

Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств

Лисицына Т.А.¹, Вельтищев Д.Ю.^{2,3}, Лиля А.М.¹, Насонов Е.Л.^{1,4}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²107076, Москва, ул. Потешная, 3, к. 10; ³117997, Москва, ул. Острова, 1; ⁴119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2



Лисицына Т.А. – ведущий научный сотрудник лаборатории сосудистой ревматологии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», докт. мед. наук



Вельтищев Д.Ю. – руководитель отделения психических расстройств при соматических заболеваниях Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского», докт. мед. наук



Лиля А.М. – директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», докт. мед. наук, профессор



Насонов Е.Л. – научный руководитель ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», академик РАН, докт. мед. наук, профессор

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Moscow Research Institute of Psychiatry, Branch, V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²3, Poteshnaya St., Build. 10, Moscow 107076; ³1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ⁴8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow, 119991

Контакты:
 Татьяна Андреевна Лисицына;
 talisitsyna@rambler.ru

Contact:
 Tatiana Lisitsyna;
 talisitsyna@rambler.ru

Поступила 25.03.19

В обзоре обобщены современные представления о ключевой роли интерлейкина 6 (ИЛ6) в патогенезе ревматических заболеваний (РЗ) и депрессивных расстройств. Подробно рассмотрены механизмы участия ИЛ6 в формировании клинико-лабораторных проявлений РЗ и депрессии; влияние провоцирующих и предрасполагающих стрессовых факторов, включая психические травмы в детском возрасте, повышающих риск развития РЗ и депрессии, на выработку ИЛ6. Особое внимание уделено рассмотрению перспектив использования ингибиторов ИЛ6 в терапии депрессии.

Ключевые слова: интерлейкин 6; воспаление; ревматические заболевания; ревматоидный артрит; психические расстройства; депрессия; антидепрессанты; ингибиторы интерлейкина 6.

Для ссылки: Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Лиля АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):318–327.

INTERLEUKIN 6 AS A PATHOGENIC FACTOR MEDIATING CLINICAL MANIFESTATIONS AND A THERAPEUTIC TARGET FOR RHEUMATIC DISEASES AND DEPRESSIVE DISORDERS

Lisitsyna T.A.¹, Veltishchev D.Yu.^{2,3}, Lila A.M.¹, Nasonov E.L.^{1,4}

The review summarizes current idea on the key role of interleukin 6 (IL-6) in the pathogenesis of rheumatic diseases (RDs) and depressive disorders. It considers in detail the mechanisms by which IL6 induces the clinical and laboratory manifestations of RDs and depression; the influence of precipitating and predisposing stress factors, including childhood mental traumas, which increase the risk of RDs and depression, on IL-6 production. Particular attention is paid to the consideration of prospects for using IL-6 inhibitors in the therapy of depression.

Keywords: interleukin 6; inflammation; rheumatic diseases; rheumatoid arthritis; mental disorders; depression; antidepressants; interleukin 6 inhibitors.

For reference: Lisitsyna TA, Veltishchev DYu, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):318–327 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), прежде всего ревматоидный артрит (РА), существенно снижают по-

вседневную активность и качество жизни пациентов, а также сокращают продолжительность их жизни. Несмотря на то что для боль-

шинства ИВРЗ характерно, в первую очередь, поражение костно-мышечной системы, системные симптомы и коморбидные расстройства также являются для них типичными. Такие наиболее частые проявления ИВРЗ, как боль и хроническая усталость, тесно связаны с психическим здоровьем пациентов. Они во многом определяют настроение больных при различных РЗ, прежде всего — РА. Именно эти симптомы оказывают наибольшее влияние на результат оценки статуса с помощью анкет, которые заполняются самим пациентом (patient-reported outcomes — PROs) и которым в последние годы придается особое значение при оценке эффективности новых лекарственных препаратов в клинических исследованиях. Эти опросники отражают не только активность РЗ, но и сохраняющуюся без адекватной психофармакологической помощи тревожно-депрессивную симптоматику [1]. Судя по результатам эпидемиологического исследования COMORA, в которое было включено 3920 больных РА, депрессия является самым частым коморбидным расстройством при этом заболевании [2]. В систематическом обзоре и метаанализе F. Matcham и соавт. [3], включившем более 13 тыс. пациентов с РА, депрессия встречалась в среднем в 38% случаев. По данным популяционного канадского исследования, частота и риск развития депрессивных, в том числе биполярных, а также тревожных расстройств среди больных РА почти в 2 раза выше, чем в популяции [4]. Помимо негативного влияния на результаты оценки активности РА самим пациентом (PROs), персистирующая депрессия не позволяет адекватно оценить эффективность терапии РА по динамике DAS28 и SDAI, так как субъективные компоненты этих индексов — общая оценка состояния здоровья пациентом и число болезненных суставов — у пациентов с депрессией остаются высокими, несмотря на снижение выраженности воспаления. Согласно последним данным, коморбидная депрессия снижает вероятность хорошего ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) у больных РА на 30% именно за счет негативного влияния на динамику DAS28 [5].

К настоящему времени накоплены теоретические и практические обоснования, подтверждающие важную роль провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 6 (ИЛ6) и ИЛ1 β в развитии аутоиммунного хронического воспаления при большинстве ИВРЗ [3]. Особое внимание в последние годы привлекает ИЛ6 — гликопептид с молекулярной массой 26 кДа, состоящий из 212 аминокислот и четырех α -спиральных пучков, играющий ключевую роль в патогенезе таких РЗ, как РА, болезнь Стилла взрослых, псориатический артрит (ПсА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), болезнь Бехчета (ББ), гигантоклеточный артериит, ревматическая полимиалгия [6, 7]. С другой стороны, существует множество работ, подтверждающих ключевую роль хронического воспаления в патогенезе депрессии. У пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР), биполярным расстройством и шизофренией определяются повышенные уровни многих провоспалительных маркеров, в первую очередь ИЛ6 [8–14]. При этом именно концентрация ИЛ6 сохраняется высокой вне зависимости от обострения данных заболеваний и снижается только на фоне эффективной терапии [14].

ИЛ6 является плейотропным цитокином, действующим и на ткани, не относящиеся к иммунной системе. По-

мимо иммунного ответа, ИЛ6 участвует в патогенезе сосудистых нарушений, инсулинорезистентности, метаболизме липидов, активности митохондрий, нейроэндокринных взаимосвязях и нейropsychологических реакциях. ИЛ6 считается одним из наиболее важных цитокинов, обеспечивающих быстрое взаимодействие между иммунной и центральной нервной системой (ЦНС) и в норме, и при патологических состояниях [1].

Цель настоящего обзора — продемонстрировать интегрирующую роль ИЛ6 в развитии общих для РА и депрессии симптомов, в том числе боли и усталости, в механизмах стрессовой провокации этих заболеваний, включающих нейроэндокринную дисрегуляцию, а также рассмотреть ИЛ6 как общую мишень для терапии РА и депрессии.

Общие эффекты интерлейкина 6 в патогенезе ревматических заболеваний и депрессивных расстройств

ИЛ6 относят к семейству ИЛ6-цитокинов, другими представителями которого являются ИЛ11, ИЛ27, ИЛ31, цилиарный нейротрофический фактор, кардиотрофин 1, кардиотрофин-подобный цитокин, лейкоцитарный ингибиторный фактор, нейропоэтин и онкостатин М. Биологическая активность ИЛ6 связана с его способностью активировать гены-мишени, участвующие в процессах дифференцировки, выживаемости, апоптоза и пролиферации клеток. ИЛ6 представляет собой малый мультифункциональный белок, синтезирующийся различными клетками организма, в том числе Т- и В-лимфоцитами, моноцитами, фибробластами, кератиноцитами, эндотелиальными и эпителиальными клетками, адипоцитами, астроцитами, клетками микроглии, нейронами. Индукторами синтеза ИЛ6 служат ИЛ1, ИЛ2, ФНО α , интерферон (ИФН) и колониестимулирующие факторы, ингибиторами — ИЛ4, ИЛ10 и ИЛ13. ИЛ6 обладает преимущественно провоспалительной активностью, однако описаны и его противовоспалительные свойства [6, 7, 9].

