

Аутоантитела к нейромедиаторам в динамике экспериментального депрессивноподобного состояния у крыс

КРУПИНА Н.А., ДАВЫДОВА Т.В., ХЛЕБНИКОВА Н.Н., ОРЛОВА И.Н., КРЫЖАНОВСКИЙ Г.Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Российской академии медицинских наук, Москва, Россия

В многочисленных исследованиях у пациентов с депрессиями разного генеза выявлены взаимосвязанные нарушения состояния нейроиммунноэндокринной системы. Обнаружены расстройства функционирования мелатонинергической системы, циркадианных ритмов, гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА-) оси (повышение уровня циркулирующих глюкокортикоидов, метаболические изменения, повышенная стресс-чувствительность, когнитивная дисфункция, изменение нейрогенеза) [7]. Наряду с этими эндокринными нарушениями выявлена гиперактивация иммунной системы, о чем свидетельствуют высокий уровень провоспалительных цитокинов (наиболее часто — интерлейкина-6, а также интерлейкина-1- β и фактора некроза опухоли α) [12, 24, 38] и увеличение уровня белков острой фазы, в частности, С-реактивного белка [14], положительно коррелирующее с тяжестью депрессивного состояния [37].

Установлено, что провоспалительные цитокины могут вызывать нарушения психики по типу депрессии в клинике [13] и эксперименте [23], что может быть связано со способностью цитокинов активировать ГГА-ось [18] и снижать чувствительность глюкокортикоидных рецепторов [31, 33]. В то же время, гиперактивность ГГА-оси вызывает высвобождение цитокинов из макрофагов и увеличение уровня хемокинов, а также молекул клеточной адгезии в крови [20, 34].

Выявлена взаимосвязь между нейроиммунноэндокринными нарушениями и состоянием моноаминергических систем мозга [42]. Провоспалительные цитокины снижают нейротрофическую и подавляют нейромедиаторную передачу в системе моноаминов, что сопровождается апоптозом и нарушением взаимодействия в системе нейрон—глия, выявленного у больных депрессией [17]. Эти данные хорошо согласуются с принятыми представлениями о недостаточности центральных моноаминергических систем у больных депрессией [32]. Интересно, что терапевтическое действие трициклических антидепрессантов и антидепрессантов из группы ингибиторов обратного захвата серотонина сопровождается не только нормализацией уровня моноаминов, но и снижением уровня провоспалительных цитокинов [39].

Появляются свидетельства включения аутоиммунных механизмов в развитие некоторых психоневрологических расстройств и когнитивных дисфункций [9, 15, 25, 29, 36], однако вопрос об аутоиммунной дисрегуляции при депрессивных состояниях остается открытым. У больных психогенной депрессией повышен уровень иммуноглобулинов G, A и M, а также циркулирующих иммунных комплексов [4]. Показано, что депрессивная симптоматика сопровождается повышении-

ем уровня аутоантител (ААТ) к серотонину (5-ОТ) и ганглиозидам [27, 35]. В наших экспериментах на разработанной оригинальной модели экспериментального дофамин-дефицитзависимого депрессивного синдрома у крыс, вызываемого многократным системным введением пронеуротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП), в период восстановления поведенческой активности после отмены МФТП обнаружено усиление гуморального ответа по показателю нарастания уровня циркулирующих иммунных комплексов в крови [3] и индукция ААТ к нейромедиаторам дофамину (ДА) и 5-ОТ [2]. Эти данные позволяют предполагать участие гуморальных механизмов в регуляции активности моноаминергических систем при депрессии, однако с каждым годом растет число экспериментальных свидетельств о вовлеченности других нейромедиаторных систем в развитие депрессивных состояний.

Как показано в относительно недавних исследованиях, важную роль в нейробиологических механизмах депрессивных состояний играет недостаточность ГАМК-ергической передачи [19, 30] и, в частности, реорганизация рецепторной ГАМК-А субъединицы в структурах мозга, деятельность которых нарушена при аффективных и стрессогенных расстройствах [28]. Показано, что у мышей с генетической инактивацией ГАМК-А рецепторов, содержащих α_2 -субъединицу, формируется депрессивный фенотип в поведении [19]. На модели агедонии как корневого симптома депрессии у мышей, вызванного хроническим мягким стрессом, через месяц после стрессирования выявлено увеличение уровня глутамата в дорзальном ядре шва и снижение уровня ГАМК в вентральном гиппокампе и стволе мозга, причем отмечена отрицательная корреляция между уровнем ГАМК и глутамата [16]. В нейрофизиологических исследованиях на срезах гиппокампа получены прямые свидетельства того, что недостаточность центрального ГАМК-опосредованного торможения может быть одним из патогенетических механизмов развития депрессивного состояния [22].

