

УДК 616.891+616.895]-085.214

<https://doi.org/10.23888/HMJ2023114581-593>

## Современные представления о нейрохимических, иммунологических и генетических аспектах тревоги и депрессии (обзор литературы)

А. М. Земсков<sup>1</sup>, Н. И. Бакулева<sup>1, 2</sup> ✉, О. Ю. Ширяев<sup>1</sup>, С. М. Костенко<sup>3</sup>, Е. И. Пелешенко<sup>1</sup>,  
В. А. Земскова<sup>1</sup>, Д. В. Ливенцева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

<sup>2</sup> Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер, Воронеж, Российская Федерация

<sup>3</sup> Воронежский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Воронеж, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Бакулева Надежда Ильинична, [hoffnungib@mail.ru](mailto:hoffnungib@mail.ru)

### АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Текущий обзор литературы посвящен нейрохимическим, иммунологическим и генетическим аспектам формирования тревоги и депрессии. Целью обзора стало объединение имеющихся знаний по теме в более систематизированном виде и оценка имеющихся научных данных по теме. Обзор являлся несистематическим. Обзор был выполнен с использованием международных и отечественных источников литературы, баз данных, с вовлечением в работу результатов исследований, размещенных в сети Интернет на портале PubMed, в научной электронной библиотеке e-Library. Глубина поиска составляла 30 лет (с 1993 по 2023 гг.). В обзор вошли источники, отвечающие теме работы. Более глубокое изучение тревоги и депрессии показало, что в их формировании участвует ряд систем: серотонинергическая, норадреналинергическая, дофаминергическая и другие нейромедиаторные системы, что ведет к формированию нейровоспаления. Есть данные и о взаимосвязи иммунного и психопатологического статусов. Не исключается и инфекционный компонент патологии. С другой стороны, есть доказательства участия системы крови АВ (0) в возникновении вышеуказанного состояния. Особенного внимания заслуживают и публикации, говорящие об опосредованном влиянии генетических факторов на течение тревоги и депрессии.

**Заключение.** Существует целый ряд гипотез, подтверждающих тесную связь между функционированием регулирующих систем (эндокринной, иммунной, центральной нервной) и нарушениями, влекущими за собой возникновение тревожно-депрессивных расстройств. В результате имеющиеся знания по теме были объединены в более систематизированном виде.

**Ключевые слова:** тревога; депрессия; иммунитет; группа крови; нейровоспаление

### Для цитирования:

Земсков А. М., Бакулева Н. И., Ширяев О. Ю., Костенко С. М., Пелешенко Е. И., Земскова В. А., Ливенцева Д. В. Современные представления о нейрохимических, иммунологических и генетических аспектах тревоги и депрессии (обзор литературы) // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2023. Т. 11, № 4. С. 581–593. <https://doi.org/10.23888/HMJ2023114581-593>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ2023114581-593>

## Modern Ideas of Neurochemical, Immunological and Genetic Aspects of Anxiety and Depression (Literature Review)

Andrey M. Zemskov<sup>1</sup>, Nadezhda I. Bakuleva<sup>1,2</sup>✉, Oleg Yu. Shirayev<sup>1</sup>, Stanislav M. Kostenko<sup>3</sup>, Elena I. Peleshenko<sup>1</sup>, Veronika A. Zemskova<sup>1</sup>, Dar'ya V. Liventseva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

<sup>2</sup> Voronezh Regional Clinical Neuropsychiatric Dispensary, Voronezh, Russian Federation

<sup>3</sup> Voronezh Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Voronezh, Russian Federation

Corresponding author: Nadezhda I. Bakuleva, [hoffnungib@mail.ru](mailto:hoffnungib@mail.ru)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The presented literature review is devoted to neurochemical, immunological and genetic aspects of the formation of anxiety and depression. The aim of the review was integration of the available knowledge on the topic to present it in a more systematized form and evaluate the existing scientific data on the topic. The review is non-systematic. It included the international and domestic literature sources, databases, the results of studies posted on the PubMed portal on the Internet, in the scientific electronic library e-Library. The search depth was 30 years (from 1993 to 2023). The review incorporated sources that satisfied the topic of the work. A deeper studying of anxiety and depression showed involvement of a number of systems in their formation: serotonergic, noradrenergic, dopaminergic and other neurotransmitter systems, which leads to formation of neuroinflammation. There is also data on the interrelation between the immune and psychopathological statuses. The infectious component of the pathology cannot be excluded either. On the other hand, there is evidence of the involvement of AB (0) blood system in the occurrence of the above condition. Of special attention are publications showing a mediated influence of genetic factors on the course of anxiety and depression.

**CONCLUSION:** There are a number of hypotheses confirming a close link between the functioning of the regulatory systems (endocrine, immune, central nervous system) and disorders that entail anxiety and depressive disorders. In result, the existing knowledge on the topic was presented in a more systematized form.

**Keywords:** *anxiety; depression; immunity; blood group; neuroinflammation*

### For citation:

Zemskov A. M., Bakuleva N. I., Shirayev O. Yu., Kostenko S. M., Peleshenko E. I., Zemskova V. A., Liventseva D. V. Modern Ideas of Neurochemical, Immunological and Genetic Aspects of Anxiety and Depression (Literature Review). *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(4):581–593. <https://doi.org/HMJ2023114581-593>.

### Актуальность

По данным эпидемиологии, тревожные и депрессивные расстройства — одни из самых распространенных психических патологий в мире, количество пациентов с расстройствами тревожно-депрессивного спектра было выше, чем с другими психическими заболеваниями [1]. В доступной литературе особое внимание обращается на увеличивающееся финансовое бремя вследствие утраты трудоспособности такими пациентами [2]. Одно из таких заболеваний, смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2 в Международной Классификации Болезней 10 пересмотра, МКБ-10), характеризуется признаками как тревоги, так и депрессии. Учитывая размытые критерии постановки диагноза [3, 4], нельзя выделить преобладающую патологию: тревогу или депрессию. Ввиду этого, сложным представляется и описание патогенеза смешанного тревожного и депрессивного расстройства, поэтому изучение отдельного патогенеза как тревоги, так и депрессии допустимо использовать и при изучении смешанного тревожного и депрессивного расстройства. Обращаясь к истории психиатрии, можно выяснить, что, начиная с конца XIX в., вплоть до 1970-х гг., тревога и депрессия широко рассматривались в психоаналитическом сообществе как разные проявления одного и того же спектра аффективных расстройств. Однако, дальнейшее развитие психофармакологии в середине 1950-х гг. привело к созданию препаратов, имевших антидепрессивное (трициклические антидепрессанты, ТЦА), или анксиолитическое (бензодиазепиновые транквилизаторы) действие, что, в целом, усиливало разделение тревоги и депрессии. В Диагностическом рубрикаторе *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders III (DSM)* [5] указывалось, что тревога и депрессия — это отдельные расстройства. В 1990 г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) одобрила издание новой МКБ-10 [6], в котором смешанное тревожное и депрессивное расстройство уже было включено как отдельное заболевание (F41.2) в рубрику