ИЛ6 участвует в передаче внутриклеточного сигнала двумя способами: классическая сигнализация осуществляется за счет связывания ИЛ6 с мембранным (м) ИЛ6-рецептором (Р), транс-сигнализация — за счет связывания комплекса ИЛ6 и растворимого рецептора к ИЛ6 (рИЛ6Р) с мембранным гликопротеином (gp) с молекулярной массой 130 кДа — gp130, что позволяет индуцировать передачу ИЛ6-зависимого активационного сигнала (транс-сигнализация) в клетках, не экспрессирующих мИЛ6Р. Оба пути сигнализации приводят к активации JAK (Janus family tyrosine kinase) тирозинкиназы (JAK1, JAK2 и Tyk2), в свою очередь вызывающей рекрутирование и фосфорилирование латентных факторов транскрипции STAT1 (signal transducers and activators of transcription 1) и STAT3, регулирующих синтез широкого спектра «провоспалительных» медиаторов. Считается, что транс-сигнализация ИЛ6, связанная с экспрессией gp130, лежит в основе «патогенных» «провоспалительных» эффектов ИЛ6, в то время как классическая сигнализация, опосредуемая мИЛ6Р, в большей степени участвует в регуляции иммунного гомеостаза, в том числе в подавлении воспаления, гемопоэзе, метаболизме липидов, глюкозы и поддержании целостности эпителиального барьера. В то же время необходимо иметь в виду, что мИЛ6Р-зависимая классическая сигнализация также участвует в индукции острофазового ответа, образовании Th17- и Th22-клеток, пролиферации Th1-клеток

и подавлении образования Foxp3 T-регуляторных клеток (T_{reg}) [6, 7, 9].

Эффекты ИЛ6 можно разделить на системные и локальные. Наиболее характерным системным «провоспалительным» эффектом ИЛ6 является стимуляция острофазового воспалительного ответа, связанного с увеличением экспрессии гена ИЛ6 в печени и проявляющегося в повышении концентрации белков острой фазы воспаления (С-реактивного белка – СРБ, фибриногена, сывороточного амилоидного белка А) при многих ИВРЗ и у больных с депрессией. Под действием ИЛ6 увеличивается синтез в печени другого острофазового белка – гепсидина, при связывании которого с транспортной молекулой ферропортином происходит ингибирование высвобождения железа макрофагами и уменьшение абсорбции железа в двенадцатиперстной кишке, что ведет к развитию анемии хронического заболевания как у пациентов с ИВРЗ, так и у больных с депрессивными расстройствами [6, 15–17]. Важными проявлениями системного действия ИЛ6 являются лихорадка и утренняя скованность, характерные для больных РЗ, связанные с суточным ритмом секреции данного цитокина, максимум которой приходится на ранние утренние часы. ИЛ6 стимулирует выработку лептина – гормона, способствующего формированию анорексии, характерной и для ИВРЗ, и для депрессии [16, 17]. ИЛ6 способствует созреванию остеокластов из гематопоэтических стволовых клеток гранулоцитарно-макрофагального ряда. Взаимодействие ИЛ6 и рИЛ6Р активирует синтез простагландина E₂, индуцирующего экспрессию RANKL в остеобластах, что сопровождается снижением продукции остеопротегерина и стимуляцией процесса образования остеокластов. Это может способствовать развитию остеопении и остеопороза, характерных как для РА, так и для депрессии [18]. ИЛ6 способен подавлять рост волос и ингибировать пролиферацию матриксных клеток волосяных фолликулов, экспрессирующих ИЛ6Р, что приводит к выпадению волос и развитию алопеции, характерной для многих РЗ и депрессии [19]. Важную роль ИЛ6 в патогенезе ИВРЗ и депрессии связывают с влиянием данного цитокина на адаптивный иммунный ответ [9, 20, 21]. ИЛ6 способствует пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов в зрелые плазматические клетки, секретирующие аутоантитела (ревматоидный фактор – РФ, антитела к цитруллинированным белкам, антиядерные и антинейрональные антитела, в том числе антитела к рецепторам N-метил-D-аспартата – NMDAR) и иммуноглобулины, оказывая прямое действие на плазмобласты и активируя продукцию ИЛ21 в CD4+Th-лимфоцитах. Кроме того, ИЛ6 совместно с трансформирующим фактором роста α (ТФР α), ИЛ1 β и ИЛ23 индуцирует дифференцировку наивных CD4+Th-клеток в Th17-лимфоциты (вырабатывают ИЛ17, ИЛ12, ИЛ22) и подавляет экспансию T_{reg} . Патологические изменения этих клеточных популяций рассматриваются в качестве ключевых компонентов хронического воспаления и аутоиммунитета при ИВРЗ и депрессии [6, 17, 18, 20–22].

Интерлейкин 6 в патогенезе усталости

Системный эффект ИЛ6 проявляется также хронической усталостью – одним из наиболее частых симптомов различных ИВРЗ и депрессии [1, 16, 17]. Хроническая усталость характерна для 80% пациентов с РА и практически для всех больных с различными депрессивными расстройствами (является диагностическим критерием депрессии).

При анализе 42 исследований, посвященных поиску предикторов хронической усталости у больных РА, установлено, что именно депрессия, боль и снижение функциональных способностей являются факторами, наиболее сильно ассоциирующимися с усталостью [23]. Как известно, и РА, и депрессия характеризуются дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), регулирующей стрессовый и иммунный ответ, что связано с провоцирующим воздействием хронических стрессовых факторов, а также с персистирующим повышением уровня провоспалительных цитокинов, характерным для этих заболеваний. ИЛ6 играет ведущую роль среди всех провоспалительных цитокинов в иммунной стимуляции ГГНС, а по силе воздействия превышает эффект кортикотропного гормона [1]. Ключевую роль ИЛ6 в патогенезе усталости доказывает значимое ее уменьшение на фоне терапии больных РА ингибиторами ИЛ6 – тоцилизумабом (ТЦЗ), сарилумабом и сирукумабом, представляющими собой моноклональные антитела к растворимым и мембранным рецепторам ИЛ6, что обуславливает их влияние как на классическую, так и на транс-сигнализацию ИЛ6. В исследовании OPTION отмечено значительное снижение выраженности усталости у пациентов с РА, получавших ТЦЗ в дозе 4 и 8 мг/кг каждые 4 нед, в сочетании с метотрексатом (МТ), в отличие от больных, получавших плацебо в сочетании с МТ в течение 24 нед [24]. В исследовании TAMARA ТЦЗ значимо снижал выраженность усталости и этот эффект сохранялся более 24 нед [25]. Исследование MOBILITY продемонстрировало существенное уменьшение усталости по шкале FACIT-F уже после 2 нед лечения сарилумабом, и этот эффект сохранялся на протяжении 52 нед [26]. В исследовании SIRROUND-T на фоне терапии больных РА сирукумабом в дозе 50 мг каждые 4 нед и 100 мг каждые 2 нед по сравнению с плацебо также отмечено значимое уменьшение выраженности усталости по шкале FACIT-F к 24-й неделе наблюдения, сохранявшееся до 52-й недели [27].