Целый ряд экспериментальных свидетельств указывает на дисфункцию глутаматергической системы при большом депрессивном расстройстве. К числу таких свидетельств относится обнаружение высокого уровня глутамата (ГЛУ) в сыворотке крови и плазме больных депрессией [6], выявление с помощью магнито-резонансной спектроскопии высокого уровня ГЛУ у пациентов с депрессией по снижению отношения глутамин/ ГЛУ [40], антидепрессивное действие антагониста NMDA-рецепторов кетамина [41] и ингибиторов высвобождения ГЛУ [26], вовлеченность метаболитных $mglu5$ рецепторов ГЛУ в механизмы большого депрессивного расстройства [21]. Антидепрессанты в условиях хронического

введения уменьшают экспрессию NMDA рецепторов [11], усиливают передачу через AMPA рецепторы [8] и уменьшают высвобождение ГЛУ при деполяризации [10].

Целью настоящего исследования была попытка выявления аутоантител к ГЛУ и ГАМК в крови крыс с экспериментальным МФТП-индуцированным депрессивным синдромом в сравнении с уровнем и частотой обнаружения аутоантител к моноаминам — ДА и 5-ОТ.

В работе использовано 30 крыс — самцов популяции Вистар массой 320—450 г. На протяжении всего обследования крыс содержали в стандартных условиях вивария с естественной сменой освещенности в клетках группами по 5—7 крыс при свободном доступе к пище и воде, за исключением периодов тестирования на потребление жидкости и предпочтение/потребление сахарозы. Все процедуры и эксперименты на животных проводили в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ №267 от 19.06.2003 г.

Депрессивное состояние у крыс моделировали путем системного введения животным пронеуротоксина МФТП (синтезирован в НИИ фармакологии РАМН, 20 мг/кг, в/б, ежедневно, в течение 14 дней), специфического в отношении ДА-ергических нейронов. Контрольным крысам по той же схеме вводили физиологический раствор (ФР). Выраженность МФТП-индуцированного депрессивного синдрома оценивали интегративно в баллах по снижению показателей мотивационной деятельности {по развитию гедонических расстройств — снижению предпочтения потребления 10%-ного раствора сахарозы перед водой, по развитию «поведенческого отчаяния» — увеличению длительности иммобильности в тесте принудительного плавания, по снижению жизненно важных мотиваций — потребления жидкости и пищи (косвенно, по снижению массы тела)} с помощью разработанного нами метода [5]. Поведение животных контролировали в течение всего периода введения препаратов и через две недели после их отмены. Низкое значение показателя суммы баллов (0—1 балл) свидетельствовало об отсутствии поведенческой депрессии. Часть животных опытных и контрольных групп декапитировали через сутки после последнего введения МФТП (на стадии выраженной депрессии поведения у подопытных крыс) (опытная группа I: n=7) или ФР (контрольная группа I: n=8), оставшихся животных — на 15-й день после отмены препаратов (на стадии восстановления поведенческой активности у подопытных крыс) (опытная группа II: n=8, контрольная группа II: n=7).

АТ к нейромедиаторам определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на полистироловых планшетах, сенсibilизированных тест-антигенами ГЛУ-белок, ГАМК-белок, 5-ОТ-белок и ДА-белок [1]. В качестве белкового носителя использовали гамма-глобулин лошади (ГЛ). Конъюгаты нейромедиаторов с ГЛ синтезировали реакцией медиатора с диазотированным белком модифицированным методом. Уровень АТ оценивали по оптической плотности (ОП) при длине волны 492 нм и выражали в условных единицах активности (усл.ед.) индексом К, представлявшим собой отношение ОП сыворотки каждого опытного животного к среднему значению ОП сыворотки крыс контрольной группы. О наличии АТ свидетельствовало значение К, превышающее единицу. Разведение сыворотки при постановке ИФА составляло 1:50. Специфичность АТ определяли в реакции конкурентного торможения связывания АТ в ИФА 5-ОТ и ДА соответственно.

