

Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в развитии депрессивного расстройства и формировании терапевтической резистентности

Ольга Александровна Юнилайнен¹, Елена Георгиевна Старостина², Игорь Валентинович Олейчик¹

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

²ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Ольга Александровна Юнилайнен, olga84J@yandex.ru

Резюме

Обоснование: в патогенезе депрессивного расстройства важную роль играет изменение работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси. Особенности функционирования ГГН-оси определяются как биологическими факторами, так и психологическими обстоятельствами, что в совокупности может увеличивать риск развития депрессии в дальнейшем.

Цель: проанализировать современные научные публикации о патофизиологических механизмах депрессивного расстройства, связанных с нарушением работы ГГН-оси, причинно-следственной связи гиперкортицизма и депрессии, роли гиперкортицизма в формировании клинической симптоматики и его влиянии на течение депрессивного состояния.

Материал и методы: по ключевым словам «гиперкортицизм», «депрессивное расстройство», «кортизол», «терапевтически резистентная депрессия», «синдром Кушинга», «болезнь Кушинга» проведен поиск публикаций в базах Medline/PubMed, Scopus, Web of Science, РИНЦ и других источниках. **Заключение:** исследователями отмечается высокая коморбидность патологии ГГН-оси и депрессии, причем это касается как эндокринных заболеваний с повышением секреции кортизола, так и с ее снижением. Гиперкортицизм вследствие синдрома или болезни Кушинга часто сопровождается стойкими, необратимыми психическими нарушениями, в особенности тревожными и депрессивными расстройствами, которые сохраняются даже после нормализации уровня кортизола. Для пациентов с депрессией характерно стойкое повышение секреции кортизола и отсутствие его подавления в ходе малой пробы с дексаметазоном (МПД), однако в ряде случаев имеет место, наоборот, снижение секреции кортизола. В литературе описаны возможные механизмы развития гиперкортицизма. Наряду с гиперкортицизмом у пациентов с депрессией продемонстрировано повышение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) и ослабление секреции АКТГ в ответ на введение экзогенного кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), что косвенно указывает на гиперсекрецию КРГ. Гиперкортицизм способствует утяжелению и трансформации депрессивных симптомов. Дисфункция ГГН-оси играет важную роль в формировании терапевтической резистентности у пациентов, страдающих депрессивным расстройством. Дальнейшее изучение особенностей функционирования ГГН-оси при депрессии необходимо для уточнения патогенетических механизмов заболевания и разработки новых методов терапии.

Ключевые слова: депрессивное расстройство, гиперкортицизм, синдром Кушинга, болезнь Кушинга, антидепрессанты, терапевтически резистентная депрессия, кортизол

Для цитирования: Юнилайнен О.А., Старостина Е.Г., Олейчик И.В. Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в развитии депрессивного расстройства и формировании терапевтической резистентности. *Психиатрия*. 2023;21(1):73–90. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-73-90>

REVIEW

UDC 616.895.4; 616.453

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-73-90>

Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in Depressive Disorders and Treatment Resistance

Olga A. Yunilaynen¹, Elena G. Starostina², Igor V. Oleichik¹

¹FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

²M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Corresponding author: Olga A. Yunilaynen, olga84J@yandex.ru

Summary

Background: hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis plays an important role in the pathogenesis of depression. Patterns of HPA functioning depend on both biologic factors and psychological background, which, taken together, may increase the risk of depression later on. **Objective:** to analyze scientific publications on pathophysiology of depression, linked to HPA disruption, assess causal relationship between hypercorticism and depression, role of hypercorticism in clinical symptoms and course of depressive

disorder. **Material and methods:** according to the key words “hypercorticism”, “depression disorder”, “cortisol”, “treatment resistant depression”, “Cushing’s syndrome”, “Cushing’s disease”, a search was conducted for publications in databases Medline/PubMed, Scopus, Web of Science, RSCI and other resources. **Conclusion:** there is a high comorbidity between depressive disorders and HPA axis abnormalities, including endocrine disorders with both increased and decreased cortisol secretion. Hypercorticism related to Cushing’s disease or Cushing’s syndrome is often associated with irreversible mental disorders, especially anxiety and depressive disorders, which persist after normalization of cortisol levels. Depressive patients are characterized by persistently elevated cortisol levels and their non-suppression in the 1 mg dexamethasone suppression test (DST); however, sometimes they have reduced cortisol secretion. The possible pathophysiology mechanisms of hypercorticism are discussed. Beside hypercorticism, increased level of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and decreased secretion of ACTH after CRH stimulation are demonstrated. It has been demonstrated that elevation of cortisol levels may precede the development of depression and as such can be used as marker of increased depression risk. Hypercorticism in patients with depression may promote its increased severity and transformation of depressive symptoms. Persistent hypercorticism and non-suppression of cortisol in DST are predictors of poor outcomes. HPA dysfunction seems to play an essential role in involvement of treatment resistant depression. There is data on the efficacy of drugs modifying HPA activity for amelioration of affective disorders and psychotic symptoms in patients with depression. Further research into HPA functioning in patients with depression are needed to clarify pathogenetic mechanisms and development of newer treatment approaches to depression.

Keywords: depression disorder, hypercorticism, Cushing’s syndrome, Cushing’s disease, antidepressants, treatment resistant depression, cortisol

For citation: Yunilaynen O.A., Starostina E.G., Oleichik I.V. Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in Depressive Disorders and Treatment Resistance. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(1):73–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-1-73-90>

ВВЕДЕНИЕ

Депрессивные расстройства по-прежнему остаются одной из самых актуальных проблем психиатрии и медицины в целом, что обусловлено их высокой распространенностью и крайне негативными медицинскими и социальными последствиями [1]. Общеизвестно, что в основе их патогенеза лежат не только психологические, но и нейробиологические факторы. В настоящее время доказано, что патогенез депрессии имеет сложный характер и включает активацию аутоиммунных реакций, процессов хронического воспаления, нарушение синтеза нейротрофических мозговых факторов с последующим изменением нейропластичности и усилением нейродегенерации [2]. Наряду с этим нередко выявляются функциональные нарушения со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси и регуляции синтеза кортизола, что чаще проявляется стойким, лабораторно обнаруживаемым, реже — клинически манифестным гиперкортицизмом. Несмотря на достаточно длительное изучение данной проблемы (первые публикации появились в 1960-е гг.), остается множество нерешенных вопросов относительно характера нарушений работы ГГН-оси при разных вариантах депрессии, причинно-следственной связи этих состояний, влияния эндокринных нарушений на клинические проявления, течения и прогноза депрессивного расстройства.

Некоторые исследователи придерживаются мнения, что повышение синтеза кортизола у пациентов с депрессией имеет вторичный характер и развивается в ответ на изменение нейромедиаторного обмена [3]. При этом, раз возникнув, стойкий гиперкортицизм, возможно, влияет на проявления и характер течения депрессивного расстройства, а также способствует нарастанию тяжести симптоматики и формированию в ряде случаев резистентности к лечению [4]. Наряду с этим другие авторы считают, что у пациентов

с депрессией имеет место исходное изменение секреции кортизола, обусловленное генетическими особенностями [5], влиянием перенесенных в детстве психических травм на работу ГГН-оси, что может являться одним из важных патогенетических аспектов развития депрессивного состояния.

Цель обзора — проанализировать в современных научных публикациях патофизиологические механизмы депрессивного расстройства, связанные с нарушением работы ГГН-оси, оценить причинно-следственную связь гиперкортицизма и депрессии, роль гиперкортицизма в формировании клинической симптоматики и его влияние на течение депрессивного состояния.

МАТЕРИАЛ И МЕТОД

Выполнен поиск публикаций по ключевым словам «гиперкортицизм», «депрессивное расстройство», «кортизол», «терапевтически резистентная депрессия», «синдром Кушинга», «болезнь Кушинга» в базах Medline/PubMed, Scopus, Web of Science, РИНЦ и других источниках.

Психические расстройства, коморбидные заболевания ГГН-оси

Для уточнения характера взаимосвязи депрессивного расстройства и нарушения работы ГГН-оси важно оценить распространенность и характер психических нарушений у пациентов с первичной эндокринной патологией. Большая распространенность психических расстройств у пациентов с синдромом гиперкортицизма различного генеза хорошо известна: симптомы депрессии отмечаются примерно у 70% больных, проявления генерализованного тревожного расстройства — у 80% и более [6], когнитивные нарушения — до 70% [7], что значительно превышает популяционные показатели. Согласно другим данным, у 51,5% больных с гиперкортицизмом различного генеза отмечается атипичная депрессия — состояние, которое проявляется

выраженной реактивностью настроения, гиперсомнией, гиперфагией, увеличением массы тела, ощущением тяжести в конечностях и повышенной утомляемостью; причем значимым предиктором развития психического расстройства является продолжительность гиперкортизолемии, но не ее тяжесть [8]. Интересно, что при повторном обследовании той же группы больных через год после успешного лечения гиперкортицизма, психические расстройства встречались всего у 24,1%, но атипичная депрессия оставалась ведущим диагнозом [9]. У большинства пациентов с синдромом или болезнью Кушинга гипофизарной этиологии отмечается снижение секреции КРГ ввиду подавления активности гипоталамических и супрагипоталамических центров избытком кортизола, продуцируемого надпочечниками. Частая встречаемость атипичной депрессии в данной работе, по мнению авторов, обусловлена снижением секреции КРГ. Несколькими отличаются результаты, полученные при обследовании 30 больных (27 с кортикотропиномой и 3 с кортизол-продуцирующей аденомой надпочечников): у 80% была диагностирована депрессия, при этом у 67% из них — меланхолический тип [10]. Меланхолический тип депрессии встречался и у 75% из 35 пациентов с синдромом гиперкортицизма различного генеза и характеризовался витальными симптомами (расстройства сна, аппетита и полового влечения), высокой частотой дисфорических и когнитивных нарушений при отсутствии или слабой выраженности психомоторной заторможенности [11]. В другом исследовании среди 66 больных с кортикотропиномами были описаны преимущественно биполярные аффективные расстройства, которые встречались у 59,1% больных [12].

Для уточнения общих патогенетических механизмов развития первичной эндокринной патологии (болезни или синдрома Кушинга) и гиперкортицизма, ассоциированного с депрессивным расстройством, важно изучить распространенность психических расстройств, предшествовавших эндокринному заболеванию, однако такие публикации единичны. Так, у 18 из 20 пациентов с кортикотропиномой психические нарушения (у большинства из них депрессивное расстройство) предшествовали первым соматическим симптомам гиперкортицизма или появлялись одновременно с ними [13]. Однако в более крупном исследовании с ретроспективным анализом только у 12% из 209 пациентов с гиперкортицизмом различного генеза депрессивные расстройства предшествовали развитию эндокринной патологии, но, по мере развития и выявления гиперкортицизма, депрессивные состояния обнаружили еще у 57% больных. Психические расстройства не различались в группе пациентов с кортикотропиномой гипофиза и гиперкортицизмом другого генеза ни по структуре, ни по степени тяжести клинических проявлений [14].

Ранее считалось, что успешное лечение синдрома Кушинга сопровождается полным исчезновением психических нарушений [15]. Однако последние

исследования продемонстрировали, что 41–85% пациентов, находящихся в стадии стойкой ремиссии гиперкортицизма, отмечают повышенную утомляемость, частые явления апатии, раздражительности и тревоги. Эти результаты были получены при сравнении трех групп: 51 пациента в ремиссии болезни Кушинга (11 лет наблюдения), 55 больных с гормонально-неактивной микроаденомой гипофиза и 51 здорового участника [16]. У больных с синдромом гиперкортицизма в анамнезе отмечались значимо худшие показатели памяти и исполнительных функций, чем у здоровых лиц и пациентов с гормонально-неактивными аденомами гипофиза, при этом пациенты с кортикотропиномами гипофиза и с кортизол-продуцирующими аденомами надпочечников демонстрировали сходные результаты [17]. Предполагают, что когнитивные нарушения и морфологические изменения гиппокампа у пациентов с гиперкортицизмом различного генеза связаны с предшествующим воздействием избытка кортизола на структуры центральной нервной системы (ЦНС) и, по-видимому, определяются продолжительностью и выраженностью гиперкортизолемии [18].

