

Возможности применения лабораторных биомаркеров для объективной диагностики депрессивных расстройств

Шамрей В.К., Курасов Е.С., Зобин Я.С., Цыган Н.В.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург
Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Цель исследования — оценка возможности применения лабораторных биомаркеров для объективизации психопатологических нарушений у пациентов с расстройствами депрессивного спектра (РДС).

Пациенты и методы. В исследование включено 63 пациента (средний возраст — $31,7 \pm 8,9$ года) с впервые выявленными РДС разной этиологии. В 1-ю группу вошли пациенты ($n=21$) с депрессивным эпизодом (ДЭ) легкой и средней степени; во 2-ю группу — пациенты ($n=42$) с невротическими депрессивными расстройствами (расстройствами адаптации). Выраженность тревоги и депрессии определяли по шкалам Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) и тревоги (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS), Госпитальной шкале оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Кроме того, исследовали лабораторные показатели: уровень кортизола, гомоцистеина, пролактина, витамина B_{12} , кортизола, интерлейкина 1β (ИЛ 1β), ИЛ6, фактора некроза опухоли α (ФНО α) в сыворотке крови и тромбоцитарного серотонина. Также оценивали динамику наиболее значимых лабораторных показателей у 31 больного с депрессивными расстройствами: у 15 — с ДЭ и 16 — с невротической депрессией на фоне 4-недельной монотерапии агомелатином в дозе 25 мг/сут.

Результаты и обсуждение. Показано, что дифференциальная диагностика психопатологических нарушений, основанная на клинико-психопатологическом методе и психометрической оценке состояния пациента, является затруднительной. Установлено, что объективизация этих расстройств с использованием известных лабораторных биомаркеров (кортизола и тромбоцитарного серотонина) не дает однозначного ответа. В то же время оценка иммунологических показателей (уровней провоспалительных цитокинов — ИЛ6, ФНО α) может способствовать решению данной проблемы.

Исследование также продемонстрировано, что применение антидепрессантов с «немоноаминовым» механизмом действия (агонистов мелатониновых рецепторов MT_1/MT_2 -типов) способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов, что открывает возможности для поиска новых терапевтических подходов к лечению РДС.

Заключение. Применение биологических маркеров может способствовать не только повышению точности диагностики психических расстройств, но и разработке новых подходов к их лечению. При этом выборочное использование отдельных биологических маркеров (биохимических, метаболических, иммунологических и т. д.) малоинформативно, поэтому требуется их комплексная оценка.

Ключевые слова: расстройства депрессивного спектра; диагностика; объективизация диагностики; лабораторные показатели; цитокины.

Контакты: Владислав Казимирович Шамрей; vmeda-nio@mil.ru

Для ссылки: Шамрей ВК, Курасов ЕС, Зобин ЯС, Цыган НВ. Возможности применения лабораторных биомаркеров для объективной диагностики депрессивных расстройств. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):34–39. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-34-39

Possibilities of using laboratory biomarkers for the objective diagnosis of depressive disorders

Shamrey V.K., Kurasov E.S., Zobin Ya.S., Tsygan N.V.

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg
6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia

Objective: to assess the possibility of using laboratory biomarkers to objectify psychopathological disorders in patients with depressive spectrum disorders (RSDs).

Patients and methods. The investigation enrolled 63 patients (mean age, 31.7 ± 8.9 years) with new-onset RSDs of different etiologies. Group 1 included 21 patients with a mild to moderate depressive episode (DE); Group 2 consisted of 42 patients with neurotic depressive disorders (adjustment disorders). The severity of anxiety and depression was assessed using the Hamilton Depression Rating Scale, the Hamilton Anxiety Rating Scale, and the Hospital Anxiety and Depression Scale. In addition, the investigators studied laboratory parameters: the levels of cortisol, homocysteine, prolactin, vitamin B_{12} , cortisol, interleukin (IL)- 1β , IL-6, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in serum and platelet serotonin. They also estimated changes in the most significant laboratory parameters in 31 patients with depressive disorders: in 15 with DE and in 16 with neurotic depression who had received 4-week monotherapy with agomelatine 25 mg/day.

