

## Взаимосвязь аутоиммунных процессов, эндокринных нарушений и депрессии

Майорова М.А.<sup>1</sup>, Петрова Н.Н.<sup>1</sup>, Строев Ю.И.<sup>1</sup>, Чурилов Л.П.<sup>1</sup>, Шенфельд И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет,

<sup>2</sup> Центр аутоиммунных заболеваний имени Ш. и П. Заблудович, Израиль

**Резюме.** Нарушения иммунноэндокринной регуляции тесно взаимосвязаны с развитием психических нарушений, в том числе аффективного круга, что известно как минимум для 23 аутоиммунных заболеваний. Негативное влияние на риск развития депрессии оказывают: повышенное содержание провоспалительных цитокинов, дисбаланс Т-регуляторов, сдвиг индол-кинуренинового пути метаболизма триптофана в сторону образования потенциально нейротоксичных метаболитов, а также избыток стрессорных гормонов, гиперлептинемия, гиперпролактинемия, гипотироз и дефицит витамина D и его дериватов: кальцитриола и кальцидиола. В данном обзоре мы проанализировали развитие идей и накопление фактов в отношении взаимосвязи между аутоиммунной и аффективной патологией.

**Ключевые слова:** аутоиммунитет, аутоиммунные заболевания, депрессия, витамин D, гипотироз, гиперпролактинемия, кинурениновый путь.

### Interrelation of auto-immune process, endocrine disorders and depression

Mayorova MA<sup>1</sup>, Petrova NN.<sup>1</sup>, Stroeve UI<sup>1</sup>, Churilov LP<sup>1</sup>, Shoenfeld Y<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg University

<sup>2</sup> Zabudowicz Center for Autoimmune Diseases, Israel

**Summary.** Disturbances in immune and endocrine regulation are closely interrelated with development of psychiatric diseases, including affective disorders. Depression may be a characteristic of at least 23 autoimmune diseases. Negative influence on the depression development have: an increased level of proinflammatory cytokines, impairment of T-regulatory cells, kynurenine pathway shift towards production of its potentially neurotoxic metabolites, overproduction of stress hormones, hyperleptinemia, hyperprolactinemia, hypothyroidism, as well as vitamin D, calcidiol and calcitriol deficiency. In this review we analysed the development and accumulation of ideas and facts regarding the interrelation between autoimmune and affective pathology.

**Keywords:** autoimmunity, autoimmune diseases, depression, vitamin D, hypothyroidism, hyperprolactinemia, kynurenine pathway.

**А**утоиммунные заболевания — массовые, хронические, прогрессирующе текущие социально значимые формы патологии, которыми страдает значительная часть человечества. Пораженность ими быстро нарастала в последние десятилетия во всем мире, особенно в развитых странах. В настоящее время аутоиммунный патогенез считается доминирующим механизмом развития более чем 80 недугов, затрагивающих все органы и ткани и относящихся к компетенции самых разных медицинских специальностей [8].

Поведение и настроение человека не являются исключительно результатом деятельности его мозга, а представляют интегральное следствие генетически и эпигенетически детерминированной активности нейроиммунноэндокринного аппарата и во многом определяются информационными и метаболическими результатами деятельности всех трех интегрирующих систем организма: нервной, иммунной и эндокринной [14].

Любые болезни, в том числе аутоиммунные, способны вызвать у пациента депрессию из-за своего инвалидизирующего характера и/или в силу торпидности к лечению. Кроме того, аутоиммунные поражения центральной нервной системы (ЦНС), а также щитовидной железы и надпочечников способны вызывать депрессивно-

фобические переживания как в силу прямого патогенного влияния аутореактивных иммунных агентов на мозг, так и на почве вторичного расстройства его функций, продиктованного гормонально-метаболическими и сенсорными нарушениями [14].

Все это делает аутоиммунную патологию важной предпосылкой развития депрессивной симптоматики у пациентов. В данном обзоре мы попытались осветить развитие идей и накопление фактов, касающихся взаимосвязи депрессии и аутоиммунной патологии.

Аутоиммунные заболевания и депрессия

Популяционный ретроспективный анализ взаимосвязи возраста дебюта депрессии, в том числе и в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР), с проявлениями 23 аутоиммунных заболеваний выявил наличие коморбидности между этими заболеваниями. Было отмечено наличие двусторонней корреляции между депрессией и многими аутоиммунными болезнями, такими как: ревматоидный артрит, болезнь Аддисона, анкилозирующий спондилоартрит, сахарный диабет 1-го типа, болезнь Крона, псориаз, неспецифический язвенный колит, аутоиммунный тиреоидит Хасимото, целиакия, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, склеродермия, системная

красная волчанка (СКВ), болезнь Шегрена и гранулематоз Вегенера. Более того, в возрасте 33 лет депрессивная симптоматика наблюдалась у 79% пациентов [28]. При этом у пациентов с БАР, сочетанной с аутоиммунными заболеваниями, было выявлено снижение содержания Т-регуляторных лимфоцитов (CD4+ CD25+ Foxp3+), клеток, вовлеченных в супрессию пролиферации эффекторных Т-лимфоцитов и подавление избыточного иммунного ответа [61, 69].

От 17 до 73% больных СКВ обнаруживают гипотимию, нарушения сна, тревогу и жалуются на болевые ощущения. В 41,7% случаев у них отмечалась выраженная депрессия с когнитивными нарушениями. Факторы риска депрессивного расстройства при системной красной волчанке до конца не изучены, однако известно, что наличие хронического соматического заболевания, использование кортикостероидов и иммуносупрессивной терапии, наличие микроваскулопатии, а также развитие вторичных цереброваскулярных нарушений вследствие гипертензии, гиперлипидемии, равно как и влияние антифосфолипидных и других аутоантител — могут играть роль в развитии аффективных нарушений. Так, у женщин, страдающих от СКВ, тяжесть депрессии коррелировала с выраженностью цереброваскулярных нарушений и содержанием TNF $\alpha$  [49, 59, 61].

Кроме того, у пациентов с СКВ и депрессией в крови нередко определялись антирибосомальные Р-антитела. Тяжесть депрессивной и тревожной симптоматики, а также содержание антител к Р-антигену в таких случаях коррелировали с тяжестью обонятельных нарушений. Подобные результаты были описаны на примере экспериментальных животных моделей, где тяжесть депрессии была связана со значимым снижением числа обонятельных нейронов. Известно, что эволюционно потеря обоняния для млекопитающих существенно снижает шансы на выживание, что также оказывает влияние на развитие депрессии. Обонятельные нарушения и депрессивная симптоматика у мышей могут быть индуцированы пассивным прохождением антирибосомальных Р-антител в ЦНС. Внутривентрикулярное введение цереброспинальной жидкости пациентам с СКВ мышам индуцировало у последних обонятельные и когнитивные нарушения [23, 72].

Обонятельные нарушения и депрессивная симптоматика взаимосвязаны в связи с общностью местоположения зон в головном мозге, вовлеченных в их регуляцию. Так, у пациентов с депрессией было отмечено структурные изменения и уменьшение объемов гиппокампа и миндалин [23].

Также примечательно, что повышенный уровень таких провоспалительных цитокинов, как IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , не только связан с развитием депрессивной симптоматики и эмоциональной нестабильности, но также нарушает пролиферацию обонятельных нейронов. Vombini et al. также описывают связь между обонятельными нарушениями и активностью СКВ [23].

При ревматоидном артрите расстройства аффективного спектра встречаются в 42% случаев, причем, эта коморбидность связана с риском суицидального поведения, особенно у молодых женщин. Риск развития депрессии у пациентов с ревматоидным артритом максимален в первые пять лет заболевания. К факторам риска депрессии при ревматоидном артрите относят выраженность болевых ощущений, функциональных суставных нарушений и дисбаланс цитокинов (увеличение содержания TNF $\alpha$ , С-реактивного белка). Уровень депрессии коррелирует с активностью ревматоидного артрита [38, 59, 62].