Большая распространенность депрессий при синдроме гиперкортицизма различного генеза, возможно, обусловлена прямым влиянием глюкокортикоидов на аффективное состояние, которое реализуется главным образом за счет сложного взаимодействия с нейромедиаторными системами [19]. Кортикостероиды регулируют чувствительность серотониновой системы в структурах ЦНС [20], а также влияют на возбудимость головного мозга, процессы синаптической передачи путем прямого взаимодействия с мембранными рецепторами [21]. Кроме того, кортикостероиды влияют на ЦНС, воздействуя на геном, а также вызывая морфологические изменения нейронов различных областей ЦНС. Так, у лабораторных животных повышенный уровень кортизола напрямую повреждает структуры головного мозга и усиливает нейротоксические процессы. Стойкий гиперкортицизм, предположительно, приводит к морфологическим изменениям, в частности к атрофии нейронов определенных зон гиппокампа — структур головного мозга с высокой плотностью рецепторов к глюкокортикоидам [22]. Помимо гиппокампа гиперкортицизм, возможно, приводит к уменьшению объема префронтальной коры и амигдалы [23].

Хроническая надпочечниковая недостаточность также характеризуется большой распространенностью депрессий, однако этот вопрос менее изучен, чем в случае гиперкортицизма. Первичная надпочечниковая недостаточность увеличивает риск развития депрессии в 2,4 раза, а вторичная — в 2,6 раза, несмотря на заместительную терапию [24]. При изучении анамнеза 216 пациентов с первичной и вторичной надпочечниковой недостаточностью обнаружено, что у 68% больных эндокринная патология не была выявлена на ранних этапах заболевания, у 41% из них была диагностирована депрессия [25]. Психопатологическое описание депрессивного синдрома, ассоциированного

с надпочечниковой недостаточностью, в литературе отсутствует; отмечается только, что жалобы имеют неспецифический характер и заключаются главным образом в повышенной утомляемости, общей слабости, апатии и заторможенности, однако эти жалобы в значительной степени совпадают с симптомами самой надпочечниковой недостаточности.

Таким образом, по данным литературы, выявляется высокая коморбидность патологии ГГН-оси и депрессивного расстройства, причем это касается как заболеваний с повышением секреции кортизола, так и с ее снижением. Можно предполагать, что психопатологические характеристики депрессии, ассоциированной с гиперкортицизмом, будут отличаться от депрессии при надпочечниковой недостаточности, однако сведения по этому вопросу в настоящее время отсутствуют.

Дифференциальная диагностика гиперкортицизма, ассоциированного с депрессивным расстройством, и синдрома Кушинга

Учитывая большую распространенность депрессий у пациентов с синдромом или болезнью Кушинга, для врачей-психиатров, так же как для эндокринологов, актуальным вопросом является дифференциальная диагностика между первичной эндокринной патологией и гиперкортизолемией, ассоциированной с депрессивным расстройством. Так называемый функциональный гиперкортицизм, или псевдокушингоид, — повышение уровня кортизола и/или отсутствие его снижения в малой пробе с дексаметазоном (МПД) в отсутствие синдрома или болезни Кушинга — встречается примерно у 40–50% больных депрессивным расстройством. Функциональный гиперкортицизм нередко встречается и при других психических и соматических заболеваниях: нервной анорексии, генерализованном тревожном расстройстве, алкоголизме, экзогенно-конституциональном ожирении, синдроме поликистозных яичников, сахарном диабете, терминальной стадии почечной недостаточности [26]. В отечественной литературе данной тематике уделяется недостаточно внимания, в большинстве статей функциональный гиперкортицизм упоминается только в рамках классификации состояний, сопровождающихся повышением уровня кортизола [27, 28]. В клинических рекомендациях по ведению пациентов с болезнью Иценко–Кушинга приводится перечень заболеваний, при которых встречается данное состояние, при этом отсутствуют рекомендации о клинических подходах к нему [29]. Что касается ассоциации депрессий и функционального гиперкортицизма, то имеются данные только о больных, обратившихся к психиатрам, т.е. страдающих более тяжелой психической патологией, тогда как сведения об остальных пациентах с псевдокушингоидом, не попадающих в поле зрения психиатров, отсутствуют. Если ранее среди эндокринологов высказывалось мнение, что функциональный гиперкортицизм как вторичное проявление основного заболевания не сопровождается негативным влиянием на метаболизм и накопление

жировой ткани, то в настоящее время это утверждение представляется весьма спорным [30].

Дифференциальная диагностика функционального гиперкортицизма при депрессии и гиперкортицизма вследствие болезни или синдрома Кушинга с умеренным повышением секреции кортизола нередко затруднительна. Для этой цели предложено исследовать кортизол в плазме в вечернее время: у пациентов с депрессией вечерний кортизол обычно ниже 107 нмоль/л, а у больных с синдромом или болезнью Кушинга выше 207 нмоль/л [31]. Также рекомендовано использовать расширенную пробу с дексаметазоном (прием 2 мг дексаметазона в сутки по 0,5 мг каждые 6 ч в течение двух суток с последующим определением кортизола через 6 ч после последнего приема дексаметазона): подавление кортизола ниже 50 нмоль/л позволяет исключить первичную эндокринную патологию [32].

Кортизол как предиктор развития депрессивного расстройства

Повышение продукции кортизола может предшествовать развитию депрессивного расстройства и, возможно, быть маркером повышенного риска депрессии или даже — в некоторых группах пациентов — звеном ее патогенеза. Описана ассоциация между определенными видами полиморфизма гена, кодирующего глюкокортикоидные рецепторы, и риском развития депрессивного состояния [33]. У здоровых подростков с наследственной отягощенностью в отношении депрессивного расстройства ($n = 48$) уровень свободного кортизола в суточной моче был выше, чем у подростков контрольной группы без повышенного риска депрессии ($n = 48$) [34]. Похожие результаты получены в проспективном четырехлетнем исследовании у 62 девочек подросткового возраста с отягощенным по депрессии наследственным анамнезом: у них взаимодействие двух факторов — уровня кортизола и негативных психотравмирующих событий — оказалось значимым предиктором будущего развития депрессивного расстройства [35]. Аналогичные результаты были получены у 230 подростков в возрасте 17 лет: уровень кортизола после пробуждения являлся независимым предиктором развития депрессии в течение последующего года [36]. У подростков с отягощенной по аффективным расстройствам наследственностью исходно повышенный уровень кортизола в течение суток в два раза повышал риск развития депрессивного расстройства в следующие 1–6 лет в сравнении с риском у подростков без отягощенной наследственности [37]. Утренние концентрации кортизола были значимо выше не только в группе больных депрессивным расстройством, но и среди лиц с повышенным риском развития заболевания (наличие заболевания у родственников первой степени родства, пограничные значения показателей психометрических шкал и т.д.) в сравнении с контрольной группой [38]. В метаанализе 14 исследований (пять проспективных и девять кросс-секционных) продемонстрировано, что значения только утреннего кортизола слюны у подростков,

но не вечернего, являются значимым предиктором развития депрессии в последующем [39]. В другом мета-анализе 75 проспективных исследований (из них в 39 исследованиях измерялись уровни гормонов) уровень кортизола, определяемый преимущественно в слюне в разное время суток, а также в ходе МПД, оказался единственным достоверным лабораторным предиктором развития депрессии, ассоциированным также и с особенностями течения заболевания [40].

Представляет интерес предположение об ассоциации дисфункции ГГН-оси с детскими психотравмирующими переживаниями. Последние, вероятно, ассоциированы со стойкой дисфункцией ГГН-оси, которая сохраняется во взрослом возрасте и способствует развитию депрессии. Установлена независимая ассоциация между значениями кортизола у взрослых и тяжестью предшествующего детского травматического опыта [41]. Выявлено повышение секреции АКТГ в ответ на стимуляцию КРГ у женщин, не страдающих депрессией, но имеющих травматический опыт в детском возрасте, по сравнению с контрольной группой [42].

Более высокая частота функционального гиперкортицизма у лиц из группы высокого риска развития депрессии может быть обусловлена наследственной предрасположенностью к заболеванию депрессивным расстройством, что включает в себя генетически опосредованные особенности работы ГГН-оси. По всей видимости, существует определенный возрастной период, когда психотравмирующее воздействие оказывается критическим для формирования нормальной регуляции ГГН-оси.

Сведения относительно других показателей функционирования ГГН-оси в качестве возможных предикторов развития депрессии в доступной нам литературе отсутствуют.

Особенности функционирования ГГН-оси при депрессивном расстройстве

Стойкий гиперкортицизм — наиболее распространенное нарушение ГГН-оси у пациентов, страдающих депрессивным расстройством, реже исследователи отмечают снижение уровня кортизола, трактуемое как «истощение функциональных резервов» после длительного (вовремя не выявленного) периода гиперсекреции [43].

Существуют различные теории, в основу которых положена патофизиология стойкого гиперкортицизма у пациентов, страдающих депрессией, в частности патология рецепторов КРГ, нарушение системы отрицательной обратной связи регуляции секреции глюкокортикоидов, избыточная активация лимбико-гипоталамической системы и т.д. [26]. Большая распространенность гиперкортицизма при депрессии подтверждена во многих исследованиях; например, в обширном метаанализе у больных депрессией выявлены более высокие уровни кортизола (354 исследования, 18 374 участника) и АКТГ (96 исследований, 3812 участника), чем у здоровых лиц. И что важно,

при этом уровень КРГ значимо не различался (16 исследований, 888 участников). Различия в значениях утреннего кортизола между пациентами, страдающими депрессией, и здоровой популяцией, были незначительными, тогда как при оценке суточного ритма секреции эти различия становились более выраженными, особенно при измерении кортизола в слюне. Также было выявлено, что уровень кортизола положительно коррелировал с возрастом: при увеличении последнего гиперкортицизм встречался значимо чаще. Кроме того, гиперкортицизм был более характерен для госпитализированных пациентов, страдающих депрессией, чем для больных, которые лечились амбулаторно [44]. Отсутствие различий в значениях КРГ у пациентов, страдающих депрессией, и здоровыми участниками, в указанном выше обзоре может быть объяснено тем, что уровень гормона в плазме не отражает в полной мере его количество, синтезированное в ЦНС [45]. У пациентов, страдающих депрессией, выявлено ослабление секреции АКТГ в ответ на введение экзогенного КРГ, что косвенно указывает на гиперсекрецию КРГ при депрессии [46]. Многие исследователи считают гиперсекрецию КРГ гипоталамусом и выше расположенными отделами основной причиной гиперкортицизма при депрессии [47].

Наряду с повышением КРГ и АКТГ при депрессии отмечается и повышенная чувствительность надпочечников к действию АКТГ, что также способствует стойкому гиперкортицизму [48].

Повышение уровня кортизола в слюне пациентов с депрессией по сравнению со здоровой популяцией выявлено в метаанализе 20 исследований (2318 участников), причем эта разница была максимальной в утренние часы. Как и в указанном выше метаанализе, показатели уровня кортизола положительно коррелировали с возрастом участников. Помимо этого, гиперкортицизм был более характерен для стационарных, чем для амбулаторных, пациентов, что косвенно отражает тяжесть депрессии [49]. В отечественной работе по оценке работы ГГН-оси при депрессии было показано повышение уровня кортизола у стационарных пациентов по сравнению со здоровыми участниками. Однако методологические ограничения работы (однократная оценка кортизола плазмы в утренние часы по современным представлениям неинформативна и не может использоваться для оценки дисфункции ГГН-оси; отсутствие описания психопатологических характеристик депрессии и данных о том, как оценивалось психическое состояние участников контрольной группы, не позволяют надежно интерпретировать полученные результаты [50]. В другой отечественной работе у 79 пациентов с депрессией (не указано стационарных или амбулаторных) повышение утреннего кортизола выше верхней границы референсного интервала отмечено в 34%, снижение — в 8%, причем у больных с тревожным аффектом уровень кортизола был значимо выше, чем у пациентов с преобладанием апатического аффекта. Однако исследованное

авторами соотношение кортизол/дегидроэпиандростерон-сульфата в настоящее время практически не используется эндокринологами в клинической оценке, что также несколько снижает возможность верной интерпретации этих данных [51]. Повышение уровня кортизола выявлено М.Г. Узбекиевым и соавт. у 61 стационарного больного депрессией. Как и в указанной выше работе, кортизол измеряли только в плазме в утренние часы без группы сравнения [52]. Наряду с этим в литературе представлены публикации на небольшом количестве пациентов, где повышение кортизола выявлено и у амбулаторных больных, страдающих депрессией [53].