Results and discussion. The differential diagnosis of psychopathological disorders based on the clinical and psychopathological method and psychometric assessment of the patient's condition was shown to be difficult. It was established that the objectification of these disorders using known laboratory biomarkers (cortisol and platelet serotonin) did not give an unambiguous answer. At the same time, the assessment of immunological parameters (the levels of proinflammatory cytokines, such as IL-6, TNF- α) can help to solve this problem.

The investigation also demonstrated that the use of non-monoaminergic antidepressants (MT_1/MT_2 -type melatonin receptor agonists) contributed to the reduced level of proinflammatory cytokines, which opens up opportunities for finding new therapeutic approaches to treating RSDs.

Conclusion. Usage of biological markers may contribute not only to improvement in the accuracy of mental disorders diagnosis but also to the development of new treatment approaches. Simultaneously, the selective use of individual biological markers (biochemical, metabolic, immunological, etc.) is not very informative; therefore, their comprehensive assessment is required.

Keywords: depressive spectrum disorders; diagnosis; diagnosis objectification; laboratory parameters; cytokines.

Contacts: Vladislav Kazimirovich Shamrey; vmeda-nio@mil.ru

For reference: Shamrey VK, Kurasov ES, Zobin YaS, Tsygan NV. Possibilities of using laboratory biomarkers for the objective diagnosis of depressive disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):34–39. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-34-39

На современном этапе развития психиатрии особую актуальность приобретает проблема расстройств депрессивного спектра (РДС) [1–3]. По данным ряда многоцентровых исследований, в настоящее время этой патологией страдает до 20% населения развитых стран, а в нашей стране – около 60% пациентов, получающих амбулаторно-поликлиническую помощь [4–6].

Как известно, депрессия встречается не только при аффективных расстройствах, но и при обширном спектре других психических нарушений: реакциях на тяжелый стресс, дегенеративно-дистрофических процессах головного мозга, аддикциях и т. д. [5, 7, 8]. Важно, что клиническая разнородность (а порой, наоборот, феноменологическое сходство) депрессивных нарушений вызывает трудности при установлении диагноза, особенно при первичном обращении больного [9–11].

Сегодня наиболее распространенными методами диагностики РДС являются клинично-психопатологическое обследование и психометрические шкалы [12, 13]. Однако, несмотря на многообразие и общепризнанность таких методик, они не могут исключить субъективную оценку состояния как самим больным, так и врачом [14, 15]. Все это требует разработки новых диагностических подходов, которые позволят сделать диагностику аффективных нарушений более точной [15–17].

В психиатрии сохраняется проблема разработки подходов к объективной диагностике психических расстройств, связанная с отсутствием свободного доступа к мозговым тканям, трудностями выделения специфических диагностических маркеров при нейровизуализационных исследованиях (позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная томография и т. п.) [18–21]. Биологическая психиатрия направлена на комплексное использование объективных чувствительных и специфических биологических маркеров, она развивается на основе достижений геномики, метаболомики, протеомики, липидомики и др. [9, 22–24]. Особый интерес представляет динамика лабораторных биологических маркеров на фоне лекарственной терапии, что может способствовать лучшему пониманию патогенеза психопатологических нарушений [5, 25, 26].

Цель исследования – оценка возможности применения лабораторных биологических маркеров для объективизации психопатологических нарушений при РДС.

Пациенты и методы. Исследование проводилось на базе Клиники психиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 2017–2019 гг. На первом этапе были отобраны 63 пациента мужского и женского пола, (средний возраст – 31,7±8,9 года).

Критерии включения в исследование: наличие РДС легкой или умеренной степени; возраст до 60 лет; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие в анамнезе маниакальных симптомов; связь развития состояния с употреблением

психоактивного вещества; признаки клинически значимой соматической или органической патологии ЦНС.

Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу включены пациенты (n=21) с впервые выявленным депрессивным эпизодом (ДЭ) легкой и средней степени (F32.0 и F32.1 по МКБ-10). Это были лица с депрессивным настроением, определяемым как явно не нормальное для пациента, которое наблюдалось не менее 2 нед, почти ежедневно большую часть дня, в основном не зависело от ситуации, сопровождалось отчетливой потерей интереса к деятельности, которая до этого приносила удовольствие, а также снижением энергии и повышением утомляемости.

Ко 2-й группе отнесены пациенты (n=42) с невротическими депрессивными расстройствами (расстройствами адаптации) по типу кратковременной (F43.20) и пролонгированной (F43.21) депрессивной реакции, с отчетливо выявленным и идентифицированным психотравмирующим (стрессовым) фактором, который не представлял собой необычный или катастрофический тип. Как правило, эти расстройства были следствием кардинального изменения жизненной ситуации и/или социального статуса. Развитие симптомов у этих лиц происходило в течение 1 мес после воздействия стрессора.

На втором этапе осуществляли объективизацию психопатологических депрессивных нарушений путем психометрической оценки выраженности тревоги и депрессии по шкалам Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) и тревоги (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS), Госпитальной шкале оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Проводили также определение лабораторных показателей: уровня кортизола, гомоцистеина, пролактина, витамина B₁₂, кортизола, интерлейкина 1β (ИЛ1β), ИЛ6, фактора некроза опухоли α (ФНОα) в сыворотке крови и тромбоцитарного серотонина. Также оценивали динамику наиболее значимых лабораторных показателей у 31 больного с депрессивными расстройствами: у 15 – с ДЭ и 16 – с невротической депрессией на фоне 4-недельной монотерапии агомелатином (Вальдоксан) в дозе 25 мг/сут.

Третий этап – окончательный анализ полученных результатов и формирование выводов исследования.

Основным методом исследования являлся клинично-психопатологический, который использовался для обследования всех пациентов. Для стандартизации диагностических данных применяли HDRS, HARS, а также HADS.

Лабораторную часть исследования выполняли на базе ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России (Санкт-Петербург). Исследование серотонина проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов реактивов Serotonin ELISA (Abcam, Великобритания); гомоцистеина – методом конкурентного твердофазного хемилюминесцентного ИФА; витамина B₁₂ – методом иммунохемилюминесцентного анализа; пролактина –

методом электрохемилюминесцентного анализа (ECLIA); кортизола — методом твердофазного ИФА с помощью набора реагентов «СтероидИФА-кортизол» («Алкор Био», Россия); ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α в сыворотке крови — также методом ИФА (набор фирмы R&D Systems, США).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием статистических программных пакетов SPSS 17 для Windows и Microsoft Excel 2010. Данные были представлены в виде средних арифметических со стандартными квадратичными отклонениями ($M \pm \sigma$). Средние групповые значения, дисперсия результатов исследования, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения показателей были рассчитаны с помощью модуля «Описательная статистика». Значимость различий определяли с применением непараметрических критериев (U-критерия Манна–Уитни); корреляционный анализ проводили методом Спирмена.

Результаты. Наше исследование показало, что феноменологически эмоциональные нарушения у пациентов 1-й группы с эндогенной депрессией (в структуре впервые выявленного ДЭ легкой и средней степени) отличались большей представленностью тоскливого аффекта (71,4%) и «отсутствием побуждений к деятельности» (90,5%), которые значимо реже встречались при невротических депрессивных реакциях (табл. 1). Также в этой группе в 61,9% случаев отмечалась тревожная симптоматика. Нарушения когнитивной сферы характеризовались в основном трудностью сосредоточения внимания (38,1%). Соматовегетативный компонент отличался преобладанием сенестопатических ощущений (42,9%). Инсомнические проявления имелись у 76,2% пациентов, преимущественно в виде постсомнических нарушений (инициации сна).