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) взаимосвязан с риском развития БАР. Juceviciute с соавт. описывают, что значимое увеличение содержания аутоантител к тиропероксидазе коррелировало с развитием депрессивной симптоматики. При незначительном повышении титров аутоантител к тиропероксидазе такой закономерности не отмечалось [19, 40]. Более того, есть данные, что аутоиммунный тиреоидит без должного лечения может приводить к прогрессирующему гипотирозу, который, в свою очередь, в случае выраженной симптоматики может приводить к развитию депрессии [6].

#### Депрессия и цитокины

Известно, что провоспалительный сигналинг может снижать уровень дофамина, норадреналина и серотонина, что связано с развитием гипотимии и когнитивных нарушений. Роль глутаматной системы в развитии аффективных расстройств была продемонстрирована на примере антидепрессивного эффекта кетамина — препарата, являющегося антагонистом NMDA рецепторов [43]. При этом провоспалительные цитокины оказывают влияние на микроглию и астроциты, приводя к их пролонгированной активации. Подобное состояние способно приводить к ошибочно-му прунингу важных нейронных связей, связанных с настроением и когнитивным функционированием, например, в префронтальной коре, миндалине, гиппокампе и передней поясной извилине [34]. В результате этого по принципу обратной связи активированная микроглия высвобождает цитокины, усугубляющие воспаление (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ), что усиливает дальнейшую активацию микроглии. Эти изменения затрагивают баланс моноаминов, а также приводят к усилению оксидативного повреждения клеток за счет высвобождения свободных кислородных радикалов, что может приводить к структурным нарушениям в головном мозге, особенно в зонах, ответственных за настроение и когнитивное функционирование [64]. Помимо активации микроглии, активированные астроциты и олигодендроциты вырабатывают кальций-связывающий белок S100B, содержание которого значимо возрастает у пациентов с депрессией [66].

Другим эффектом провоспалительных цитокинов является увеличение уровня содержания глу-

тамата, что вызывает гиперактивацию глутаматных рецепторов, приводящую к неконтрольному притоку ионов кальция через каналы NMDA рецепторов. Эти изменения обуславливают снижение экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и нарушение нейропластичности, что также связано с депрессивной, продуктивной психотической симптоматикой и когнитивными нарушениями [35, 36]. Более того, увеличение содержания провоспалительных цитокинов коррелирует с ростом концентраций глутамата в базальных ганглиях и передней поясной извилине, ключевых зонах головного мозга, ответственных за развитие аффективных расстройств, включая развитие ангедонии и психомоторных нарушений [35].

Еще в начале 1980-х годов швейцарский нейроиммуноэндокринолог Х.О. Беседовский впервые установил, что IL-1 способен, действуя через гипоталамус, оказывать стимулирующее влияние на выработку АКТГ и, через этот гормон — на продукцию глюкокортикоидов [21]. Примечательно, что гамма-интерферон (IFN $\gamma$ ), фактор некроза опухоли (TNF $\alpha$ ), и IL-6 тоже оказывают заметное влияние на гипоталамо-гипофизарную ось, повышая системный уровень кортизола в крови. Гиперкортизолемиа может приводить к сниженной экспрессии глюкокортикоидных рецепторов, а также нарушению их транслокации и чувствительности к ним как в эндокринных железах, так и в гипоталамусе, нарушая принцип обратной связи. В дальнейшем это усиливает накопление кортизола в крови, что приводит к развитию аффективных и когнитивных нарушений. Мета-анализ выявил 41 исследование, в котором у пациентов с депрессией отмечалось значимое повышение уровня кортизола и АКТГ. Авторы предполагают, что прогрессирующая дисфункция гипоталамо-гипофизарной оси играть роль одного из основных механизмов развития депрессивных и когнитивных нарушений у пациентов с аффективными расстройствами [20].

При депрессии в рамках БАР определяются тенденции в изменении баланса цитокинов, прежде всего проявляющиеся в увеличении содержания провоспалительных аутокинов. Данные недавних исследований свидетельствуют об увеличении концентраций IL-4, TNF $\alpha$ , sIL2R (растворимого рецептора IL-2), IL-1 $\beta$ , IL-6, sTNFR1 (растворимого рецептора 1 к фактору некроза опухоли) и, что вполне понятно, основного маркера ответа острой фазы, управляемого вышеуказанными цитокинами — С-реактивного белка [36].

При депрессии, как в рамках БАР, так и униполярной характерно увеличение сывороточных концентраций большинства вышеназванных молекул, а также хемокина CXCL10. У пациентов с БАР в состоянии эутипии определяется увеличение только sTNFR1 [18, 64.]. Также у пациентов с депрессией может определяться снижение содержания IFN- $\gamma$  [36].

При униполярной депрессии увеличивает содержание этих провоспалительных цитоки-

нов, а также растворимого рецептора IL-2 (sIL2R). В мета-анализе Rethorst с соавт. (2014) установлено, что у 47% пациентов с депрессией уровень С-реактивного белка превышает 3.0 мг/л, а у 29% — 5.0 мг/л [63]. Повышение концентрации IL-6, TNF- $\alpha$  и С-реактивного белка описывается в большинстве случаев депрессии. Более того, данные посмертных исследований пациентов с депрессией указывают на увеличение содержания IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-8, IL-12. При этом IFN- $\gamma$  может как снижаться, так и повышаться. Примечательно, что уровень TNF- $\alpha$  коррелирует тяжестью депрессии [28].

Несмотря на увеличение при депрессии содержания IL-2 (цитокина, оказывающего влияние на функционирование Т-регуляторов), гиперпродукция sIL2R способна снижать его биодоступность, что в свою очередь может приводить к снижению выживаемости Т-регуляторов [27]. Более того, помимо непосредственного снижения числа циркулирующих в крови Т-лимфоцитов, характерно снижение их способности к активации [51].

Оценивая обильные, но противоречивые данные о системных концентрациях цитокинов при депрессии, следует заметить, что подобным исследованиям изначально присуща определенная методологическая уязвимость. Цитокины — это не гормоны, а химические биорегуляторы ближнего: контактного и зонального местного действия (паракринные, юкстакринные, аутокринные сигналы). Их системное действие существенно при очень высоких концентрациях в кровотоке, например, при цитокиновом шторме, свойственном сепсису и шоку. Минимальные колебания концентраций в пределах тех диапазонов, которые свойственны норме или нормергическому ответу острой фазы, не подлежат истолкованию с точки зрения бинарной эндокринологической логики, так как направленность действия того или иного цитокина на различные клетки при паракринном и системном действии может быть неодинакова, а также зависеть от контекстного перmissive фона других биорегуляторов [4].

### Депрессия и аутоантитела

Антирибосомальные Р-антитела также вовлечены в патогенез депрессии, причем их уровень взаимосвязан с тяжестью аффективной симптоматики. Данная гипотеза подкреплена использованием животной модели депрессии с интрацеребральным введением очищенных человеческих антирибосомальных Р-антител, что привело к развитию депрессивно-подобной симптоматики у мышей [59].

### Стресс, послеродовая депрессия и аутоиммунитет

Стресс влияет на функционирование иммунной системы прямым и косвенным путем через нервную и эндокринную системы, формируя так называемую психонейроэндокринно-иммунную ось [68, 71].