Тем не менее существуют данные, не подтверждающие дисфункцию ГН-оси при депрессии. В ряде исследований уровни кортизола у пациентов, страдающих депрессией, лиц с повышенным риском развития депрессии и у здоровых лиц не различались. Так, уровни кортизола в утренние и вечерние часы у пациентов, страдающих депрессией, значимо не отличались от соответствующих показателей у женщин из группы высокого риска развития депрессии и здоровых лиц. Вечерний кортизол был повышен только в подгруппе женщин, страдающих депрессией, которые испытывали психологические или социальные затруднения или пережили серьезные психотравмирующие события в течение месяца, предшествовавшего обследованию [54]. Возможно, полученные результаты объясняются некоторыми методологическими ограничениями этого исследования: так, в нем не указано, как диагностировалось депрессивное расстройство; у большинства больных депрессия оценивалась как легкая или среднетяжелая; отсутствовали данные о продолжительности заболевания и проводимой антидепрессивной терапии. В другой работе показатели кортизола в плазме крови (однократно, в утренние часы) и суточной моче у 113 амбулаторных пациентов, страдающих депрессивным расстройством умеренной тяжести, не отличались от таковых в контрольной группе ($n = 113$). Однако оценка психического состояния участников контрольной группы с целью исключения наличия у них депрессии не проводилась, что существенно ограничивает интерпретацию результатов данного исследования [55].

Помимо гиперкортицизма для депрессии характерно отсутствие подавления кортизола в малой пробе с дексаметазоном (1 мг вечером) ниже 50 нмоль/л; таких пациентов обозначают как «нон-супрессоров». Данный факт свидетельствует о нарушении обратной связи в системе регуляции секреции кортизола на уровне гипофизарных кортикотрофов или о снижении чувствительности глюкокортикоидных рецепторов этой зоны. Распространенность отсутствия подавления кортизола в МПД достигает при депрессии 43,5% [56], при этом в здоровой популяции доля нон-супрессоров, как правило, не превышает 9% [57]. На отсутствие подавления кортизола в МПД также влияла наследственная отягощенность: среди 265 пациентов с наследственной отягощенностью депрессивными состояниями

нон-супрессоры составили 46,8%, что значимо больше, чем при спорадических случаях депрессии (38,5%). Кроме того, отсутствие подавления кортизола чаще встречалось при более тяжелых формах депрессивного расстройства; в связи с этим было высказано предположение, что МПД может быть полезной для дифференциальной диагностики депрессии при биполярном аффективном расстройстве и дистимии. В последней группе частота нон-супрессоров была существенно ниже и составляла лишь 22,9% ($p < 0,001$). Частота отсутствия подавления кортизола в МПД также различается в зависимости от возраста: у больных моложе 18 лет она составляет 33,7%, а у пациентов старше 60 лет — 60,7% [56]. Это может объясняться возрастным снижением реактивности ГН-оси, однако данные, полученные в исследованиях с участием здоровых лиц пожилого возраста, носят противоречивый характер [58, 59].

В представленных выше исследованиях оценка работы ГН-оси проводилась, как правило, в состоянии обострения депрессивного расстройства. Вопрос о том, насколько изменения функционирования ГН-оси сохраняются при достижении стойкой ремиссии депрессии, пока не имеет однозначного ответа. Наличие гиперкортицизма при достижении ремиссии депрессивного расстройства большинство исследователей относят к неблагоприятным прогностическим признакам, что подробнее будет обсуждаться далее. В литературе представлены исследования, в которых выявлено изменение реактивности ГН-оси в ответ на стресс (в частности, на стресс при пробуждении) даже у больных в состоянии стойкой ремиссии, в том числе продолжающейся около года без медикаментозной терапии [60].

Значимое повышение кортизола в вечерние часы выявлено у больных с текущим депрессивным эпизодом ($n = 704$) по сравнению с пациентами, находящимися в стойкой ремиссии длительностью не менее 6 мес. ($n = 581$), и контрольной группой ($n = 309$). Значения кортизола после пробуждения были значимо выше у больных, страдающих депрессией, чем в контрольной группе, независимо от того, находились ли пациенты в ремиссии или в периоде обострения заболевания [61].

Особенности функционирования ГН-оси при депрессии, по-видимому, ассоциированы также с характером ее течения. Однако исследований, касающихся функционирования ГН-оси у пациентов с хронической депрессией очень мало, они включают крайне малые выборки, а их результаты противоречивы. У пациентов с хронической депрессией обнаруживалось снижение свободного кортизола в суточной моче [62], усиленный ответ АКГГ после введения КРГ [63], а также отсутствие различий уровней кортизола и стимулированной секреции АКГГ [64]. Можно предположить, что при острой депрессии повышение КРГ сопровождается повышением АКГГ, а хронификация депрессивного состояния сопровождается снижением АКГГ [48].

Влияние числа перенесенных депрессивных эпизодов на особенности функционирования ГГН-оси изучено недостаточно. Так, у больных с рецидивирующим депрессивным расстройством уровень кортизола был значимо выше, чем у пациентов с однократным депрессивным эпизодом [53]. При проведении МПД с последующим введением КРГ у 235 пациентов, страдающих депрессией, выявлена значимая положительная корреляция между числом предшествующих депрессивных эпизодов и показателями кортизола и АКТГ, причем у женщин показатели кортизола были значимо выше, чем у мужчин [65]. Однако в другом исследовании ассоциация между показателями кортизола в ходе МПД и числом предшествующих депрессивных эпизодов и продолжительностью депрессии отсутствовала [66].

Таким образом, у пациентов, страдающих депрессивным расстройством, в большинстве случаев происходит активация ГГН-оси, которая проявляется увеличением секреции КРГ гипоталамусом и супрагипоталамическими отделами ЦНС с последующим повышением секреции АКТГ, развитием стойкого (хотя клинически нерезко выраженного) гиперкортицизма и нарушением регуляции работы ГГН-оси по механизму отрицательной обратной связи ввиду снижения чувствительности рецепторов гипофиза и гипоталамуса к кортизолу. Хроническое течение депрессии, вероятно, сопровождается снижением синтеза КРГ и кортизола, что может говорить об истощении ГГН-оси при предшествующей длительной ее активации. Возможно, указанные изменения способствуют трансформации клинической симптоматики (стертость и монотонность депрессивных симптомов, преобладание апатоадинамических нарушений) при формировании хронической депрессии, однако это утверждение нуждается в дальнейшей проверке. Некоторая разнородность результатов в представленных исследованиях может объясняться различиями в подходах к оценке функционирования ГГН-оси, неоднородностью групп обследуемых пациентов и неодинаковыми методами оценки их психического состояния. В частности, изменение кортизола в плазме или слюне в вечернее время отражает главным образом утрату суточного ритма синтеза гормона, а МПД — чувствительность глюкокортикоидных рецепторов ЦНС в системе регуляции синтеза кортизола по типу отрицательной обратной связи. Наряду с такими общепризнанными лабораторными методами диагностики, как исследование кортизола в плазме, слюне, суточной моче и МПД, использовались и менее распространенные в клинической практике методы: изучение профиля секреции кортизола после пробуждения, тест с преднизолоном, различные модификации пробы с дексаметазоном и т.д. В настоящее время для выявления нарушений ГГН-оси у больных депрессией часто используется комбинированный тест с дексаметазоном и КРГ с учетом его высокой чувствительности и специфичности.

Ассоциация показателей ГГН-оси с клиническими проявлениями депрессивного расстройства

По мнению большинства исследователей, стойкий гиперкортицизм характерен для меланхолического и психотического типов депрессии и практически не встречается у больных с атипичной формой заболевания [44, 67]. Повышение кортизола и отсутствие его подавления в МПД более характерны для пациентов с тяжелым течением, находящихся на лечении в стационаре, чем для больных депрессией легкой или средней степени тяжести, получающих терапию амбулаторно. В небольшой подгруппе из 66 больных, страдающих депрессией, и 75 здоровых лиц среднего возраста была выявлена ассоциация между уровнем кортизола, наличием и тяжестью депрессивного расстройства, терапевтическим ответом и улучшением когнитивных функций в процессе лечения [68]. Однако если у пациентов моложе 36 лет повышенный уровень кортизола был ассоциирован с более тяжелым течением заболевания, то у лиц старше 36 лет, наоборот, — с меньшей выраженностью депрессии. В данной работе не учитывалась продолжительность депрессивного расстройства и, возможно, указанное влияние возраста на ассоциацию кортизола с депрессивными проявлениями связано в большей степени с разной длительностью заболевания.

Если средняя частота нон-супрессоров в ходе МПД при депрессии (метаанализ данных 5128 пациентов) составляет 43,5%, то при меланхолическом типе депрессии этот показатель увеличивался до 50,2%, а при наличии психотических симптомов — до 67,3% [56]. В исследовании с участием 327 стационарных пациентов, страдающих депрессией разной нозологической принадлежности, отсутствие подавления кортизола было ассоциировано с нарушениями памяти, наличием бредовых идей и меланхолическим подтипом депрессии, при этом возраст участников на указанную ассоциацию не влиял [69]. В другой работе у больных, страдающих депрессией различной нозологической принадлежности, обнаружена положительная корреляция между тяжестью депрессивных проявлений, ее вегетативными симптомами (по шкале депрессии Гамильтона), показателями кортизола и АКТГ в пробе с дексаметазоном и КРГ. Однако у больных с психотическими симптомами и без них показатели кортизола и АКТГ значимо не различались; не было и различия в зависимости от возраста [65]. В очень крупном метаанализе 27 исследований со сравнением меланхолической и других типов депрессии было показано, что меланхолический тип депрессии ассоциирован с отсутствием подавления кортизола в МПД и в меньшей степени с повышением базального кортизола. Повышение базального уровня кортизола сопровождалось витальными симптомами — снижением аппетита и массы тела, а также нарушениями сна, характерными для меланхолического типа депрессии. Значимых различий между больными, страдающими меланхолическим вариантом и другими типами депрессий, по уровням КРГ и АКТГ

выявлено не было, однако представленные исследования имеют ряд методологических недостатков — в двух из них участвовало не более 14 пациентов, а в третьем исследование АКТГ и КРГ проводилось только в обеденное время (с 13:00 до 15:00) [70].

Представляет интерес, что при атипичной форме депрессии вместо функционального гиперкортицизма может иметь место снижение секреции кортизола. Это может говорить о кардинальном патогенетическом отличии данного типа депрессии от меланхолического и психотического вариантов. Однако данные результаты были получены на малом числе участников [45, 71–74].

В то же время в ряде работ ассоциация между показателями кортизола и клиническими характеристиками депрессии не подтвердилась. В самой крупной из них (701 пациент) имелся ряд ограничений: скрининговый характер дизайна и набор участников не только специалистами в психиатрических клиниках, но и врачами общей практики. В ряде случаев набор исследуемых лиц осуществлялся по объявлению, психическое состояние участников и психопатологический вид депрессии оценивались исключительно с помощью психометрических шкал, без клинико-психопатологического обследования [61]. В связи с вышеизложенным считать полученные данные надежными преждевременно. В небольшом исследовании (16 пациентов) также не обнаружена ассоциация между тяжестью депрессии и базальным кортизолом плазмы крови, в то же время продемонстрирована ассоциация кортизола с симптомами эмоционального возбуждения (аффект тревоги и тоски) и психотическими проявлениями [75].