Феноменологически невротические депрессивные расстройства в сфере эмоций у пациентов 2-й группы определялись в основном пониженным настроением (как правило, не достигавшим степени тоскливого аффекта) — у 90,4% пациентов, нарушениями сна (76,2%) и умеренно выраженной тревогой (57,1%).

Нарушения когнитивных функций характеризовались трудностью сосредоточения внимания (35,7%) и его рассеянностью (30,9%). Среди соматовегетативных симптомов отмечались полиморфные сенестопатические ощущения (чувство жжения, парестезии и т. д. — 40,4%), изменения артериального давления с тенденцией к повышению (57,1%) и усиленное потоотделение (52,3%). Пресомнические и интрасомнические нарушения были выявлены в 76,2% случаев.

В целом результаты проведенного исследования показали, что общая феноменологическая структура у пациентов обеих групп была примерно одинаковой (см. табл. 1). Значимые различия между пациентами 1-й и 2-й групп были выявлены по показателям «тоскливый аффект» ($p < 0,01$) и «отсутствие побуждений к деятельности» ($p < 0,05$).

Важно, что проведение дифференциальной диагностики и вынесение диагностических заключений на основании оценки только феноменологических особенностей психических расстройств в большинстве случаев (55,6%) являлось затруднительным, особенно у пациентов с демонстративными личностными особенностями при невротических депрессивных расстройствах. Такие пациенты, как правило, более ярко и утрированно представляли свои жалобы (особенно при пролонгированном характере расстройства), что во многом было обусловлено механизмами «вторичной выгоды».

Также обращало на себя внимание то, что у 15 пациентов 2-й группы (37,5%) при сохранении депрессивной симптоматики более полугода ($11,2 \pm 5,2$ мес) отмечалась нарастающая витализация психопатологических нарушений (появление субъективно ощущаемых циркадных колебаний аффекта, отдельных проявлений симпатикотонии и т. д.), что существенно затрудняло дифференциальную диагностику с эндогенной депрессивной симптоматикой.

При психометрической оценке было установлено, что у пациентов 1-й группы с эндогенной депрессией высокие показатели отдельных подшкал HADS (субъективной оценки состояния) свидетельствовали о выраженном уровне тревоги ($15,9 \pm 2,3$ балла) и депрессии ($16,4 \pm 2,8$ балла; табл. 2). В свою очередь, у больных 2-й группы с невротическими депрессивными расстройствами были выявлены умеренно выраженные показатели тревоги ($13,6 \pm 3,9$ балла) и депрессии ($14,1 \pm 3,2$ балла), которые не имели значимых различий с группой эндогенной депрессии.

Использование объективных психометрических шкал (врачебной оценки) депрессии (HDRS) и тревоги (HARS) Гамильтона выявило несколько иные показатели. Так, в 1-й группе показатели депрессии были значимо выше, чем во 2-й: $17,6 \pm 3,5$ и $12,4 \pm 2,7$ балла соответственно ($p < 0,05$). При этом выраженность тревожной симптоматики значимых различий не имела: $21,3 \pm 2,8$ и $19,2 \pm 3,5$ балла ($p > 0,05$).

Таблица 1.

Феноменологическая структура депрессивных нарушений у пациентов 1-й и 2-й групп, n (%)

Table 1.

Phenomenological structure of depressive disorders in patients of the 1st and 2nd groups, n (%)

Жалобы	1-я группа (эндогенные депрессивные расстройства, n=21)	2-я группа (невротическая депрессия, n=42)	p
Снижение настроения	19 (90,5)	38 (90,4)	$\geq 0,05$
Тоскливый аффект	15 (71,4)	12 (28,6)	$< 0,01$
Тревога	13 (61,9)	24 (57,1)	$\geq 0,05$
Отсутствие побуждений к деятельности	19 (90,5)	20 (47,6)	$< 0,05$
Инсомнические нарушения	16 (76,2)	32 (76,2)	$\geq 0,05$
Повышенная утомляемость	12 (57,1)	22 (52,3)	$\geq 0,05$
Трудность сосредоточения внимания	8 (38,1)	15 (35,7)	$\geq 0,05$
Сенестопатические нарушения	9 (42,9)	17 (40,5)	$\geq 0,05$