Гормоны, выделяемые при стрессе (катехоламины и глюкокортикоиды), меняют чувствительность иммунокомпетентных клеток к ИЛ-1, повышая ее при умеренном физиологическом эустрессе и понижая — при тяжелом патогенном дистрессе [9]. Дистресс, дошедший до стадии истощения и лишенный стадии физиологического выхода из стресса, зависящей от адекватной функции эндогенных центральных и периферических стресс-регулирующих систем: опиатной, каннабиноидной, ГАМК-эргической, простагландин-зависимой — может приводить к иммунной дисрегуляции и стрессорному иммунодефициту (особенно — при хроническом, рецидивирующем течении стресса). [14, 74].

По мнению Sharif et al. (2018), выраженный и длительный стресс, приводя к избыточной продукции некоторых цитокинов, играет роль в развитии аутоиммунных заболеваний. Стресс и ответ острой фазы, в свою очередь, влияют на гипоталамо-гипофизарную ось и активацию симпатической нервной системы, что, в том числе, вовлечено и в развитие депрессии. Увеличение выработки ИЛ-4 влияет на клеточную дифференцировку Th2, в том время как снижение ИЛ-12 в сочетании с увеличением ИЛ-10 обуславливает снижение числа Th1 клеток. Во время стресса происходит активация микроглии с последующей локальной продукцией ИЛ-1 $\beta$ , что играет роль как в нарушении нейроиммунных взаимодействий на уровне гипоталамуса, так и в формировании депрессии [68].

Известно, что хронический стресс и депрессия вовлечены в развитие таких аутоиммунных заболеваний, как СКВ, ревматоидный артрит, сахарный диабет 1 и 2 типов, аутоиммунное заболевание щитовидной железы (как болезнь фон Базедова — Грейвса, так и аутоиммунный тиреоидит Хасимото), склеродермия, болезнь Крона, псориаз [71].

Выработка эндогенных кортикостероидов играет важную роль в регуляции активности и тяжести аутоиммунных заболеваний, таких как, например, ревматоидный артрит (РА). У таких пациентов подавление выработки кортизола может приводить к вспышкам активности заболевания. В другом исследовании у 75.8% пациентов с СКВ, у 42.% пациентов с РА, у 11% пациентов с АИТ и 72% пациентов со склеродермией в ходе опроса было выявлено наличие длительного и выраженного действия стрессоров, предшествующих развитию аутоиммунного заболевания. Более того, наличие выраженных стрессоров в анамнезе у пациентов с РА негативно влияло на активность заболевания, тяжесть симптоматики и выраженность болевых ощущений [37, 68, 71]. Похожие данные были описаны и в отношении болезни фон Базедова — Грейвса, где стресс может играть роль провокатора обострений заболевания, а также негативно влиять на выработку тиротропина. Еще С.П. Боткин считал данное заболевание спровоцированным тяжелыми (стрессорными, как мы сказали бы сейчас) переживаниями:

«Горе, различного рода потери, испуг, гнев, страх неоднократно были причиной развития и иногда крайне быстрого, в течение нескольких часов, самых тяжелых и характерных симптомов базедовой болезни», писал основоположник трансляционной медицины [3].

У 25% пациенток беременность, как значимый для женского организма стрессорный фактор, предшествовала развитию аутоиммунного тиреоидита (АИТ) [71]. Также примечательно, что при таком аутоиммунном недуге, как псориаз, стресс сочетался с меньшим качеством терапевтического ответа [68]. Стресс связан с гиперпролактинемией, которая способствует аутоиммунным заболеваниям [45].

Послеродовая депрессия (ПРД) в среднем может быть выявлена у 10-15% родивших пациенток, возникает в течение 4-6 недель после родов с наибольшим риском возникновения в первые 10-19 дней, а также может обостряться после вторых родов. Есть данные, что определенную роль в патогенезе такой депрессии могут играть аутоиммунные процессы. Известно, что беременность зачастую связана с развитием или обострением аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, СКВ, АИТ, сахарный диабет 1-го типа, особенно в случае наличия генетической предрасположенности. Как правило, их дебют или обострение наблюдается в третьем триместре беременности или послеродовом периоде. До этого стимулирующее аутоиммунитет влияние гиперпролактинемии беременных уравновешивается иммунорегуляторными факторами плаценты. Плацента выделяет физиологически важные для поддержания толерантности к семиаллогенному плоду блокаторы аутоиммунного процесса: нейрокинин В и фосфорилхолинированный нейрокинин В, а также другие пептиды и гликопротеины. В послеродовом периоде в связи с утратой плаценты, а также значимым увеличением содержания пролактина, последний может приводить к активации аутоиммунного процесса и последующему развитию депрессии, так как плацентарные факторы перестают сдерживать влияние усиливающейся гиперпролактинемии на аутоиммунные процессы [1].

Одним из элементов патогенеза ПРД может быть процесс обмена клетками между материнским и фетальным организмами, создающий микрохимеризм и способствующий аутоиммунным процессам у матери. В таком случае важную роль играют многоплодие, изменяющий барьерные свойства плаценты сахарный диабет беременных и гиперплацентоз, причем повышенная частота встречаемости аутоиммунных заболеваний может быть связана с большей массой плаценты [48].

Другим гормоном, влияющим на развитие депрессии, является лептин, вырабатываемый липоцитами и все той же плацентой и участвующий в регуляции продукции кортизола. Показано, что гиперлептинемия способствует, в частности, аутоиммунным заболеваниям щитовидной

железы [13]. Плацента по производству кортиколиберина превосходит гипоталамус и синтезирует АКТГ-подобные регуляторы, стимулируя стероидогенез [7]. Кортизол, в свою очередь, при увеличении его концентраций может активировать триптофан-1,2-диоксигеназу, участвующую в регуляции индол-кинуруенинового пути. Увеличение содержания окситоцина в третьем триместре беременности также определяется у пациентов с ПРД и коррелирует с тяжестью депрессивной симптоматики после родов [16].

Послеродовая депрессия нередко коморбидна с аутоиммунным тиреоидитом и коррелирует с уровнем антител к тиропероксидазе, а также увеличенным уровнем тиротропного гормона и пролактина. Последний стимулирует аутоиммунные процессы, а его выработка чувствительна к уровню тиролиберина и существенно растет при гипотирозе [12]. Секрция пролактина находится под стимулирующим влиянием индоламинов, в частности — серотонина и ингибирующим — дофамина. Поэтому ее уровень тесно коррелирует не только с аутоиммунными процессами, но и с зависящими от этих нейротрансмиттеров поведенческими реакциями и психическими процессами. Доказано, в частности, что гиперпролактинемия характерна как для униполярной депрессии, так и депрессивной фазы БАР, а также препятствует эффективности антидепрессантов [29, 45, 52].

Также на развитие как послеродовой депрессии, так и аутоиммунных нарушений могут оказывать негативное влияние: дефицит витамина D, нехватка полиненасыщенных жирных кислот, наличие пренатальной депрессии, особенно с нарушениями сна, увеличение выработки АКТГ, провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ ) [16, 77].

Снижение содержания полиненасыщенных жирных кислот также связано с развитием депрессии. У пациентов с депрессией определялись антитела к пищевым антигенам (казеин, глиадин, глютен), а также к бактериальным липополисахаридам, причем, их уровень коррелировал с продолжительностью депрессивного эпизода [65].

Изменения индол-кинуруенинового пути с гиперактивацией индоламин-2,3-диоксигеназы и гиперпродукцией кинуруенина, кинуруеновой и хинолиновой кислот также характерны как для послеродовой депрессии, так и для аутоиммунного процесса в связи с нарушением функционирования при этом Т-регуляторов [16].

#### Депрессия, Т-лимфоциты и нарушения кинуруенинового пути

Известно, что нарушение регуляции Т-клеточного ответа может приводить к развитию заболеваний, в том числе, вследствие хронической активации Т-клеток. Т-регуляторные клетки ответственны за продукцию IL-10 и ингибируют Т-клеточный ответ. Дефицит Т-регуляторов может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний. Например, Т-хелперы 1 и (или) 17 ти-

пов ответственны за развитие таких заболеваний, как рассеянный склероз или болезнь Крона. Кроме того, контроль Т-клеточного ответа необходим для элиминации инфекции при разрешении воспаления [25].

