacology. 2014; 68(1):423-430.
20. Mathias SD. Health-related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo. Clin. Therap. 2000; 22:128-139.
21. Mazzeo RS, Donovan D, Fleshner M et al. Interleukin-6 response to exercise and high-altitude exposure: Influence of alpha-adrenergic blockade. J Appl Physiol. 2001; 91: 2143-2149.
22. McDade TW, Hawkley LC, Cacioppo JT. Psychosocial and behavioral predictors of inflammation in middle-aged and older adults: The Chicago health, aging, and social relations study. Psychosom Med. 2006; 68: 376-381.
23. McNally L, Bhagwagar Z, Hannestad J. Inflammation, glutamate, and glia in depression: A literature review. CNS Spectr. 2008;13:501-510.
24. Mendlewicz J, Kriwin P, Oswald P et al. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: A pilot open-label study. Int Clin Psychopharmacol. 2006; 21:227-231.
25. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. Biol Psychiatry. 2009; 65(9):732-741.
26. Miller GE, Chen E, Sze J et al. A functional genomic fingerprint of chronic stress in humans: Blunted glucocorticoid and increased NF-kappaB signaling. Biol Psychiatry. 2008; 64: 266-272.

27. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alpha. N Engl J Med. 2001; 344:961-966.
28. Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007). Brain Behav Immun. 2007; 21:736-745.
29. O Conor J, Castanon N, et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. Mol Psychiatry. 2009;14(5):511-522.
30. Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O et al. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. Am J Psychiatry. 2006; 163:1630-1633.
31. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: Relevance to pathophysiology and treatment. Biol Psychiatry. 2001; 49:391-404.
32. Pavlov VA, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway. Brain Behav Immun. 2005; 19:493-499.
33. Ridker PM. Inflammatory biomarkers and risks of myocardial infarction, stroke, diabetes, and total mortality: Implications for longevity. Nutr Rev. 2007; 65:S253-259.
34. Rush AJ. STAR*D: What have we learned. Am J Psychiatry. 2007; 164: 739-752.
35. Schwarcz R, Pellicciari R. Manipulation of brain kynurenines: Glial targets, neuronal effects, and clinical opportunities. J Pharmacol Exp Ther. 2002; 303:1-10.
36. Sloan RP, McCreath H, Tracey KJ et al. RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: The CARDIA study. Mol Med. 2007; 13:178-184.
37. Stein M, Keller SE, Schleifer SJ. Stress and immunomodulation: the role of depression and neuroendocrine function. J Immunol 1985; 135: (Suppl):827s-833s.
38. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ. 2011; 342:70-86.
39. Wheeler RD, Owens T. The changing face of cytokines in the brain: perspectives from EAE. Curr Pharm Des. 2005;11(8):1031-1037.
40. Wong ML, Dong C, Maestre-Mesa J et al. Polymorphisms in inflammation-related genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant response. Mol Psychiatry. 2008; 13(8):800-812.
41. Wu CW, Chen YC, Yu L et al. Treadmill exercise counteracts the suppressive effects of peripheral lipopolysaccharide on hippocampal neurogenesis and learning and memory. J Neurochem. 2007; 103:2471-2481.
42. Yu YW. Association study of the interleukin-1 beta (C-511T) genetic polymorphism with major depressive disorder, associated symptomatology, and antidepressant response. Neuropsychopharmacology. 2003; 28:1182-1185.
43. Zorilla EP, Luborsky L, McKay JR et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: A meta-analytic review. Brain Behav Immun. 2001; 15:199-226.

✉ *Адрес за кореспонденция*:
Д-р Евгени Харитов
Катедра по фармакология и токсикология
МФ, МУ – София
✆ 0898 91 43 37
e-mail: evgeniharitov@gmail.com