Связаны ли когнитивные нарушения при депрессии с функционированием ГГН-оси?

Учитывая большую распространенность когнитивных нарушений при депрессии, уточнение их ассоциации с уровнем кортизола является крайне актуальным. При обследовании 59 пациентов, страдающих психотической депрессией, 58 — непсихотической и 63 здоровых лиц уровень кортизола значимо коррелировал с когнитивными функциями, в том числе после поправки на другие факторы, влияющие на эти параметры (пол, возраст, тяжесть депрессии и психотических симптомов, компоненты психофармакотерапии). Мультифакторный анализ показал, что уровень кортизола находился в более тесной ассоциации с когнитивными функциями, чем клинические симптомы депрессии. Важно, что анализ проводился с учетом оценки генетического полиморфизма генов, кодирующих глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы. Можно предположить, что генетический полиморфизм указанных генов опосредованно влияет на когнитивные функции за счет изменения чувствительности рецепторов к глюкокортикоидам [76]. Следует обратить внимание на то, что после достижения ремиссии при лечении антидепрессантами отмечалась значимая, умеренно сильная корреляция между снижением уровня кортизола слюны и улучшением

скорости обработки информации и исполнительных функций, при этом исходно повышенные показатели кортизола нормализовались и стали сопоставимы с таковыми в группе контроля. Выявлена слабая значимая корреляция между динамикой психопатологических нарушений и улучшением показателей по отдельным тестам оценки когнитивных функций (корректирующая проба, тест на краткосрочную память). По результатам исследования, снижение кортизола в большей степени способствовало улучшению когнитивных функций, чем редукция психопатологических нарушений [77]. В проспективном исследовании у 168 пожилых пациентов, страдающих депрессией, кортизол оказался значимым и независимым фактором риска когнитивного снижения год спустя [78].

Предполагается, что когнитивные нарушения при депрессии обусловлены атрофическими процессами в ряде отделов головного мозга, в частности в гиппокампе и миндалевидном теле, что нередко встречается при данном расстройстве и может быть связано с гиперкортицизмом [79]. Заинтересованность конкретных мозговых структур в развитии когнитивной дисфункции и ее возможная связь с функционированием ГГН-оси у больных депрессией была показана при сравнении пациентов с первым депрессивным эпизодом (без терапии) и здоровых лиц: у первых было выявлено значимое уменьшение объема двух структур серого вещества — префронтальной коры и височно-островковой области. Уровень кортизола, значимо повышенный у больных, страдающих депрессией, находился в отрицательной корреляции с объемом префронтальной сети [80]. Однако, как и в отношении депрессии в целом, связь между когнитивными нарушениями и показателями кортизола обнаруживалась далеко не во всех работах [51, 81].

Функциональное состояние ГГН-оси и суицидальный риск у больных депрессией

Своевременная оценка суицидального риска является важным аспектом ведения пациентов с депрессией, что диктует необходимость изучения потенциальной ассоциации уровня кортизола с суицидальным поведением. В ходе 15-летнего наблюдения риск обусловленной суицидом смерти пациентов с исходным отсутствием подавления кортизола был в 14 раз выше, чем у пациентов с нормальными результатами МПД, при этом ни один другой параметр, в том числе демографические признаки и серьезные суицидальные попытки в анамнезе, не были столь значимыми [82]. В проспективном исследовании у 334 больных депрессией 32% являлись нон-супрессорами в МПД, причем они были значимо старше и имели более высокие исходные баллы по шкале депрессии Гамильтона. За 18 лет наблюдения смертность среди нон-супрессоров в МПД была выше, чем среди супрессоров (28,4 и 16,9% соответственно, $p = 0,028$), однако доля суицидов в общей структуре смертности не различалась (19,4 и 18% соответственно). Результат МПД являлся значимым предиктором суицидальной смертности

только у стационарных больных и при исходном наличии суицидальных тенденций; сочетание этих двух факторов максимально повышало риск суицида, поэтому авторы рекомендовали включить измерение активности ГГН-оси в протокол оценки суицидального риска у таких больных [83].

В метаанализе 27 исследований более высокий уровень кортизола у больных младше 40 лет был ассоциирован с более частыми суицидальными попытками, тогда как у пациентов от 40 лет и старше суицидальная активность, напротив, была значимо ассоциирована с более низким кортизолом. Указанные ассоциации отмечались независимо от временной точки измерения кортизола (утром или в другое время суток). У пациентов моложе 40 лет с суицидальными попытками в анамнезе показатели кортизола были значимо выше, чем у тех, кто не предпринимал суицидальных попыток [84].

Таким образом, можно говорить об ассоциации между особенностью функционального состояния ГГН-оси и суицидальным риском при депрессии. Однако необходима дальнейшая разработка надежных и валидизированных методов оценки течения заболевания и суицидального риска с использованием показателей ГГН-оси.

Функциональные показатели ГГН-оси как возможные предикторы течения и ответа на терапию депрессивного расстройства

Данные об ассоциации исходного уровня кортизола с последующим ответом на лечение депрессии противоречивы. Метаанализ 39 публикаций не выявил значимых различий в исходных показателях кортизола слюны или суточной мочи у пациентов с хорошим терапевтическим ответом на антидепрессанты и без него. Однако отсутствие подавления кортизола в МПД коррелировало с последующим неудовлетворительным ответом на антидепрессивную терапию, хотя показатели АКТГ и КРГ у респондеров и нон-респондеров значимо не отличались [85]. В одном из исследований исходный уровень АКТГ у пациентов с депрессией без ремиссии через 6 мес. лечения был значимо выше, чем у больных с хорошим ответом на терапию [86], а в двух других АКТГ и КРГ не являлись значимыми предикторами рецидива депрессивного расстройства [87].

По мнению многих исследователей, антидепрессанты могут напрямую влиять на функцию и количество глюкокортикоидных рецепторов гипоталамуса и гипофиза, что приводит к снижению активности ГГН-оси за счет усиления отрицательной обратной связи. Не исключено опосредованное влияние антидепрессантов на работу ГГН-оси вследствие воздействия на обмен серотонина [88–90]. Значимое снижение уровня КРГ при депрессии описано при приеме циталопрама, флуоксетина, амитриптилина, а также после проведения электросудорожной терапии [91]. В отличие от этого отечественные авторы показали в динамике значимое повышение уровня кортизола у 24 пациентов с биполярным аффективным расстройством через 28 дней

приема венлафаксина, несмотря на снижение баллов шкалы депрессии Гамильтона на 50% и более. При этом показатели кортизола, как исходные, так и при повторном определении, превышали верхнюю границу референсного интервала. У 32 больных с рекуррентным депрессивным и 16 пациентов с тревожно-депрессивным расстройством уровень кортизола находился в диапазоне нормальных значений на всем протяжении исследования. Однако, как уже отмечалось, однократное определение кортизола плазмы недостаточно для комплексной оценки ГГН-оси; кроме того, расчет среднеарифметических показателей в малых группах (вместо медианы) мог существенно повлиять на полученные результаты [92]. Отсутствие подавления кортизола в МПД при лечении антидепрессантами является предиктором плохого прогноза [93, 94]. Так, неудовлетворительные исходы депрессии (суицидальные попытки, рецидивы и т.д.) имели место у 77,3% нон-супрессоров в МПД, тогда как в группе, где отмечалась нормализация секреции кортизола, — всего у 18,8% [56]. Отсутствие подавления кортизола в МПД как предиктор неблагоприятного течения заболевания и повышения риска летального исхода от естественных причин было подтверждено и в метаанализе пяти когортных проспективных исследований [95].

В метаанализе 28 исследований (1273 участника) показано, что краткосрочные результаты лечения не зависят от значений кортизола в ходе МПД до лечения. Однако отсутствие подавления кортизола при МПД после достижения терапевтического эффекта и формирования ремиссии депрессии сопровождалось неблагоприятным характером течения заболевания в дальнейшем — повышением риска рецидива, повторных госпитализаций и суицидальных попыток. По мнению авторов, отсутствие подавления кортизола после курса лечения может быть характерной особенностью пациентов, резистентных к антидепрессивной терапии [96]. Интересно, что ассоциация между уровнем кортизола и терапевтическим ответом может зависеть от возраста: у пациентов младше 36 лет уровень кортизола выше верхней границы нормы сопровождался худшим ответом на терапию, тогда как у больных старше 36 лет, наоборот, лучшим эффектом от лечения [68]. Еще в одном проспективном исследовании любое исходное отклонение уровня кортизола от нормы (как повышение, так и понижение) при депрессивных состояниях в пожилом возрасте служило предиктором отсутствия ремиссии депрессии через два года терапии [97].

Функция ГГН-оси при терапевтически резистентных депрессиях

Число исследований, в которых оценивали функцию ГГН-оси при терапевтически резистентных депрессиях (ТРД), крайне ограничено. Тем не менее большинство авторов сходятся в том, что для ТРД характерно развитие стойкого лабораторно подтверждаемого гиперкортицизма и отсутствие подавления кортизола в МПД. Указанные нарушения сохраняются на фоне терапии антидепрессантами и могут служить характерным

признаком резистентности к терапии. Уровни КРГ и кортизола значимо и положительно коррелируют с тяжестью ТРД [98]. А.С. Крижановский и соавт. в нерандомизированном исследовании на небольшом числе больных (25 мужчин и 46 женщин) изучали ассоциацию лабораторных маркеров — половых гормонов, кортизола, гормонов щитовидной железы, лептина, мозгового нейротрофического фактора — и эффективности антидепрессивной терапии. Из лабораторных параметров только нейротрофический фактор мозга являлся информативным показателем развития ТРД. Однако однократное определение кортизола плазмы только в утренние часы и несопоставимость размера основной и контрольной групп также ограничивают интерпретацию полученных результатов [74]. Возможный интерес представляло бы сравнение показателей функции ГГН-оси у пациентов с ТРД и при депрессиях с хорошим ответом на фармакотерапию, однако такие исследования до сих пор не проводились.

Роль гиперкортицизма в развитии коморбидной соматической патологии у пациентов, страдающих депрессивным расстройством

Больные, страдающие депрессией,отягощены высокой соматической коморбидностью, в частности у них чаще отмечаются сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет [99–101].

В скрининговом исследовании у 1155 пожилых людей (средний возраст 74 года) депрессия (по шкале CES-D) была выявлена у 20,6%, метаболический синдром — у 24,5%, а одновременное наличие обоих заболеваний — у 6,3%. В группе больных, страдающих депрессией, уровень кортизола в суточной моче коррелировал с наличием метаболического синдрома. Одновременное наличие депрессии и гиперкортизолемии было ассоциировано с повышением риска развития метаболического синдрома почти в два раза ($OR = 1,84$) [102]. Объем висцерального жира, по данным компьютерной томографии, у пациенток, страдающих депрессивным расстройством, был вдвое больше, чем у здоровых женщин контрольной группы, и значимо коррелировал с уровнем кортизола, несмотря на отсутствие различий в индексе массы тела [103].

У больных, страдающих депрессией с отсутствием подавления кортизола в МПД, систолическое и диастолическое артериальное давление было выше, чем у пациентов с нормальными результатами МПД. Аналогичные различия были выявлены и в распространенности артериальной гипертензии (21% среди нон-супрессоров и 11% при нормальном подавлении кортизола в МПД); выявленные различия подтвердились и после введения поправки на возраст и массу тела [104].

Наконец, отсутствие подавления кортизола в МПД являлось значимым предиктором как общей, так и сердечно-сосудистой смертности за 20 лет наблюдения 346 стационарных больных, страдавших депрессивным расстройством (нон-супрессоры в МПД — 42%) [105].