Г.Х. Фьюденбергу принадлежит идея, что одни и те же супрессорные клетки могут подавлять как избыточный иммунный ответ в пределах иммунной системы, так и избыточную активность определенных нейронов при психозах, причем, этот американский автор высказал ее еще до появления представлений о Т-регуляторах и механизмах их действия [31].

Позже в исследованиях на лабораторных животных было отмечено, что Т-регуляторы могут играть протективную роль в отношении депрессии. Дефицит Т-регуляторов коррелировал с наличием депрессивно-подобного состояния у мышей, а также с увеличением концентрации провоспалительных цитокинов у крыс [42]. Экспериментальное лечение флуоксетином приводило к росту числа Т-регуляторов [46].

У пациентов с депрессией выявлено снижение уровня Т-регуляторов, обратно-пропорционального концентрации провоспалительных цитокинов [70]. При эффективной антидепрессивной терапии наблюдалось снижение содержания Т-регуляторов, что может быть использовано при оценке состояния больного в процессе терапии [32].

Для депрессии характерны изменения Т-хелперов (CD4+) и Т-цитотоксических клеток (CD8+), увеличение содержания Th17 клеток и увеличение соотношения Th1/Th2, что играет роль в развитии депрессии [51]. Например, у мышей, с повышенной аккумуляцией Th17 в головном мозге было выявлено депрессивноподобное состояние [22].

Еще одним механизмом, вовлеченным в патогенез депрессии, является дисбаланс кинуруенинового пути метаболизма триптофана. Ключевым ферментом, влияющим на сдвиг химических реакций в сторону продукции потенциально нейротоксичных метаболитов, является индоламин-2,3-диоксигеназа. Есть данные, что провоспалительные цитокины, как и лиганды Toll-подобных рецепторов — бактериальные липополисахариды, могут оказывать влияние на увеличение активности данного фермента, что приводит как к снижению продукции серотонина, так и к увеличению образования потенциально нейротоксичной хинолиновой кислоты. Также известно, что Т-регуляторы для осуществления своей супрессорной функции оперируют индоламин-2,3-диоксигеназой и сдвигают обмен триптофана и кинуруеновой кислоты в сторону уменьшения продукции последней. Увеличение продукции антрациловой кислоты также может оказывать подавляющее влияние на Т-регуляторные клетки [11, 27, 53] (Рис. 1).

При этом нарушения метаболизма триптофана выявляются и при аутоиммунных заболеваниях. Например, при таком аутоиммунном забо-



Рис. 1. Взаимосвязь нарушений кинуренинового пути и развития депрессивной, психотической и когнитивной симптоматики.

Fig. 1. The interrelation of kynurenine pathway impairment and development of depressive, psychotic and cognitive symptoms.

левании, как склеродермия, определяются определенные изменения индол-кинуренинового пути — было выявлено существенное и продолжительное по времени снижение содержания триптофана и увеличение кинуренина [24].

#### Витамин D, депрессия и аутоиммунитет

Витамин D — жирорастворимый гормоно-витамин (по новой терминологии «витамон»), частично синтезирующийся в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей. Его активная дегидроксилированная форма (1,25-дигидроксивитамин D, или кальцитриол) контролирует VDR рецептор, от которого зависит продукция более 900 белков. VDR — лиганд-зависимый транскрипционный фактор, дерепрессор считывания генов в почках, ЖКТ, костях и иммунной системе, который также определяется в паратироцитах, коже, мозге и многих опухолевых клетках [2]. Известно, что большинство клеток иммунной системы, включая Т-клетки, экспрессируют данный тип рецепторов. Таким образом, ныне считается, что кальцитриол и витамин D являются важными регуляторами иммунной системы [17].

Трансформация кальцидиола в кальцитриол осуществляется в клетках, экспрессирующих VDR под действием митохондриальной CYP27b1 [2]. Кроме того, продукция кальцитриола регулируется паратгормоном и по принципу обратной

связи [17, 25]. Есть данные, что после активации VDR образуется гетеродимер с ядерным рецептором ретиноида X на избранных последовательностях ДНК в пределах регуляторных генов, влияя на транскрипцию. Регуляция VDR осуществляется, как интракринно, так и юкта- и паракринно, например, расположенными рядом Т-клетками и их цитокинами.

Примечательно, что VDR участвует в регуляции сигнального пути, обеспечивающего эффекты трансформирующего фактора роста (TGF-β) на дифференцировку Т-регуляторов. В свою очередь, дефицит витамина D может увеличивать содержание TGF-β [2].

Классическими функциями витамина D являются: участие в регуляции захвата ионов кальция и гомеостаза (регуляция образования свободных радикалов кислорода с помощью контроля экспрессии генов), метаболизма костной ткани, клеточного роста и дифференцировки.

Снижение содержания витамина D может быть связано как с нарушением кишечной проницаемости со снижением усвоения, так и с увеличением концентрации витамин D-связывающего белка (DBP). Образующийся комплекс витамин D — DBP имеет низкую способность проникать через гемато-энцефалический барьер [57]. Особенностью DBP является его участие в активации воспаления, в частности, увеличении содержания IL-6 и TNFα [56]. Потенциальная роль модифика-

ций DBP при депрессивных расстройствах до конца не выяснена. Повышение DBP характерно как для пациентов с БАР, так и с униполярной депрессией [57]. Витамин D участвует в регуляции обмена серотонина, а также дофамина и норадреналина, так как увеличивает экспрессию генов, кодирующих тирозингидроксилазу [58]. Следовательно, недостаток витамина D может участвовать в патогенезе депрессии и по механизму, связанному с серотонин-дофаминовым балансом и его нарушениями. Кроме того, снижение содержания витамина D отражается на контроле над образованием свободных радикалов кислорода, вследствие чего происходит гиперпродукция провоспалительных аутоакоидов, что может играть важную роль в развитии нейровоспалительного процесса и депрессии [58].

Известно, что витамин D и кальцитриол могут выступать в качестве ингибиторов Т-клеточного ответа, оказывая как прямое, так и косвенное влияние на иммунокомпетентные клетки. Кальцитриол способен ингибировать Т-клеточную пролиферацию и секрецию цитокинов. Более того, кальцитриол напрямую ингибирует транскрипцию IL-2 и IFN- $\gamma$  [60]. Позднее было выявлено, что помимо вышеуказанного, кальцитриол ингибирует продукцию IL-17 Т-хелперами 17-го типа [54].

Влияние кальцитриола на Т-хелперы 2 типа неоднозначно. Имеются данные, что кальцитриол способен как увеличивать, так и снижать продукцию IL-4. *In vitro* добавка кальцитриола в рацион приводила к увеличению продукции IL-10, а также к увеличению содержания Т-регуляторов в кровотоке. Витамин D и кальцитриол принимают участие в подавлении Th1 и Th17 ответов, индуцируют ответ Т-регуляторов и контролируют пролиферацию и локализацию Т-хелперов [25]. Все это способствует активации антимикробного и сдерживанию аутоиммунного ответа, препятствует персистенции в клетках патогенов-провокаторов аутоиммунного процесса [2].

CD8+ Т-клетки и натуральные киллеры также подвластны влиянию витамина D. *In vivo* применение кальцитриола приводило к ингибированию пролиферации и выключению VDR рецепторов у CD8+ Т-клеток. Данный тип Т-клеток с выключенными VDR рецепторами характеризовался изменением паттернов хоуминга, быстрым сокращением. Кроме того, при пересадке в организм лабораторных животных с лейкопенией такие клетки оказались способны преобразоваться в клетки, секретирующие IL-17 и IFN $\gamma$ , вызывая симптоматику колита [26].

