

Интерлейкин-6 связан с ангедонией, но не с тяжестью биполярной и униполярной депрессии

Касьянова А.А.¹, Сарыкова А.С.¹, Лиманкин О.В.^{1,2}, Петрова Н.Н.¹

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

²Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кашенко, Санкт-Петербург, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Цель: сравнить уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6) у пациентов с текущим депрессивным эпизодом (ДЭ) при биполярном аффективном расстройстве (БАР) и рекуррентном депрессивном расстройстве (РДР), а также оценить связи ИЛ-6 с клиническими характеристиками, включая ангедонию и тревогу. Материал и методы: участники исследования были обследованы с помощью структурированного диагностического интервью и психометрических инструментов, таких как шкала Монтомгери — Асберг для оценки депрессии (MADRS), шкала оценки ангедонии Снайта — Гамильтона (SHAPS), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), Колумбийская шкала оценки тяжести суицида (C-SSRS). Уровни ИЛ-6 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Для статистической обработки применялись непараметрические методы, корреляционный и регрессионный анализ.

Результаты: В исследование включены 50 пациентов с текущим ДЭ (БАР: n=20, РДР: n=30). Между группами БАР и РДР не выявлено различий по уровню ИЛ-6, а также по выраженности ангедонии (SHAPS) и тревоги (HADS-A). Пациенты с БАР имели более ранний дебют расстройства и большее число ДЭ по сравнению с РДР. При стратификации по диагнозу у БАР ИЛ-6 коррелировал с тревогой (HADS-A) и возрастом дебюта, тогда как у РДР — с ангедонией (SHAPS). Тем не менее в регрессионном анализе, проведенном после корреляционного этапа, более высокие уровни ИЛ-6 демонстрировали устойчивую, независимую положительную связь только с выраженностью ангедонии; эффект сохранялся при учёте диагноза (БАР/РДР) и клинических ковариат. Заключение: у пациентов с текущим ДЭ ИЛ-6 может быть в большей степени связан с отдельными доменами симптомов, а именно с выраженностью ангедонии, нежели с общей тяжестью депрессии. Причём данная связь проявляется независимо от диагноза БАР и РДР, что указывает на её ключевую роль в иммуновоспалительных механизмах развития расстройств настроения.

Ключевые слова: интерлейкин-6, депрессивный эпизод, биполярное аффективное расстройство, рекуррентное депрессивное расстройство, воспаление

Информация об авторах:

Касьянова Анастасия Александровна* — e-mail: aa.kasyanova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8467-5368>

Сарыкова Анастасия Сергеевна — e-mail: anastasia.sarykova@yandex.com; <https://orcid.org/0009-0003-8314-1326>

Лиманкин Олег Васильевич — e-mail: limankin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6318-7536>

Петрова Наталия Николаевна — e-mail: petrova_nn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

Как цитировать: Касьянова А.А., Сарыкова А.С., Лиманкин О.В., Петрова Н.Н. Интерлейкин-6 связан с ангедонией, но не с тяжестью биполярной и униполярной депрессии. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2026; 60:3:41-49. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2026-3-1213>.

Конфликт интересов: Петрова Н.Н. и Лиманкин О.В. являются членами редакционного совета.

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



Interleukin-6 is associated with anxiety and anhedonia, but not with the severity of bipolar and unipolar depression

Anastasia A. Kasyanova¹, Anastasia S. Sarykova¹, Oleg V. Limankin^{1,2}, Natalia N. Petrova¹

¹Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

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

Research article

Summary. Objective: to compare the levels of interleukin-6 (IL-6) in patients with a current depressive episode (DE) in bipolar disorder (BD) and major depressive disorder (MDD), as well as to evaluate the associations of IL-6 with clinical characteristics, including anhedonia and anxiety. **Material and methods:** the study participants were examined using a semi-structured diagnostic interview and psychometric tools such as the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and the Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Serum levels of IL-6 were determined by enzyme immunoassay. Nonparametric methods, correlation and regression analysis were used for statistical processing.

Results: The study included 50 patients with current DE (BD: n=20, MDD: n=30). There were no differences between the BD and MDD groups in IL-6 levels, as well as in the severity of anhedonia (SHAPS) and anxiety (HADS-A). Patients with BD had an earlier onset of the disorder and a higher number of DE compared with MDD. In BD diagnosis stratification, IL-6 correlated with anxiety (HADS-A) and age of onset, while in MDD it correlated with anhedonia (SHAPS). Nevertheless, in the regression analysis conducted after the correlation stage, higher levels of IL-6 showed a stable, independent positive association only with the severity of anhedonia; the effect persisted when the diagnosis was taken into account (BD/ MDD) and clinical covariates. **Conclusion:** in patients with current DE, IL-6 may be more associated with individual domains of symptoms, namely, the severity of anhedonia, rather than the overall severity of depression. Moreover, this relationship manifests itself regardless of the diagnosis of BD and MDD, which indicates its key role in the immune-inflammatory mechanisms of mood disorders.