тревожных расстройств. Позднее появились дополнительные указания по диагностическим критериям для применения среди пациентов со смешанным тревожно-депрессивным расстройством (СТДР) [7]. Диагностический рубрикатор *DSM-IV* продолжал предлагать довольно размытые критерии диагноза СТДР [8]. При разработке Рубрикатора *DSM-V* группа ученых, работавших над рубрикой «Расстройства настроения», предложила подробно и четко описать диагностические критерии смешанного тревожного и депрессивного расстройства [9]. Вместе с тем, многие ученые продолжают отмечать размытые границы между тревожным и депрессивным компонентами изучаемого заболевания [3]. Таким образом, вопрос рубрикации и определения четких диагностических критериев смешанного тревожного и депрессивного расстройства остается открытым. В связи с отсутствием необходимых данных клинических исследований, диагноз «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство» был оценен как недостаточно надежный [10, 11]. Таким образом, СТДР не было включено в финальную версию Рубрикатора *DSM-5*, выпущенную в 2013 г. [12]. В работу над Международной Классификацией Болезней 11 пересмотра (МКБ-11) были включены ученые и клиницисты Всемирной Психиатрической Ассоциации. Их опыт показал необходимость более четкого формулирования диагностических критериев СТДР. Однако, в Рубрикаторе МКБ-11 нозология «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство» перемещена в рубрику «Депрессивные расстройства», 6A73 [4], что, тем не менее, оставляет открытым вопрос об уточнении патогенеза указанного заболевания. Таким образом, в обзоре предлагаются к использованию понятия «тревога и депрессия», оставляя возможность применить данные и к нозологии «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство».

Симптомы тревоги и депрессии, по данным Барышева А.Н., имеют до 50% всех обращающихся за амбулаторной помощью пациентов [13]. Тревножно-депрессивные состояния, особенно коморбидные

с соматическими, в том числе, и с иммунологическими заболеваниями, ухудшают их течение, качество жизни пациентов и увеличивают сроки нетрудоспособности. Существует и понятие генетической коморбидности — существования общих для тревоги, депрессии и соматических заболеваний пулов генетического риска [14]. Однако, существующие данные не отражают в полной мере понимания нейрохимических, генетических и иммунологических аспектов формирования тревоги и депрессии, зачастую не систематизированы должным образом.

**Цель.** Объединение имеющихся знаний по теме в более систематизированном виде, что позволит в доступной форме отразить существующий уровень понимания генетических, нейрохимических и иммунологических факторов, влияющих на патогенез тревоги и депрессии. Обзор являлся оценочным, проводился с использованием методологии, позволяющей исключить случайные и систематические ошибки и избежать предвзятость. Авторы не прибегали к использованию метаанализа. Обзор был выполнен с использованием международных и отечественных источников литературы, баз данных, с вовлечением в работу результатов исследований, размещенных в сети Интернет на портале PubMed, в научной электронной библиотеке eLibrary. Глубина поиска составляла 30 лет (с 1993 по 2023 гг.). В обзор вошли источники, отвечающие теме работы. Ключевыми словами для поиска были тревога, депрессия, иммунитет, группа крови, нейровоспаление.

### **Обзор работ, посвященных теме генетических и нейрохимических факторов в формировании тревоги и депрессии**

На сегодня существует ряд нейробиологических теорий, утверждающих, что тревога и депрессия представляют собой разные проявления одной и той же патологии, связанной с общими «дистресс»-факторами [15]. Еще в 90-е гг. была предложена трехсторонняя модель разви-

тия аффективных расстройств, включающая в себя общий дистресс-фактор, физиологическое гипервозбуждение (особенно при тревоге) и ангедонию (наиболее часто при депрессии), что говорит о возможном едином источнике формирования тревоги и депрессии. Однако проведенные позднее исследования недостаточно отражали факт того, что тревога и депрессия как явления затрагивают всю лимбическую систему головного мозга, изменяют морфологию нейронов таких структурных образований, как миндалина, гиппокамп, поясная извилина, стриатум и передняя фронтальная кора [16]. Другой частью научного сообщества была выдвинута теория о том, что депрессия и тревога ведут к атрофии серого вещества [17]. Однако полученные данные свидетельствуют о недостаточно изученных механизмах формирования тревоги и депрессии. В настоящий момент в научном сообществе нет единого мнения о патогенезе тревоги и депрессии, в связи с чем выдвигается ряд патогенетических гипотез, что, тем не менее, затрудняет постановку диагноза в виду невозможности выделить превалирующий пул симптомов. Ниже представлены наиболее актуальные из них.

1. Нарушение деятельности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (ГГА-оси). Человеческий организм при воздействии стресса реагирует включением ГГА-оси. Кортикостероидные гормоны являются важным компонентом ответа организма на стресс, регулицию его эндокринного и иммунного ответа [18]. Du X., и др. в своих исследованиях приводят данные о том, что под влиянием стресса клетки паравентрикулярного ядра гипоталамуса выбрасывают в гипофиз такие вещества как аргинин-вазопрессин и кортикотропин-рилизинг-фактор [17]. Все это приводит к выработке адренкортикотропного гормона, под влиянием которого в надпочечниках вырабатываются глюкокортикоиды и минералокортикоиды, в частности, кортизол. Рецепторы головного мозга реагируют на возросший уровень этих гормонов по принципу отрицательной обратной связи [17].

Долгий стресс приводит к нарушению работы глюкокортикоидных рецепторов, поломке механизмов обратной связи и возникновению, как следствие, разнообразных поведенческих изменений [19, 20]. Bouwknecht J. A., и др. в своих исследованиях еще в 2015 г. указали, что у пациентов с тревогой и депрессией повышается уровень кортизола в плазме крови и слюне, а также наблюдается увеличение уровня кортикотропин-рилизинг-фактора в лимбических структурах головного мозга, что говорит в пользу этой теории [21]. С другой стороны, Ху J., и др. в 2019 г. в своих исследованиях получили данные о том, что количество глюкокортикоидных рецепторов при тревоге и депрессии снижается [22]. Таким образом, в научном сообществе до сих пор не существует единого мнения о точных механизмах нарушения ГГА-оси при формировании тревоги и депрессии.

2. Моноаминовая гипотеза возникновения депрессии и тревоги.