Эффективность применения препаратов, уменьшающих стероидогенез, и блокаторов рецепторов к глюкокортикоидам при депрессивных расстройствах

С учетом того, что гиперкортицизм у больных депрессией способствует персистированию ее симптомов, можно предположить, что препараты, подавляющие избыточную продукцию кортизола, будут обладать антидепрессивной активностью. В небольшом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании наблюдался положительный эффект кетоконазола в плане редукции депрессивной симптоматики, причем только у больных с исходно повышенным уровнем кортизола [106]. Результаты 13 исследований (три двойных слепых, одно одностороннее поперечное, 9 открытых; число участников 1–20) и клинических наблюдений применения блокаторов стероидогенеза продемонстрировали их эффективность у пациентов, страдающих депрессией, в том числе и при терапевтической резистентности. Отсутствие более обширных исследований по изучению блокаторов стероидогенеза может быть обусловлено недостаточно удовлетворительной переносимостью данных препаратов [107].

Учитывая низкую курабельность ТРД, крайне актуально изучение блокаторов стероидогенеза именно в этой группе больных. Так, у 11 из 17 пациентов, страдающих ТРД, отмечалась полная и у двоих — частичная ремиссия через 2 мес. приема блокаторов стероидогенеза — аминоглутетимида, метирапона и кетоконазола [108]. В исследовании на малой выборке больных, страдающих ТРД, аналогичная терапия в течение 2 мес. сопровождалась наступлением стойкой ремиссии у шести из восьми пациентов [109]. В ряде других серий наблюдений за небольшим (2–8) числом пациентов, страдающих ТРД, также был получен аддитивный к психофармакотерапии эффект блокаторов стероидогенеза (в большинстве работ использовали кетоконазол) параллельно значимому снижению уровня кортизола [4, 110].

Наряду с блокаторами стероидогенеза у пациентов, страдающих депрессией, оценивали эффективность антагониста к рецептору КРГ, однако эффективность и безопасность данного препарата пока не доказаны [111]. В единичных исследованиях рассматривается применение агониста минералокортикоидных рецепторов флудрокортизона (в основе эффекта, предположительно, лежит подавление активности ГГН-оси за счет стимуляции минералокортикоидных рецепторов) [112]. У пациентов с аффективными расстройствами активно исследуется применение мифепристона — блокатора глюкокортикоидных рецепторов (преимущественно 1-го типа); препарат также обладает антипрогестероновой активностью и поэтому активно используется в гинекологии. В обзоре девяти исследований (211 участников, страдающих психотической и непсихотической депрессией и биполярным аффективным расстройством) продемонстрирована более высокая в сравнении с плацебо эффективность мифепристона,

кетоканазола и метирапона в отношении аффективных нарушений. При анализе только пациентов, страдающих психотической депрессией, значимых различий в плане редукции аффективных нарушений и психотических симптомов получено не было [113]. В другом метаанализе, касающемся недавно проведенных девяти исследований, прием ингибиторов секреции кортизола — метирапона и кетоканазола — пациентами, страдающими депрессией, был эффективен только при исходно повышенном кортизоле, тогда как эффективность мифепристана не зависела от исходного уровня гормона [114]. В крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании частота респондеров среди больных, страдающих депрессией, получавших мифепристон без психофармакотерапии, была значимо выше, чем в группе плацебо ($p = 0,004$), эффект сохранялся через 28 и 56 дней. При сравнении группы пациентов с высокой концентрацией мифепристана в плазме и плацебо различия в числе респондеров стали еще более значимыми — 42,8 и 28,5% соответственно ($p < 0,001$). Применение мифепристана было эффективным не только в плане уменьшения выраженности психотических проявлений, но и депрессивной симптоматики [115]. Влияние более высоких концентраций мифепристана в плазме на эффективность лечения депрессии было показано еще в одном сходном по дизайну исследовании: у пациентов с концентрацией препарата в плазме выше 1660 нг/мл доля респондеров была значимо выше, чем в группе плацебо (52 и 34% соответственно, $p = 0,02$), при сопоставимой частоте побочных эффектов [116]. В обширном метаанализе 16 рандомизированных плацебо-контролируемых и семи открытых исследований у 2972 участников мифепристон и агонист к рецептору вазопрессина 1В оказались более эффективными и приводили к уменьшению депрессивной симптоматики, чем другие препараты, модифицирующие активность ГГН-оси (кетоканазол, метирапон, антагонист к рецептору КРГ, дексаметазон, спиронолактон и флудрокортизон) [117].

Таким образом, в литературе представлены исследования, демонстрирующие эффективность препаратов, модифицирующих активность ГГН-оси в плане уменьшения выраженности аффективных нарушений и психотических проявлений у пациентов, страдающих депрессивным расстройством. На данный момент имеется больше данных об эффективности мифепристана, главным образом у пациентов, страдающих психотической депрессией. Нужно отметить, что изучение мифепристана в отношении терапии депрессий проводилось гораздо более активно, чем других, более старых, блокаторов стероидогенеза, что может быть связано с его лучшей переносимостью и меньшим числом побочных эффектов. До конца неясно, зависит ли клиническая эффективность данных препаратов в отношении лечения депрессий от исходного уровня кортизола, однако предполагается, что, вероятно, целесообразно назначать эти препараты пациентам

со стойким функциональным гиперкортицизмом. В настоящее время изучаются новые препараты, влияющие на работу ГГН-оси, в частности антагонист к рецептору вазопрессина 1В и флудрокортизон, однако сведений об их эффективности и безопасности у больных депрессией пока недостаточно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных показывает, что ГГН-ось безусловно вовлечена в патогенез депрессии. Можно предположить, что в ряде случаев отмечается исходное, до развития депрессии, изменение регуляции работы ГГН-оси, обусловленное как биологическими факторами (генетическими особенностями, например полиморфизмом генов глюкокортикоидных рецепторов), так и психологическими обстоятельствами (влиянием травматического опыта в детстве). Повышение уровня кортизола у лиц из группы высокого риска развития депрессии может являться отражением общих нейромедиаторных нарушений, которые предшествуют появлению клинической симптоматики. Несмотря на наличие общих клинических проявлений при гиперкортицизме вследствие первичной эндокринной патологии (синдроме или болезни Кушинга) и при стойком повышении уровня кортизола, ассоциированном с депрессией, патогенетические механизмы данных состояний, скорее всего, различны. Актуально дальнейшее изучение психопатологических особенностей депрессивных состояний у пациентов с синдромом или болезнью Кушинга и при функциональном гиперкортицизме. Высокая частота психических расстройств при гиперкортицизме различного генеза (синдроме или болезни Кушинга), которая не в полной мере объясняется только реакцией на болезнь, может свидетельствовать о прямом негативном влиянии гиперкортицизма на психическое состояние. Важно отметить стойкий и в ряде случаев необратимый характер психических расстройств, на что указывает повышение частоты этой патологии и когнитивных нарушений даже при длительной и стойкой ремиссии гиперкортицизма. Важно информировать врачей-эндокринологов и психиатров о необходимости дифференциальной диагностики указанных заболеваний.

Особенности функционирования ГГН-оси при депрессивном расстройстве ассоциированы со многими факторами, связанными с депрессией, а именно характером ее течения, продолжительностью, психопатологическими особенностями и тяжестью заболевания. Стойкое повышение уровня кортизола характерно для меланхолического и психотического подтипов, что свидетельствует об особенностях нейробиологических нарушений при этих состояниях и о кардинальном патогенетическом отличии атипичной депрессии, при которой уровень кортизола остается нормальным или сниженным. Ввиду большой распространенности гиперкортицизма при психотической депрессии (до двух третей пациентов) можно предполагать

важную патогенетическую роль кортизола в развитии психотических проявлений за счет его влияния на дофаминовую активность в ЦНС. Данные литературы также указывают на возможную ассоциацию между тяжестью депрессивного состояния и показателями кортизола в слюне или плазме, включая МПД. Возможно, тяжесть депрессивного расстройства в большей степени ассоциирована с показателями кортизола в МПД, чем с уровнем базального кортизола [35], однако это требует дальнейшего уточнения. Не исключено, что у пациентов, страдающих депрессивным расстройством, гиперкортицизм способствует утяжелению и трансформации депрессивных симптомов.

Связь между гиперкортизолемией и когнитивными нарушениями при депрессии носит спорный характер, и, вероятно, данная ассоциация имеет место в определенных подгруппах больных. Уточнение роли гиперкортицизма в генезе этих расстройств является крайне актуальным и позволит в дальнейшем рассматривать новые терапевтические мишени в комплексной терапии депрессивного расстройства. В большинстве исследований, посвященных ассоциации функционального состояния ГГН-оси с клиническими симптомами депрессии, состояние пациентов оценивали исключительно с помощью психометрических шкал, без клинико-психопатологического анализа, что представляется явно недостаточным. Другим методологическим ограничением большинства исследований является одномоментный (поперечный) дизайн, тогда как для уточнения причинно-следственных связей и временных последовательностей между развитием депрессии и дисфункцией ГГН-оси, а также их динамикой на фоне лечения актуальны исследования проспективного типа.

Вопрос, почему стойкий гиперкортицизм, ассоциированный с депрессией, не приводит, как правило, к соматическим симптомам, характерным для синдрома или болезни Кушинга, остается открытым. Одни исследователи связывают это с непродолжительным характером гиперкортицизма, другие — с дисфункцией глюкокортикоидных рецепторов в тканях и снижением их чувствительности к кортизолу при депрессивном расстройстве [64]. С учетом крайне малого числа и объема исследований роли гиперкортицизма в развитии соматической патологии у больных с депрессивным расстройством дальнейшее ее изучение крайне важно для уточнения этиологии и патогенеза серьезных соматических заболеваний, а также для максимально раннего выявления и лечения депрессий в этой группе пациентов.

Практически все исследователи высказывают мнение, что функциональные показатели ГГН-оси могут использоваться для оценки течения и прогноза депрессивного расстройства. Однако необходима разработка практических алгоритмов на основе этих показателей, которые могут быть внедрены в клиническую практику. Дисфункция ГГН-оси, вероятно, играет важную роль в формировании терапевтической

резистентности у пациентов, страдающих депрессивным расстройством. Стойкий функциональный гиперкортицизм с отсутствием подавления кортизола в МПД является характерным признаком ТРД, который может быть выявлен на ранних стадиях развития депрессии и способствовать своевременной коррекции терапии. В связи с этим изучение особенностей работы ГГН-оси актуально именно в данной группе пациентов.

По предварительным данным, препараты, влияющие на работу ГГН-оси, особенно мифепристон, продемонстрировали некоторую эффективность у пациентов, страдающих депрессивным расстройством, что подтверждает предположение о влиянии гиперкортицизма, ассоциированного с депрессией, на тяжесть депрессивной симптоматики. Изучение эффективности препаратов, модифицирующих функционирование ГГН-оси у больных с ТРД, представляет особый интерес как один из методов преодоления терапевтической резистентности к антидепрессивной терапии.

Таким образом, дальнейшее изучение особенностей функционирования ГГН-оси у пациентов, страдающих депрессивным расстройством, необходимо для уточнения патогенеза депрессии и разработки новых способов терапии, направленных на коррекцию эндокринных нарушений.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Городничев АВ, Костюкова ЕГ, Мосолов СН. Достижение ремиссии как основная цель длительной терапии рекуррентного депрессивного расстройства. *Современная терапия психических расстройств*. 2009;1:5–10.
Gorodnichev AV, Kostjukova EG, Mosolov SN. Dostizhenie remissii kak osnovnaja cel' dlitel'noj terapii rekurrentnogo depressivnogo rasstrojstva. *Sovremennaja terapija psichicheskikh rasstrojstv*. 2009;1:5–10. (In Russ.).
2. Jesulola E, Micalos P, Baguley IJ. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model — are we there yet? *Behav Brain Res*. 2018;341(2):79–90. doi: [10.1016/j.bbr.2017.12.025](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.025)
3. Leonard BE. Neurochemical and Neuropharmacological Aspects of Depression. *Int Rev Neurobiol*. 1975;18:357–387. doi: [10.1016/s0074-7742\(08\)60039-2](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(08)60039-2)
4. Amsterdam JD, Hornig M, Nierenberg AA. Treatment-resistant mood disorders. Cambridge University Press: Cambridge, UK. 2001:57.
5. Касьянов ЕД, Мазо ГЭ. Функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при депрессии: актуальное состояние проблемы. *Психическое здоровье*. 2017;15(8):27–34.
Kas'janov ED, Mazo GJe. Funkcionirovanie gipotalamo-gipofizarno-nadpochechnikovoj osi pri depressii: aktual'noe sostojanie problemy. *Psihicheskoe zdorov'e*. 2017;15(8):27–34. (In Russ.).