Keywords: interleukin-6, depressive episode, bipolar disorder, major depressive disorder, inflammation

Information about the authors:

Anastasia A. Kasyanova* — e-mail: aa.kasyanova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8467-5368>

Anastasia S. Sarykova — e-mail: anastasia.sarykova@yandex.com; <https://orcid.org/0009-0003-8314-1326>

Oleg V. Limankin — e-mail: limankin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6318-7536>

Natalia N. Petrova — e-mail: petrova_nn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

To cite this article: Kasyanova AA, Sarykova AS, Limankin OV, Petrova NN. Interleukin-6 is associated with anxiety and anhedonia, but not with the severity of bipolar and unipolar depression. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2026; 60:3:41-49. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2026-3-1213>. (In Russ.)

Conflict of interest: Natalia N. Petrova and Oleg V. Limankin are members of the editorial council.

Funding: The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 24-25-00166.

Вопрос о роли воспаления в патогенезе депрессии активно изучается в течение нескольких десятилетий. Одной из первых концепций, предложенных в 1991 году, стала макрофагальная теория депрессии Smith R., согласно которой активация макрофагов и высвобождение цитокинов играют ключевую роль в формировании депрессии [27]. Позднее были сформулированы и другие концепции: цитокиновая гипотеза депрессии, согласно которой провоспалительные цитокины напрямую влияют на обмен нейромедиаторов и работу головного мозга, а также гипотеза их взаимодействия с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, что ведёт к её гиперактивации [4]. Современные исследования также подтверждают, что нарушения иммунно-воспалительных путей и активация клеточного иммунитета играют важную роль в патофизиологии депрессии [24].

Среди маркеров воспаления особенно интересен интерлейкин-6 (ИЛ-6). Этот провоспалительный цитокин может активировать микроглию и астроциты, нарушать структуру гематоэнцефалического барьера, усиливая нейровоспаление, а также влиять на функции нейронов, включая выживаемость и нейрогенез [16]. У пациентов с депрессией уровни ИЛ-6 часто оказываются повышены по сравнению с контрольной группой, что подтверждается метаанализом 82 исследований [17].

В ряде исследований, в которых изучалась связь уровня ИЛ-6 с конкретными клиническими характеристиками депрессии, были обнаружены неоднозначные и противоречивые результаты. Так, большинство исследований демонстрируют положительные корреляции уровня ИЛ-6 с выраженностью ангедонии у пациентов с депрессией [18, 20, 29], хотя существуют исследования, не

подтверждающие данную связь [7]. Исследования, изучающие связь ИЛ-6 с тяжестью депрессии, также противоречивы: есть как подтверждающие [23], так и опровергающие ее данные [2]. Остается предметом дискуссии вопрос о взаимосвязи ИЛ-6 и суицидальности, где имеются как положительные [28], так и отрицательные результаты [3].

Несмотря на неоднозначность результатов, ИЛ-6 рассматривается в качестве перспективной терапевтической мишени. Антицитокиновые подходы и иммуномодулирующие стратегии рассматриваются в качестве дополнительного терапевтического инструмента, особенно при резистентной депрессии с выраженным воспалительным компонентом [13].

Целью настоящего исследования является проведение сравнительного анализа уровней ИЛ-6 у пациентов с текущим депрессивным эпизодом при рекуррентном депрессивном (РДР) и биполярном аффективном (БАР) расстройствах, а также изучение связи цитокина с клиническими характеристиками данных расстройств.

Материалы и методы

Участники и сбор данных. Настоящее исследование имело кросс-секционный дизайн. Данное исследование соответствует Хельсинкской декларации (1975 г.) и ее пересмотренному варианту (2000 г.). Исследование одобрено Этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного университета от 13.03.2024 Протокол № 115-02-3, продление от 14.04.2025 Протокол № 115-02-4. Набор участников в исследование проходил в 2024–2025 годах. К участию в исследовании приглашались пациенты дневных и круглосуточных стационаров СПб ГБУЗ «Больница им. П.П. Кашенко», город Санкт-Петербург, Россия.

В исследовании участвовали только лица, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и информированное добровольное согласие на забор, исследование и хранение образцов биологического материала. Критериями включения в исследование были наличие текущего депрессивного эпизода при БАР и РДР в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10); европейское происхождение; возраст от 18 до 45 лет; индекс массы тела от 18 до 30 кг/м²; наличие как минимум одного депрессивного эпизода в анамнезе. Критериями невключения были наличие сопутствующего психического расстройства, соответствующего критериям МКБ-10 в рубриках F00-09 и F20-29; наличие вирусных гепатитов В и С, сифилиса, ВИЧ-инфекции; перенесение острых респираторных вирусных инфекций в течение недели до включения в исследование; беременность и лактация; наличие аллергических, аутоиммунных и онкологических заболеваний; прием иммуномодулирующих препаратов, системный прием анальгетических, противовоспалительных средств; эпизоды судорог в анамнезе; тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Были проведены верификация диагноза по Международному полуструктурированному интервью MINI (M.I.N.I. Russian Version Translation 7.0.0. для DSM-5) и интервью на основе разработанной клинической карты. Участники исследования были обследованы с помощью психометрических инструментов, таких как шкала Монтомгери—Асберг для оценки депрессии (Montgomery—Asberg Depression Rating Scale, MADRS), шкала оценки ангедонии Снайта—Гамильтона (Snaith—Hamilton Pleasure Scale, SHAPS), госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), Колумбийская шкала оценки тяжести суицида (Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS). Пороговое значение для клинически значимой ангедонии ≥ 8 баллов по шкале SHAPS [1], пороговые значения для клинически значимой депрессии по шкале MADRS: лёгкая степень депрессии (7–19 баллов), умеренная степень депрессии (20–34 балла), тяжёлая степень депрессии (≥ 35 баллов) [22], пороговые значения для уровня тревоги по шкале HADS-A: HADS-A норма (0–7 баллов), HADS-A пограничная тревога (8–10 баллов), HADS-A клиническая тревога (≥ 11 баллов) [32].