Villas Boas G. R., и др. выдвигают также гипотезу о влиянии недостатка моноаминов (дофамина, серотонина и норадреналина) в головном мозге на возникновение тревожных и депрессивных расстройств [20]. Обмен этих веществ непосредственно влияет на регуляцию многих психических функций человека. В основе моноаминергической гипотезы возникновения депрессивных и тревожных состояний лежит десенситизация и снижение количества серотонинергических рецепторов [20]. Еще в 2008 г. Hannon J., и др. предполагал, что часть серотонинергических рецепторов (5-HT<sub>1A</sub>) функционирует как соматодендрические ауторецепторы [23]. Nautiyal K. M., и др. на основании этой работы в 2017 г. сделали вывод, что активация этих ауторецепторов значительно нивелирует частоту пульсации сродственных к серотонину нейронов в области ядер шва, что вызывает, в свою очередь, тревожную и депрессивную симптоматику [24]. Vinkers C. H., и др. в 2014 г. обращал внимание и на роль норадреналина, подчеркивая его тесную связь с ответом организма на стресс [25]. В про-

тивовес этому Belujon P., и др. посвятили свою работу изучению дофамина и его влияния на патогенез тревоги и депрессии [26]. Согласно этому исследованию, у пациентов с тревогой и депрессией отмечались изменения функции дофаминергических нейронов в таких структурах головного мозга, как область вентромедиальной префронтальной коры и вентральная область покрышки [26]. По данным Крам М. L., и др. было также обнаружено снижение выработки дофамина в лимбической системе головного мозга [27]. При дальнейшем изучении этой теории было установлено, что помимо основных моноаминов, в формировании тревоги и депрессии важную роль играют другие нейромедиаторы. Так в дополнение к основным тезисам моноаминовой теории в 2019 г. Duman R. S., и др. подчеркивал роль глутамата и ГАМК в патологических процессах: значительно нарушается баланс торможения и возбуждения в головном мозге [28]. При изучении спинномозговой жидкости пациентов с симптомами тревоги и депрессии было выявлено снижение количества ГАМК в исследуемых образцах [28]. Тем не менее, имеющийся массив данных не объясняет возможность единого патогенетического механизма формирования депрессии и тревоги, рассматривая каждый нейромедиатор по отдельности.

3. Генетические факторы возникновения депрессии.

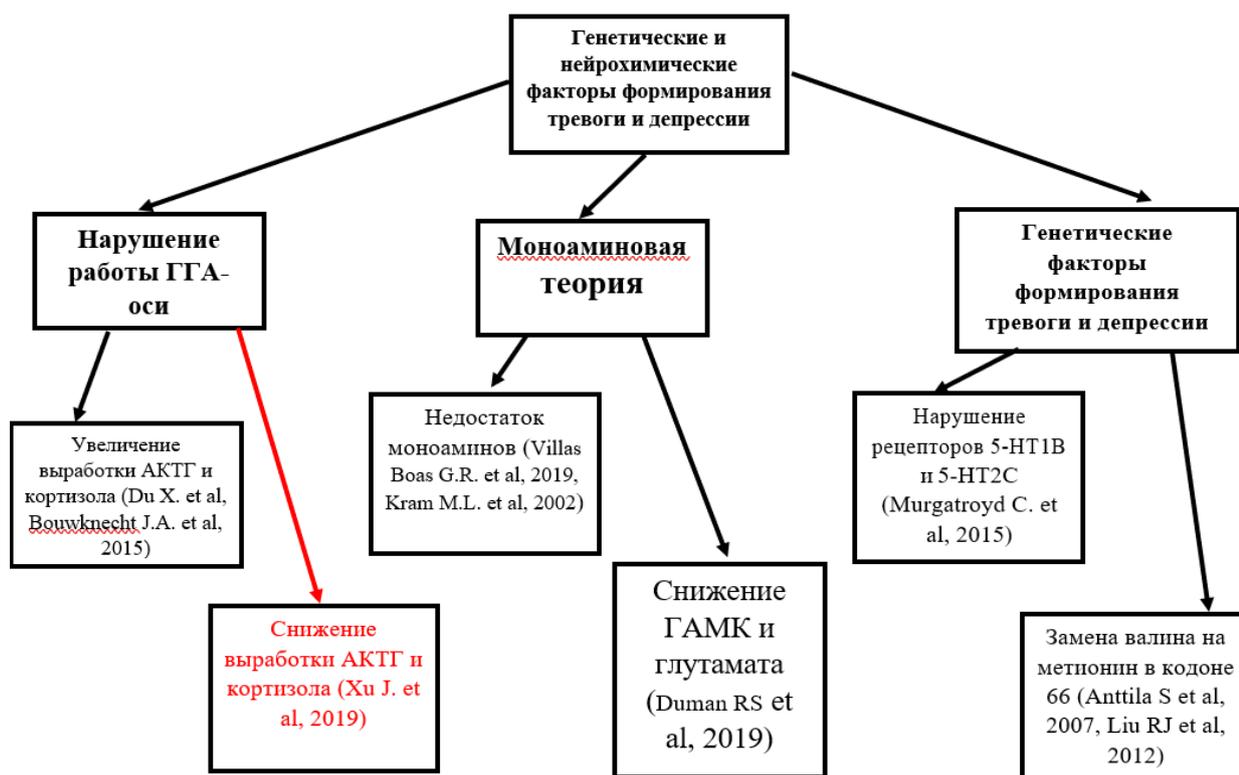
Значительный вклад в формирование тревоги и депрессии вносят генетические факторы. Проведенное в 2020 г. Pitsillou E., и др. исследование показало, что до 42% случаев депрессии и тревоги были связаны с наследственными факторами [29]. Активно исследуется связь генетических механизмов и возникновения тревожной и депрессивной симптоматики. Исследования 2007 и 2011 гг. (Anttila S., и др.; Liu R. J., и др.) позволили выдвинуть гипотезу, что одновременное носительство гомозиготного полиморфизма C (-1019) G гена 5-HT<sub>1A</sub> и гена *BDNF* с заменой валина на метионин в кодоне 66 (Val66Met) хотя бы в одном из аллелей увеличивает вероятность формирования депрессивного состояния с

симптомами тревоги в 3 раза, что позволяет говорить о возможном едином механизме патогенеза тревоги и депрессии [30, 31].

Кроме того, в 2015 г. Murgatroyd С., и др. выдвинули теорию о том, что с развитием тревожных и депрессивных состояний связаны и рецепторы 5-HT1В и 5-HT2С [32]. Помимо этого, в 1996 г. Lesch К., и др. обнаружили, что если в промоторе гена транспортера серотонина (*SLC6A4*) имеется полиморфизм *5HTTLRP* (*44bp Ins/Del*), то это будет являться фактором риска для формирования депрессии и тревоги с более тяжелым течением [33].

Возвращаясь к теории, указывающей на роль нарушений работы ГГА-оси в формировании тревоги и депрессии, можно привлечь источники, подтверждающие

связь этой гипотезы и с генетическими факторами. Murgatroyd С., и др. обнаружили эпигенетические изменения в генах, участвующих в контроле работы ГГА-оси [24]. С другой стороны, не только генетический пул, контролирующей ГГА-ось может быть вовлечен в патогенез тревоги и депрессии. Так, Чистяков Д. А., и др. и Dalton V. S., и др. в 2014 и 2017 гг. выдвинули предположение о том, что под влиянием факторов окружающей среды и личности самого человека могут возникать и эпигенетические изменения генома, непосредственно влияющие на развитие тревоги и депрессии [34, 35]. На рисунке 1 представлены визуализированные графически вышеприведенные данные.



**Рис. 1.** Схема генетических и нейрохимических факторов формирования тревоги и депрессии.

*Примечания:* ГГА-ось — гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось; АКТГ — адренокортикотропный гормон; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота.