Развитие и осуществление функций натуральных киллеров также связаны с экспрессией VDR и витамина D. *In vitro* кальцитриол ингибировал натуральные киллеры и индуцировал выработку IL-4 и IL-5. Кроме того, витамин D участвует в регуляции пролиферации CD8, продукции IL-2 и контролирует потенциал преобразования в Т-клетки, продуцирующие IFN $\gamma$ , IL-17, а также экспансию натуральных киллеров и их продукцию цитокинов [25].

Сниженное содержание витамина D может быть выявлено при таких аутоиммунных заболеваниях, как: склеродермия, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, аутоиммунный тиреоидит. В крови пациентов со склеродермией было выявлено значимое снижение содержания витамина D, при этом была обнаружена значимая отрицательная корреляция с выраженностью кожных проявлений [33]. При ревматоидном артрите были выявлены похожие изменения. При этом уровень снижения витамина D может играть роль предиктора вторичного остеопороза у таких пациентов [73]. Дефицит витамина D также вовлечен в патогенез рассеянного склероза и аутоиммунного тиреоидита Хашимото (АИТ) [75]. В случае АИТ данная характеристика имеет место у пациентов всех возрастных групп [47]. Кроме того, степень недостаточности витамина D коррелирует с уровнем антител к тиропероксидазе, тяжестью гипотироза и длительностью заболевания [41].

Витамин D показал определенную эффективность в отношении терапии экспериментальных аутоиммунных заболеваний в животных моделях. Th1 и Th17 могут вызывать в таких моделях аутоиммунный энцефаломиелит, болезнь Крона и сахарный диабет 1-го типа. *In vitro* применение кальцитриола способно вызывать усиление продукции IL-4, причем как Т-хелперами мышей, так и человека. *In vivo* терапия таких животных кальцитриолом приводила к подавлению развития вышеуказанных заболеваний. Таким образом, с одной стороны, кальцитриол-индуцированное ингибирование IL-17 и IFN $\gamma$  и усиление продукции IL-10 и Т-регуляторов может считаться одним из основных механизмов подавления экспериментальных энцефаломиелита, болезни Крона и диабета 1-го типа у лабораторных животных [25]. С другой стороны, показано, что дефицит витамина D и VGR рецепторов был связан с обострением экспериментального диабета 1-го типа у мышей [30].

Есть данные, что депрессия может быть ассоциирована с дефицитом витамина D, кальцитриола, а также кальцитриола. Woo Y.S. с соавт. (2019) при обследовании пациентов с униполярной депрессией, а также БАР в фазе депрессии выявили, что у 83.7% пациентов отмечалось снижение витамина D, при этом у 16.3% пациентов снижение было выраженным и коррелировало с тяжестью депрессивного синдрома, в частности, с выраженностью когнитивных нарушений (в сфере памяти и исполнительного функционирования), аффективной симптоматики и ангедонии [76]. На примере больных депрессией молодого возраста продемонстрирован параллелизм уровня кальцитриола и степени тяжести депрессии, а также выраженности суицидальных тенденций [5, 10].

Кроме того, снижение содержания витамина D, влияющего на состояние микробиоты и на активацию Т-регуляторов, коррелирует с тяжестью депрессивной симптоматики [27]. В свою очередь, добавление витамина D (применяемого для лечения широкого круга аутоиммунных заболеваний)

к терапии депрессий позволяло добиться снижения как тяжести депрессии, так и концентрации в крови ряда маркеров окислительных процессов [67].

В одном из недавних исследований было показано, что дополнительный прием витамина D при депрессии может значимо снижать интенсивность депрессивной симптоматики, причем, этот показатель напрямую коррелирует с уровнем содержания витамина D в сыворотке крови [15]. Причем, данные показатели характерны и при коморбидности депрессии с аутоиммунными заболеваниями, такими как рассеянный склероз и сахарный диабет 2-го типа, ревматоидный артрит [62]. Дополнительный прием витамина D пациентами с рассеянным склерозом и депрессией помогал в значительной степени нивелировать выраженность депрессивной симптоматики [44]. В случае депрессии при сахарном диабете 2-го типа прием высоких доз витамина D (до 50000 МЕ) положительно влиял как на тяжесть депрессии, так и тревоги [55]. У пациентов с ревматоидным артритом и депрессией выраженное снижение содержания витамина D (25-гидрокси — D3) в сыворотке крови. Более того, была выявлена корреляция между степенью снижения уровня витамина D, проявлений депрессии, тревоги и активности ревматоидного артрита [62].

Однако данные исследований по этой проблеме носят противоречивый характер. В работе Marsh с соавт. (2017) применение витамина D у пациентов с БАР в фазе депрессии, несмотря на увеличение его концентрации в крови, не показало значимого эффекта на тяжесть депрессии [50]. В более позднем исследовании также не было выявлено значимого влияния витамина D на депрессию [39].

### Заключение

Иммунонейроэндокринная регуляция контролирует психические процессы, а ее нарушения отражаются на поведении и риске развития психи-

ческих заболеваний. При этом иммунные и нейроэндокринные факторы тесно взаимодействуют.

Наличие сопутствующей депрессии характерно как минимум для 23 аутоиммунных заболеваний, причем между выраженностью симптоматики депрессии и аутоиммунопатий существует двусторонняя связь. Несомненную роль в развитии депрессии (как и аутоиммунных заболеваний) играют повышение содержания провоспалительных цитокинов, которые оказывают патогенное влияние на гипоталамо-гипофизарную ось, глутаматергическую систему, проницаемость кишечной стенки, баланс Т-лимфоцитов, в том числе Т-регуляторов, сдвиги индол-кинурениновой регуляции и метаболизма триптофана, а также избыток стрессорных гормонов, гиперлептинемия, гипотироз и сопровождающая многие из вышеперечисленных расстройств гиперпролактинемия.

Глутаматергическая система, взаимодействуя как с иммунокомпетентными клетками, так и с кинурениновым путем метаболизма триптофана, представленным и в нейронах, и в лимфоцитах, может играть патогенетическую роль при депрессии. Изменения в кинурениновом пути в виде гиперпродукции потенциально нейротоксичных метаболитов, таких как 3-гидроксикинуренин и хинолиновая кислота, а также нарушение соотношения антралиновой и кинуреновой кислот также увеличивают риск развития депрессии. При этом триптофановые метаболиты контролируют и супрессорные функции Т-регуляторов, сдерживающих аутоиммунитет.

Витамин D и кальцитриол участвуют в регуляции иммунной системы, контролируя баланс Т-лимфоцитов, выработку провоспалительных цитокинов и свободных радикалов кислорода. Немалую роль в развитии депрессии и аутоиммунных нарушений играет дефицит витамина D и его дериватов — кальцитриола и кальцидиола, при этом уровень их снижения связан с тяжестью депрессии и аутоиммунных заболеваний. Таким образом, аутоиммунные нарушения в совокупности с нейроэндокринными механизмами могут играть важную роль в патогенезе депрессии.