Таким образом, по данным традиционного клинико-психопатологического и психометрического обследования, пациенты двух разных групп имели во многом феноменологически сходную симптоматику (особенно при затяжном характере невротических расстройств), что потребовало по-

Таблица 2. Показатели психометрических шкал у пациентов 1-й и 2-й групп, баллы, $M \pm \sigma$

Table 2. Psychometric scales results in patients of the 1st and 2nd groups, points, $M \pm \sigma$

Психометрические шкалы (подшкалы)	1-я группа (эндогенные депрессивные расстройства, n=21)	2-я группа (невротическая депрессия, n=42)	p
HADS:			
тревога	15,9±2,3	13,6±3,9	≥0,05
депрессия	16,4±2,8	14,1±3,2	≥0,05
HDRS	17,6±3,5	12,4±2,7	≥0,05
HARS	21,3±2,8	19,2±3,5	≥0,05

Таблица 3. Результаты лабораторных исследований у пациентов 1-й и 2-й групп, $M \pm \sigma$

Table 3. Laboratory test results in patients of the 1st and 2nd groups, $M \pm \sigma$

Показатель	1-я группа (эндогенные депрессивные расстройства, n=21)	2-я группа (невротическая депрессия, n=42)	p
Кортизол, нмоль/л	466,2±76,4	376,8±45,0	<0,001
Тромбоцитарный серотонин, нг/млрд кл.	390,3±153,2	311,2±105,9	≥0,05
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,0±3,1	16,5±11,4	<0,05
Пролактин, мМЕ/л	296,9±150,1	270,8±62,1	≥0,05
Витамин B ₁₂ , пмоль/л	450,3±140,3	342,2±100,1	<0,05
ИЛ1β, пг/мл	1844,3±1021,4	2927,7±1279,6	<0,001
ИЛ6, пг/мл	20 690,1±1255,3	10 707,1±4387,3	<0,001
ФНОα, пг/мл	1007,7±201,6	336,7±59,8	<0,001

Таблица 4. Результаты лабораторных исследований у пациентов 1-й группы, $M \pm \sigma$

Table 4. Laboratory test results in patients of the 1st group, $M \pm \sigma$

Показатель	1-я группа (эндогенные депрессивные расстройства, n=15) до лечения	после лечения	p
Кортизол, нмоль/л	466,2±76,4	412,3±56,2	≥0,05
ИЛ1β, пг/мл	1844,3±1021,4	1344,3±502,1	≥0,05
ИЛ6, пг/мл	20 690,1±1255,3	12 378,9±2151,9	<0,001
ФНОα, пг/мл	1007,7±201,6	715,3±77,1	<0,05

иска дополнительных подходов к дифференциальной диагностике, направленных на максимальную объективизацию выраженности тревожных и депрессивных нарушений. Для этого у пациентов исследуемых групп проведена оценка биохимических и иммунологических показателей (табл. 3).

Было установлено, что у больных 1-й группы с ДЭ был значимо выше уровень кортизола (466,2±76,4 нмоль/л), ИЛ6 (20 690,1±1255,3 пг/мл), ФНОα (1007,7±201,6 пг/мл; p<0,001), а также витамина B₁₂ (450,3±140,3 пмоль/л; p<0,05). В свою очередь, у пациентов 2-й группы с невротическими (связанными со стрессом) депрессивными психопатологическими нарушениями отмечалось значимое увеличение уровней ИЛ1β (2927,7±1279,6 пг/мл; p<0,001) и гомоцистеина (16,5±11,4 мкмоль/л; p<0,05).