Всего в исследование было включено 50 пациентов с текущим ДЭ в рамках расстройств настроения, 40% (n=20) имели диагноз БАР, а 60% (n=30)—РДР. Средний возраст составил 29,8 (9,7) лет, медианный—27 (23–35) лет, 56% (n=28) были женщинами.

Лабораторные анализы. У всех участников производился забор венозной крови из периферической вены локтевого сгиба в утреннее время в процедурном кабинете медицинской сестрой стандартизованным методом с использованием иглы, одноразовых игл и вакуумных систем для получения сыворотки крови. Забор крови производился в биохимические пробирки с активатором свертывания сыворотки. Пробирки были центрифугированы в течение 10 минут (3000g).

Хранение биообразцов осуществлялось в морозильных камерах при температуре -90°C . Количественную оценку сывороточных концентраций ИЛ-6 проводили с использованием коммерческих наборов реагентов компании ООО «Вектор-БЕСТ» (Россия, г. Новосибирск) с помощью иммуноферментного анализа. Каждое исследование проводилось согласно инструкции производителя соответствующего коммерческого набора. Концентрации цитокина выражаются в пг/мл.

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводился на языке программирования R (версия 4.0.2) в RStudio v1.4.1717. В качестве мер центральной тенденции использовались арифметическая средняя и стандартное отклонение— $M(\sigma)$, а также медиана и межквартильный размах— Md (IQR). Категориальные переменные описывались процентными долями с приведением абсолютных чисел— $\%(n)$. Согласно тесту Колмогорова–Смирнова, уровни ИЛ-6 имели ненормальное распределение ($p\text{-value}<0.05$), в связи с чем использовались непараметрические методы

анализа. Для анализа количественных переменных использовался критерий Манна-Уитни для парных сравнений.

Для анализа категориальных переменных использовался двусторонний точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводился с помощью критерия Спирмена, сила связи оценивалась по классификации Чеддока. В качестве критического уровня значимости (p -value), при котором отвергалась нулевая гипотеза, было выбрано значение — 0,05.

Для анализа факторов, ассоциированных с уровнем интерлейкина-6 (ИЛ-6), использовались линейные регрессионные модели. Поскольку распределение ИЛ-6 имело правостороннюю асимметрию, переменная была логарифмирована для приближения нормальности. В качестве независимых переменных рассматривались выраженность тревоги по шкале HADS-A и выраженность ангедонии по шкале SHAPS. В каждую модель дополнительно включались возраст и пол в качестве ковариат. Для оценки различий между диагнозами были добавлены термины взаимодействия «диагноз × симптом», где диагноз задавался как фактор с двумя уровнями (БАР и РДР), а симптомом выступала тревога (HADS-A) или ангедония (SHAPS).

Дополнительно для уточнения независимости выявленных связей проводились частичные кор-

реляции Спирмена между уровнями ИЛ-6 и клиническими показателями. Для каждой подгруппы пациентов (БАР и РДР) отдельно рассчитывались частичные коэффициенты корреляции. В анализах ассоциации ИЛ-6 с тревогой (HADS-A) контролировались возраст и пол. В анализах ассоциации ИЛ-6 с ангедонией (SHAPS) дополнительно контролировалась выраженность тревоги (HADS-A), чтобы исключить перекрывающий вклад тревожных симптомов.

Результаты. В выборке большинство пациентов имели умеренную депрессию — 80% ($n=40$), реже встречалась лёгкая депрессия — 12% ($n=6$), и ещё 8% ($n=4$) имели тяжёлую депрессию по шкале MADRS. Как показано в табл. 1, группы сравнения не различались по полу, возрасту, а также по выраженности депрессии, оцененной по общему баллу MADRS. Однако, распределение степеней тяжести депрессии по шкале MADRS (лёгкая, умеренная, тяжёлая) статистически значимо различалось между пациентами с БАР и РДР. В пост-хок анализе различия между пациентами с БАР и РДР по категориям тяжести депрессии по MADRS были обусловлены преимущественно долей пациентов с тяжёлой депрессией: она наблюдалась у 20% больных БАР и не встречалась при РДР (p -value = 0.021, после поправки Холма p -value = 0.063).