Интерлейкин 6 в патогенезе боли

Боль – это основной симптом, заставляющий пациентов с РЗ обращаться к врачу. Именно избавление от боли – основной критерий эффективности терапии у больных РЗ. Воспаление считается основной причиной боли при РЗ, однако и в отсутствие признаков воспаления боль в суставах продолжают испытывать большинство пациентов с РА [1]. В то же время, по данным систематического обзора M.J. Vaig и соавт. [28], от 15 до 100% (в среднем 65%) пациентов с депрессией испытывают хроническую боль различной локализации. Системные и локальные эффекты ИЛ6 обуславливают его ключевую роль в механизмах формирования хронической боли при РЗ и депрессивных расстройствах.

Локальные эффекты ИЛ6 определяются его влиянием на патогенетические механизмы синовита и деструктивного поражения суставов при РА. В острую фазу воспаления лейкоцитарный инфильтрат в синовиальной ткани больных РА представлен, главным образом, нейтрофилами – важными медиаторами воспаления и костной деструкции, патогенный потенциал которых связан с секрецией протеолитических ферментов и активных форм кислорода. Активация и рекрутирование нейтрофилов являются следствием прямого взаимодействия ИЛ6 с мИЛ6Р данных клеток. Развитие хронического артрита характеризуется неоваскуляризацией синовиальной ткани, сопровождающейся лейко-

цитарной инфильтрацией и гиперплазией синовиоцитов, что в конечном итоге приводит к образованию паннуса. При прогрессировании РА транс-сигнализация ИЛ6, вызывающая активацию эндотелиальных клеток, инициирует переход острого воспаления в хроническое, в процессе которого клеточный состав рекрутируемых лейкоцитов изменяется с нейтрофильного на моноцитарный. Комплекс ИЛ6/рИЛ6Р активирует синтез эндотелиальными клетками, мононуклеарными клетками и синовиальными фибробластами таких хемокинов, как моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ1) и ИЛ8, усиливает экспрессию молекул межклеточной адгезии 1 в эндотелии, что способствует миграции воспалительных клеток в полость сустава, а также индуцирует нейтрофильный апоптоз с последующим фагоцитозом нейтрофилов мононуклеарными клетками, активирует пролиферацию и гиперплазию синовиальных фибробластов. Среди факторов роста, участвующих в патогенезе РА, наибольшей ангиогенной активностью обладает сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), высокий уровень которого в крови больных РА коррелирует с активностью воспалительного и деструктивного поражения суставов. ИЛ6 в присутствии рИЛ6Р стимулирует выработку СЭФР синовиальными фибробластами больных РА. ИЛ6 в синергизме с ИЛ1 обладает способностью стимулировать выработку синовиальными клетками матриксных металлопротеиназ (ММП) 1, 3, 13, играющих важную роль в деструкции хрящевой ткани при РА [6, 7, 9].

Помимо локального, ИЛ6 оказывает системный эффект в процессе формирования боли. Гипералгезия, характерная для больных РА и депрессивными расстройствами, связана с сенситизацией (повышенной чувствительностью) ноцицепторов, находящихся как на периферии, так и в ЦНС. Нейроны и глиальные клетки спинного мозга и ганглиев задних корешков экспрессируют gp130, что делает их чувствительными к транс-сигнализации ИЛ6/рИЛ6Р и лежит в основе гипералгезии в условиях гиперпродукции ИЛ6, характерной для РА и депрессии. В экспериментальных моделях показано, что инъекции ИЛ6 или комплекса ИЛ6/рИЛ6Р в здоровый коленный сустав вызывают длительную сенситизацию ноцицептивных С-волокон в ответ на механическое воздействие на сустав, а инъекции растворимого gp130 значительно уменьшают боль. Местное воздействие ИЛ6/рИЛ6Р на коленный сустав или спинной мозг усиливает реакцию нейронов спинного мозга на механическую стимуляцию в коленном суставе или других участках ноги, в том числе приводит к расширению размера рецепторного поля нейронов, а также демонстрирует способность ИЛ6 индуцировать центральную сенситизацию [1].

Ингибирование ИЛ6 приводит к снижению выраженности боли, что было продемонстрировано в клинических исследованиях III фазы различных антагонистов рецепторов ИЛ6 (ТЦЗ, сарилумаба, сирукумаба) у пациентов с РА умеренной и высокой степени активности. В исследованиях OPTION и LITHE пациенты с РА, получавшие ТЦЗ в дозе 4 и 8 мг/кг каждые 4 нед и МТ, отметили значительное уменьшение выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) через 24 и 52 нед [24, 29]. В исследовании TAMARA у пациентов с РА, получавших ТЦЗ в сочетании с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) уже после 4 нед лечения также отмечено значимое уменьшение выраженности боли по ВАШ, сохранившееся до 24-й недели наблюдения [25]. Однако сравнение монотерапии ТЦЗ с монотерапией МТ в исследовании

AMBITION продемонстрировало лишь незначительное преимущество ТЦЗ в отношении уменьшения выраженности боли к 24-й неделе наблюдения [30]. В исследовании MOBILITY отмечено, что у больных РА комбинация МТ и сарилумаба в дозе 150 или 200 мг каждые 2 нед уже через 2 нед приводила к более значимому уменьшению выраженности боли, чем комбинация МТ с плацебо, и этот эффект сохранялся до 52-й недели наблюдения [26]. Сирукумаб продемонстрировал дозозависимое снижение выраженности боли по ВАШ в исследовании SIRROUND-T. К 24-й неделе наблюдения улучшение было достигнуто у 26,7% у пациентов с РА, получавших препарат в дозе 50 мг каждые 4 нед, у 30,5% — при использовании его в дозе 100 мг каждые 2 нед и у 1,5% пациентов, получавших плацебо [27].

Связь интерлейкина 6 с депрессией и нейродегенерацией

В ЦНС в условиях острого воспаления ИЛ6 совместно с рИЛ6Р оказывает нейротрофический эффект, усиливая нейрогенез, нейрорегенерацию, включая ремиелинизацию и выживание нейронов. Однако при хроническом воздействии стрессовых факторов, характерном для больных депрессией и приводящем к дисфункции ГНС и симпатической нервной системы, нарушению стрессового и иммунного ответа, развивается хроническое аутоиммунное воспаление, в том числе в ЦНС, что приводит к нарушению нейротрансмиссии, нейрогенеза, прогрессированию клинических симптомов депрессии и нейродегенерации [1, 9, 20].

О связи депрессии с хроническим воспалением впервые было заявлено еще в начале 90-х годов прошлого века в работах R. Smith и M. Maes, которые, изучая взаимосвязь между иммунной системой и депрессией, предложили «макрофагальную» или «цитокиновую» теорию, согласно которой дисрегуляция иммунной системы способствует развитию поведенческих симптомов [8, 31]. К настоящему времени имеется огромное количество экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований, подтверждающих связь хронического воспаления и депрессии. M. Maes и соавт. [32] в 1993 г. впервые показали патогенетическую связь большой (умеренной и выраженной) депрессии с гиперпродукцией ИЛ6. Недавний метаанализ исследований, посвященных ИЛ6 и СРБ, показал надежную связь между повышенным уровнем этих биомаркеров и большой депрессией, в то время как ассоциация между ФНОα и большой депрессией не подтверждена вследствие значительной неоднородности изучаемых групп и эффектов [12]. Нет также убедительных доказательств связи ИЛ1β и депрессии (14 исследований), что частично может быть связано с очень низкой концентрацией этого цитокина в периферической крови и несовершенством методов его определения [22]. Многочисленные клинические исследования и метаанализы продемонстрировали не только повышение уровня ИЛ6 в крови пациентов с большой депрессией, но и его ассоциацию с выраженностью и длительностью депрессивных эпизодов, а также с уменьшением объема гиппокампа головного мозга и когнитивным дефицитом [33]. Кроме того, выявлена связь повышенного уровня ИЛ6 в спинномозговой жидкости и суицидального поведения пациентов с депрессией: уровень мРНК ИЛ6 был повышен в тканях мозга пациентов с депрессией, погибших в результате суицида [9, 10, 20, 32]. Помимо повышения уровня ИЛ6 в крови для больных депрессией характерно увеличение сывороточной концентрации рИЛ6Р. В то время как

уровни ИЛ6 и рИЛ6Р повышены у пациентов с депрессией, уровень растворимого gp130 — натурального антагониста транс-сигнализации ИЛ6 — остается неизменным. Это еще раз подчеркивает, что транс-сигнализация ИЛ6 — значимый механизм депрессии [34].