6. Piasecka M, Papakokkinou E, Valassi E, Santos A, Webb SM, de Vries F, Pereira AM, Ragnarsson O. Psychiatric and neurocognitive consequences of endogenous hypercortisolism. *J Intern Med*. 2020;288(2):168–182. doi: [10.1111/joim.13056](https://doi.org/10.1111/joim.13056)
7. Pivonello R, Simeoli C, De Martino CM, Cozzolino A, De Leo M, Iacuanello D, Pivonello C, Negri M, Pellecchia MT, Iasevoli F, Colao A. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Front Neurosci*. 2015;9:129. doi: [10.3389/fnins.2015.00129](https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00129)
8. Dorn LD, Burgess ES, Dubbert B, Simpson SE, Friedman T, Kllng M, Chrousos GP. Psychopathology in patients with endogenous Cushing's syndrome: "atypical" or melancholic features. *Clin Endocrinol. (Oxf)*. 1995;43(4):433–442. doi: [10.1111/j.1365-2265.1995.tb02614.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb02614.x)
9. Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP. The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(3):912–919. doi: [10.1210/jcem.82.3.3834](https://doi.org/10.1210/jcem.82.3.3834)
10. Hasket RF. Diagnostic categorization of psychiatric disturbance in Cushing's syndrome. *Am J Psychiatry*. 1985;142(8):911–916. doi: [10.1176/ajp.142.8.911](https://doi.org/10.1176/ajp.142.8.911)
11. Starkman MN, Schteingart DE, Schork MA. Depressed Mood and Other Psychiatric Manifestations of Cushing's Syndrome: Relationship to Hormone Levels. *Psychosom Med*. 1981;43(1):3–18. doi: [10.1097/00006842-198102000-00002](https://doi.org/10.1097/00006842-198102000-00002)
12. Бобров АЕ, Старостина ЕГ, Александрова ММ, Алмаев ДР, Павлова МГ, Комердус ИВ, Белая ЖЕ, Мельниченко ГА. Психические нарушения у пациентов с гормонально активными аденомами гипофиза. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2018;28(4):5–10.
Bobrov AE, Starostina EG, Aleksandrova MM, Almaev DR, Pavlova MG, Komerdus IV, Belaja ZHE, Mel'nichenko GA. Psihicheskie narusheniya u pacientov s gormonal'no aktivnymi adenomami gipofiza. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2018;28(4):5–10. (In Russ.).
13. Loosen PT, Chambliss B, DeBold CR, Shelton R, Orth DN. Psychiatric Phenomenology in Cushing's Disease. *Pharmacopsychiatry*. 1992;25(4):192–198. doi: [10.1055/s-2007-1014405](https://doi.org/10.1055/s-2007-1014405)
14. Kelly WF. Psychiatric aspects of Cushing's syndrome. *QJ Med*. 1996;89(7):543–551. doi: [10.1093/qjmed/89.7.543](https://doi.org/10.1093/qjmed/89.7.543)
15. Kelly WF, Kelly MJ, Faragher B. A prospective study of psychiatric and psychological aspects of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;45(6):715–720. doi: [10.1046/j.1365-2265.1996.8690878.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.8690878.x)
16. Tiemensma J, Biermasz NR, Middelkoop HM, van der Mast RC, Romijn JA, Pereira AM. Increased prevalence of psychopathology and maladaptive personality traits after long-term cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):E129–141. doi: [10.1210/jc.2010-0512](https://doi.org/10.1210/jc.2010-0512)
17. Tiemensma J, Kokshoorn NE, Biermasz NR, Keijser BJ, Wassenaar MJ, Middelkoop HA, Pereira AM, Romijn JA. Subtle cognitive impairments in patients with long-term cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2699–2714. doi: [10.1210/jc.2009-2032](https://doi.org/10.1210/jc.2009-2032)
18. Ragnarsson O, Johannsson G. Cushing's syndrome: a structured short- and long-term management plan for patients in remission. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(5):R139–152. doi: [10.1530/eje-13-0534](https://doi.org/10.1530/eje-13-0534)
19. Узбеков МГ, Максимова НМ. Моноамино-гормональные связи в патогенезе тревожной депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2015;115(1–2):52–55. doi: [10.17116/jnevro20151151252-55](https://doi.org/10.17116/jnevro20151151252-55)
Uzbekov MG, Maksimova NM. Monoamine-hormonal interactions in the pathogenesis of anxious depression. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(1–2):52–55. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20151151252-55](https://doi.org/10.17116/jnevro20151151252-55)
20. Brown SL, Praag HM. The Role of Serotonin in Psychiatric Disorders. Brunner/Mazel, Publisher: New York. 1991;215.
21. Bruce SM. The Brain on Stress: Toward an Integrative Approach to Brain, Body and Behavior. *Perspect Psychol Sci*. 2013;8(6):673–675. doi: [10.1177/1745691613506907](https://doi.org/10.1177/1745691613506907)
22. Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, Finch CE. Hippocampal Damage Associated with Prolonged Glucocorticoid Exposure in Primates. *J Neurosci*. 1990;10(9):2897–2902. doi: [10.1523/JNEUROSCI.10-09-02897.1990](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-09-02897.1990)
23. Maheu FS, Mazzone L, Merke DP, Keil MF, Stratakis CA, Pine DS, Ernst M. Altered amygdala and hippocampus function in adolescents with hypercortisolemia: A functional magnetic resonance imaging study of Cushing syndrome. *Dev Psychopathol*. 2008;20(4):1177–1189. doi: [10.1017/S0954579408000564](https://doi.org/10.1017/S0954579408000564)
24. Stewart PM, Biller BM, Marelli C, Gunnarsson C, Ryan MP, Johannsson G. Exploring Inpatient Hospitalizations and Morbidity in Patients With Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4843–4850. doi: [10.1210/jc.2016-2221](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2221)
25. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. Delayed Diagnosis of Adrenal Insufficiency Is Common: A Cross-Sectional Study in 216 Patients. *Am J Med Sci*. 2010;339(6):525–531. doi: [10.1097/maj.0b013e3181db6b7a](https://doi.org/10.1097/maj.0b013e3181db6b7a)
26. Tirabassi G, Boscaro M, Arnaldi G. Harmful effects of functional hypercortisolism: a working hypothesis. *Endocrine*. 2014;46(3):370–386. doi: [10.1007/s12020-013-0112-y](https://doi.org/10.1007/s12020-013-0112-y)
27. Трошина ЕА, Бельцевич ДГ, Молашенко НВ, Газизова ДО. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение эндогенного гиперкортицизма. *Проблемы эндокринологии*. 2010;56(2):53–63.
Troshina EA, Bel'ceovich DG, Molashenko NV, Gazizova DO. Diagnostika, differencial'naja diagnostika i lechenie endogennoho giperkorticisma.

- Problemy jendokrinologii*. 2010;56(2):53–63. (In Russ.).
28. Шепелькевич АП, Дыдышко ЮВ, Холодова ЕА. Патогенетические аспекты и проблемные вопросы ранней диагностики субклинического гиперкортицизма. *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*. 2013;5(33):76–82. Shepel'kevich AP, Dydyshko JuV, Holodova EA. Patogeneticheskie aspekty i problemnye voprosy rannej diagnostiki subklinicheskogo giperkorticisma. *Lechebnoe delo: nauchno-prakticheskij terapevticheskij zhurnal*. 2013;5(33):76–82. (In Russ.).
 29. Мельниченко ГА, Дедов ИИ, Белая ЖЕ, Рожинская ЛЯ, Вагарова ГР, Волкова НИ, Григорьев АЮ, Гринева ЕН, Марова ЕИ, Мкртумян АМ, Трунин ЮЮ, Черевилло ВЮ. Болезнь Иценко–Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(2):55–77. Mel'nichenko GA, Dedov II, Belaja ZhE, Rozhinskaja LJ, Vagarova GR, Volkova NI, Grigor'ev AJu, Grineva EN, Marova EI, Mkrtumjan AM, Trunin JuJu, Cherebillo VJu. Bolezni' Icenko–Kushinga: klinika, diagnostika, differencial'naja diagnostika, metody lechenija. *Problemy jendokrinologii*. 2015;61(2):55–77. (In Russ.).
 30. Min L. Functional hypercortisolism, visceral obesity and metabolic syndrome. *Endocr Pract*. 2016;22(4):506–508. doi: [10.4158/EP161197.CO](https://doi.org/10.4158/EP161197.CO)
 31. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB, Chrousos GP, Nieman LK. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J Clin. Endocrinol. Metab*. 1998;83(4):1163–1167. doi: [10.1210/jcem.83.4.4733](https://doi.org/10.1210/jcem.83.4.4733)
 32. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2807–2831. doi: [10.1210/jc.2015-1818](https://doi.org/10.1210/jc.2015-1818)
 33. Van Rossum EFC, Binder EB, Majer M, Koper JW, Ising M, Modell S, Salyakina D, Lamberts SWJ, Holsboer F. Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression. *Biol Psychiatry*. 2006;59(8):681–688. doi: [10.1016/j.biopsych.2006.02.007](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.007)
 34. Rao U, Hammen CL, Poland RE. Risk Markers for Depression in Adolescents: Sleep and HPA Measures. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(8):1936–1945. doi: [10.1038/npp.2009.27](https://doi.org/10.1038/npp.2009.27)
 35. Le Moul J, Ordaza SJ, Kircanski K, Singh MK, Gotlib IH. Predicting First Onset of Depression in Young Girls: Interaction of Diurnal Cortisol and Negative Life Events. *J Abnorm Psychol*. 2015;124(4):850–859. doi: [10.1037/abn0000087](https://doi.org/10.1037/abn0000087)
 36. Adam EK, Doane LD, Zinbarg RE, Mineka S, Craske MG, Griffith JW. Prospective prediction of major depressive disorder from cortisol awakening responses in adolescence. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(6):921–931. doi: [10.1016/j.psychneuen.2009.12.007](https://doi.org/10.1016/j.psychneuen.2009.12.007)
 37. Ellenbogen MA, Hodgins S, Linnen A-M, Ostiguy CS. Elevated daytime cortisol levels: A biomarker of subsequent major affective disorder? *J Affect Disord*. 2011;132(1–2):265–269. doi: [10.1016/j.jad.2011.01.007](https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.01.007)
 38. Verduijn J, Milaneschi Y, Schoevers RA, van Hemert AM, Beekman ATF, Penninx BWJH. Pathophysiology of major depressive disorder: mechanisms involved in etiology are not associated with clinical progression. *Transl Psychiatry*. 2015;5(9):e649. doi: [10.1038/tp.2015.137](https://doi.org/10.1038/tp.2015.137)
 39. Zajkowska Z, Gullett N, Walsh A, Zonca V, Pedersen GA, Souza L, Kieling C, Fisher HL, Kohrt BA, Mondelli V. Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood — a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2022;136:105625. doi: [10.1016/j.psychneuen.2021.105625](https://doi.org/10.1016/j.psychneuen.2021.105625)
 40. Kennis M, Gerritsen L, van Dalen M, Williams A, Cuijpers P, Bockting C. Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2020;25(2):321–338. doi: [10.1038/s41380-019-0585-z](https://doi.org/10.1038/s41380-019-0585-z)
 41. Ju Y, Wang M, Lu X, Sun J, Dong Q, Zhang L, Liu B, Liu J, Yan D, Guo H, Zhao F, Liao M, Zhang X, Zhang Y, Li L. The effects of childhood trauma on the onset, severity and improvement of depression: the role of dysfunctional attitudes and cortisol levels. *J Affect Disord*. 2020;276:402–410. doi: [10.1016/j.jad.2020.07.023](https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.023)
 42. Heim C, Newport DJ, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry*. 2001;158(4):575–581. doi: [10.1176/appi.ajp.158.4.575](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.4.575)
 43. Maripuu M, Wikgren M, Karling P, Adolfsson R, Norback KF. Relative hypo- and hypercortisolism are both associated with depression and lower quality of life in bipolar disorder: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2014;9(6):e98682. doi: [10.1371/journal.pone.0098682](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098682)
 44. Stetler C, Miller GE. Depression and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Activation: A Quantitative Summary of Four Decades of Research. *Psychosom Med*. 2011;73(2):114–126. doi: [10.1097/PSY.0b013e31820ad12b](https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31820ad12b)
 45. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*. 2002;7(3):254–275. doi: [10.1038/sj.mp.4001032](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001032)
 46. Gold PW, Kling MA, Khan I, Calabrese JR, Kalogeras K, Post RM, Aygerinos PC, Loriaux DL, Chrousos GP. Corticotropin releasing hormone: relevance to normal physiology and to the pathophysiology and differential diagnosis of hypercortisolism and adrenal insufficiency. *Adv Biochem Psychopharmacol*. 1987;43:183–200.