Таблица 1. Сравнение пациентов с БАР и РДР по демографическим и клиническим характеристикам
Table 1. Comparison of patients with BD and MDD by demographic and clinical characteristics

Переменная	БАР ($n=20$)	РДР ($n=30$)	P-value
Пол (женский)	60% ($n=12$)	53.3% ($n=16$)	0.7734
Возраст (лет)	26,5 [20-32,5]	26 [23-37,8]	0.1648
Дебют расстройства (лет)	14,5 [13-18,5]	18 [15-22]	0.02229
Длительность заболевания (лет)	7 [5,5-15,75]	8,5 [4-12,5]	0.5989
Количество ДЭ (шт.)	5,5 [4,25-9,5]	3 [2-5]	0.004834
Длительность текущего ДЭ (месяцев)	2 [0,9-5]	6,5 [4-8]	0.009951
MADRS (общий балл)	28,5 [22,8-31,5]	25 [22,3-27,8]	0.08618
MADRS Лёгкая степень депрессии (7–19 баллов)	10.0% ($n=2$)	13.3% ($n=4$)	0.041
MADRS Умеренная степень депрессии (20–34 балла)	70.0% ($n=14$)	86.7% ($n=26$)	
MADRS Тяжёлая степень депрессии (≥ 35 баллов)	20.0% ($n=4$)	0	
SHAPS (общий балл)	7 [5-9,5]	6 [5-9]	0.7415
SHAPS (категория ≥ 8 баллов)	47.4% ($n=9$)	43.3% ($n=13$)	1.000
HADS-A (общий балл)	10 [7,8-12,5]	10 [7-13,8]	0.9921
HADS-A норма (0–7 баллов)	25.0% ($n=5$)	30.0% ($n=9$)	0.757
HADS-A пограничная (8-10 баллов)	35.0% ($n=7$)	23.3% ($n=7$)	
HADS-A клиническая (≥ 11 баллов)	40.0% ($n=8$)	46.7% ($n=14$)	
ИЛ-6 (пг/мл)	1,2 [0,5–2,5]	0,8 [0,5–1,2]	0.4483

Таблица 2. Корреляции уровней ИЛ-6 с клиническими характеристиками расстройств настроения
Table 2. Correlations of IL-6 levels with clinical characteristics of mood disorders

Переменная	Все пациенты	РДР	БАР
Возраст (лет)	$\rho = 0.270, p = 0.079$	$\rho = -0.089, p = 0.679$	$\rho = 0.571, p = 0.0106$
Дебют расстройства (лет)	$\rho = 0.174, p = 0.265$	$\rho = 0.027, p = 0.900$	$\rho = 0.465, p = 0.0447$
Длительность болезни (лет)	$\rho = 0.186, p = 0.232$	$\rho = 0.092, p = 0.671$	$\rho = 0.350, p = 0.142$
Число депрессивных эпизодов (шт.)	$\rho = 0.054, p = 0.738$	$\rho = 0.136, p = 0.526$	$\rho = -0.214, p = 0.408$
Длительность текущего ДЭ (месяцев)	$\rho = -0.086, p = 0.656$	$\rho = 0.118, p = 0.731$	$\rho = 0.095, p = 0.708$
SHAPS (общий балл)	$\rho = 0.464, p = 0.0017$	$\rho = 0.602, p = 0.00185$	$\rho = 0.435, p = 0.0629$
MADRS (общий балл)	$\rho = 0.031, p = 0.845$	$\rho = -0.183, p = 0.393$	$\rho = 0.094, p = 0.701$
HADS-A (общий балл)	$\rho = 0.283, p = 0.0655$	$\rho = 0.069, p = 0.747$	$\rho = 0.613, p = 0.00524$
Текущие суицидальные мысли по CSSRS (общий балл)	$\rho = 0.022, p = 0.888$	$\rho = -0.194, p = 0.364$	$\rho = 0.229, p = 0.345$
Текущее суицидальное поведение по CSSRS (1 месяц)	$\rho = 0.016, p = 0.917$	$\rho = -0.272, p = 0.198$	$\rho = 0.105, p = 0.670$

Таблица 3. Линейные регрессионные модели (зависимая переменная: log(ИЛ-6))
Table 3. Linear regression models with log(IL-6) as the dependent variable

Переменная	БАР β (SE), p	РДР β (SE), p
SHAPS (общий балл)	0.13 (0.06), p=0.062	0.11 (0.06), p=0.094
HADS-A (общий балл)	0.08 (0.06), p=0.210	0.01 (0.05), p=0.887
Возраст (лет)	0.07 (0.03), p=0.021	0.02 (0.02), p=0.241
Пол (мужской)	-0.47 (0.42), p=0.275	0.50 (0.46), p=0.293
Adj. R ²	0.50	0.15
F, p	F(4,14)=5.49, p=0.007	F(4,19)=2.01, p=0.134

Различия по лёгкой (10% vs 13%) и умеренной (70% vs 87%) депрессии не являлись статистически значимыми (p -value = 1.000 и p -value = 0.171 соответственно). Кроме того, распределение уровней ангедонии по SHAPS (есть/нет), а также тревоги по HADS-A (норма, пограничная, клиническая) у пациентов с БАР и РДР значимо не различалось.

Пациенты с РДР и БАР не различались по выраженности ангедонии, оцененной по SHAPS, и выраженности тревоги, оцененной по HADS-A. Тем не менее у пациентов с БАР значимо раньше дебютировало расстройство настроения и имелось значимо большее количество ДЭ по сравнению с пациентами с РДР. При этом длительность заболевания не различалась между группами. Кроме того, пациенты с БАР и РДР с текущим ДЭ не различались по уровню ИЛ-6 (Табл.1). Как показано в Табл.2, в полной выборке пациентов с расстройствами настроения ИЛ-6 имел значимые умеренные положительные корреляции только с уровнем ангедонии, оцененной по SHAPS. При разделении выборки в зависимости от диагноза было выявлено, что у пациентов с БАР наблюдались значимые умеренные положительные