Статистическую обработку данных проводили по алгоритмам программы «Statistica For Windows 6.0». Проводили предварительную проверку предположения о нормальном характере распределения полученных данных в каждой экспериментальной группе по тестам Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. С учетом того, что в большинстве случаев предположение не подтверждалось, для сравнения результатов в двух независимых выборках применяли непарный непараметрический критерий Манна—Уитни, для сравнения результатов в двух зависимых выборках — парный непараметрический критерий Вилкоксона. Частоту обнаружения ААТ к нейромедиаторам оценивали с помощью точного метода Фишера. Принятый уровень значимости составлял 5%. Данные представлены в виде $M \pm SEM$, где M — среднее, SEM — стандартная ошибка среднего.

В конце двухнедельного периода введения МФТП у крыс опытных групп развивалось выраженное депрессивно-подобное состояние — так называемая депрессия поведения ($5,1 \pm 1,0$ балла — в опытной группе I; $4,5 \pm 1,1$ балла — в опытной группе II). На этой стадии выраженность депрессии в поведении превышала соответствующий контрольный уровень: $0,3 \pm 0,2$ балла — в контрольной группе I; $0,4 \pm 0,3$ балла — в контрольной группе II ($p < 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно, критерий Манна—Уитни). Через 2 недели после отмены МФТП поведение животных в опытной группе II нормализовалось: выраженность депрессии в поведении животных составляла $1,8 \pm 0,7$ балла, и была меньше, чем выраженность депрессии на предыдущей стадии обследования ($p = 0,018$, критерий Вилкоксона). Кроме того, выраженность депрессии в опытной группе II в период отмены не отличалась от соответствующего значения в контрольной группе II ($0,9 \pm 0,3$ балла). У животных контрольных групп на протяжении обследования признаки депрессивности в поведении не были выявлены, показатели депрессивности в поведении крыс на разных стадиях обследования статистически значимо не различались.

Уровень ААТ к нейромедиаторам в динамике обследования крыс приведен в табл. 1. На стадии выраженной депрессии поведения выявлена индукция ААТ к ГЛУ, ДА и 5-ОТ, но не к ГАМК. Уровень ААТ к ГЛУ, ДА и 5-ОТ статистически значимо превышал соответствующие контрольные значения. Сравнение уровня ААТ к нейромедиаторам на стадиях выраженной депрессии поведения и в период восстановления поведенческой активности в опытных группах выявило статистически значимое снижение только уровня ААТ к 5-ОТ, уровень ААТ к ГЛУ и ДА все еще был высок, хотя не отличался от контрольных значений статистически значимо. В контрольных группах крыс уровни ААТ к нейромедиаторам на разных стадиях обследования не различались.

Частота обнаружения ААТ к нейромедиаторам на разных стадиях обследования представлена в табл. 2. В конце двухнедельного периода введения препаратов только увеличение частоты обнаружения ААТ к 5-ОТ в опытной группе по сравнению с контролем достигло уровня статистической значимости. Отмечена тенденция к превышению частоты обнаружения ААТ к ГЛУ и ДА в опытной группе I по сравнению с контрольной группой I (соответственно $p = 0,077$ и $p = 0,119$). Спустя 2 недели после отмены введения препаратов статистически значимых отличий в частоте обнаружения ААТ к нейромедиаторам в опытной группе II по сравнению с контрольной группой II выявлено не было, но отмечалась тенденция к превышению частоты обнаружения ААТ к ДА в опытной группе относительно контрольного значения ($p = 0,119$).

В настоящем исследовании принципиально воспроизведен факт индукции ААТ к нейромедиаторам-моноаминам ДА и 5-ОТ у крыс с экспериментальным депрессивным синдромом, впервые выявленный в наших ранних исследованиях [2]. В этих исследованиях оценку уровня ААТ к ДА и 5-ОТ проводили только на стадии восстановления поведенческой активности у крыс, спустя 2 и 3 недели после отмены МФТП. Через 2 недели после отмены МФТП уровень ААТ к ДА и 5-ОТ был повышен, а через 3 недели — возвращался к контрольным значениям. В настоящем исследовании прослежена динамика уровня ААТ к нейромедиаторам на качественно различающихся стадиях — в период действия депрессогенного фактора и после его отмены. Факт увеличения уровня ААТ к ДА и 5-ОТ выявлен на стадии выраженной депрессии поведения, в конце двухнедельного периода введения пронейротоксина, тогда как спустя 2 недели после отмены МФТП статистически значимого превышения уровня ААТ к нейромедиаторам выявить не удалось. Различие в динамике выявления ААТ в течении и купировании экспериментального депрессивного состояния в разных исследованиях может быть связано с вариативностью иммунного от-

вета у крыс. Выявленное в настоящей работе длительное поддержание высокого уровня ААТ к ДА, в отличие от уровня ААТ к 5-ОТ, может свидетельствовать о патогенетической роли ААТ к ДА в сохранении ДА-дефицитзависимого депрессивного состояния, что согласуется с неполным восстановлением поведения животных через 2 недели после отмены МФТП.