ИЛ6 имеет существенное значение для прогрессирования нейродегенерации, проявляющейся когнитивным дефицитом у пациентов с рекуррентной депрессией, а также заболеваниями, сопровождающимися развитием деменции [33]. P.J. Modrego и соавт. [35] показали, что относительный риск развития деменции у пациентов с депрессией и легкими когнитивными нарушениями в 2,6 раза выше (2,6; 95% доверительный интервал 1,8–3,6), чем при отсутствии депрессивного расстройства. Известно, что значительное увеличение экспрессии и секреции ИЛ6 отмечается при таких нейродегенеративных заболеваниях, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Важно, что ИЛ6-зависимая нейродегенерация зависит от его транс-сигнализации в ЦНС, в то время как классическая сигнализация обуславливает нейрорегенерацию [34]. В.Т. Vaune и соавт. [36], изучая связь ИЛ1 β , растворимых рецепторов ИЛ4 (рИЛ4Р), ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, ИЛ12 и ФНО α с атрофией коры головного мозга, субкортикальным повреждением белого вещества головного мозга, лакунарными инфарктами, выявили значимую ассоциацию атрофии с уровнями рИЛ4Р, ИЛ6, ИЛ8 даже после поправки на возраст, пол, уровень образования, депрессию, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания (инсульт, инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, нарушения ритма сердца, артериальную гипертензию), индекс массы тела, курение и прием антиагрегантов.

ИЛ6 в присутствии рИЛ6Р стимулирует выработку СЭФР и других факторов роста — фактора роста нервов, мозгового нейротрофического фактора (МНФ), участвующих в нейрогенезе [37, 38]. Высокий уровень СЭФР в крови больных депрессией коррелирует с ее выраженностью [37]. Особый интерес вызывает влияние гиперпродукции ИЛ6 на концентрацию МНФ, оказывающего существенное влияние на рост, дифференцировку и выживание новых нейронов и синапсов. Снижение концентрации МНФ под влиянием ИЛ6 является ключевым звеном нейродегенерации и атрофии структур головного мозга, ответственных за поведенческие реакции и когнитивные процессы [22]. ИЛ6 может снижать содержание МНФ, уменьшая экспрессию транспортных систем глутамата глиальными клетками и увеличивая его продукцию астроцитами. Избыток глутамата, воздействуя на экstrasинаптические NMDAR, приводит к снижению выработки нейротрофинов, в том числе МНФ [33, 39]. Интересно, что на модели адьювантного артрита у крыс было продемонстрировано значительное снижение концентрации кортикального и гиппокампального МНФ, что подтверждает патогенетическую общность РА и депрессии и интегрирующую роль ИЛ6 [40].

Гиперпродукция ИЛ6 приводит к снижению концентрации таких нейротрансмиттеров, как серотонин и дофамин, опосредующих развитие основных симптомов депрессии. Это связано с индуцирующим воздействием ИЛ6 на активность фермента индоламин-2,3-диоксигеназы, способствующего распаду триптофана до кинуренина и, соответственно, снижению концентрации триптофана, а вместе с ним — серотонина. Кинуренин, в свою очередь, преобразуется в кинурениновую кислоту в астроцитах и квинолиновую кислоту в микроглии. Кинурениновая кислота ингибирует высвобождение глутамата, который может снижать

синтез дофамина. Квинолиновая кислота оказывает нейродегенеративное действие на нейроны головного мозга, что способствует уменьшению объема ряда мозговых структур, прежде всего гиппокампа, и развитию когнитивного дефицита и деменции. Интересно, что снижение концентрации триптофана характерно лишь для хронического стресса или состояний, характеризующихся стабильно высокой концентрацией провоспалительных цитокинов [22].

Необходимо отметить, что именно хроническое воспаление является первичным в патогенезе как депрессии, так и ИВРЗ и предшествует клиническому прогрессированию этих заболеваний. В подтверждение данного тезиса G.M. Khandaker и соавт. [41] одними из первых показали, что хроническое неспецифическое воспаление предшествует возникновению депрессии — у детей с высоким уровнем ИЛ6 в крови в возрасте 9 лет риск развития БДР к 18 годам на 10% выше, по сравнению со здоровой популяцией и детьми с более низким уровнем ИЛ6.

Влияние интерлейкина 6 на повышение чувствительности к стрессовым факторам

В настоящее время подтверждена многофакторная природа как ИВРЗ, так и депрессивных расстройств. Помимо генетической предрасположенности, важное значение имеет воздействие окружающей среды, в первую очередь — хронических стрессовых факторов. По данным ряда авторов, стрессовые события предшествуют дебюту и обострениям РЗ и большой депрессии более чем в 80% случаев [42–44].

У здоровых людей, перенесших психосоциальный стресс, низкий уровень ИЛ6 в крови является показателем быстрого регресса плохого настроения. Индивидуальные различия в выработке ИЛ6 в ответ на неблагоприятные условия могут иметь генетическую природу. Полагают, что полиморфизм одиночного нуклеотида промотора гена *IL6* (SNPrs1800795) повышает риск воспаления у лиц, подвергающихся воздействию неблагоприятных социально-экономических факторов. Этот эффект опосредуется β -адренергической активацией эритроидного фактора транскрипции (GATA1), посредника развития и созревания эритроцитов. Другой полиморфизм в гене рецептора *IL6* (rs8192284) приводит к функциональным изменениям аминокислот, нарушая протеолитические реакции и влияя на уровень циркулирующих рИЛ6Р. Вероятно, эти генетические особенности способны обуславливать индивидуальную чувствительность к стрессу, что может послужить основой для разработки новых биологических тестов [9].

Связь ИЛ6 и депрессии подтверждена в экспериментальных исследованиях на моделях стресс-индуцированной депрессии. Доказательства связи депрессивно-подобного поведения и воспаления были получены при изучении реакции на введение животным липополисахарида (ЛПС), являющегося триггером провоспалительного цитокинового ответа. После однократного системного введения ЛПС грызуны меньше ухаживали за собой, меньше общались друг с другом, ели и двигались в течение 24 ч [45]. Кроме того, введение ЛПС самцам крыс приводило к появлению ангедонии (снижение или утрата способности получать удовольствие), проявляющейся в уменьшении желания есть сахар и снижении сексуального влечения [46].

Одновременно с развитием депрессивного поведения в крови отмечается увеличение концентрации ИЛ6. В условиях хронического стресса умеренной интенсивности у гры-

зунов развивается ангедония и повышается уровень провоспалительных цитокинов, включая ИЛ6, как в крови, так и в головном мозге [47, 48]. Периферический и гиппокампальный уровень ИЛ6 был повышен у грызунов в модели сезонного аффективного расстройства, в которой депрессивно-подобное поведение было индуцировано 4-недельной постоянной темнотой. В то же время ИЛ6-нокаутные мыши были устойчивы к развитию депрессивно-подобного поведения в ответ на пребывание в темноте, подтверждая роль ИЛ6 в повышении чувствительности к стрессу [49].

Хронический психосоциальный стресс у людей вызывает истощение стрессового ответа, дисфункцию ГГНС и снижение продукции кортизола, регулирующего иммунный ответ, приводя к усилению синтеза провоспалительных цитокинов – ИНФ γ , ФНО α , ИЛ1 β , активации Т-лимфоцитов, гиперпродукции иммуноглобулинов, В-клеточной пролиферации и значительным изменениям в системе ИЛ6, а также к снижению концентрации серотонина, норадреналина и дофамина, что сопровождается ухудшением настроения, тревогой, хронической усталостью, нарушениями сна, снижением аппетита и уменьшением уровня норэпинефрина, которое сопровождается потерей симпатических нервных волокон и слабым увеличением роста чувствительных нервных волокон, в том числе в синовию, увеличением выраженности хронического воспаления и боли [20, 39, 50].