корреляции уровня ИЛ-6 с выраженностью тревоги, оцененной по HADS, чего не отмечалось у пациентов с РДР. С другой стороны, у пациентов с РДР, в отличие от пациентов с БАР, наблюдались значимые умеренные положительные корреляции уровня ИЛ-6 с выраженностью ангедонии по шкале SHAPS. Кроме того, у пациентов с БАР отмечались значимые умеренные положительные корреляции уровня ИЛ-6 с возрастом дебюта расстройства настроения. В подгрупповых регрессионных моделях уровень ИЛ-6 анализировался в зависимости от ангедонии по SHAPS и тревоги по HADS-A с дополнительной поправкой на возраст и пол (Табл.3). У пациентов с БАР более высокий уровень ИЛ-6 ассоциировался с большим возрастом ($\beta=0.067$; $p=0.021$) и имел тенденцию к положительной связи с выраженностью ангедонии ($\beta=0.13$; $p=0.062$). Влияние тревоги по HADS-A оказалось статистически незначимым ($p=0.210$). Модель объясняла 61% вариации уровня ИЛ-6 (Adj. R²=0.50). У пациентов с РДР наблюдалась тенденция к положительной связи ИЛ-6 с ангедонией ($\beta=0.11$; $p=0.094$), тогда как возраст, пол и тревога по HADS-A не оказались значимыми

предикторами. Модель объясняла около 30% вариации ИЛ-6 ($\text{Adj. } R^2=0.15$). Таким образом, в обеих нозологических группах отмечалась умеренная положительная ассоциация между ИЛ-6 и выраженностью ангедонии, достигающая уровня тенденции к статистической значимости. Учитывая полученные результаты, мы предположили, что с возрастом связь ИЛ-6 с ангедонией будет усиливаться при БАР, но не при РДР. В регрессионной модели с включением взаимодействия ангедонии по SHAPS и возраста у пациентов с БАР уровень ИЛ-6 положительно ассоциировался с возрастом ($\beta=0.55$; $p=0.027$) и демонстрировал тенденцию к связи с ангедонией ($\beta=0.40$; $p=0.072$). При этом эффект взаимодействия ангедонии и возраста оказался статистически незначимым ($p=0.835$), что указывает на независимый характер влияния данных переменных. У пациентов с РДР аналогичная модель показала лишь тенденцию к положительной ассоциации между ИЛ-6 и ангедонией ($\beta=0.44$; $p=0.099$), тогда как возраст, тревога по HADS-A и взаимодействие ангедонии по SHAPS и возраста не были значимыми предикторами.

Обсуждение. Полученные результаты об уровнях ИЛ-6 у пациентов с РДР и БАР согласуются с данными исследования, где уровни ИЛ-6 не отличались между униполярной и биполярной депрессией и не ассоциировались с общей тяжестью депрессии [2]. В то же время результаты продольного исследования, в котором сравниваются уровни ИЛ-6 у пациентов в маниакальной и депрессивной фазах БАР и с контрольной группой, а также в динамике при достижении эутимии, показывают, что ИЛ-6 может повышаться в маниакальной фазе по сравнению с депрессивной и контролем [30]. Этот факт косвенно объясняет отсутствие различий в нашей выборке пациентов с текущим ДЭ: уровень ИЛ-6, вероятно, может быть более чувствительным к типу аффективной фазы, чем к нозологической принадлежности.

Связь ИЛ-6 с ангедонией, особенно выраженная у пациентов с РДР, хорошо согласуется с рядом работ, где у пациентов с ДЭ/РДР выявлялись повышенные уровни ИЛ-6 при ангедонии и положительные корреляции ИЛ-6 с баллами шкалы SHAPS [18, 20, 29]. В рандомизированном контролируемом испытании демонстрируется, что прием липополисахарида индуцирует параллельное повышение уровней ИЛ-6 и баллов по шкале оценки ангедонии SHAPS у взрослых с ДЭ/РДР, особенно в группе пациентов с исходно более высоким уровнем С-реактивного белка [26]. Это свидетельствует о наличии биологической предрасположенности к более сильной реакции на воспалительные стимулы у пациентов с депрессией и системным воспалением и воздействии сенситизации на симптомы ангедонии [26]. В совокупности с данными о связи уровня растворимого рецептора ИЛ-6 (sIL-6R) в ликворе с ангедонией при депрессии [7], настоящий результат поддерживает предположение, что сигнальный путь ИЛ-6 функционально связан с нарушением стриарных механизмов вознаграждения и моти-

вации. Отсутствие связи уровней ИЛ-6 и ангедонии в неклинической студенческой выборке [8] подчеркивает значимость характеристики биологических основ отдельных кластеров симптомов депрессии для выявления эффекта.

Обнаруженная у пациентов с биполярной депрессией связь уровней ИЛ-6 с тревогой, оцененной по шкале HADS-A, дополняет противоречивые данные литературы. В когортах пациентов с депрессией при БАР описывались как отсутствие ассоциаций ИЛ-6 с тревогой, оцененной по Шкале Гамильтона для оценки тревоги [30], так и значимые отрицательные связи с подшкалой психической тревоги Шкалы Гамильтона для оценки депрессии у пациентов с депрессией при БАР [2]. Неоднородность результатов может объясняться различиями в используемых психометрических инструментах. Наши результаты позволяют предположить, что при БАР уровень ИЛ-6 специфически отражает выраженность тревожного компонента депрессии, что требует подтверждения на более обширных выборках, стратифицированных по фазе расстройства.