В работе впервые выявлено увеличение уровня ААТ к ГЛУ у крыс с экспериментальным депрессивноподобным состоянием. Данные поддерживают представления об участии глутаматергической системы в генезе депрессивных состояний, однако для ответа на вопрос о том, какова их роль в развитии данной психопатологии — защитная или патогенная — требуются дополнительные исследования.

В данной работе не выявлено статистически значимого изменения уровня ААТ к ГАМК ни на одной из стадий патологического процесса, но нам удалось зафиксировать сам факт индукции ААТ к ГАМК в период нормализации поведенческой активности у крыс опытной группы.

Являются ли ААТ к ГАМК и ГЛУ в сыворотке крови маркерами развития депрессивного состояния, предстоит выявить в дальнейших исследованиях.

Таблица 1

Уровень аутоантител к нейромедиаторам у крыс опытных и контрольных групп в конце двухнедельного периода введения препаратов и спустя 2 недели после их отмены

Аутоантитела к нейромедиаторам	Уровень, усл. ед.			
	Опытная группа I (n=7)	Контрольная группа I (n=8)	Опытная группа II (n=8)	Контрольная группа II (n=7)
Стадия выраженной депрессии поведения у крыс опытных групп				
ГЛУ	1,6±0,2 *	1,1±0,1		
ГАМК	1,0±0,0	1,0±0,1		
ДА	1,7±0,2 *	1,0±0,1		
5-ОТ	1,6±0,1 *	0,9±0,1		
Стадия восстановления поведенческой активности у крыс опытных групп				
ГЛУ			1,3±0,1	1,0±0,1
ГАМК			1,1±0,1	1,0±0,1
ДА			1,4±0,2	1,1±0,1
5-ОТ			1,1±0,1 #	1,0±0,1

Примечание. * — p<0,05 по сравнению со значениями в контрольной группе I (по критерию Манна–Уитни); # — p<0,01 по сравнению со значениями в опытной группе I (по критерию Манна–Уитни); n — число животных в группе

Таблица 2

Частота обнаружения аутоантител к нейромедиаторам у крыс опытных и контрольных групп в конце двухнедельного периода введения препаратов и спустя 2 недели после их отмены

Аутоантитела к нейромедиаторам	Уровень, усл. ед.			
	Опытная группа I (n=7)	Контрольная группа I (n=8)	Опытная группа II (n=8)	Контрольная группа II (n=7)
Стадия выраженной депрессии поведения у крыс опытных групп				
ГЛУ	100,0%	50,0%		
ГАМК	57,1%	50,0%		
ДА	85,7%	37,5%		
5-ОТ	100,0% *	25,0%		
Стадия восстановления поведенческой активности у крыс опытных групп				
ГЛУ			62,5%	42,9%
ГАМК			50,0%	28,6%
ДА			87,5%	42,9%
5-ОТ			62,5%	42,9%