47. Gold PW, Licinio J, Wong ML, Chrousos GP. Corticotropin Releasing Hormone in the Pathophysiology of Melancholic and Atypical Depression and in the Mechanism of Action of Antidepressant Drugs. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;771:716–729. doi: [10.1111/j.1749-6632.1995.tb44723](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb44723)
48. Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav.* 2003;43(1):60–66. doi: [10.1016/s0018-506x\(02\)00016-8](https://doi.org/10.1016/s0018-506x(02)00016-8)
49. Knorr U, Vinberg M, Kessing LV, Wetterslev J. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35(9):1275–1286. doi: [10/1016/j.psyneuen.2010.04.001](https://doi.org/10/1016/j.psyneuen.2010.04.001)
50. Левчук ЛА, Вялова НМ, Симуткин ГГ, Иванова СА, Бохан НА. Уровень кортизола у пациентов с аффективными расстройствами: ассоциация с нозологической формой. *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2014;3(49):217–218. Levchuk LA, Vjalova NM, Simutkin GG, Ivanova SA, Bohan NA. Uroven' kortizola u pacientov s affektivnymi rasstrojstvami: asociacija s nozologicheskoy formoj. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki.* 2014;3(49):217–218. (In Russ.).
51. Кочетков ЯА, Бельтикова КВ, Горобец ЛН. Гормональные маркеры анаболического баланса при депрессии. *Психофармакология и биологическая наркологи́я.* 2008;8(1):2367–2368. Kochetkov JA, Bel'tikova KV, Gorobec LN. Gormonal'nye markjory anabolicheskogo balansa pri depressii. *Psihofarmakologija i biologicheskaja narkologija.* 2008;8(1):2367–2368. (In Russ.).
52. Узбеков МГ, Максимова НМ. Некоторые нейробиологические аспекты патогенеза тревожной депрессии и антиглюкокортикоидная фармакотерапия. *Российский психиатрический журнал.* 2018;2:31–39. Uzbekov MG, Maksimova NM. Nekotorye nejobiologicheskie aspekty patogeneza trevozhnoj depressii i antiglyukokortikoidnaja farmakoterapija. *Rossijskij psihiatricheskij zhurnal.* 2018;2:31–39. (In Russ.).
53. Høifødt RS, Waterloo K, Wang CEA, Eisemann M, Fjensschau Y, Halvorsen M. Cortisol levels and cognitive profile in major depression: A comparison of currently and previously depressed patients. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;99:57–65. doi: [10.1016/j.psyneuen.2018.08.024](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.08.024)
54. Strickland PL, Deakin JFW, Percival C, Dixon J, Gater RA, Goldberg DP. Bio-social origins of depression in the community. Interactions between social adversity, cortisol and serotonin neurotransmission. *Br J Psychiatry.* 2002;180:168–173. doi: [10.1192/bjp.180.2.168](https://doi.org/10.1192/bjp.180.2.168)
55. Brouwer JP, Appelhof BC, Hoogendijk WJG, Huyser J, Endert E, Zucketto C, Schene AH, Tijssen JGP, Dyck RV, Wiersinga WM, Fliers E. Thyroid and adrenal axis in major depression: a controlled study in outpatients. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(2):185–191. doi: [10.1530/eje.1.01828](https://doi.org/10.1530/eje.1.01828)
56. Arana GW, Baldessarini RJ, Ornstein M. The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. Commentary and review. *Arch Gen Psychiatry.* 1985;42(12):1193–1204. doi: [10.1001/archpsyc.1985.01790350067012](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1985.01790350067012)
57. Heim C, Ehler U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2000;25(1):1–35. doi: [10.1016/s0306-4530\(99\)00035-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(99)00035-9)
58. Gupta D, Morley JE. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis and Aging. *Compr Physiol.* 2014;4(4):1495–1510. doi: [10.1002/cphy.c130049](https://doi.org/10.1002/cphy.c130049)
59. Moffat SD, An Y, Resnick SM, Diamond MP, Ferrucci L. Longitudinal Change in Cortisol Levels Across the Adult Life Span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75(2):394–400. doi: [10.1093/gerona/gly279](https://doi.org/10.1093/gerona/gly279)
60. Bhagwagar Z, Hafizi S, Cowen PJ. Increase in concentration of waking salivary cortisol in recovered patients with depression. *Am J Psychiatry.* 2003;160(10):1890–1891. doi: [10.1176/appi.ajp.160.10.1890](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.10.1890)
61. Vreeburg SA, Hoogendijk WJG, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JCM, van Dyck R, Smit JH, Zitman FG, Penninx BWJH. Major Depressive Disorder and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(6):617–626. doi: [10.1001/archgenpsychiatry.2009.50](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.50)
62. Oldehinkel AJ, van den Berg MD, Flentge F, Bouhuys AL, ter Horst GJ, Ormel J. Urinary free cortisol excretion in elderly persons with minor and major depression. *Psychiatry Res.* 2001;104(1):39–47. doi: [10.1016/s0165-1781\(01\)00300-6](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(01)00300-6)
63. O'Keane V, Dinan TG, Scott L, Corcoran C. Changes in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Measures After Vagus Nerve Stimulation Therapy in Chronic Depression. *Biol Psychiatry.* 2005;58(12):963–968. doi: [10.1016/j.biopsych.2005.04.0](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.0)
64. Watson S, Gallagher P, Del-Estal D, Hearn A, Ferriter IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with chronic depression. *Psychol Med.* 2002;32(6):1021–1028. doi: [10.1017/s0033291702005998](https://doi.org/10.1017/s0033291702005998)
65. Künzel HE, Binder EB, Nickel T, Ising M, Fuschs B, Majer M, Pfennig A, Ernst G, Kern N, Schmid DA, Uhr M, Holsboer F, Modell M. Pharmacological and nonpharmacological factors influencing hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis reactivity in acutely depressed psychiatric in-patients, measured by the Dex-CRH test. *Neuropsychopharmacol.* 2003;28:2169–2178. doi: [10.1038/sj.npp.1300280](https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300280)
66. Meador-Woodruff JH, Gurguis G, Grunhaus L, Haskett RF, Greden JF. Multiple depressive episodes and plasma postdexamethasone cortisol levels. *Biol Psychiatry.* 1987;22(5):583–592. doi: [10.1016/0006-3223\(87\)90186-7](https://doi.org/10.1016/0006-3223(87)90186-7)

67. Nelson JC, Davis JM. DST Studies in Psychotic Depression: A Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 1997;154(11):1497–1503. doi: [10.1176/ajp.154.11.1497](https://doi.org/10.1176/ajp.154.11.1497)
68. Jain FA, Connolly CG, Reus VI, Meyerhoff DJ, Yang TT, Mellon SH, Mackin S, Hough CM, Morford A, Wolkowitz OM. Cortisol, moderated by age, is associated with antidepressant treatment outcome and memory improvement in Major Depressive Disorder: A retrospective analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;109:104386. doi: [10.1016/j.psypneuen.2019.104386](https://doi.org/10.1016/j.psypneuen.2019.104386)
69. Winokur G, Black DW, Nasrallah A. DST nonsuppressor status: relationship to specific aspects of the depressive syndrome. *Biol Psychiatry*. 1987;22(3):360–368. doi: [10.1016/0006-3223\(87\)90153-3](https://doi.org/10.1016/0006-3223(87)90153-3)
70. Juruena MF, Bocharova M, Agustini B, Young AH. Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *J Affect Disord*. 2018;233:45–67. doi: [10.1016/j.jad.2017.09.052](https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.052)
71. Herane-Vives A, Papadopoulos A, de Angel V, Chua K-C, Soto L, Chalder T, Young AH, Cleare AJ. Cortisol Levels in Chronic Fatigue Syndrome and Atypical Depression Measured Using Hair and Saliva Specimens. *J Affect Disord*. 2020;267:307–314. doi: [10.1016/j.jad.2020.01.146](https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.146)
72. Geraciotti TD, Loosen PT, Orth DN. Low cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone concentrations in eucortisolemic depression. *Biol Psychiatry*. 1997;42(3):165–174. doi: [10.1016/S0006-3223\(96\)00312-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00312-5)
73. Anisman H, Ravindran AV, Griffiths J, Merali, Z. Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features. *Mol Psychiatry*. 1999;4(2):182–188. doi: [10.1038/sj.mp.4000436](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000436)
74. Крижановский АС. Щедрина ЛВ, Дубинина ЕЕ, Мазо ГЭ. Роль нейроэндокринных показателей в формировании терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве. *Психическое здоровье*. 2017;15(4):10–16. Krizhanovskij AS. Shhedrina LV, Dubinina EE, Mazo GJe. Rol' nejroendokrinnyh pokazatelej v formirovanii terapevticheskoj rezistentnosti pri depressivnom rasstrojstve. *Psihicheskoe zdorov'e*. 2017;15(4):10–16. (In Russ.).
75. Sachar EJ, Hellman L, Fukushima DK, Gallagher TF. Cortisol production in depressive illness. A clinical and biochemical clarification. *Arch Gen Psychiatry*. 1970;23(4):289–298. doi: [10.1001/arch-psyc.1970.017500](https://doi.org/10.1001/arch-psyc.1970.017500)
76. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM, Schatzberg AF. HPA Axis in Major Depression: Cortisol, Clinical Symptomatology, and Genetic Variation Predict Cognition. *Mol Psychiatry*. 2017;22(4):527–536. doi: [10.1038/mp.2016.120](https://doi.org/10.1038/mp.2016.120)
77. Hinkelmann K, Moritz S, Botzenhardt J, Muhtz C, Wiedemann K, Kellner M, Otte C. Changes in cortisol secretion during antidepressive treatment and cognitive improvement in patients with major depression: A longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(5):685–692. doi: [10.1016/j.psypneuen.2011.08.012](https://doi.org/10.1016/j.psypneuen.2011.08.012)
78. Zhong X, Ning Y, Gu Y, Wu Z, Ouyang C, Liang W, Chen B, Peng Q, Mai N, Wu Y, Chen X, Huang X, Pan S. A reliable global cognitive decline and cortisol as an associated risk factor for patients with late-life depression in the short term: A 1-year prospective study. *J Affect Disord*. 2018;240:214–219. doi: [10.1016/j.jad.2018.07.052](https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.052)
79. Nolan M, Roman E, Nasa A, Levins KJ, O'Hanlon E, O'Keane V, Roddy DW. Hippocampal and Amygdalar Volume Changes in Major Depressive Disorder: A Targeted Review and Focus on Stress. *Chronic stress*. 2020;4:2470547020944553. doi: [10.1177/2470547020944553](https://doi.org/10.1177/2470547020944553)
80. Nguyen LH, Kakeda S, Watanabe K, Katsuki A, Sugimoto K, Igata N, Shinkai T, Abe O, Korogi Y, Ike-nouchi A, Yoshimura R. Brain structural network alterations related to serum cortisol levels in drug-naïve, first-episode major depressive disorder patients: a source-based morphometric study. *Sci Rep*. 2020;10(1):22096. doi: [10.1038/s41598-020-79220-2](https://doi.org/10.1038/s41598-020-79220-2)
81. Georgotas A, McCue RE, Kim M, Hapworth WE, Reisberg B, Stoll PM, Sinaiko E, Fanelli C, Stokes PE. Dexamethasone suppression in dementia, depression, and normal aging. *Am J Psychiatry*. 1986;143(4):452–456. doi: [10.1176/ajp.143.4.452](https://doi.org/10.1176/ajp.143.4.452)
82. Coryell W, Schlesser M. The Dexamethasone Suppression Test and Suicide Prediction. *Am J Psychiatry*. 2001;158(5):748–753. doi: [10.1176/appi.ajp.158.5.748](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.5.748)
83. Coryell W, Young E, Carroll B. Hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and mortality in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2006;142(1):99–104. doi: [10.1016/j.psychres.2005.08.009](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.08.009)
84. O'Connor DB, Ferguson E, Green JA, O'Carroll RE, O'Connor RC. Cortisol levels and suicidal behavior: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:370–379. doi: [10.1016/j.psypneuen.2015.10.011](https://doi.org/10.1016/j.psypneuen.2015.10.011)
85. Fischer S, Macare C, Cleare AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis functioning as predictor of antidepressant response-Meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:200–211. doi: [10.1016/j.neubiorev.2017.10.012](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.012)
86. Choi KW, Na EJ, Fava M, Mischoulon D, Cho H, Jeon HJ. Increased adrenocorticotrophic hormone (ACTH) levels predict severity of depression after six months of follow-up in outpatients with major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2018;270:246–252. doi: [10.1016/j.psychres.2018.09.0](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.09.0)
87. Kennis M, Gerritsen L, van Dalen M, Williams A, Cuijpers P, Bockting C. Prospective biomarkers of