Несмотря на то, что в некоторых исследованиях была показана положительная корреляция ИЛ-6 с оценками по Шкале Гамильтона для оценки депрессии и Шкале депрессии, тревоги и стресса [6, 10, 23], наши данные об отсутствии его связи с тяжестью депрессии по шкале MADRS согласуются с результатами, полученными в других работах среди пациентов с БАР и ДЭ/РДР [2, 14, 21]. Выявленные противоречия могут объясняться использованием разных шкал оценки: MADRS, в отличие от других инструментов, в меньшей степени фокусируется на соматической или тревожной симптоматике. Дополнительными факторами неоднородности могут выступать различия в получаемой терапии, наличие коморбидной соматической патологии, метаболические нарушения, а также биологическая гетерогенность различных подтипов депрессии.

Полученные данные указывают на то, что уровень ИЛ-6 у пациентов с ДЭ при БАР и РДР связан преимущественно не с общей тяжестью депрессии, а с отдельными феноменологическими доменами. Наибольшая устойчивость выявлена в отношении ангедонии: в обеих нозологических группах наблюдалась умеренная положительная связь между ИЛ-6 и выраженностью ангедонии, которая сохранялась после поправки на возраст, пол и тревогу. Для БАР дополнительным фактором, связанным с уровнем ИЛ-6, оказался возраст, что согласуется с данными о возрастной активации воспалительных процессов. Напротив, связь между ИЛ-6 и тревожной симптоматикой, выявленная в группе пациентов с БАР, не воспроизводилась при поправке на уровень ангедонии, пол и возраст. Это может указывать на то, что тревога отражает более общий стресс-ассоциированный компонент, тогда как ангедония является более специфическим маркером иммунометаболического подтипа депрессии.

В нашем исследовании не было выявлено значимой ассоциации между уровнем ИЛ-6 и суи-

цидальностью, оцененной по шкале CSSR-S. Этот результат согласуется с данными работ, в которых также не обнаружили различий в концентрации ИЛ-6 в зависимости от статуса суицидального риска или его связи с суицидальными показателями у пациентов с депрессией [3, 5, 9]. В то же время ряд авторов сообщают о повышенных уровнях этого цитокина в сыворотке и плазме крови пациентов с суицидальными мыслями и высоким суицидальным риском [12, 31], в ликворе у лиц, совершивших суицидальную попытку [19], а также об ассоциации sIL-6R с суицидальными мыслями при БАР I типа [14]. Таким образом, наши данные вносят вклад в накопление доказательств, не подтверждающих связь ИЛ-6 с суицидальностью, однако не исключают потенциальной роли отдельных компонентов системы сигнальной системы ИЛ-6 при специфических фенотипах суицидального риска.

Также в ходе исследования было выявлено, что пациенты с ДЭ при БАР имели более ранний возраст дебюта расстройства и перенесли большее количество депрессивных эпизодов по сравнению в РДР, что согласуется с имеющимися представлениями о различиях биполярной и униполярной депрессии [25]. Кроме того, обнаружена положительная корреляция уровня ИЛ-6 с возрастом пациентов и возрастом дебюта расстройства у пациентов с БАР. Наши данные могут дополнять имеющиеся свидетельства о наличии тенденции к усилению воспаления по мере прогрессирования БАР. Так, уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и фактора некроза опухоли- α были повышены как на ранней (менее 3 лет), так и на поздней (более 10 лет) стадиях БАР, в то время как повышение уровня противовоспалительного ИЛ-10 наблюдалось исключительно на ранней стадии заболевания [15]. В исследовании биохимических и клинических коррелятов стадирования БАР было обнаружено, что ИЛ-6 был связан с длительным течением БАР [11]. Однако обнаруженная взаимосвязь может быть обусловлена возрастной динамикой иммунного статуса, когортными различиями, влиянием терапии или остаточным смешивающими факторами. Тем не менее интерпретация данных результатов требует осторожности и должна быть подтверждена в ходе независимых репликационных исследований.

Наша промежуточная гипотеза о том, что возраст усиливает связь между ИЛ-6 и ангедонией при БАР, не подтвердилась. Вместо этого результаты указывают на то, что возраст и ангедония вносят независимый вклад в уровень ИЛ-6. При БАР ИЛ-6 демонстрирует выраженную возрастную зависимость, что можно рассматривать в рамках возрастающей активации воспалительных процессов с течением жизни. В то же время ангедония остаётся феноменологическим маркером иммунометаболического подтипа депрессии, ассоциированным с ИЛ-6 независимо от возраста. При РДР возраст не вносил вклада в уровень ИЛ-6, что может отражать различия в патофизиологических механизмах воспаления при раз-

ных расстройствах настроения. Таким образом, данные поддерживают модель аддитивных, а не синергичных эффектов возраста и ангедонии на уровень ИЛ-6.

Настоящее исследование позволяет выделить две основных клинических импликации. Первая заключается в обосновании подхода, при котором стратификация депрессии базируется на отдельных симптоматических доменах (ангедония, тревога), а не на совокупных баллах тяжести, что более релевантно для поиска ассоциаций с воспалительными биомаркерами. Вторая импликация состоит в выявлении потенциально уникальных диагностических и прогностических паттернов ассоциаций ИЛ-6 при БАР и РДР.