Список литературы

1. Башарова Л.А., Евсеев В.А., Ветрилэ Л.А. и др. Индукция аутоантител к серотонину и катехоламинам у хронически морфинизированных крыс с проявлением абстинентного синдрома // Бюлл. экспер. биол. и мед. — 1993. — Т. 115, №5. — С. 469—471.
2. Ветрилэ Л.А., Крушина Н.А., Башарова Л.А., Крыжановский Г.Н., Евсеев В.А., Орлова И.Н., Иорданская Т.Е. Модель депрессивного синдрома, вызванного нейротоксином МФТП, и аутоантитела к серотонину и дофамину // Журн. ВНД. — 1997. — Т. 47. — Вып. 4. — С. 731—739.
3. Давыдова Т.В., Фомина В.Г., Крушина Н.А., Крыжановский Г.Н., Евсеев В.А., Орлова И.Н., Иорданская Т.Е. Нарушения клеточного и гуморального иммунитета у крыс с экспериментальным депрессивным синдромом, вызванным системным введением 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) // Бюлл. экспер. биол. и мед. — 1997. — Т. 123, №3. — С. 308—311.
4. Корнетов Н.А. Психогенные депрессии (клиника, патогенез). — Томск: Изд. Томского университета, 1993. — С. 153—186.
5. Крушина Н.А., Орлова И.Н., Крыжановский Г.Н. Метод интегральной оценки выраженности депрессии поведения у крыс // Журн. ВНД. — 1999. — Т. 49. — Вып. 5. — С. 865—876.
6. Altamura C., Maes M., Dai J., Meltzer H.Y. Plasma concentrations of excitatory amino acids, serine, glycine, taurine and histidine in major depression // Eur. Neuropsychopharmacol. — 1995. — 5 Suppl. — P. 71—75.
7. Antonioli M., Rybka J., Carvalho L.A. Neuroimmune endocrine effects of antidepressants // Neuropsychiatr. Dis. Treat. — 2012. — Vol. 8. — P. 65—83.
8. Barbon A., Popoli M., La Via L., Moraschi S., Vallini I., Tardito D. et al. Regulation of editing and expression of glutamate alpha-amino-propionic-acid (AMPA)/ kainate receptors by antidepressant drugs // Biol. Psychiatry. — 2006. — Vol. 59, №8. — P. 713—720.
9. Bhattacharyya S., Khanna S., Chakrabarty K., Mahadevan A., Christopher R., Shankar S.K. Anti-Brain Autoantibodies and altered excitatory neurotransmitters in obsessive-compulsive disorder // Neuropsychopharmacology. — 2009. — Vol. 34. — P. 2489—2496.
10. Bonanno G., Giambelli R., Raiteri L., Tiraboschi E., Zappetini S., Musazzi L. et al. Chronic antidepressants reduce depolarization-evoked glutamate release and protein interactions favoring formation of SNARE complex in hippocampus // J. Neurosci. — 2005. — Vol. 25, №13. — P. 3270—3279.
11. Boyer P.A., Skolnick P., Fossum L.H. Chronic administration of imipramine and citalopram alters the expression of NMDA receptor subunit mRNAs in mouse brain. A quantitative in situ hybridization study // J. Mol. Neurosci. — 1998. — Vol. 10, №3. — P. 219—233.
12. Brietzke E., Stertz L., Fernandes B.S. et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder // J. Affect. Disord. — 2009. — Vol. 116, №3. — P. 214—217.
13. Capuron L., Miller A.H. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha // Biol. Psychiatry. — 2004. — Vol. 56, №11. — P. 819—824.
14. Danner M., Kasl S.V., Abramson J.L., Vaccarino V. Association between depression and elevated C-reactive protein // Psychosom. Med. — 2003. — Vol. 65, №3. — P. 347—356.
15. Diamond B., Huerta P.T., Mina-Osorio P., Kowal C., Volpe B.T. Losing your nerves? May be it's the antibodies // Nat. Rev. Immunol. — 2009. — Vol. 9, №6. — P. 449—456.
16. Elizalde N., Garcia-Garcia A., Totterdell S., Gendive N., Venzala E., Ramirez M., Del Rio J., Tordera R. Sustained stress-induced changes in mice as a model for chronic depression // Psychopharmacol. — 2010. — Vol. 210, №3. — P. 393—406.
17. Frank M.G., Baratta M.V., Sprunger D.B., Watkins L.R., Maier S.F. Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses // Brain Behav. Immun. — 2007. — Vol. 21. — P. 47—59.
18. Haddad J.J., Saade N.E., Safieh-Garabedian B. Cytokines and neuroimmune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis // J. Neuroimmunol. — 2002. — Vol. 133, №(1—2). — P. 1—19.
19. Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? // World Psychiatry. — 2010. — Vol. 9, №3. — P. 155—161.
20. Hayley S., Poulter M., Merali Z., Anisman H. The pathogenesis of clinical depression: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity // Neuroscience. — 2005. — Vol. 135, №3. — P. 659—678.