Однако не у каждого индивида воздействие острого или хронического стресса приводит к развитию ИВРЗ или психического расстройства. Устойчивость к стрессу определяется способностью человека активно адаптироваться к стрессовой ситуации и избегать негативных социальных, биологических и психологических последствий ее воздействия [51].

Психические травмы в детстве и интерлейкин 6

Детские психотравмы (ДПТ) как эквивалент мощного раннего психосоциального стресса имеют принципиальное значение для последующей реакции организма на стресс и адаптации в целом. ДПТ ассоциируются с персистирующим высоким уровнем провоспалительных цитокинов (ФНО α и ИЛ6), оказывающих нейротоксический эффект на формирующиеся структуры мозга, в частности на лимбическую систему, гиппокамп, приводя к уменьшению его объема и к дисфункции ГГНС, участвующей в нейроэндокринном регулировании стрессового и иммунного ответа. ДПТ также связаны с повышением уровня таких воспалительных маркеров, как СРБ, и с более сильным воспалительным ответом на последующие стрессовые события [52].

В исследовании «Опыт неблагоприятного детства» (Adverse Childhood Experiences – ACE), проведенном правительственным Центром по профилактике и контролю заболеваемости США, охватившем более 9 тыс. человек, обнаружены корреляции между пережитым насилием или отсутствием заботы в детстве и повышенным уровнем заболеваемости хроническими соматическими и психическими болезнями, рискованным поведением и меньшей продолжительностью жизни [53]. А. Danese и соавт. [54] показали, что жестокое обращение с детьми является независимым фактором риска повышения уровня СРБ, фибриногена и числа лейкоцитов спустя 20 лет и что более 10% всех случаев хронического неспецифического воспаления (low-grade inflammation) в популяции обусловлено именно ДПТ. L.L. Carpenter и соавт. [55] показали, что у лиц, пере-

несших ДПТ, отмечается более значимое и стойкое повышение уровня ИЛ6 в ответ на острый стресс во взрослом возрасте. G.E. Miller и соавт. [56] в 2 раза чаще выявляли депрессивные расстройства у женщин, перенесших ДПТ. У них было отмечено стойкое повышение уровней СРБ и ИЛ6, даже после успешной терапии депрессии. По данным K. de Punder и соавт. [57], уровень ИЛ6 и количество лейкоцитов в крови у пациентов с БДР, перенесших ДПТ, были значимо выше по сравнению с больными БДР без ДПТ и здоровыми. Связь между ДПТ и развитием РЗ также прослежена. В частности, С. Spitzer и соавт. [58] показали, что вероятность выявления ДПТ у больных РА была выше в 2,0 (для эмоционального пренебрежения) – 2,6 (для эмоционального насилия) раза, и в большей степени это касалось женщин. В отечественной работе Е.Н. Дрождиной и соавт. [59] ДПТ, преимущественно родительская депривация, были выявлены у 81% пациентов с ювенильным артритом. Таким образом, ДПТ можно считать фактором риска хронического неспецифического воспаления, а также развития ИВРЗ и депрессии, и ключевым параметром, опосредующим связь между ДПТ, хроническим стрессом, депрессией и РЗ является ИЛ6.

Интерлейкин 6 как потенциальная мишень для терапии депрессии

Поскольку ИЛ6 играет важную роль в патогенезе ИВРЗ и депрессии, его ингибирование потенциально должно оказывать эффект на клинико-иммунологические проявления этих заболеваний. Принимая во внимание механизм его действия, можно предположить, что оптимальными противовоспалительными свойствами должны обладать препараты, ингибирующие транс-сигнализацию ИЛ6 или повышающие концентрацию растворимого (р) gp130, что с успехом продемонстрировано в ревматологии при лечении ингибиторами ИЛ6 ИВРЗ [1, 6, 7].

Интересно, что терапевтический эффект традиционных антидепрессантов в какой-то степени связан с их ингибирующим влиянием на системное воспаление. Их влияние на цитокины, в первую очередь на ИЛ6, зависит от типа антидепрессанта и его дозы, пола пациента, его индивидуальной чувствительности к препарату, активности воспаления, коморбидных расстройств и длительности депрессии [20].

Еще в 1995 г. А. Sluzewska и соавт. [60] показали, что 8-недельная терапия селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС) флуоксетином приводит к снижению концентрации ИЛ6. U.H. Frommberger и соавт. [61] также обнаружили, что изначально повышенный уровень ИЛ6 у больных депрессией нормализуется на фоне терапии антидепрессантами. В первом исследовании *in vitro*, посвященном изучению противовоспалительных свойств антидепрессантов, Z. Xia и соавт. [62] сообщают, что трициклические антидепрессанты (ТЦА) способны ингибировать продукцию ИЛ6 в культуре клеток моноцитов человека. Позднее было установлено, что СИОЗС способны снижать уровень ИЛ6 в циркуляции. В работе N. Vogelzangs и соавт. [63] СИОЗС значительно снижали уровень ИЛ6, особенно у мужчин с депрессией. Снижение сыровоточного уровня ИЛ6 на фоне терапии эсциталопрамом (СИОЗС) и нортриптилином (ТЦА) сопровождалось уменьшением клинических проявлений депрессии [64]. В метаанализе S.A. Hiles и соавт. [65] показано, что уровень ИЛ6 снижают различные классы антидепрессантов, хотя другой метаанализ, J. Hannestad и соавт. [66], продемонстрировал, что только

СИОЗС, но не ТЦА снижают уровень циркулирующих в крови ИЛ6 и ИЛ1 β . По данным S. Hashioka [67], различные классы антидепрессантов снижают стимулированную ИНФ γ выработку ИЛ6 в клетках микроглии мозга за счет индукции циклической аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы А (цАМФ/ПКА), ингибирующей активность воспалительного транскрипционного ядерного фактора κ B (NF- κ B). В работе K. Manikowska и соавт. [68] на животных моделях стресс-индуцированной депрессии продемонстрирован ингибирующий эффект четырехциклического антидепрессанта миансерина на продукцию ИЛ6.

Однако существуют и другие работы, демонстрирующие способность некоторых антидепрессантов увеличивать продукцию ИЛ6. В частности, M. Kubera и соавт. [69] сообщают, что имипрамин (ТЦА) и венлафаксин (селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина – СИОСиН) в высоких дозах, 5-гидрокситриптофан (предшественник серотонина) и комбинация флуоксетина (СИОЗС) и 5-гидрокситриптофана увеличивают стимулированную продукцию ИЛ6 *ex-vivo*, в то время как флуоксетин в течение 48 ч после приема существенно не влиял на уровень ИЛ6. M. Fogna и соавт. [70] наблюдали увеличение концентрации ИЛ6 при назначении дулоксетина (СИОЗСиН) особенно у мужчин с депрессией, что коррелирует с лучшей эффективностью препарата.

Проведено несколько исследований, в которых изучался эффект антидепрессантов не только на уровень ИЛ6, но и на концентрацию рИЛ6Р. В одном из них показано, что длительная терапия депрессии антидепрессантами приводит к значительному снижению уровня рИЛ6Р, но существенно не влияет на сывороточный ИЛ6 [71].