Тем не менее, вышеуказанные теории хотя и объясняют основные генетические механизмы возникновения тревоги и

депрессии, все же полностью не охватывают роль других систем организма, способных сыграть роль в формировании аф-

фективных расстройств. Указанные работы рассматривают патогенез тревоги и депрессии со стороны генетики и нейрохимических процессов, однако, не описывают подробно роль других возможных механизмов формирования указанных расстройств настроения. Кроме того, отсутствие четкого понимания ареала контроля каждого гена не позволяет прийти к единому мнению об однозначной роли генетических механизмов формирования тревожной и депрессивной симптоматики.

### **Роль иммуно-эндокринологических механизмов в развитии тревожно-депрессивного расстройства**

В дополнение к уже имеющимся данным, исследования свидетельствуют, что между психическим статусом и иммунной системой существует взаимосвязь [36]. Земсков А. М., и др. в своих исследованиях демонстрируют связь иммунной, лимбической и эндокринной систем, и изучают их вклад в развитие тревожно-депрессивного расстройства [16, 37]. Полученные данные показывают, что иммунная и центральная нервная системы регулируются двунаправленно, обе распространены по всему организму и имеют общую доминанту управления и гуморальные регуляторы. Дальнейшее изучение иммуно-метаболических расстройств и роли окислительного стресса в развитии смешанного тревожного и депрессивного расстройства позволит сформировать единое понимание общего для тревоги и депрессии патогенетического механизма. Однако существующий уровень разработанности темы не позволяет прийти к однозначному выводу.

Хронический стресс, являющийся предиктором многих психических заболеваний, в том числе и смешанного тревожного и депрессивного расстройства, связан с высокой выработкой медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов) и увеличенным риском развития инфекционных заболеваний и хронического системного воспаления. По данным Комаровой О. Н., провоспалительные цитокины активируют гипоталамо-гипофизарно-

надпочечниковую ось, что увеличивает выработку кинуренина, который опосредованно влияет на снижение выработки серотонина, что в свою очередь, является одним из факторов развития тревоги и депрессии, как было указано выше [38].

С другой стороны, имеются данные и о вовлечении не только цитокинов в формирование тревоги и депрессии, но и BDNF, NGF, GDNF, глюкокортикоидных гормонов. Так, исследование 2016 г., выполненное Wohleb E. S., и др. гласит, что изменение реактивности астроглиальных клеток под воздействием различных экзогенных и эндогенных стрессоров вызывает развитие нейровоспаления [39]. Указанные факторы приводят к возникновению иммуносупрессии и изменению гормонального и иммуно-метаболического статусов. Таким образом, учитывая данные этих исследований, можно говорить о возможном возникновении некоего «порочного круга» — стресс вызывает изменения морфологии и нейронов головного мозга, а, значит, изменения гормонального и иммунного статусов, возникновение оксидантного стресса, что, в свою очередь, провоцирует усиление тревожно-депрессивной симптоматики. По данным Trottier M. D., и др. симпатическая система под воздействием стрессоров провоцирует активную выработку норадреналина, который, в свою очередь, стимулирует работу прогениторных иммунных клеток и приводит к росту количества гранулоцитов и моноцитов в крови [40].

На вклад нейровоспаления в патогенез тревоги и депрессии указывают и данные о влиянии антидепрессантов на иммунную систему. Villas Boas G.R. с соавт. в исследовании 2019 г. указывает, что применение антидепрессантов снижает в плазме крови содержание IL-6 (интерлейкин-6), фактора некроза опухоли-альфа, IL-10 (интерлейкин-10) и хемокина CCL-2, что косвенно подтверждает теорию о возможном влиянии провоспалительных агентов на развитие тревоги и депрессии [20].

Отдельного описания заслуживают и данные, полученные в исследовании 2002 г., гласящие о том, что в иммунном

ответе на стресс участвует также и специальный олигомерный комплекс, отвечающий за активацию иммунного ответа — инфламмасома NLRP3 [36]. Инфламмасома провоцирует выброс провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и интерлейкина-18 (IL-18) [36]. Инфламмасома запускает воспалительный каскад, ведущий к пироптозу — программируемой клеточной гибели [38]. Pitsillou E., и др. подтверждает связь системы инфламмасомы с тревожно-депрессивной симптоматикой у пациентов, не получающих лечения, выявив в сыворотке крови повышение экспрессии NLRP3 и уровня IL-1, что опосредованно влияет на тяжесть заболевания [29]. Однако, полученные данные несколько противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

Сегодняшний уровень исследований позволяет рассматривать возможно существующую связь психической дезадаптации с изменением иммунных и эндокринологических показателей [41].

С другой стороны, все больше данных, полученных в исследованиях, свидетельствуют о том, что при воздействии стрессовых факторов в организме повышается уровень циркулирующего кортизола. Было показано, что острое и хроническое стрессовое воздействие увеличивает риск возникновения и течения клинически более выраженного соматического заболевания. Так S. Cohen, и др. в 2016 г. исследовали пациентов, подвергавшихся воздействию вируса, вызывавшего симптомы простуды. Полученные результаты говорили о том, что наиболее выраженная соматическая симптоматика (затруднение носового дыхания и выделения из носа) отмечалась у испытуемых, находившихся в длительном (хроническом) стрессовом состоянии, значительная роль в формировании которого принадлежит кортизолу [42].

Однако, данные всех многочисленных исследований, изучавших по отдельности каждый возможный компонент развития тревоги и депрессии, пока не могут ответить на вопрос о взаимодействии всех этих звеньев. Также остается открытым вопрос о точном описании единой патоло-

гической системы, однозначно вызывающей тревогу и депрессию. Таким образом, эта тема требует дальнейшего изучения.

### **Обзор литературы, посвященной взаимосвязи носительства антигенов системы АВ (0) и развития тревоги и депрессии. Особенности риска инфицирования различными вирусами при тревоге и депрессии**

Резюмируя вышесказанное, можно предположить, что патогенез тревоги и депрессии регулируется множеством процессов, происходящих на различных уровнях организации организма. Исходя из этого, на текущий момент научного развития невозможно выделить единственную причину формирования аффективных расстройств. Соответственно, можно предполагать о различных гипотезах, описывающих вклад того или иного фактора в формирование тревоги и депрессии. В дополнение к уже указанным множественным теориям возникновения тревоги и депрессии, существует еще одна, описывающая возможный вклад носительства антигенов системы АВ (0) в патогенез описываемых состояний.

По данным исследований Зайченко А.А., и др., уровень депрессии у носителей IV фенотипической группы по системе АВ (0) (как у женщин, так и у мужчин) был достоверно выше, чем у носителей других групп [43].

Нельзя исключать и инфекционный компонент патогенеза тревоги и депрессии. Так, Nobuyuki Kobayashi, и др. утверждают, что вирус простого герпеса человека типа 6В достоверно увеличивает риск возникновения депрессии и тревоги [36]. Согласно предположению ученых [44], изначально вирус простого герпеса человека типа 6В попадает в органы дыхания, откуда проникает в астроциты обонятельных луковиц, связанных с головным мозгом и являющихся также и иммунным органом [7]. По данным исследования, у экспериментальных мышей после заражения их вирусом простого герпеса человека 6В и перехода острой инфекции в латентную фазу уменьшался объем лу-

ковиц, а тест с подвешиванием за хвост показал, что зараженные мыши чаще оставались неподвижными, что косвенно указывает на признаки депрессии [44].