Особенно интересно, что между исследуемыми группами не выявлено значимых различий в уровне тромбоцитарного серотонина (390,3±153,2 и 311,2±105,9 нг/млрд кл.; p≥0,05). В целом же полученные результаты позволяют в перспективе разрабатывать математические дифференциально-диагностические модели, которые будут не только способствовать выявлению патогенетических механизмов расстройств депрессивного спектра, но и формировать клинко-лабораторные «кластеры» определенных психопатологических фенотипов в зависимости от преобладающей симптоматики (депрессивная, тревожно-депрессивная и т. д.).

Далее была оценена динамика отдельных лабораторных показателей у 31 больного с депрессивными расстройствами различной этиологии на фоне 4-недельной монотерапии агомелатином (Вальдоксан) в дозе 25 мг/сут. На данном этапе в исследование было включено 15 пациентов с ДЭ и 16 – с невротической депрессией. Полученные результаты представлены в табл. 4 и 5.

Исследование показало, что у пациентов с ДЭ (расстройствами эндогенного типа) на фоне 4-недельной терапии агомелатином отмечалось значимое уменьшение уровня ИЛ6 (с 20 690,1±1255,3 до 12 378,9±2151,9 пг/л) и ФНОα (с 1007,7±201,6 до 715,3±77,1 пг/л). При этом выявлена умеренная корреляция динамики показателя ИЛ6 с выраженностью депрессии (R=0,61; p<0,05) и тревоги (R=0,47; p<0,05) по шкалам HDRS и HARS и уровня ФНОα с выраженностью депрессии (R=0,52; p<0,05).

В группе невротических депрессивных расстройств наблюдалось только снижение уровня ИЛ6 (с 10 707,1±3877,3 до 5407,1±2877,3 пг/л). Оценка корреляции лабораторных и психометрических показателей выявила наличие умеренной связи

Таблица 5. Результаты лабораторных исследований у пациентов 2-й группы, $M \pm \sigma$ Table 5. Laboratory test results in patients of the 2nd group, $M \pm \sigma$

Показатель	2-я группа (невротические депрессивные расстройства, n=16)		p
	до лечения	после лечения	
Кортизол, нмоль/л	376,8±45,0	334,7±56,1	≥0,05
ИЛ1β, пг/мл	2927,7±1279,6	2531,3±983,2	≥0,05
ИЛ6, пг/мл	10 707,1±3877,3	5407,1±2877,3	<0,05
ФНОα, пг/мл	336,7±59,8	319,8±42,1	≥0,05

с выраженностью депрессивной симптоматики ($R=0,41$; $p<0,05$).

На фоне терапии в обеих группах также отмечалось некоторое снижение остальных лабораторных показателей, которое носило характер тенденции без значимых различий.

Обсуждение. Проведенное исследование показало, что в настоящее время клиническая дифференциальная диагностика впервые выявленных РДС различной этиологии зачастую остается затруднительной, что отмечается в работах В.Н. Краснова [2], F. Kobeissy и соавт. [25], М. Маес и соавт. [7]. При этом объективизация психопатологических нарушений с использованием психометрических шкал и известных лабораторных биомаркеров (кортизола и тромбоцитарного серотонина) не дает однозначного ответа [23].

Установлено, что оценка иммунологических показателей (уровня провоспалительных цитокинов — ИЛ6,

ФНОα) может способствовать решению данной проблемы при создании в будущем математических дифференциально-диагностических моделей депрессивных расстройств для отдельных феноменологических подтипов РДС. Полученные результаты подтверждают данные, представленные А.С. Крижановским и соавт. [17] и N. Muller [8].

Наше исследование также продемонстрировало, что применение антидепрессивных препаратов с «нemoноаминовым» механизмом действия (агонистов мелатониновых рецепторов MT₁/MT₂-типов) способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов, что подтверждает известную гипотезу М. Маес и соавт. [7] о сложных патогенетических механизмах формирования РДС и возможности использования новых терапевтических подходов (в частности, современных средств противовоспалительной терапии).