- major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2020;25(2):321–338. doi: [10.1038/s41380-019-0585-z](https://doi.org/10.1038/s41380-019-0585-z)
88. McAllister-Williams RH, Ferrier IN, Young AH. Mood and neuropsychological function in depression: the role of corticosteroids and serotonin. *Psychol Med*. 1998;28(3):573–584. doi: [10.1017/s0033291798006680](https://doi.org/10.1017/s0033291798006680)
 89. Pariante CM, Makoff A, Lovestone S, Feroli S, Heyden A, Miller AH, Kerwin RW. Antidepressants enhance glucocorticoid receptor function in vitro by modulating the membrane steroid transporters. *Br J Pharmacol*. 2001;134(6):1335–1343. doi: [10.1038/sj.bjp.0704368](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704368)
 90. Nacker C, Zunszain PA, Carvalho LA. The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment? *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(3):415–425. doi: [10.1016/j.psneuen.2010.03.007](https://doi.org/10.1016/j.psneuen.2010.03.007)
 91. Gao S-F, Bao A-M. Corticotropin-Releasing Hormone, Glutamate, and g-Aminobutyric Acid in Depression. *Neuroscientist*. 2011;17(1):124–144. doi: [10.1177/1073858410361780](https://doi.org/10.1177/1073858410361780)
 92. Горобец ЛН, Буланов ВС, Литвинов АВ. Динамика уровней кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата у больных с расстройствами аффективного спектра в процессе терапии венлафаксином. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2021;23(5):14–21.
Gorobec LN, Bulanov VS, Litvinov AV. Dinamika urovnej kortizola i degidrojepiandrosterona-sul'fata u bol'nyh s rasstrojstvami affektivnogo spektra v processe terapii venlafaksinom. *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. 2021;23(5):14–21. (In Russ.).
 93. Duval F, Mokrani MC, Ortiz JAM, Schulz P, Champelval C, Macher J-P. Neuroendocrine predictors of the evolution of depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005;7(3):273–282. doi: [10.31887/DCNS.2005.7.3/fduval](https://doi.org/10.31887/DCNS.2005.7.3/fduval)
 94. Schüle C. Neuroendocrinological mechanisms of actions of antidepressant drugs. *J Neuroendocrinol*. 2007;19(3):213–226. doi: [10.1111/j.1365-2826.2006.01516.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2006.01516.x)
 95. Jani BD, McLean G, Nicholl BI, Barry SJE, Sattar N, Mair FS, Cavanagh J. Risk assessment and predicting outcomes in patients with depressive symptoms: a review of potential role of peripheral blood based biomarkers. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:18. doi: [10.3389/fnhum.2015.00018](https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00018)
 96. Ribeiro SC, Tandon R, Grunhaus L, Greden JF. The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1993;150(11):1618–1629. doi: [10.1176/ajp.150.11.1618](https://doi.org/10.1176/ajp.150.11.1618)
 97. Kabia FM, Rhebergen D, van Exel E, Stek ML, Comijs HC. The predictive value of cortisol levels on 2-year course of depression in older persons. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:320–326. doi: [10.1016/j.psneuen.2015.10.006](https://doi.org/10.1016/j.psneuen.2015.10.006)
 98. Kurczewska E, Ferensztajn-Rochowiak E, Rybakowski F, Michalak M, Rybakowski J. Treatment-resistant depression: neurobiological correlates and the effect of sleep deprivation with sleep phase advance for the augmentation of pharmacotherapy. *World J Biol Psychiatry*. 2021;22(1):58–69. doi: [10.1080/15622975.2020.17554](https://doi.org/10.1080/15622975.2020.17554)
 99. Blasco BV, Garcia-Jimenez J, Bodoano I, Gutiérrez-Rojas L. Obesity and Depression: Its Prevalence and Influence as a Prognostic Factor: A Systematic Review. *Psychiatry Investig*. 2020;17(8):715–724. doi: [10.30773/pi.2020.0099](https://doi.org/10.30773/pi.2020.0099)
 100. Yu M, Zhang X, Lu F, Fang L. Depression and Risk for Diabetes: A Meta-Analysis. *Can J Diabetes*. 2015;39(4):266–272. doi: [10.1016/j.jcjd.2014.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2014.11.006)
 101. Strik JJ, Honig A, Maes M. Depression and myocardial infarction: relationship between heart and mind. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001;25(4):879–892. doi: [10.1016/s0278-5846\(01\)00150-6](https://doi.org/10.1016/s0278-5846(01)00150-6)
 102. Vogelzangs N, Suthers K, Ferruci L, Simonsick EM, Ble A, Schrager M, Bandinelli S, Lauretani F, Gianneli SV, Penninx BW. Hypercortisolemic Depression is Associated with the Metabolic Syndrome in Late-Life. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(2):151–159. doi: [10.1016/j.psneuen.2006.11.009](https://doi.org/10.1016/j.psneuen.2006.11.009)
 103. Thakore JH, Richards PJ, Reznick RH, Martin A, Dinan TG. Increased intra-abdominal fat deposition in patients with major depressive illness as measured by computed tomography. *Biol Psychiatry*. 1997;41(11):1140–1142. doi: [10.1016/s0006-3223\(97\)85394-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(97)85394-2)
 104. Pfohl B, Rederer M, Coryell W, Stangl D. Association between Post-Dexamethasone Cortisol Level and Blood Pressure in Depressed Inpatients. *J Nerv Ment Dis*. 1991;179(1):44–47. doi: [10.1097/00005053-199101000-00009](https://doi.org/10.1097/00005053-199101000-00009)
 105. Jokinen J, Nordström P. HPA axis hyperactivity and cardiovascular mortality in mood disorder inpatients. *J Affect Disord*. 2009;116(1–2):88–92. doi: [10.1016/j.jad.2008.10.025](https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.025)
 106. Wolkowitz OM, Reus VI, Chan T, Manfredi F, Raum W, Johnson R, Canick J. Antigluco-corticoid treatment of depression: double-blind ketoconazole. *Biol Psychiatry*. 1999;45(8):1070–1074. doi: [10.1016/s0006-3223\(98\)00267-4](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00267-4)
 107. Reus VI, Wolkowitz OM. Antigluco-corticoid drugs in the treatment of depression. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001;10(10):1789–1796. doi: [10.1517/13543784.10.10.1789](https://doi.org/10.1517/13543784.10.10.1789)
 108. Murphy BE, Ghadirian AM, Dhar V. Neuroendocrine responses to inhibitors of steroid biosynthesis in patients with major depression resistant to antidepressant therapy. *Can J Psychiatry*. 1998;43(3):279–286. doi: [10.1177/070674379804300307](https://doi.org/10.1177/070674379804300307)
 109. Murphy BE, Dhar V, Ghadirian AM, Chouinard G, Keller R. Response to steroid suppression in major

depression resistant to antidepressant therapy. *J Clin Psychopharmacol.* 1991;11(2):121–126.

110. Rogoz Z, Skuza G, Wojcikowski J, Daniel WA, Wrobel A, Dudek D, Zieba A. Effect of metyrapone supplementation on imipramine therapy in patients with treatment-resistant unipolar depression. *Pol J Pharmacol.* 2004;56(6):849–855.
111. Claes SJ. Corticotropin-releasing hormone (CRH) in psychiatry: from stress to psychopathology. *Ann Med.* 2004;36(1):50–61. doi: [10.1080/07853890310017044](https://doi.org/10.1080/07853890310017044)
112. Kaur M, Sanches M. Experimental Therapeutics in Treatment-Resistant Major Depressive Disorder. *J Exp Pharmacol.* 2021;13:181–196. doi: [10.2147/JEP.S259302](https://doi.org/10.2147/JEP.S259302)
113. Gallagher P, Malik N, Newham J, Young AH, Ferriter IN, Mackin P. Antigluco-corticoid treatments for mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008. doi: [10.1002/14651858.cd005168.pu](https://doi.org/10.1002/14651858.cd005168.pu)
114. Lombardo G, Enache D, Gianotti L, Schatzberg AF, Young AH, Pariante CM, Mondelli V. Baseline cortisol and the efficacy of antigluco-corticoid treatment in mood disorders: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;110:104420. doi: [10.1016/j.psychneuen.2019.104420](https://doi.org/10.1016/j.psychneuen.2019.104420)
115. Block TS, Kushner H, Kalin N, Nelson C, Belanoff J, Schatzberg A. Combined Analysis of Mifepristone for Psychotic Depression: Plasma Levels Associated With Clinical Response. *Biol Psychiatry.* 2018;84(1):46–54. doi: [10.1016/j.biopsych.2018.01.008](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.01.008)
116. Blasey CM, Block TS, Belanoff JK, Roe RL. Efficacy and Safety of Mifepristone for the Treatment of Psychotic Depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(4):436–440. doi: [10.1097/jcp.0b013e3182239191](https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e3182239191)
117. Ding Y, Wei Z, Yan H, Guo W. Efficacy of Treatments Targeting Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Systems for Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:1–14. doi: [10.3389/fphar.2021.73215](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.73215)

Сведения об авторах

Ольга Александровна Юнилайнен, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-4063-7183>

olga84J@yandex.ru

Елена Георгиевна Старостина, доктор медицинских наук, профессор, кафедра эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-3328-2812>

elena.starostina59@yandex.ru

Игорь Валентинович Олейчик, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

i.oleichik@mail.ru

Information about the authors

Olga A. Yunilaynen, Candidate of Medical Sciences, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-4063-7183>

olga84J@yandex.ru

Elena G. Starostina, Dr. of Sci. (Med.), Department of endocrinology, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-3328-2812>

elena.starostina59@yandex.ru

Igor V. Oleichik, Dr. of Sci. (Med.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-8344-0620>

i.oleichik@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests

Дата поступления 09.07.2022
Received 09.07.2022

Дата рецензии 07.11.2022
Revised 07.11.2022

Дата принятия 13.12.2022
Accepted for publication 13.12.2022