Тем не менее, в настоящее время не существует достаточного количества исследований, говорящих о связи носительства определенных антигенов системы АВ(0) и риском возникновения тревоги и депрессии. Также, крайне малое количество источников может подтвердить взаимосвязь наличия тревоги и депрессии и повышенного риска инфицирования вирусами простого герпеса человека, Эпштейн–Барра и цитомегаловирусом. Важным является дальнейшее изучение этой темы, чтобы обеспечить в будущем комплексный подход к пониманию патогенеза тревоги и депрессии.

### Заключение

Резюмируя приведенные в литературном обзоре данные, можно сделать вывод о множестве нейрохимических, гене-

тических, иммунологических и гормональных факторов, являющихся неотъемлемой частью каскада патологических процессов, приводящих к развитию тревоги и депрессии. Согласно научным данным, патогенез тревоги и депрессии нельзя рассматривать, учитывая лишь один из этих факторов. Вовлечение в патологический процесс всех указанных систем говорит о возможном едином патогенетическом механизме формирования расстройств тревожно-депрессивного спектра, что, в свою очередь, приводит к необходимости рассматривать вопрос о привлечении иных (иммунокорректирующих, гормональных, нейробиологических) методов лечения таких расстройств, в дополнение к общепринятому стандартному психофармакологическому лечению с целью повышения его эффективности. Однако, имеющиеся научные данные являются недостаточными для понимания патогенеза формирования тревоги и депрессии в полной мере.

### Список источников

1. Deuschl G., Beghi E., Fazekas F., et al. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet Public Health*. 2020. Vol. 5, No. 10. P. e551–e567. doi: [10.1016/S2468-2667\(20\)30190-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30190-0)
2. Deady M., Collins D.A.J., Johnston D.A., et al. The impact of depression, anxiety and comorbidity on occupational outcomes // *Occup. Med. (Lond.)*. 2022. Vol. 72, No. 1. P. 17–24. doi: [10.1093/occmed/kqab142](https://doi.org/10.1093/occmed/kqab142)
3. Demyttenaere K., Heirman E. The blurred line between anxiety and depression: hesitations on comorbidity, thresholds and hierarchy // *Int. Rev. Psychiatry*. 2020. Vol. 32, No. 5–6. P. 455–465. doi: [10.1080/09540261.2020.1764509](https://doi.org/10.1080/09540261.2020.1764509)
4. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 01/2023). 06 Mental, behavioural or neurodevelopmental disorders: Mood disorders: Depressive disorders: 6A73 Mixed depressive and anxiety disorder [Интернет]. Доступно по: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en/#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentit y%2f314468192>. Ссылка активна на 12.02.2023.
5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3<sup>rd</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.
6. ICD-10. International statistical classification of diseases and related health problems. 10<sup>th</sup> revision. Vol. 1. 5<sup>th</sup> ed. Geneva, Switzerland: WHO; 2016.
7. Thomas H.V., Lewis G., Watson M., et al. Computerised patient-specific guidelines for management of common mental disorders in primary care: a randomised controlled trial // *Br. J. Gen. Pract.* 2004. Vol. 54, No. 508. P. 832–837.
8. Quinn B.P. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition, Primary Care Version // *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*. 1999. Vol. 1, No. 2. P. 54–55.
9. First M.B. DSM-5 proposals for mood disorders: a cost-benefit analysis // *Curr. Opin. Psychiatry*. 2011. Vol. 24, No. 1. P. 1–9. doi: [10.1097/ycp.0b013e328340b594](https://doi.org/10.1097/ycp.0b013e328340b594)
10. Clarke D.E., Narrow W.E., Regier D.A., et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part I: study design, sampling strategy, implementation, and analytic approaches // *Am. J. Psychiatry*. 2013. Vol. 170, No. 1. P. 43–58. doi: [10.1176/appi.ajp.2012.12070998](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070998)
11. Regier D.A., Narrow W.E., Clarke D.E., et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses // *Am. J. Psychiatry*. 2013. Vol. 170, No. 1. P. 59–70. doi: [10.1176/appi.ajp.2012.12070999](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070999)
12. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5<sup>th</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022.
13. Барышев А.Н., Егоров К.Н. Скрининг тревоги и