Терапевтическая резистентность к антидепрессантам у больных депрессией также связана с влиянием на уровень цитокинов. В ряде исследований повышенный периферический уровень ИЛ6 является предиктором плохого ответа на антидепрессанты [72, 73]. A. Cattaneo и соавт. [64] отметили, что у ответивших на антидепрессанты снижается уровень мРНК ИЛ6. Есть работы, в которых высокий базальный уровень СРБ ассоциировался с положительным ответом на антидепрессанты [74]. C.L. Raison и соавт. [75] показали, что пациенты с резистентной к терапии антидепрессантами депрессией и уровнем СРБ >5 мг/л лучше отвечают на ингибитор ФНО α инфликсимаб, чем те, у кого базальный уровень СРБ <5 мг/л. Некоторые авторы даже предлагают определять уровень цитокинов и СРБ, прежде чем назначить антидепрессант, а пациентам с высокими уровнями воспалительных биомаркеров сразу добавлять к терапии антидепрессантом противовоспалительные и антицитокиновые препараты [39].

Для изучения роли цитокинов в формировании резистентности к лечению антидепрессантами в последние годы с успехом используют экспериментальные модели депрессии. Трансгенная гиперэкспрессия ИЛ6 в лобной коре и гиппокампе мышей снижает ответ на флуоксетин, и этот эффект воспроизводится при интракраниальном введении ИЛ6. В то же время введение антител к ИЛ6 нивелирует депрессогенный эффект интракраниального введения ИЛ6 и улучшает эффективность флуоксетина [76]. Другая модель устойчивости к антидепрессантам – это крысы, хронически получающие аденокортикотропный гормон перед антидепрессивной терапией кетаминем. Ответ на кетамин ассоциировался с повышением уровня ФНО α и СРБ, но не ИЛ6 [77]. Кроме того, в клинических исследованиях

назначение кетамина приводило к снижению уровня провоспалительных цитокинов [78].

Значимая роль ИЛ6 в патогенезе депрессии позволяет предположить, что моноклональные антитела к ИЛ6 (силтуксимаб, сирукумаб, олокизумаб, клазакизумаб) или его рецепторам (ТЦЗ/сарилумаб), которые с успехом используют для лечения таких ИВРЗ, как РА, болезнь Стилла взрослых и болезнь Кастлемана, могут быть эффективны у пациентов с депрессией и другими психическими расстройствами, в патогенезе которых важную роль играет хроническое воспаление.

Исследование OPTION продемонстрировало значимое улучшение ментального компонента опросника качества жизни SF-36 (Short Form-36) у больных РА, которым проводилось лечение ТЦЗ в дозе 4 или 8 мг/кг каждые 4 нед в сочетании с МТ, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в сочетании с МТ, к 24-й неделе наблюдения [24]. В исследовании MOBILITY пациенты с РА, которым вводился сарилумаб по 150 или 200 мг каждые 2 нед в сочетании с МТ, также отметили значимое улучшение ментального компонента SF-36 к 24-й и 52-й неделе наблюдения [26]. Подобный результат был достигнут к 12-й и 24-й неделе наблюдения в исследовании TARGET, в котором сравнивалась эффективность сарилумаба и плацебо в сочетании с БПВП [79]. В исследовании SIRROUND-T у пациентов с РА, получавших сирукумаб 50 мг каждые 4 нед или 100 мг каждые 2 нед, также отмечалось значимое улучшение ментального компонента SF-36 к 24-й и 52-й неделе наблюдения по сравнению с группой плацебо [27]. J.S. Smolen и соавт. [80] на фоне терапии сирукумабом продемонстрировали значимое улучшение как физической, так и психической составляющей у пациентов с РА по опроснику HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index). Результаты клинических исследований сирукумаба на популяции пациентов с кожной красной волчанкой и СКВ также показали, что ингибирование ИЛ6 обеспечивает существенную положительную динамику ментального компонента SF-36 [81]. Метаанализ 2018 г. F. Matcham и соавт. [82], посвященный изучению влияния известных синтетических БПВП и ГИБП, используемых для лечения РА, на психическое здоровье, продемонстрировал, что ГИБП более существенно улучшают психическое здоровье, чем БПВП, причем ингибиторы ИЛ6 (клазакизумаб, сарилумаб, сирукумаб и ТЦЗ) с 90% вероятностью способны позитивно влиять на показатели, характеризующие психическое здоровье пациентов. Некоторые авторы считают, что ингибиторы ИЛ6 могут быть эффективны в отношении биполярного аффективного расстройства [83], БДР [84] и шизофрении [85]. В настоящее время иницированы рандомизированные контролируемые двойные слепые клинические исследования II фазы, посвященные изучению эффективности и переносимости сирукумаба (NCT02473289), а также ТЦЗ (NCT02660528) как дополнительного к антидепрессантам препарата для лечения БДР у взрослых [83], силтуксимаба (NCT02796859) и ТЦЗ (NCT02034474 и NCT02874573) для лечения шизофрении [86].

В последние годы большие надежды в плане ингибирования провоспалительных эффектов ИЛ6 возлагаются исследователями на разработку препаратов, увеличивающих концентрацию pgr130 – натурального антагониста ИЛ6, подавляющего «провоспалительную» ИЛ6 транс-сигнализацию и существенно не влияющего на его классическую сигнализацию, необходимую для реализации «анти-

воспалительных» свойств цитокина. На животных моделях было показано, что введение ррр130, связанного с Fc-фрагментом IgG (ррр130Fc), эффективно при артрите, перитоните, воспалительных заболеваниях кишечника, раке кишечника [87, 88]. По данным S.J. Sukoff Rizzo и соавт. [76], блокада ИЛ6 транс-сигнализации с помощью ррр130Fc или моноклональных антител к ИЛ6 предотвращала депрессивно-подобное поведение мышей на фоне введения ИЛ6. Интересно, что ррр130Fc избирательно блокирует ИЛ6 транс-сигнализацию только в низких терапевтических дозах, высокие дозы могут подавлять и его классическую сигнализацию [89].

Таким образом, к настоящему времени накоплены данные, позволяющие предположить, что ингибиторы ИЛ6 могут быть эффективны в отношении ряда психических расстройств, в первую очередь – большой депрессии, однако клинические доказательства их стойкого антидепрессивного эффекта пока не получены.

Заключение

ИВРЗ и депрессию объединяют многофакторная природа, сходные звенья патогенеза, в основе которых лежит влияние стрессовых факторов и хроническое воспаление, а также общая симптоматика – боль, усталость, поте-