21. Hertz L., Dringen R., Schousboe A., Robinson S.R. Astrocytes: glutamate producers for neurons // J. Neurosci. Res. — 1999. — Vol. 57, №4. — P. 417—428.
22. Holm M., Nieto-Gonzalez J., Vardya I., Henningsen K., Jayatissa M., Wiborg O., Jensen K. Hippocampal GABAergic dysfunction in a rat chronic mild stress model of depression // Hippocampus. — 2011. — Vol. 21, №4. — P. 422—433.
23. Huang Y., Henry C.J., Dantzer R., Johnson R.W., Godbout J.P. Exaggerated sickness behavior and brain proinflammatory cytokine expression in aged mice in response to intracerebroventricular lipopolysaccharide // Neurobiol. Aging. — 2008. — Vol. 29, №11. — P. 1744—1753.
24. Jehn C.F., Kuhnhardt D., Bartholomae A. et al. Association of IL-6, hypothalamus-pituitary-adrenal axis function, and depression in patients with cancer // Integr. Cancer Ther. — 2010. — Vol. 9, №3. — P. 270—275.
25. Katzav A., Solodov I., Brodsky O., Chapman J., Pick Ch. G., Blank M., Zhang W., Reichlin M., Shoenfeld Y. Induction of Autoimmune Depression in Mice by Anti-Ribosomal P Antibodies via the Limbic System // Arthritis and Rheumatism. — 2007. — Vol. 56, №3. — P. 938—948.
26. Kendell S.F., Krystal J.H., Sanacora G. GABA and glutamate systems as therapeutic targets in depression and mood disorders // Expert Opin. Ther. Targets. — 2005. — Vol. 9. — P. 153—168.
27. Klein R., Bansch M., Berg A. Clinical relevance of antibodies against serotonin and gangliosides in patients with primary fibromyalgia syndrome // Psychoneuroendocrinology. — 1992. — Vol. 17, №6. — P. 593—598.
28. Korpi E., Sinkkonen S. GABAA receptor subtypes as targets for neuropsychiatric drug development // Pharmacol. Therapeutics. — 2006. — Vol. 109, №1. — P. 12—32.
29. Kowal C., DeGiorgio L.A., Nakaoka T., Hetherington H., Huerta P.T., Diamond B., Volpe B.T. Cognition and immunity: antibody impairs memory // Immunity. — 2004. — Vol. 21. — P. 179—188.
30. Luscher B., Shen Q., Sahir N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder // Mol. Psychiatry. — 2011. — Vol. 16, №4. — P. 383—406.
31. Maletic V., Robinson M., Oakes T., Iyengar S., Ball S., Russell J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings // Clin. Pract. — 2007. — Vol. 61, №12. — P. 2030—2040.
32. Nemeroff C. Recent advances in the neurobiology of depression // Psychopharmacol. Bull. — 2002. — Vol. 36. — S. 2. — P. 6—24.
33. Pace T.W., Hu F., Miller A.H. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression // Brain Behav. Immun. — 2007. — Vol. 21, №1. — P. 9—19.
34. Raison C., Capuron L., Miller A. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression // Trends Immunol. — 2006. — Vol. 27. — №1. — P. 24—31.
35. Schott K., Batra A., Klein R. et al. Antibodies against serotonin and gangliosides in schizophrenia and major depressive disorder // Europ. Psychiatry. — 1992. — Vol. 7, №5. — P. 209—212.
36. Singer H.S., Morris C., Gause C., Pollard M., Zimmerman A.W., Pletnikov M. 2009. Prenatal exposure to antibodies from mothers of children with autism produces neurobehavioral alterations: A pregnant dam mouse model // J. Neuroimmunol. — 2009. — Vol. 211. — P. 39—48.
37. Thomas A.J., Davis S., Morris C., Jackson E., Harrison R., O'Brien J.T. Increase in interleukin-1beta in late-life depression // Am. J. Psychiatry. — 2005. — Vol. 162, №1. — P. 175—177.
38. Tuglu C., Kara S.H., Caliyurt O., Vardar E., Abay E. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder // Psychopharmacology (Berl). — 2003. — Vol. 170, №4. — P. 429—433.
39. Xia Z., DePierre J.W., Nassberger L. Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL-1 beta and TNF-alpha release in human blood monocytes and IL-2 and interferon-gamma in T cells // Immunopharmacology. — 1996. — Vol. 34, №1. — P. 27—37.
40. Yuksel C., Ongur B. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders // Biol. Psychiatry. — 2010. — Vol. 68, №9. — P. 785—794.
41. Zarate C.A., Jr., Singh J.B., Carlson P.J. et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression // Arch. Gen. Psychiatry. — 2006. — Vol. 63. — P. 856—864.
42. Zunszain P.A., Anacker C., Cattaneo A., Carvalho L.A., Pariante C.M. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 2011. — Vol. 35, №3. — P. 722—779.