- депрессии у пациентов амбулаторно-поликлинической сети при помощи компьютерной программы «Профилактика». В сб.: Щастный А.Т., ред. Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 74-й научной сессии сотрудников университета; Витебск, 23–24 января 2019 г. Витебск; 2019. С. 416–418.
14. Кибитов А.С. Депрессия и соматические заболевания: генетическая коморбидность. В сб.: Оганов Р.Г., Драпкина О.М., Беленков Ю.Н., и др. VI Международный Интернет Конгресс специалистов по внутренним болезням; Москва, 14–17 февраля 2017 г. М.: Видокс; 2017. С. 130–132.
  15. Copeland J.R.M., Beekman A.T.F., Braam A.W., et al. Depression among older people in Europe: the EURODEP studies // *World Psychiatry*. 2004. Vol. 3, No. 1. P. 45–49.
  16. Земсков А.М., Земсков В.М., Есауленко И.Э., и др. Триггерная роль иммунологических механизмов в индукции и лечении заболеваний // *Успехи современной биологии*. 2016. Т. 136, № 4. С. 323–334.
  17. Du X., Pang T.Y. Is Dysregulation of the HPA-Axis a Core Pathophysiology Mediating Comorbid Depression in Neurodegenerative Diseases? // *Front. Psychiatry*. 2015. Vol. 6. P. 32. doi: [10.3389/fpsy.2015.00032](https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00032)
  18. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты // *Педиатрическая фармакология*. 2020. Т. 17, № 1. С. 18–24. doi: [10.15690/pf.v17i1.2078](https://doi.org/10.15690/pf.v17i1.2078)
  19. Сеницына Ю.В. Особенности психоэмоциональных нарушений у пациентов с гипотиреозом: дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2017. Доступно по: [https://rusneb.ru/catalog/000199\\_000009\\_006656861/](https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_006656861/). Ссылка активна на 12.02.2023.
  20. Boas G.R.V., de Lacerda R.B., Paes M.M., et al. Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment // *Eur. J. Pharmacol*. 2019. Vol. 851. P. 99–121. doi: [10.1016/j.ejphar.2019.02.024](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.02.024)
  21. Bouwknecht J.A. Behavioral studies on anxiety and depression in a drug discovery environment: keys to a successful future // *Eur. J. Pharmacol*. 2015. Vol. 753. P. 158–176. doi: [10.1016/j.ejphar.2014.09.051](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.09.051)
  22. Xu J., Wang R., Liu Y., et al. Short- and long-term alterations of FKBP5-GR and specific microRNAs in the prefrontal cortex and hippocampus of male rats induced by adolescent stress contribute to depression susceptibility // *Psychoneuroendocrinology*. 2019. Vol. 101. P. 204–215. doi: [10.1016/j.psyneuen.2018.11.008](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.11.008)
  23. Hannon J., Hoyer D. Molecular biology of 5-HT receptors // *Behav. Brain Res*. 2008. Vol. 195, No. 1. P. 198–213. doi: [10.1016/j.bbr.2008.03.020](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.03.020)
  24. Nautiyal K.M., Hen R. Serotonin receptors in depression: from A to B // *F1000Res*. 2017. Vol. 6. P. 123. doi: [10.12688/f1000research.9736.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.9736.1)
  25. Vinkers C.H., Joëls M., Milaneschi Y., et al. Stress exposure across the life span cumulatively increases depression risk and is moderated by neuroticism // *Depress. Anxiety*. 2014. Vol. 31, No. 9. P. 737–745. doi: [10.1002/da.22262](https://doi.org/10.1002/da.22262)
  26. Belujon P., Grace A.A. Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders // *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2017. Vol. 20, No. 12. P. 1036–1046. doi: [10.1093/ijnp/pyx056](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx056)
  27. Kram M.L., Kramer G.L., Ronan P.J., et al. Dopamine receptors and learned helplessness in the rat: an autoradiographic study // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2002. Vol. 26, No. 4. P. 639–645. doi: [10.1016/s0278-5846\(01\)00222-6](https://doi.org/10.1016/s0278-5846(01)00222-6)
  28. Duman R.S., Sanacora G., Krystal J.H. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments // *Neuron*. 2019. Vol. 102, No. 1. P. 75–90. doi: [10.1016/j.neuron.2019.03.013](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013)
  29. Pitsillou E., Bresnehan S.M., Kagarakis E.A., et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression // *Mol. Biol. Rep*. 2020. Vol. 47, No. 1. P. 753–770. doi: [10.1007/s11033-019-05129-3](https://doi.org/10.1007/s11033-019-05129-3)
  30. Anttila S., Huuhka K., Huuhka M., et al. Interaction between 5-HT1A and BDNF genotypes increases the risk of treatment-resistant depression // *J. Neural Transm. (Vienna)*. 2007. Vol. 114, No. 8. P. 1065–1068. doi: [10.1007/s00702-007-0705-9](https://doi.org/10.1007/s00702-007-0705-9)
  31. Liu R.-J., Lee F.S., Li X.-Y., et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met allele impairs basal and ketamine-stimulated synaptogenesis in prefrontal cortex // *Biol. Psychiatry*. 2012. Vol. 71, No. 11. P. 996–1005. doi: [10.1016/j.biopsych.2011.09.030](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.09.030)
  32. Murgatroyd C., Quinn J.P., Sharp H.M., et al. Effects of prenatal and postnatal depression, and maternal stroking, at the glucocorticoid receptor gene // *Transl. Psychiatry*. 2015. Vol. 5, No. 5. P. e560. doi: [10.1038/tp.2014.140](https://doi.org/10.1038/tp.2014.140)
  33. Lesch K.P., Bengel D., Heils A., et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // *Science*. 1996. Vol. 274, No. 5292. P. 1527–1531. doi: [10.1126/science.274.5292.1527](https://doi.org/10.1126/science.274.5292.1527)
  34. Chistiakov D.A., Bobryshev Y.V., Chekhonin V.P. Epigenetic Alterations in DNA and Histone Modifications Caused by Depression and Antidepressant Drugs: Lessons from the Rodent Models // *Curr. Pharm. Des*. 2017. Vol. 23, No. 44. P. 6828–6840. doi: [10.2174/1381612823666171031110734](https://doi.org/10.2174/1381612823666171031110734)
  35. Dalton V.S., Kolshus E., McLoughlin D.M. Epigenetics and depression: return of the repressed // *J. Affect. Disord*. 2014. Vol. 155. P. 1–12. doi: [10.1016/j.jad.2013.10.028](https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.028)
  36. Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of

- proIL-beta // *Mol. Cell.* 2002. Vol. 10, No. 2. P. 417–426. doi: [10.1016/s1097-2765\(02\)00599-3](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(02)00599-3)
37. Земсков А.М., Земсков В.М., Земскова В.А., и др. Избранные проблемы клинической иммунологии. М.: РУСАЙНС; 2022.
38. Шалагинова И.Г., Мацкова Л.В., Гуничева Н.М., и др. Эпигенетический механизм влияния микробиоты кишечника на развитие постстрессорного нейровоспаления // *Экологическая генетика.* 2019. Т. 17, № 4. С. 91–102. doi: [10.17816/ecogen17491-102](https://doi.org/10.17816/ecogen17491-102)
39. Wohleb E.S., Franklin T., Iwata M., et al. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression // *Nat. Rev. Neurosci.* 2016. Vol. 17, No. 8. P. 497–511. doi: [10.1038/nrn.2016.69](https://doi.org/10.1038/nrn.2016.69)
40. Trotter M.D., Newsted M.M., King L.E., et al. Natural glucocorticoids induce expansion of all developmental stages of murine bone marrow granulocytes without inhibiting function // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008. Vol. 105, No. 6. P. 2028–2033. doi: [10.1073/pnas.0712003105](https://doi.org/10.1073/pnas.0712003105)
41. De Bellis A., Bizzarro A., Pivonello R., et al. Prolactin and autoimmunity // *Pituitary.* 2005. Vol. 8, No. 1. P. 25–30. doi: [10.1007/s11102-005-5082-5](https://doi.org/10.1007/s11102-005-5082-5)
42. Cohen S., Gianaros P.J., Manuck S.B. A Stage Model of Stress and Disease // *Perspect. Psychol. Sci.* 2016. Vol. 11, No. 4. P. 456–463. doi: [10.1177/1745691616646305](https://doi.org/10.1177/1745691616646305)
43. Зайченко А.А., Лебедева Е.А. Конституциональная психология мужчин с параноидной шизофренией // *Известия ВУЗов. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2009. № 3 (11). С. 69–77.
44. Kobayashi N., Oka N., Takahashi M., et al. Human Herpesvirus 6B Greatly Increases Risk of Depression by Activating Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis during Latent Phase of Infection // *iScience.* 2020. Vol. 23, No. 6. P. 101187. doi: [10.1016/j.isci.2020.101187](https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101187)