К сильным сторонам исследования относятся стандартизированная клиническая оценка с использованием валидированных шкал (MADRS, SHAPS, HADS-A, C-SSRS), а также анализ ассоциаций ИЛ-6 с симптоматическими доменами с учётом ненормального распределения данных. К ограничениям следует отнести небольшой размер выборки и кросс-секционный дизайн. К ограничениям исследования также следует отнести отсутствие контроля за текущей психофармакотерапией и терапией в анамнезе. Все участники набирались в условиях стационара и получали лечение, что не позволяет исключить модулирующего влияния антидепрессантов и других психотропных препаратов на уровень ИЛ-6. Таким образом, полученные нами результаты отражают ассоциации, выявленные на фоне гетерогенной терапии, и требуют подтверждения в дополнительных исследованиях. Кроме того, интерпретация результатов ограничена измерением лишь одного провоспалительного маркера и потенциальным влиянием соматических ковариат (индекс массы тела, курение, фаза менструального цикла, недиагностированные инфекции), а также однократным забором крови без учёта циркадных ритмов. Учёт множественных сравнений минимизировал риск ошибок I рода, однако указанные ограничения не позволяют экстраполировать выводы на более широкие популяции и устанавливать причинно-следственные связи.

Заключение. Настоящее исследование дополняет современные представления о гетерогенности роли воспаления при расстройствах настроения и показывает, что уровень ИЛ-6 связан не с общей тяжестью депрессии, а с отдельными доменами симптомов. При РДР ИЛ-6 ассоциировался преимущественно с ангедонией, тогда как при БАР — с тревогой и параметрами течения болезни. Впоследствии регрессионный анализ уточнил эти результаты, продемонстрировав устойчивую и независимую от диагноза связь ИЛ-6 именно с ангедонией. Такая доменно-специфичная ассоциация подчеркивает ключевую роль ангедонии в иммуновоспалительных механизмах аффективных расстройств и может служить основой для стратификации пациентов по биомаркерам, а также разработки персонализированных терапевтических стратегий.

Литература / References

1. Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Валидация шкалы удовольствия Снейта—Гамильтона для оценки ангедонии у пациентов с монополярной депрессией в российской популяции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2025;125(7):110-121.
Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, Kibitov AO, Mazo GE. Validation of the Snaith—Hamilton Pleasure Scale to assess anhedonia in patients with unipolar depression In Russia. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2025;125(7):110-121. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2025125071110>
2. Bagarić T, Mihaljević-Pešić A, Skočić Hanžek M, Živković M, Kozmar A, Rogić D. Serum Levels of Zinc, Albumin, Interleukin-6 and CRP in Patients with Unipolar and Bipolar Depression: Cross Sectional Study. Curr Issues Mol Biol. 2024;46(5):4533-4550. <https://doi.org/10.3390/cimb46050275>
3. Coryell W, Wilcox H, Evans SJ, Pandey GN, Jones-Brando L, et al. Aggression, impulsivity and inflammatory markers as risk factors for suicidal behavior. J Psychiatr Res. 2018;106:38-42. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.09.004>
4. Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R. Cytokines, stress, and depression. Advances in experimental medicine and biology. 1999:283-316
5. Eidan AJ, Al-Harmoosh RA, Al-Amarei HM. Estimation of IL-6, INFy, and Lipid Profile in Suicidal and Nonsuicidal Adults with Major Depressive Disorder. J Interferon Cytokine Res. 2019;39(3):181-189. <https://doi.org/10.1089/jir.2018.0134>
6. Elgellaie A, Thomas SJ, Kaelle J, Bartschi J, Larkin T. Pro-inflammatory cytokines IL-1α, IL-6 and TNF-α in major depressive disorder: Sex-specific associations with psychological symptoms. Eur J Neurosci. 2023;57(11):1913-1928. <https://doi.org/10.1111/ejn.15992>
7. Felger JC, Haroon E, Patel TA, Goldsmith DR, Wommack EC, et al. What does plasma CRP tell us about peripheral and central inflammation in depression? Mol Psychiatry. 2020;25(6):1301-1311. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0096-3>
8. Franklyn SI, Stewart J, Beaurepaire C, Thaw E, McQuaid RJ. Developing symptom clusters: linking inflammatory biomarkers to depressive symptom profiles. Transl Psychiatry. 2022;12(1):133. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01900-6>
9. Ganança L, Galfalvy HC, Cisneros-Trujillo S, et al. Relationships between inflammatory markers and suicide risk status in major depression. J Psychiatr Res. 2021;134:192-199. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.12.029>
10. Gavril R, Dobrin PR, Pinzariu AC, Moscalu M, Grigore RG, Iacob VT, et al. Predictive Value of Inflammatory Biomarkers in Assessing Major Depression in Adults. Biomedicines. 2024;12(11):2501. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12112501>
11. Grande I, Magalhães PV, Chendo I, et al. Staging bipolar disorder: clinical, biochemical, and functional correlates. Acta Psychiatr Scand. 2014;129(6):437-444. <https://doi.org/10.1111/acps.12268>
12. Guo Y, Jiang X, Jia L, et al. Altered gray matter volumes and plasma IL-6 level in major depressive disorder patients with suicidal ideation. Neuroimage Clin. 2023;38:103403. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103403>
13. Himmerich H, Patsalos O, Lichtblau N, Ibrahim MAA, Dalton B. Cytokine Research in Depression: Principles, Challenges, and Open Questions. Front Psychiatry. 2019;10:30. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00030>
14. Huang MH, Chen MH, Chan YE, Li CT, Tsai SJ, et al. Pro-inflammatory cytokines and suicidal behavior among patients with bipolar I disorder. J Psychiatr Res. 2022;150:346-352. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.11.030>
15. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2009;12(4):447-458. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009310>
16. Kerkis I, da Silva AP, Araldi RP. The impact of interleukin-6 (IL-6) and mesenchymal stem cell-derived IL-6 on neurological conditions. Front Immunol. 2024;15:1400533. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1400533>
17. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. Acta Psychiatr Scand. 2017;135(5):373-387. <https://doi.org/10.1111/acps.12698>
18. Li Y, Yue Y, Chen S, et al. Combined serum IL-6, C-reactive protein, and cortisol may distinguish patients with anhedonia in major depressive disorder. Front Mol Neurosci. 2022;15:935031. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.935031>
19. Lindqvist D, Janelidze S, Hagell P, Erhardt S, Samuelsson M, Minthon L, et al. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. Biol Psychiatry. 2009;66(3):287-292. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.01.030>
20. Lu S, Wu C, Jia L, Fang Z, Lu J, Mou T, et al. Increased plasma levels of IL-6 are associated with striatal structural atrophy in major depressive disorder patients with anhedonia. Front Psychiatry. 2022;13:1016735. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1016735>
21. Lu YR, Rao YB, Mou YJ, Chen Y, Lou HF, Zhang Y, et al. High concentrations of serum interleukin-6 and interleukin-8 in patients with bipolar disorder. Medicine (Baltimore). 2019;98(7):e14419.