ря массы тела, нарушения сна. Многочисленные данные подтверждают участие ИЛ6 в патогенезе не только ИВРЗ, но и депрессии, опосредуя метаболизм нейротрансмиттеров, нейроэндокринные нарушения (дисфункция симпатической нервной системы и ГГНС), синаптическую пластичность, нейровоспаление и нейродегенерацию. Понимание этих механизмов влечет за собой разработку фармакологических препаратов, направленных на лечение не только ИВРЗ, но и психических расстройств, прежде всего депрессии. Опыт применения ингибиторов ИЛ6 у больных РЗ способствует развитию этого направления междисциплинарных исследований.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Choy EHS, Calabrese LH. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2018;57:1885-95. doi: 10.1093/rheumatology/kex391
- Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
- Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(3):578-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket439
- Marrie RA, Hitchon CA, Walld R. Increased Burden of Psychiatric Disorders in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Jul;70(7): 970-8. doi: 10.1002/acr.23539
- Matcham F, Davies R, Hotopf M, et al. The relationship between depression and biologic treatment response in rheumatoid arthritis: An analysis of the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*. 2018;57:835-43. doi: 10.1093/rheumatology/kex528
- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4): 416-27 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Panasyuk EYu. Interleukin 6 inhibition: new possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):416-27 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1254
- Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Усачева ЮВ и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):201-10 [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):201-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-201-210
- Maes M. Major depression and activation of the inflammatory response system. *Adv Exp Med Biol*. 1999;461:25-46.
- Hodes GE, Menard C, Russo SJ. Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment. *Neurobiol Stress*. 2016;4:15-22. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.03.003
- Gananc L, Oquendo MA, Tyrka AR, et al. The role of cytokines in the pathophysiology of suicidal behavior. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:296-310. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.008
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67:446-57. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033
- Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1beta, tumour necrosis factor alpha and C reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015;49:206-15. doi: 10.1016/j.bbi.2015.06.001
- Sun Y, Wang D, Salvatore G, et al. The effects of interleukin-6 neutralizing antibodies on symptoms of depressed mood and anhedonia in patients with rheumatoid arthritis and multicentric Castleman's disease. *Brain Behav Immun*. 2017 Nov;66:156-64. doi: 10.1016/j.bbi.2017.06.014
- Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. 2016 Dec;21(12):1696-709. doi: 10.1038/mp.2016.3
- Rybka J, Kedziora-Kornatowska K, Banas-Lezanska P, et al. Interplay between the pro-oxidant and antioxidant systems and proinflammatory cytokine levels, in relation to iron metabolism and the erythron in depression. *Free Radic Biol Med*. 2013;63:187-94. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.019
- Norheim KB, Jonsson G, Omdal R. Biological mechanisms of chronic fatigue. *Rheumatology*. 2011;50:1009-18. doi: 10.1093/rheumatology/keq454
- Ohsugi Y. Recent Advances in Immunopathophysiology of Interleukin-6: An Innovative Therapeutic Drug, Tocilizumab (Recombinant Humanized Anti-human Interleukin-6 Receptor Antibody), Unveils The Mysterious Etiology of Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Biol Pharm Bull*. 2007;30(11):2001-6. doi: 10.1248/bpb.30.2001

18. Rosenblat JD, Gregory JM, Carvalho AF, McIntyre RS. Depression and Disturbed Bone Metabolism: A Narrative Review of the Epidemiological Findings and Postulated Mechanisms. *Curr Mol Med.* 2016;16(2):165-78. doi: 10.2174/1566524016666160126144303
19. Kwack MH, Ahn JS, Kim MK, et al. Dihydrotestosterone-Inducible IL-6 Inhibits Elongation of Human Hair Shafts by Suppressing Matrix Cell Proliferation and Promotes Regression of Hair Follicles in Mice. *J Investigat Dermatol.* 2012;132:43-9. doi: 10.1038/jid.2011.274
20. Maes M, Anderson G, Kubera M, Berk M. Targeting classical IL-6 signalling or IL-6 trans-signalling in depression? *Expert Opin Ther Targ.* 2014;18(5):495-512. doi: 10.1517/14728222.2014.888417
21. Khandaker GM, Dantzer R, Jones PB. Immunopsychiatry: important facts. *Psychol Med.* 2017;47:2229-37. doi: 10.1017/S0033291717000745
22. Haapakoski R, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Innate and adaptive immunity in the development of depression: An update on current knowledge and technological advances. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr.* 2016;66:63-72. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.11.012
23. Nikolaus S, Bode C, Taal E, van de Laar MA. Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res.* 2013;65:1128-46. doi: 10.1002/acr.21949
24. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al; OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008;371:987-97. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60453-5
25. Burmester GR, Feist E, Kellner H, et al. Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIIb real-life study (TAMARA). *Ann Rheum Dis.* 2011;70:755-9. doi: 10.1136/ard.2010.139725
26. Strand V, Kosinski M, Chen C-I, et al. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: results of a phase III trial. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:198. doi: 10.1186/s13075-016-1096-9
27. Aletaha D, Bingham CO 3rd, Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF therapy (SIRROUND-T): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multinational, phase 3 study. *Lancet.* 2017;389:1206-17. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30401-4
28. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and Pain Comorbidity: A Literature Review. *Arch Intern Med.* 2003;163(20):2433-45. doi: 10.1001/archinte.163.20.2433
29. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum.* 2011;63:609-21. doi: 10.1002/art.30158
30. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:88-96. doi: 10.1136/ard.2008.105197
31. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 1991;35:298-306. doi: 10.1016/0306-9877(91)90272-Z
32. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, et al. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res.* 1993;49:11-27. doi: 10.1016/0165-1781(93)90027-E
33. Gimeno D, Kivimäki M, Brunner EJ, et al. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med.* 2009 Mar;39(3):413-23. doi: 10.1017/S0033291708003723
34. Rothaug M, Becker-Paully C, Rose-John S. The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1863:1218-27. doi: 10.1016/j.bbamer.2016.03.018
35. Modrego PJ, Ferrandez J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type. A prospective cohort study. *Arch Neurol.* 2004;61:1290-3. doi: 10.1001/archneur.61.8.1290
36. Baune BT, Ponath G, Rothermundt M, et al. Association between cytokines and cerebral MRI changes in the aging brain. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2009;22(1):23-34. doi: 10.1177/0891988708328216
37. Sharma AN, da Costa e Silva BF, Soares JC, et al. Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: A comprehensive review of human studies. *J Affect Disord.* 2016 June;197:9-20. doi: 10.1016/j.jad.2016.02.067
38. Audet MC, Anisman H. Interplay between pro-inflammatory cytokines and growth factors in depressive illnesses. *Front Cell Neurosci.* 2013;7:68. doi: 10.3389/fncel.2013.00068
39. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology Meets Neuropsychopharmacology: Translational Implications of the Impact of Inflammation on Behavior. *Neuropsychopharmacol Rev.* 2012;37:137-62. doi: 10.1038/npp.2011.205
40. Pedard M, Demougeot C, Prati C, Marie C. Brain-derived neurotrophic factor in adjuvant-induced arthritis in rats. Relationship with inflammation and endothelial dysfunction. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;82:249-54. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.11.006
41. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, et al. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry.* 2014;71:1121-8. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1332
42. Stojanovich L, Marisavljevic D. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2008 Jan;7(3):209-13. doi: 10.1016/j.autrev.2007.11.007
43. Prete C, Briano F, Pizzorni C, et al. Stress response system and personality in rheumatoid arthritis patients. *Reumatismo.* 2001;53(3):204-9. doi: 10.4081/reumatismo.2001.204
44. Slavich GM, Irwin MR. From Stress to Inflammation and Major Depressive Disorder: A Social Signal Transduction Theory of Depression. *Psychol Bull.* 2014 May;140(3):774-815. doi: 10.1037/a0035302
45. Bluthé RM, Dantzer R, Kelley KW. Effects of interleukin-1 receptor antagonist on the behavioral effects of lipopolysaccharide in rat. *Brain Res.* 1992;573:318-20. doi: 10.1016/0006-8993(92)90779-9
46. Yirmiya R. Endotoxin produces a depressive-like episode in rats. *Brain Res.* 1996;711:163-74. doi: 10.1016/0006-8993(95)01415-2
47. Mutlu O, Gumuslu E, Ulak G, et al. Effects of fluoxetine, tianeptine and olanzapine on unpredictable chronic mild stress-induced depression-like behavior in mice. *Life Sci.* 2012;91:1252-62. doi: 10.1016/j.lfs.2012.09.023
48. Farooq RK, Isingrini E, Tanti A, et al. Is unpredictable chronic mild stress (UCMS) a reliable model to study depression-induced neuroinflammation? *Behav Brain Res.* 2012;231:130-7. doi: 10.1016/j.bbr.2012.03.020
49. Monje FJ, Cabatic M, Divisch I, et al. Constant darkness induces IL-6-dependent depression-like behavior through the NF-kappaB signaling pathway. *J Neurosci.* 2011;31:9075-83. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1537-11.2011
50. Anisman H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2009;34(1):4-20.
51. Pfau ML, Russo SJ. Peripheral and central mechanisms of stress resilience. *Neurobiol Stress.* 2015;1:66-79. doi: 10.1016/j.ynstr.2014.09.004
52. Fagundes CP, Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stressful early life experiences and immune dysregulation across the lifespan. *Brain Behav Immun.* 2013;27:8-12. doi: 10.1016/j.bbi.2012.06.014
53. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. *Am J Prevent Med.* 1998;14(4):245-58. doi: 10.1016/S0749-3797(98)00017-8
54. Danese A, Pariante CM, Caspi A, et al. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007 Jan 23;104(4):1319-24. doi: 10.1073/pnas.0610362104