## References

1. Deuschl G, Beghi E, Fazekas F, et al. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health.* 2020;5(10):e551–67. doi: [10.1016/S2468-2667\(20\)30190-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30190-0)
2. Deady M, Collins DAJ, Johnston DA, et al. The impact of depression, anxiety and comorbidity on occupational outcomes. *Occup Med (Lond).* 2022; 72(1):17–24. doi: [10.1093/occmed/kqab142](https://doi.org/10.1093/occmed/kqab142)
3. Demyttenaere K, Heirman E. The blurred line between anxiety and depression: hesitations on comorbidity, thresholds and hierarchy. *Int Rev Psychiatry.* 2020;32(5–6):455–65. doi: [10.1080/09540261.2020.1764509](https://doi.org/10.1080/09540261.2020.1764509)
4. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 01/2023). 06 Mental, behavioural or neurodevelopmental disorders: Mood disorders: Depressive disorders: 6A73 Mixed depressive and anxiety disorder [Internet]. Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en/#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f314468192>. Accessed: 2023 February 12.
5. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 3<sup>rd</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.
6. *ICD-10. International statistical classification of diseases and related health problems.* 10<sup>th</sup> revision. Vol. 1. 5<sup>th</sup> ed. Geneva, Switzerland: WHO; 2016.
7. Thomas HV, Lewis G, Watson M, et al. Computerised patient-specific guidelines for management of common mental disorders in primary care: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract.* 2004;54(508):832–7.
8. Quinn BP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition, Primary Care Version. Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 1999;1(2):54–5.
9. First MB. DSM-5 proposals for mood disorders: a cost-benefit analysis. *Curr Opin Psychiatry.* 2011;24(1):1–9. doi: [10.1097/ycp.0b013e328340b594](https://doi.org/10.1097/ycp.0b013e328340b594)
10. Clarke DE, Narrow WE, Regier DA, et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part I: study design, sampling strategy, implementation, and analytic approaches. *Am J Psychiatry.* 2013;170(1):43–58. doi: [10.1176/appi.ajp.2012.12070998](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070998)
11. Regier DA, Narrow WE, Clarke DE, et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *Am J Psychiatry.* 2013;170(1):59–70. doi: [10.1176/appi.ajp.2012.12070999](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070999)
12. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5<sup>th</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022.
13. Baryshev AN, Egorov KN. Skrining trevogi i depressii u patsiyentov ambulatorno-poliklinicheskoy seti pri pomoshchi komp'yuternoy programmy «Profilaktika». In: *Shchastnyy AT, editor. Dostizheniya fundamental'noy, klinicheskoy meditsiny i farmatsii: materialy 74<sup>th</sup> nauchnoy sotrudnikov universiteta; Vitebsk, 23–24 January 2019.* Vitebsk; 2019. P. 416–8. (In Russ).
14. Kibitov AS. Depressiya i somaticheskkiye zabolovaniya: geneticheskaya komorbidnost'. In: *Oganov RG, Drapkina OM, Belenkov YuN, et al. VI Mezhdunarodnyy Internet Kongress spetsialistov po vnutrennim boleznyam; Moscow, 14–17 February 2017.* Moscow: Vidoks; 2017. P. 130–2. (In Russ).
15. Copeland JRM, Beekman ATF, Braam AW, et al. Depression among older people in Europe: the EURODEP studies // *World Psychiatry.* 2004;3(1): 45–9.
16. Zemskov AM, Zemskov VM, Esaulenko IE, et al. The trigger role of immunological mechanisms in

- induction and treatment of diseases. *Uspekhi Sovremennoj Biologii*. 2016;136(4):323–34. (In Russ).
17. Du X, Pang TY. Is dysregulation of the HPA-axis a core pathophysiology mediating comorbid depression in neurodegenerative diseases? *Front Psychiatry*. 2015;6:32. doi: [10.3389/fpsy.2015.00032](https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00032)
  18. Komarova ON, Khavkin AI. Correlation Between Stress, Immunity and Intestinal Microbiota. *Pediatric Pharmacology*. 2020;17(1):18–24. (In Russ). doi: [10.15690/pf.v17i1.2078](https://doi.org/10.15690/pf.v17i1.2078)
  19. Sinitsyna YuV. Osobennosti psikhoemotsional'nykh narusheniy u patsiyentov s gipotireozom [dissertation]. Saint-Petersburg; 2017. Available at: [https://rusneb.ru/catalog/000199\\_000009\\_006656861/](https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_006656861/). Accessed: 2023 February 12. (In Russ).
  20. Boas GRV, de Lacerda RB, Paes MM, et al. Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment. *Eur J Pharmacol*. 2019; 851:99–121. doi: [10.1016/j.ejphar.2019.02.024](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.02.024)
  21. Bouwknecht JA. Behavioral studies on anxiety and depression in a drug discovery environment: keys to a successful future. *Eur J Pharmacol*. 2015; 753:158–76. doi: [10.1016/j.ejphar.2014.09.051](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.09.051)
  22. Xu J, Wang R, Liu Y, et al. Short- and long-term alterations of FKBP5-GR and specific microRNAs in the prefrontal cortex and hippocampus of male rats induced by adolescent stress contribute to depression susceptibility. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;101:204–15. doi: [10.1016/j.psyneuen.2018.11.008](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.11.008)
  23. Hannon J, Hoyer D. Molecular biology of 5-HT receptors. *Behav Brain Res*. 2008;195(1):198–213. doi: [10.1016/j.bbr.2008.03.020](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.03.020)
  24. Nautiyal KM, Hen R. Serotonin receptors in depression: from A to B. *F1000Res*. 2017;6:123. doi: [10.12688/f1000research.9736.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.9736.1)
  25. Vinkers CH, Joëls M, Milaneschi Y, et al. Stress exposure across the life span cumulatively increases depression risk and is moderated by neuroticism. *Depress Anxiety*. 2014;31(9):737–45. doi: [10.1002/da.22262](https://doi.org/10.1002/da.22262)
  26. Belujon P, Grace AA. Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(12):1036–46. doi: [10.1093/ijnp/pyx056](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx056)
  27. Kram ML, Kramer GL, Ronan PJ, et al. Dopamine receptors and learned helplessness in the rat: an autoradiographic study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26(4):639–45. doi: [10.1016/s0278-5846\(01\)00222-6](https://doi.org/10.1016/s0278-5846(01)00222-6)
  28. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron*. 2019;102(1):75–90. doi: [10.1016/j.neuron.2019.03.013](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013)
  29. Pitsillou E, Bresnehan SM, Kagarakis EA, et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. *Mol Biol Rep*. 2020; 47(1):753–70. doi: [10.1007/s11033-019-05129-3](https://doi.org/10.1007/s11033-019-05129-3)
  30. Anttila S, Huuhka K, Huuhka M, et al. Interaction between 5-HT1A and BDNF genotypes increases the risk of treatment-resistant depression. *J Neural Transm (Vienna)*. 2007;114(8):1065–8. doi: [10.1007/s00702-007-0705-9](https://doi.org/10.1007/s00702-007-0705-9)
  31. Liu R-J, Lee FS, Li X-Y, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met allele impairs basal and ketamine-stimulated synaptogenesis in prefrontal cortex. *Biol Psychiatry*. 2012;71(11): 996–1005. doi: [10.1016/j.biopsych.2011.09.030](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.09.030)
  32. Murgatroyd C, Quinn JP, Sharp HM, et al. Effects of prenatal and postnatal depression, and maternal stroking, at the glucocorticoid receptor gene. *Transl Psychiatry*. 2015;5(5):e560. doi: [10.1038/tp.2014.140](https://doi.org/10.1038/tp.2014.140)
  33. Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996;274(5292):1527–31. doi: [10.1126/science.274.5292.1527](https://doi.org/10.1126/science.274.5292.1527)
  34. Chistiakov DA, Bobryshev YV, Chekhonin VP. Epigenetic Alterations in DNA and Histone Modifications Caused by Depression and Antidepressant Drugs: Lessons from the Rodent Models. *Curr Pharm Des*. 2017;23(44):6828–40. doi: [10.2174/1381612823666171031110734](https://doi.org/10.2174/1381612823666171031110734)
  35. Dalton VS, Kolshus E, McLoughlin DM. Epigenetics and depression: return of the repressed. *J Affect Disord*. 2014;155:1–12. doi: [10.1016/j.jad.2013.10.028](https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.028)
  36. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*. 2002;10(2):417–26. doi: [10.1016/s1097-2765\(02\)00599-3](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(02)00599-3)
  37. Zemskov AM, Zemskov VM, Zemskova VA, et al. *Izbrannyye problemy klinicheskoy immunologii*. Moscow: RUSAYNS; 2022. (In Russ).
  38. Shalaginova I.G., Matskova L.V., Gunitseva N.M., et al. Effects of the intestinal microbiota on epigenetic mechanisms involved in the development of post-stress neuro-inflammation. *Ecological Genetics*. 2019;17(4):91–102. (In Russ). doi: [10.17816/ecogen17491-102](https://doi.org/10.17816/ecogen17491-102)
  39. Wohleb ES, Franklin T, Iwata M, et al. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(8):497–511. doi: [10.1038/nrn.2016.69](https://doi.org/10.1038/nrn.2016.69)
  40. Trotter MD, Newsted MM, King LE, et al. Natural glucocorticoids induce expansion of all developmental stages of murine bone marrow granulocytes without inhibiting function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(6):2028–33. doi: [10.1073/pnas.0712003105](https://doi.org/10.1073/pnas.0712003105)
  41. De Bellis A, Bizzarro A, Pivonello R, et al. Prolactin and autoimmunity. *Pituitary*. 2005;8(1):25–30. doi: [10.1007/s11102-005-5082-5](https://doi.org/10.1007/s11102-005-5082-5)
  42. Cohen S, Gianaros PJ, Manuck SB. A Stage Model of Stress and Disease. *Perspect Psychol Sci*. 2016; 11(4):456–63. doi: [10.1177/17456916166646305](https://doi.org/10.1177/17456916166646305)
  43. Zaychenko AA, Lebedeva EA. Konstitutsional'naya psikhologiya muzhchin s paranoidnoy shizo-