### Литература / References:

1. Балахонов А.В., Заморина С.А., Раев М.Б., Черешнев В.А., Чурилов Л.П. «Беременитет»: иммунологические аспекты оплодотворения и раннего развития у человека — по канонам мечниковского физиологического воспаления. *Клин. патофизиол.* 2016; 22(3):38–59. [Balakhonov AV, Zamorina SA, Raev MB, Chereshev VA, Churilov LP «Beremenitet»: immunological aspects of human fertilization and early development — according to canons of Mechnikov's physiological inflammation. *Klin. patofiziol.* 2016; 22(3):38–59. (In Russ.).]
2. Беляева И.В., Николаев А.В., Чурилов Л.П., Яблонский П.К. Кателицидины, витамин D и туберкулез. *Фундаментальная наука и клиническая медицина. Вестник Санкт-Петербургского государственного университе-*
3. Боткин С.П. *Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции.* М.: Медгиз. 1950; 1-2. [Botkin S.P. *Kurs kliniki vnutrennikh boleznei i klinicheskie leksii.* М.: Medgiz. 1950; 1-2. (In Russ.).]
4. Гуманенко Е.К., Насонкин О.С., Чурилов Л.П. (ред.) *Шок у человека: от «Трудов Группы № 1» — до наших дней.* СПб.: Медкнига-ЭЛБИ. 2019. [Gumanenko E.K., Nasonkin O.S., Churilov L.P. (red.). *Shok u cheloveka: ot «Trudov Gruppy № 1»* 2013; 11(3):3-18. [Belyaeva IV, Nikolaev AV, Churilov LP, Yablonskii PK. *Cathelicidins, vitamin D and tuberculosis. Fundamental science and clinical medicine. Vestnik Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2013; 11(3):3-18 (In Russ.).]

- 1» — do nashikh dnei. SPb.: Medkniga-ELBI. 2019. (In Russ.).
5. Дорофейков В.В., Петрова Н.Н., Задорожная М.С. Диагностическое и прогностическое значение определения витамина D(OH) в сыворотке крови при депрессии. *Неврология и психиатрия. Медицинский алфавит*. 2018; 2(17):47-53 [Dorofeykov VV, Petrova NN, Zadorozhnaya MS. The diagnostic and prognostic significance of the vitamin D (OH) determination in blood serum in depression. *Nevrologiya i psikiatriya. Meditsinskii alfavit*. 2018; 2(17):47-53 (In Russ.).]
  6. Дорофейкова М.В., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Щитовидная железа и мозг: к 100-летию открытия болезни Хасимото. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2012; 12(3):3-17 [Dorofeykova MV, Stroeov YuI, Churilov LP. The thyroid gland and the brain: the century of the Hashimoto thyroiditis discovery. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2012; 12(3):3-17 (In Russ.).]
  7. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патохимия. Эндокринно-метаболические нарушения. СПб.: ЭлБи-СПб. 2007; 756. [Zaichik A.Sh., Churilov L.P. *Patokhimiya. Endokrinno-metabolicheskie narusheniya*. SPb.: ElBi-SPb. 2007; 756. (In Russ.).]
  8. Корнева Е. А., Петяева А. В., Федоткина Т. В., Чурилов Л. П., Шенфельд И. Итоги и перспективы развития аутоиммунологии в мире (по материалам 11-го международного конгресса в Лиссабоне 16-20 мая 2018 года). *Сообщение I: первая академия аутоиммунитета. Medical Immunology (Russia)/ Медицинская иммунология*. 2019; 21:171-188. [Korneva EA, Petyaeva AV, Fedotkina TV, Churilov LP, Shoenfeld Y. Results and prospects of the world autoimmunology development: according to the materials of 11-th international congress in Lisbon — 16-20<sup>th</sup> of May, 2018). *The presentation № 1: the first academy of autoimmunity (Russia). Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya immunologiya*. 2019; 21:171-188 (In Russ.).]
  9. Корнева Е.А., Шанин С.Н., Новикова Н.С., Пугач В.А. Клеточно-молекулярные основы нейроиммунных взаимодействий при стрессе. *Рос.физиол. ж. им. И.М. Сеченова*. 2017; 103(3):217-229. [Korneva EA, Shanin SN, Novikova NS, Pugach VA. Cell and molecular basis of the neuroimmune interrelations in stress. *Ros.fiziol. zh. im. I.M. Sechenova*. 2017; 103(3):217-229. (In Russ.).]
  10. Петрова Н.Н., Задорожная М.С., Дорофейков В.В., Кайстрия И.В. Суицидальное поведение и уровень кальцидиола крови у больных депрессией//*Медицинский журнал (Беларусь)*. 2018; 4:74-77. [Petrova NN, Zadorozhnaya MS, Dorofeykov VV, Kaistrya IV. Suicidal behavior and calcidiol blood levels in patients with depression. *Meditsinskii zhurnal (Belarus)*. 2018; 4:74-77. (In Russ.).]
  11. Петрова Н.Н., Майорова М.А. Роль кинуренинового пути в развитии и терапии депрессии. *Современная терапия психических расстройств*. 2018; 4: 2-7. [Petrova NN, Mayorova MA. The role of the kynurenic pathway in development and therapy of depression. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. 2018; 4:2-7. (In Russ.).]
  12. Строев Ю.И., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунное бесплодие: роль гиперпролактинемии. *Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики*. СПб:Медкнига-ЭЛБИ. 2017: 338-351. [Stroeov Yu.I., Utekhin V.I., Churilov L.P. *Autoimmunnnoe besplodie: rol' giperprolaktinemii*. Rukovodstvo po autoimmunnym zabolovaniyam dlya vrachei obshchei praktiki. SPb:Medkniga-ELBI. 2017: 338-351. (In Russ.).]
  13. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Кононова Ю.А., Муджилова О.М., Садов С.А., Сердюк И.Ю., Агапов М.М. Клиническая патофизиология ювенильного метаболического синдрома: роль юношеского диспитуитаризма, дисплазии соединительной ткани и аутоиммунного тироидита. *Патол. физиол. эксперим. терап.* 2011; 3:3-15. [Stroeov YuI, Churilov LP, Kononova YuA, Mudzhikova OM, Sadov SA, Serdyuk IYu, Agapov MM. Clinical pathophysiology of juvenile metabolic syndrome: the role of adolescent dispituitarism, connective tissue dysplasia and autoimmune thyroiditis. *Patol. fiziol. eksperim. terap*. 2011; 3:3-15. (In Russ.).]
  14. Фесенко Ю. А., Чурилов Л.П., Худик В.А. *Неврозы и стресс*. Изд. Фолиант. 2018; 352. [Fesenko Yu.A., Churilov L.P., Khudik V.A. *Nevrozy i stress*. Izd. Foliant. 2018; 352. (In Russ.).]
  15. Abdull-Razakk K.K., Almanasrah S.O., Obeidat B.A., Khasavneh A.G. Vitamin D is potential antidepressant in psychiatric outpatients. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2018; 56(12):585-596. doi:10.5414/CP203309.
  16. Anderson G., Maes M. Postpartum depression: psychoneurological underpinnings and treatment. *Neuropsychiatr Dis.Treat.* 2013; 9:277-287.
  17. Anjum I, Jaffery S.S., Fayyaz M., Samoo Z., Anjum S. The role of vitamin D in brain health: a mini literature review. *Cureus*. 2018; 10(7):e2960. Doi: 10.7759/cureus.2960.
  18. Barbosa I.G., Machado-Vieira R., Soares J.C., Teixeira A.L. The immunology of bipolar disorder. *Neuroimmunomodulation*. 2014; 21:117-122. doi: 10.1159/000356539.
  19. Barbuti M., Carvalho A.F., Kohler C.A., Murru A., Verdolini N., Guiso G., Samalin L., Maes M., Stubbs B., Perugi G., Vieta E., Pacchiarotti I. Thyroid autoimmunity in bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2017; 221:97-106. Doi: 10.1016/j.jad.2017.06.019.
  20. Belvederi M. M., Prestia D., Mondelli V., Pariante C., Patti S., Olivieri B., Arzani C., Masotti M., Respino M., Antonioli M., et al. The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 63:327-342. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.014.
  21. Besedovsky H.O., Del Rey A., Sorkin E. *Neuroendocrine immunoregulation. Immunoregulation*. Ed. N. Fabris et al. New York. 1983; 315 — 339.