55. Carpenter LL, Gawuga CE, Tyrka AR, et al. Association between plasma IL-6 response to acute stress and early-life adversity in healthy adults. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Dec;35(13):2617-23. doi: 10.1038/npp.2010.159
56. Miller GE, Cole SW. Clustering of depression and inflammation in adolescents previously exposed to childhood adversity. *Biol Psychiatry*. 2012 July 1;72(1):34-40. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.02.034
57. De Punder K, Entringer S, Heim C, et al. Inflammatory Measures in Depressed Patients With and Without a History of Adverse Childhood Experiences. *Front Psychiatry*. 2018;9:610. doi: 10.3389/fpsy.2018.00610
58. Spitzer C, Wegert S, Wollenhaupt J, et al. Gender-specific association between childhood trauma and rheumatoid arthritis: A case-control study. *J Psychosomat Res*. 2013;74:296-300. doi: 10.1016/j.jpsychores.2012.10.007
59. Дрождина ЕН, Ковалевская ОБ, Серавина ОФ и др. Роль психотравмирующих факторов в дезадаптации детей и подростков, страдающих ювенильным артритом. Социальная и клиническая психиатрия. 2012;22(1):44-50 [Drozhhdina EN, Kovalevskaya OB, Seravina OF, et al. The role of traumatic factors in maladaptation of children and adolescents suffering from juvenile arthritis. *Sotsial'naya i Klinicheskaya Psikhatriya*. 2012;22(1):44-50 (In Russ.)].
60. Sluzewska A, Rybakowski JK, Laciak M, et al. Interleukin-6 serum levels in depressed patients before and after treatment with fluoxetine. *Ann NY Acad Sci*. 1995;762:474-6. doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb32372.x
61. Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, et al. Interleukin-6- (IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1997;247:228-33. doi: 10.1007/BF02900219
62. Xia Z, DePierre JW, Nassberger L. Tricyclic antidepressants inhibit IL-6, IL1 beta and TNF-alpha release in human blood monocytes and IL-2 and interferon-gamma in T cells. *Immunopharmacology*. 1996;34:27-37. doi: 10.1016/0162-3109(96)00111-7
63. Vogelzangs N, Duijvis HE, Beekman AT, et al. Association of depressive disorders, depression characteristics and antidepressant medication with inflammation. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e79. doi: 10.1038/tp.2012.8
64. Cattaneo A, Gennarelli M, Uher R, et al. Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: differentiating between baseline 'predictors' and longitudinal 'targets'. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:377-85. doi: 10.1038/npp.2012.191
65. Hiles SA, Baker AL, de Malmanche T, Attia J. Interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-10 after antidepressant treatment in people with depression: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2012;42:2015-26. doi: 10.1017/S0033291712000128
66. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36:2452-9. doi: 10.1038/npp.2011.132
67. Hashioka S. Antidepressants and neuroinflammation: can antidepressants calm glial rage down? *Mini Rev Med Chem*. 2011;11:555-64. doi: 10.2174/138955711795906888
68. Manikowska K, Mikolajczyk M, Mikolajczak P, Bobkiewicz-Kozłowska T. The influence of mianserin on TNF- α , IL-6 and IL-10 serum levels in rats under chronic mild stress. *Pharmacological Rep*. 2014;66:22-7. doi: 10.1016/j.pharep.2013.06.003
69. Kubera M, Kenis G, Bosmans E, et al. Stimulatory effect of antidepressants on the production of IL-6. *Int Immunopharmacol*. 2004;4:185-92. doi: 10.1016/j.intimp.2003.11.006
70. Fornaro M, Martino M, Battaglia F, et al. Increase in IL-6 levels among major depressive disorder patients after a 6-week treatment with duloxetine 60 mg/day: a preliminary observation. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:51-6. doi: 10.2147/NDT.S16382
71. Maes M, Bosmans E, de Jongh R, et al. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine*. 1997;9:853-8. doi: 10.1006/cyto.1997.0238
72. Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22:370-9. doi: 10.1016/S0893-133X(99)00134-7
73. O'Brien SM, Scully P, Fitzgerald P, et al. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *J Psychiatr Res*. 2007;41:326-31. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.05.013
74. Harley J, Luty S, Carter J, et al. Elevated C-reactive protein in depression: a predictor of good long-term outcome with antidepressants and poor outcome with psychotherapy. *J Psychopharmacol*. 2010;24:625-6. doi: 10.1177/0269881109102770
75. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(1):31-41. doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.4
76. Sukoff Rizzo SJ, Neal SJ, Hughes ZA, et al. Evidence for sustained elevation of IL-6 in the CNS as a key contributor of depressive-like phenotypes. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e199. doi: 10.1038/tp.2012.120
77. Walker AJ, Foley BM, Sutor SL, et al. Peripheral proinflammatory markers associated with ketamine response in a preclinical model of antidepressant-resistance. *Behav Brain Res*. 2015;293:198-202. doi: 10.1016/j.bbr.2015.07.026
78. De Kock M, Loix S, Lavand'homme P. Ketamine and peripheral inflammation. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19:403-10. doi: 10.1111/cns.12104
79. Strand V, Reaney M, Chen C-I, et al. Sarilumab improves patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients with inadequate response/intolerance to tumour necrosis factor inhibitors. *RMD Open*. 2017;3:e000416. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000416
80. Smolen JS, Weinblatt ME, Sheng S, et al. Sirukumab, a human anti-interleukin-6 monoclonal antibody: a randomized, 2-part (proof-of-concept and dose-finding), phase II study in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1616-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205137
81. Szepietowski JC, Nilganuwong S, Wozniacka A, et al. Phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple intravenous, dose-ascending study of sirukumab in cutaneous or systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2661-71. doi: 10.1002/art.38091
82. Matcham F, James G, Hotopf M, et al. The impact of targeted rheumatoid arthritis pharmacological treatment on mental health: a systematic review and network meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2018;70(9):1377-91. doi: 10.1002/art.40565
83. Brietzke E, Scheinberg M, Lafer B. Therapeutic potential of interleukin-6 antagonism in bipolar disorder. *Med Hypoth*. 2011;76(1):21-3. doi: 10.1016/j.mehy.2010.08.021
84. Zhou AJ, Lee Y, Salvatore G, et al. Sirukumab: A Potential Treatment for Mood Disorders? *Adv Ther*. 2017;34:78-90. doi: 10.1007/s12325-016-0455-x
85. Miller BJ, Dias JK, Lemos HP, Buckley PF. An open-label, pilot trial of adjunctive tocilizumab in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2016;77:275-6. doi: 10.4088/JCP.15109920
86. Miller BJ, Buckley PF. Monoclonal antibody immunotherapy in psychiatric disorders. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(1):13-5. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30366-2
87. Jones SA, Scheller J, Rose-John S. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *J Clin Invest*. 2011;121(9):3375-83. doi: 10.1172/JCI57158
88. Waetzig GH, Rose-John S. Hitting a complex target: an update on interleukin6 trans-signalling. *Expert Opin Ther Targets*. 2012;16(2):225-36. doi: 10.1517/14728222.2012.660307
89. Garbers C, Thaiss W, Jones GW, et al. Inhibition of classic signaling is a novel function of soluble glycoprotein 130 (sgp130), which is controlled by the ratio of interleukin 6 and soluble interleukin 6 receptor. *J Biol Chem*. 2011;286:42959-70. doi: 10.1074/jbc.M111.295758