- <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014419>
22. Montgomery SA, Åsberg M. A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *Br J Psychiatry*. 1979;134(4):382-389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
 23. Nishutty NL, Khandoker MMH, Karmoker JR, Ferdous S, Shahriar M, et al. Evaluation of Serum Interleukin-6 and C-reactive Protein Levels in Drug-naïve Major Depressive Disorder Patients. *Cureus*. 2019;11(1):e3868. <https://doi.org/10.7759/cureus.3868>
 24. Oh H, Kong NY, Jung SW, Kim HC, Kim S, et al. Cytokine-Related Genes and Inflammatory Profiles as Potential Biomarkers in Major Depressive Disorder. *Psychiatry Investig*. 2025;22(8):858-869. <https://doi.org/10.30773/pi.2025.0013>
 25. O'Donovan C, Alda M. Depression Preceding Diagnosis of Bipolar Disorder. *Front Psychiatry*. 2020;11:500. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00500>
 26. Savitz J, Figueroa-Hall LK, Teague TK, Yeh HW, Zheng H, Kuplicki R, et al. Systemic Inflammation and Anhedonic Responses to an Inflammatory Challenge in Adults With Major Depressive Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2025;182(6):560-568. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20240142>
 27. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses*. 1991;35(4):298-306. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(91\)90272-z](https://doi.org/10.1016/0306-9877(91)90272-z)
 28. Strumila R, Lengvenyte A, Zdanavicius L, Badaras R, Dlugauskas E, Lesinskiene S, et al. Higher levels of plasma Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) are associated with lower suicidal ideation in depressed patients compared to controls and suicide attempters, independently from depression severity. *Compr Psychoneuroendocrinol*. 2024;19:100235. <https://doi.org/10.1016/j.cpnec.2024.100235>
 29. Tang W, Liu H, Chen L, Zhao K, Zhang Y, Zheng K, et al. Inflammatory cytokines, complement factor H and anhedonia in drug-naïve major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2021;95:238-244. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.03.022>
 30. Yang C, Zhou Z, Li Q, Zhao A, Chen C, Li C. Changes in olfactory function and serum interleukin-6 levels in the acute phase of bipolar I disorder: a longitudinal study. *BMC Psychiatry*. 2025;25(1):605. <https://doi.org/10.1186/s12888-025-07048-z>
 31. Yang Y, Gu K, Li J. Relationship between serum inflammatory cytokines and suicide risk in patients with major depressive disorder. *Front Psychiatry*. 2024;15:1422511. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1422511>
 32. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

Сведения об авторах

Касьянова Анастасия Александровна — младший научный сотрудник, аспирант кафедры психиатрии и наркологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Россия (199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9). E-mail: aa.kasyanova@yandex.ru.

Сарыкова Анастасия Сергеевна — лаборант-исследователь Медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». E-mail: anastasia.sarykova@yandex.com

Лиманкин Олег Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, главный врач Психиатрической больницы №1 им. П.П. Кащенко (188357, Россия, Ленинградская область, Гатчинский район, село Никольское, ул. Меньковская, д. 10), старший научный сотрудник Медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Россия. E-mail: limankin@mail.ru

Петрова Наталия Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии Медицинского института ФГБНУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». E-mail: petrova_nn@mail.ru

Поступила 30.09.2025

Received 30.09.2025

Принята в печать 26.03.2026

Accepted 26.03.2026

Дата публикации 30.06.2026

Date of publication 30.06.2026