22. Beurel E., Lowell J., Jope R. Distinct characteristics of hippocampal pathogenic TH17 cells in a mouse model of depression. *Brain Behav. Immun.* 2018. doi: 10.1016/j.bbi.2018.04.012
23. Bombini M.F., Peres F.A., Sinicato N.A., Quental B.R., de Souza Melo Pincelli A., Amaral T.N., Gomes C.C., del Rio A.P., Marques-Neto J.M., Costallat L.T.L., Fernandes P.T., Cendes F., Rittner L., Appenzeller S. Olfactory function in system lupus eritematosus and systemic sclerosis. A longitudinal study and review of the literature. *Autoimmunity Reviews* 17. 2018; 405-412.
24. Campociaro C., Lytton S., Nihtyanova S., Fuchs D., Ong V.H., Denton C.P. Elevated kynurenine levels in diffuse cutaneous and anti-RNA polymerase III positive systemic sclerosis. *Clin Immunol.* 2019; 199:18-24. doi: 10.1016/j.clim.2018.12.009.
25. Cantorna M.T., Snyder L., Lin Y.D., Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D regulation of T-cells. *Nutrients.* 2015; 7:3011-3021. doi:10.3390/nu7043011
26. Chen J., Bruce D., Cantorna M.T. Vitamin d receptor expression controls proliferation of naive cd8+ t cells and development of cd8 mediated gastrointestinal inflammation. *BMC Immunol.* 2014; 15:6. doi: 10.1186/1471-2172-15-6.
27. Ellul P., Mariotti-Ferrandiz E., Leboyer M., Klatzmann D. Regulatory T-cells as supporters of psychoimmune resilience: toward immunotherapy of major depressive disorder. *Front. Neurol.* 2018; 9. doi: 10.3389/fneur.2018.00167
28. Eusden J., Danese A., Lewis C. M., Maughan B. A bidirectional relationship between depression and the autoimmune disorders – New perspectives from the National Child Development Study. *PLoS One.* 2017; 12(3):e0173015. doi: 10.1371/journal.pone.0173015
29. Faron-Górecka A., Kusmider M., Szafran-Pilch K., Kolasa M., Zurawek D., Gruca P., Papp M., Solich J., Pabian P., Dziedzicka-Wasylewska M. Basal prolactin levels in rat plasma correlates with response to antidepressant treatment in animal model of depression. *Neurosci. Lett.* 2017; 647:147-152.
30. Froicu M., Zhu Y., Cantorna M.T. Vitamin d receptor is required to control gastrointestinal immunity in il-10 knockout mice. *Immunology.* 2006; 117:310-318. doi: 10.1111/j.1365-2567.2005.02290.x.
31. Fudenberg H.H., Whitten H.D., Chou Y.K., Arnaud P., Shums A.A., Khansari N.K. Sigma receptors and autoimmune mechanisms in schizophrenia: preliminary findings and hypotheses. *Biomed. Pharmacother.* 1984; 38(6): 285-290.
32. Grosse L., Carvalho L.A., Birkenhager T.K., Hoogendijk W.J., Kushner S.A., Drexhage H.A., et al. Circulating cytotoxic T cells and natural killer cells as potential predictors for antidepressant response in melancholic depression. *Restoration of T regulatory cell populations after antidepressant therapy. Psychopharmacology (Berl).* 2016; 233:1679-1688. doi:10.1007/s00213-015-3943-9
33. Gupta S., Mahajan V.K., Yadav R.S., Mehta K.S., Bhushan S., Chauhan P.S., Rawat R., Sharma V. Evaluation of Serum Vitamin D Levels in Patients with Systemic Sclerosis and Healthy Controls: Results of a Pilot Study. *Indian Dermatol. Online J.* 2018; 9(4):250-255. doi: 10.4103/idoj.IDOJ\_328\_17.
34. Haarman B.C., Riemersma-Van der Lek R.F., de Groot J.C., Ruhe H.G., Klein H.C., Zandstra T.E., Burger H., Schoevers R.A., de Vries E.F., Drexhage H.A., et al. Neuroinflammation in bipolar disorder— A [(11)C]-(R)-PK11195 positron emission tomography study. *Brain Behav. Immun.* 2014; 40:219-225. doi: 10.1016/j.bbi.2014.03.016.
35. Haroon E., Miller A.H. Inflammation Effects on Brain Glutamate in Depression: Mechanistic Considerations and Treatment Implications. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2017; 31:173-198.
36. Himmerich H., Patsalos O., Lichtblau N., Ibrahim M.A.A., Dalton B. Cytokine research in depression: principles, challenges and open questions. *Front Psychiatry.* 2019; 10:30. doi:10.3389/fpsyt.2019.00030
37. Hui K-K., Johnston M.F., Brodsky M., Tafur J., Ho M.K. Scleroderma, stress and CAM utilization. *Evid. Based Complementary Alternat. Med: eCAM* 2009; 6(4):503-506.
38. Imran M.Y., Khan S.E.A., Ahmad N.M., Raja S.F., Saeed M.A., Haider I.I. Depression in rheumatoid arthritis and its relation to disease activity. *Pakistan Journal of Medical Science.* 2015; 31:393-397.
39. Jorde R., Kubiak J. No improvement in depressive symptoms by vitamin D supplementation: results from a randomized controlled trial. *J. Nutr. Sci.* 2018; 7:e30. doi: 10.1017/jns.2018.19.
40. Juceviciute N., Zilaitiene B., Vanagiene V. The link between thyroid autoimmunity, depression and bipolar disorder. *Open Med (Wars).* 2019; 14: 52-58. doi: 10.1515/med-2019-0008
41. Kim D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(9):1949. doi: 10.3390/ijms18091949
42. Kim S-J., Lee H., Lee G., Oh S-J., Shin M-K., Shim I., et al. CD4+CD25+ regulatory T cell depletion modulates anxiety and depression-like behaviors in mice. *PLoS One.* 2012; 7:e42054. doi:10.1371/journal.pone.0042054
43. Kishimoto T., Chawla J.M., Hagi K., Zarate C.A., Kane J.M., Bauer M., Correll C.U. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-D-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: A meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. *Psychol. Med.* 2016; 46:1459-1472. doi: 10.1017/S0033291716000064.
44. Kotb M.A., Kamal A.M., Aldossary N.M., Bewedi M.A. Effect of vitamin D replacement on depression in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019; 29:111-117. doi:10.1016/j.msard.2019.01.029
45. Labad J. The role of cortisol and prolactin in the pathogenesis and clinical expression of psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2019; 102: 24-36.
46. Li J., Zhao R., Li X., Sun W., Qu M., Tang Q. Shen-Qi-Jie-Yu-Fang exerts effects on a rat model of postpartum depression by regulating inflammatory cytokines and CD4+CD25+ regulatory T cells. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2016; 12: 883-896. doi: 10.2147/NDT.S98131