Заключение. Таким образом, разработка новых подходов для объективной диагностики депрессивных расстройств (особенно впервые выявленных) остается актуальной проблемой современной клинической психиатрии. При этом выборочное использование отдельных биологических маркеров (биохимических, метаболических, иммунологических и т. д.) малоинформативно, поэтому требуется их комплексная оценка. Применение биологических маркеров может способствовать не только повышению точности диагностики психических расстройств, но и разработке новых подходов к их лечению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Антропов ЮА, Антропов АЮ, Незнанов НГ. Основы диагностики психических расстройств. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 384 с. [Antropov YuA, Antropov AYU, Neznakov NG. *Osnovy diagnostiki psikhicheskikh rasstroistv* [Basics of mental disorders diagnostic]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 384 p. (In Russ.).]
2. Краснов ВН. Расстройства аффективного спектра. Москва: Практическая медицина; 2011. 432 с. [Krasnov VN. *Rasstroistva affektivnogo spectra* [Disorders of the affective spectrum]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2011. 432 p. (In Russ.).]
3. Torres JJ, DeFreitas VG, DeFreitas CM, et al. Neurocognitive functioning in patients with bipolar I disorder recently recovered from a first manic episode. *J Clin Psychiatry*. 2010 Sep;71(9):1234-42. doi: 10.4088/JCP.08m04997yel. Epub 2010 Mar 23.
4. Гуляева НВ. Пластичность мозга и коннектопатии: механизмы коморбидности неврологических заболеваний и депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11):157-62. [Gulyaeva NV. Brain plasticity and connectivity: mechanisms of comorbidity of neurological diseases and depression. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(11):157-62 (In Russ.).]
5. Тиганов АС. Новое в исследовании патогенеза и терапии эндогенной депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):65-72. [Tiganov AS. New in the study of pathogenesis and therapy of endogenous depression. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(11):65-72 (In Russ.).]
6. Hicks MH. Mental Health Screening and Coordination Of Care For Soldiers Deployed To Iraq And Afghanistan. *Am J Psychiatry*. 2011 Apr;168(4):341-3. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11010074
7. Maes M, Kubera M, Mihailova I, et al. Increased autoimmune responses against autoepitopes modified by oxidative and nitrosative damage in depression: implications for the pathways to chronic depression and neuroprogression. *J Affect Disord*. 2013 Jul;149(1-3):23-9. doi: 10.1016/j.jad.2012.06.039. Epub 2012 Aug 13.
8. Muller N. Immunology of major depression. *Neuroimmunomodulation*. 2014;21(2-3):123-30. doi: 10.1159/000356540. Epub 2014 Feb 14.
9. Гурович ИЯ, Узбеков МГ. К пониманию биомаркеров психических расстройств. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2015;25(3):80-3. [Gurovich IYa, Uzbekov MG. Towards understanding of mental disorders biomarkers. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2015;25(3):80-3 (In Russ.).]
10. Дубинина ЕЕ, Мазо ГЭ, Щедрина ЛВ. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. *Психическое здоровье*. 2017;15(7):26-7. [Dubinina EE, Mazo GE, Shchedrina LV. The main biochemical aspects of the pathogenesis of depression. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2017;15(7):26-7 (In Russ.).]
11. Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry*. 2014 Feb;13(1):28-35. doi: 10.1002/wps.20087