freniyey. *Izvestiya VUZov. Povolzhskiy Region. Meditsinskiye Nauki*. 2009;(3):69–77. (In Russ).  
44. Kobayashi N, Oka N, Takahashi M, et al. Human Herpesvirus 6B Greatly Increases Risk of Depres-

sion by Activating Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis during Latent Phase of Infection. *iScience*. 2020;23(6):101187. doi: [10.1016/j.isci.2020.101187](https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101187)

## Дополнительная информация

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность дневному стационару КУЗ ВО ВОКПНД (г. Воронеж), лаборатории клинической иммунологии БУЗ ВО ВОКЦПиБС за помощь в осуществлении исследования.

### Информация об авторах:

*Земсков Андрей Михайлович* — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, SPIN: 8684-0089, <https://orcid.org/0000-0002-7056-5934>, e-mail: [zemskov@vsmaburdenko.ru](mailto:zemskov@vsmaburdenko.ru)

✉ *Бакuleва Надежда Ильинична* — аспирант кафедры психиатрии с наркологией; врач-психиатр кабинета интенсивного оказания психиатрической помощи, SPIN: 4133-7987, <https://orcid.org/0000-0003-3698-8607>, e-mail: [hoffnungib@mail.ru](mailto:hoffnungib@mail.ru)

*Ширяев Олег Юрьевич* — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии с наркологией, SPIN: 9885-3940, <https://orcid.org/0000-0002-7297-4926>, e-mail: [shiryayevou2009@yandex.ru](mailto:shiryayevou2009@yandex.ru)

*Костенко Станислав Михайлович* — канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, заведующий лабораторией клинической иммунологии, <https://orcid.org/0000-0001-6617-4183>, e-mail: [kostenko@aidsvrn.ru](mailto:kostenko@aidsvrn.ru)

*Пелешенко Елена Ивановна* — начальник отдела защиты объектов интеллектуальной собственности, маркетинга и менеджмента научных разработок, SPIN: 4061-5823, <https://orcid.org/0000-0001-9932-3368>, e-mail: [elena.vзма@mail.ru](mailto:elena.vзма@mail.ru)

*Земскова Вероника Андреевна* — канд. мед. наук, ассистент кафедры микробиологии, доцент кафедры патологической физиологии, SPIN: 8335-0792, <https://orcid.org/0000-0002-0004-1406>, e-mail: [microbiologygma@yandex.ru](mailto:microbiologygma@yandex.ru)

*Ливенцева Дарья Валерьевна* — заведующая дневным стационаром, <https://orcid.org/0009-0006-1201-6589>, e-mail: [darialiventseva@gmail.com](mailto:darialiventseva@gmail.com)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Funding.** The authors declare no funding for the study.

**Acknowledgements.** The authors express their acknowledgement to the Day Hospital of Voronezh Regional Clinical Neuropsychiatric Dispensary and the Laboratory of Clinical Immunology of the Voronezh Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases for help in the implementation of the study.

### Information about the authors:

*Andrey M. Zemskov* — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Microbiology, SPIN: 8684-0089, <https://orcid.org/0000-0002-7056-5934>, e-mail: [zemskov@vsmaburdenko.ru](mailto:zemskov@vsmaburdenko.ru)

✉ *Nadezhda I. Bakuleva* — Postgraduate Student of the Department of Psychiatry with Narcology; Psychiatrist of the Intensive Psychiatric Care Unit, SPIN: 4133-7987, <https://orcid.org/0000-0003-3698-8607>, e-mail: [hoffnungib@mail.ru](mailto:hoffnungib@mail.ru)

*Oleg Yu. Shiryayev* — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Psychiatry with Narcology, SPIN: 9885-3940, <https://orcid.org/0000-0002-7297-4926>, e-mail: [shiryayevou2009@yandex.ru](mailto:shiryayevou2009@yandex.ru)

*Stanislav M. Kostenko* — MD, Cand. Sci. (Med.), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Head of the Laboratory of Clinical Immunology, <https://orcid.org/0000-0001-6617-4183>, e-mail: [kostenko@aidsvrn.ru](mailto:kostenko@aidsvrn.ru)

*Elena I. Peleshenko* — Head of the Department of Intellectual Property Protection, Marketing and Management of Scientific Developments, SPIN: 4061-5823, <https://orcid.org/0000-0001-9932-3368>, e-mail: [elena.vзма@mail.ru](mailto:elena.vзма@mail.ru)

*Veronika A. Zemskova* — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Microbiology, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology, SPIN: 8335-0792, <https://orcid.org/0000-0002-0004-1406>, e-mail: [microbiologygma@yandex.ru](mailto:microbiologygma@yandex.ru)

*Dar'ya V. Liventseva* — Head of the Day Hospital, <https://orcid.org/0009-0006-1201-6589>, e-mail: [darialiventseva@gmail.com](mailto:darialiventseva@gmail.com)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.