47. Liortinis M.I., Mazokopakis E.E. A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. Points that need more investigation. *Hell. J. Nucl. Med.* 2017; 20(1):51-56. doi: 10.1967/s002449910507.
48. Lobato G., Brunner M.A., Migovski L., Moraes C.L., Reichenheim M.E. Hyperplacentosis, autoimmunity and postpartum depression: is there a link? *Autoimmun Rev.* 2013; 12(3):455-456. doi: 10.1016/j.autrev.2012.06.001.
49. Mak A., Tang C. S., Ho R. C. Serum tumour necrosis factor-alpha is associated with poor health-related quality of life and depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2013; 22:254-261.
50. Marsh W.K., Penny J.L., Rothschild A.J. Vitamin D supplementation in bipolar depression: a double blind placebo controlled trial. *J. Psychiatr. Res.* 2017; 95:48-53. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.07.021.
51. Medina-Rodriguez E.M., Lowell J.A., Worthen R.J., Syed S.A., Beurel E. Involvement of innate and adaptive immune systems alterations in the pathophysiology and treatment of depression. *Front. Neurosci.* 2018; 12:547. doi: 10.3389/fnins.2018.00547
52. Nicholas L., Dawkins K., Golden R.N. Psychoneuroendocrinology of depression. *Prolactin. Psychiatr. Clin. North. Amer.* 1998; 21(2): 341-358.
53. Oxenkrug G., van der Hart M., Roeser J., Summergrad P. Anthranilic Acid: A Potential Biomarker and Treatment Target for Schizophrenia. *Ann. Psychiatry Ment. Health.* 2016; 4(2). pii: 1059.
54. Palmer M.T., Lee Y.K., Maynard C.L., Oliver J.R., Bikle D.D., Jetten A.M., Weaver C.T. Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin d(3) on the development of effector cd4 t cells. *J. Biol. Chem.* 2011; 286:997-1004. doi: 10.1074/jbc.M110.163790.
55. Penckofer S., Byrn M., Adams W. Vitamin D Supplementation Improves Mood in Women with Type 2 Diabetes. *J. Diabetes Res.* 2017; 2017:823-863.
56. Perga S., Albo A.G., Katarzyna L., Minari N., Falvo S., Marnetto F., Caldano M., Reviglion R., Berchiolla P., Capobianco M.A. Vitamin D binding protein isoforms and apolipoprotein E in cerebrospinal fluid as prognostic biomarkers of multiple sclerosis. *PLoS. One.* 2015; 10:e0129291. doi: 10.1371/journal.pone.0129291
57. Petrov B., Aldoori A., James C., et al. Bipolar disorder in youth is associated with increased levels of vitamin D-binding protein. *Transl. Psychiatry.* 2018; 8(1):61. doi:10.1038/s41398-018-0109-7
58. Pitampalli S., Mekala H.M., Upadhuyayula S., Lippman S. Does vitamin D deficiency cause depression? *Prim Care Companion CNS Disord.* 2018; 20: 17/102263. doi: 10.4088/PCC.17l02263.
59. Postal M., Appenzeller S. The importance of cytokines and autoantibodies in depression. *Autoimmunity Reviews* 14. 2015; 30-35.
60. Provvedini D.M., Tsoukas C.D., Deftos L.J., Manolagas S.C. 1,25-dihydroxyvitamin d3 receptors in human leukocytes. *Science.* 1983; 221:1181-1183. doi: 10.1126/science.6310748.
61. Pryce C.R., Fontana A. Depression in autoimmune diseases. *Curr. Top Behav. Neurosci.* 2017; 31:139-154. doi: 10.1007/7854\_2016\_7.
62. Pu D., Luo J., Wang Y., Ju B., Lv X., Fan P., He L. Prevalence of depression and anxiety in rheumatoid arthritis patients and their associations with serum vitamin D level. *Clin. Rheumatol.* 2018; 37(1):179-184. doi: 10.1007/s10067-017-3874-4.
63. Rethorst C.D., Bernstein I., Trivedi M.H. Inflammation, obesity, and metabolic syndrome in depression: analysis of the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *J. Clin. Psychiatry.* 2014; 75:e1428-32. doi:10.4088/JCP.14m09009
64. Rosenblat J. D., McIntyre R. S. Bipolar disorder and immune dysfunction: Epidemiological Findings, Proposed Pathophysiology and Clinical Implications. *Brain Sci.* 2017; 7(11):144. doi: 10.3390/brainsci7110144
65. Rudzki L., Szulc A. «Immune Gate» of Psychopathology-The Role of Gut Derived Immune Activation in Major Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry.* 2018; 9:205.
66. Schroeter M.L., Sacher J., Steiner J., Schoenknecht P., Mueller K. Serum S100B represents a new biomarker for mood disorders. *Curr. Drug Targets.* 2013; 14:1237-1248.
67. Sepehrmanesh Z., Kolahdooz F., Abedi F., Mazrooi N., Assarian A., Asemi Z. Vitamin D supplementation affects the beck depression inventory, insulin resistance, and biomarkers of oxidative stress in patients with major depressive disorder: a randomized, controlled clinical trial. *J. Nutr.* 2016; 146:243-8. doi:10.3945/jn.115.218883
68. Sharif K., Wataad A., Coplan L., Lichtbroun B., Krosser A., Lichtbroun M., Bragazzi N.L., Amital H., Afek A., Shoenfeld Y. The role of stress in the mosaic of autoimmunity: an overlooked association. *Autoimmun. Rev.* 2018; 17(10):967-983.
69. Sigitova E., Fisar Z., Hroudova J., Cikankova T., Raboch J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2017; 71(2):77-103. doi: 10.1111/pcn.12476.
70. Snijders G., Schiweck C., Mesman E., Grosse L., De Wit H., Nolen W.A., et al. A dynamic course of T cell defects in individuals at risk for mood disorders. *Brain Behav. Immun.* 2016; 58:11. doi:10.1016/j.bbi.2016.05.007
71. Stojanovich L. Stress and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 9. 2010; 271-276.
72. Strous R.D., Shoenfeld Y. To smell the immune system. *Olfaction, Autoimmunity and Brain Involvement. Autoimmunity Reviews* 6. 2006; 54-60.
73. Tan L.M., Long T.T., Guan X.L., Wu S.F., Zheng W., Fu H.Y., Wang Q.H., Meng Y.M., Wu Y., Zeng T.T., Tian Y.J., Yu J.L., Chen J.J., Li H., Cao L.P. Diagnostic Value of Vitamin D Status and Bone Turnover Markers in Rheumatoid Arthritis Complicated by Osteoporosis. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2018; 48(2):197-204.

74. Tsigos C., Kyrou I., Chrousos G.P. *Stress, Endocrine Physiology and Pathophysiology*. Chrousos G.P. (Ed.) *Adrenal Physiology and Diseases*. Chapter 8. 2004.
75. Voo V.T.F., Monif M., Butzkueven H., O'Brien T. *The role of vitamin D and P2X7R in multiple sclerosis*. *J. Neuroimmunol.* 2019; 330:159-169. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.03.004
76. Woo Y.S., Kim S., Jeong J-H., Jung Y.E., Kim M.D., Bahk W.M. *Vitamin D deficiency/insufficiency among inpatients with depressive symptoms*. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2019; 17(1):121-124. doi:10.9758/cpn.2019.17.1.121
77. Yim I.S., Tanner Stapleton L.R., Guardino C.M., Hahn-Holbrook J., Schetter C. D. *Biological and psychosocial predictors of postpartum depression: systematic review and call for integration*. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2015; 11:99-137. doi:10.1146/annurev-clinpsy-101414-020426

#### Сведения об авторах

**Майорова Маргарита Анатольевна** — аспирант кафедры психиатрии и наркологии СПбГУ, врач-психиатр ГБУЗ ПНД № 1, инженер-исследователь в лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ. E-mail: mayorova.m.a@list.ru

**Петрова Наталия Николаевна** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии и наркологии СПбГУ. E-mail: petrova\_nn@mail.ru

**Строев Юрий Иванович** — к.м.н., профессор, доцент кафедры патологии СПбГУ. E-mail: svetlanastroeva@mail.ru

**Чурилов Леонид Павлович** — к.м.н., профессор, зав. кафедрой патологии СПбГУ, соав. лабораторией мозаики аутоиммунитета СПбГУ. E-mail: elpach@mail.ru

**Шенфельд Иегуда** — д.м.н., профессор, зав. лабораторией мозаики аутоиммунитета СПбГУ, руководитель Центра аутоиммунных заболеваний имени Ш. и П. Заблудович (Израиль), руководитель мед-центра им. Х. Шеба при Университете Тель-Авива. E-mail: yehuda.shoenfeld@sheba.health.gov.il