12. Подопрігора МГ, Тытар' АД. Метод піктополіграфії як спосіб об'єктивізації результатів психодіагностических досліджень. *Фундаментальні дослідження*. 2015;(5):212-6. [Podoprigora MG, Tytar' AD. The method of pictopolygraph as a way of objectification of results of psychodiagnostic research. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015;(5):212-6 (In Russ.)].
13. Шамрей ВК, Марченко АА, Курасов ЕС, Лобачев АВ. Перспективи об'єктивного моніторингу та прогнозу психічного здоров'я військовослужащих. *Доктор.Ру*. 2018;(1):27-33. [Shamrei VK, Marchenko AA, Kurasov ES, Lobachev AV. Prospects for objective monitoring and prognosis of mental health of military personnel. *Doktor.Ru*. 2018;(1):27-33 (In Russ.)].
14. Шамрей ВК, Марченко АА, Курасов ЕС. Сучасні підходи до об'єктивізації діагностики психічних розладів. *Вісник Російської військово-медичної академії*. 2018;(4):38-44. [Shamrei VK, Marchenko AA, Kurasov ES. Modern approaches to objectifying the diagnosis of mental disorders. *Vestnik Rossijskoi voenno-meditsinskoj akademii*. 2018;(4):38-44 (In Russ.)].
15. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2010 Jul;167(7):748-51. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09091379
16. Ключник ТП, Сиряченко ТМ, Сарманова ЗВ и др. Иммунологические реакции при различных формах психической патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109(4):55-8. [Klyushnik TP, Siryachenko TM, Sarmanova ZV, et al. Immunological reactions in various forms of mental pathology. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;109(4):55-8 (In Russ.)].
17. Крижановский АС, Щедрина ЛВ, Дубинина ЕЕ, Мазо ГЭ. Роль нейроэндокринных показателей в формировании терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве. *Психическое здоровье*. 2017;15(4):10-6. [Krizhanovskii AS, Shchedrina LV, Dubinina EE, Mazo GE. The role of neuroendocrine indicators in the formation of therapeutic resistance in depressive disorder. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2017;15(4):10-6 (In Russ.)].
18. Горобец ЛН, Матросова МИ. Секретция пролактина и периферических половых гормонов у больных с первым эпизодом шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(5):17-22. [Gorobets LN, Matrosova MI. Secretion of prolactin and peripheral sex hormones in patients with the first episode of schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(5):17-22 (In Russ.)].
19. Зозуля СА, Сиряченко ТМ, Каледа ВГ и др. Особенности состояния иммунной системы при эндогенных психических заболеваниях с выраженными аффективными расстройствами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(12):63-7. [Zozulya SA, Siryachenko TM, Kaleda VG, et al. Features of the state of the immune system in endogenous mental diseases with severe affective disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(12):63-7 (In Russ.)].
20. Узбеков МГ, Гурович ИЯ, Иванова СА. Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2016;26(1):77-95. [Uzbekov MG, Gurovich IYA, Ivanova SA. Potential biomarkers of mental illness in the aspect of a systematic approach. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2016;26(1):77-95 (In Russ.)].
21. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics – a review. *Hum Psychopharmacol*. 2010 Jun-Jul;25(4):281-97. doi: 10.1002/hup.1116
22. Aston J, Rechsteiner E, Bull N, et al. Hyperprolactinemia in early psychosis – not only due to antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Oct 1;34(7):1342-4. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.02.019. Epub 2010 Feb 24.
23. Audhya T, Adams JB, Johansen L. Correlation of serotonin levels in CSF, platelets, plasma, and urine. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Oct;1820(10):1496-501. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.05.012. Epub 2012 Jun 1.
24. Thome J, Ehli AC, Fallgatter AJ, et al. Biomarkers for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD. *World J Biol Psychiatry*. 2012 Jul;13(5):379-400. doi: 10.3109/15622975.2012.690535
25. Kobeissy F, Alawieh A, Mondello S, Boustany RM. Biomarkers in psychiatry: how close are we? *Front Psychiatry*. 2013 Jan 7;3:114. doi: 10.3389/fpsy.2012.00114. eCollection 2012.
26. Monroe SM, Harkness KL. Life stress, the «kindling» hypothesis, and the recurrence of depression: consideration from a life stress perspective. *Psychol Rev*. 2005 Apr;112(2):417-45. doi: 10.1037/0033-295X.112.2.417

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.12.2019/1.02.2020/10.07.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется ООО «Сервье». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Servier. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шамрей В.К. <https://orcid.org/0000-0002-1165-6465>

Курасов Е.С. <https://orcid.org/0000-0003-3616-6574>

Цыган Н.В. <http://orcid.org/0000-0002-5881-2242>