

Комбіноване лікування хворих на хронічний абактеріальний простатит з депресивним синдромом

І.І. Горпинченко, К.Р. Нуріманов, В.С. Савченко, Т.В. Порошина, О.А. Недогонова, Г.М. Драннік

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Хронічний абактеріальний простатит (ХАП) – найпоширеніший варіант хронічного запалення передміхурової залози, у патогенезі якого важливу роль відіграють порушення нервової системи, зокрема депресія.

Мета дослідження: оцінювання ефективності інгібітору зворотного захвату серотоніну (сертраліну) у комбінованому лікуванні хворих на хронічний абактеріальний простатит у взаємозв'язку із вмістом прозапальних та протизапальних цитокінів еякуляту.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 64 пацієнти з хронічним абактеріальним простатитом у віці від 19 до 38 років. Пацієнти основної групи (n=32) отримували ректальну електростимуляцію (10 сеансів через день) у комбінації з пероральним вживанням сертраліну (50–200 мг/добу) протягом 1 міс. Пацієнти контрольної групи (n=32) отримували тільки фізіотерапію.

Для оцінювання симптомів хронічного простатиту використовували анкету NIH- CPSI. Симптоми депресії вивчали за допомогою анкети PHQ-9. Концентрацію цитокінів в еякуляті визначали імуноферментним методом.

Результати. Під час лікування спостерігали зменшення симптомів хронічного простатиту та депресії, статистично значуще ($p < 0,05$) зменшення концентрації прозапальних цитокінів еякуляту (ІЛ-1 β , ІЛ-8, ТНФ- α) в основній і контрольній групах. Значуще збільшення концентрації протизапальних цитокінів еякуляту (ІЛ-10, ТФР- β) спостерігали тільки в основній групі. Клінічна ефективність щодо симптомів власне хронічного простатиту в основній групі була значущо більша ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі та становила 84% проти 63%, симптомів депресії – 63 та 34% відповідно.

Заключення. Отримані результати демонструють ефективність комбінації фізіотерапії та антидепресанту (сертралін) у лікуванні пацієнтів з хронічним абактеріальним простатитом, а також підтверджують роль нервово-імунної регуляції та її порушень (зокрема, депресивних розладів) у патогенезі ХАП.

Ключові слова: хронічний абактеріальний простатит, синдром хронічного тазового болю, депресія, цитокіни, фізіотерапія, сертралін.

Хронічний абактеріальний простатит (ХАП) – найпоширеніший варіант хронічного запалення передміхурової залози (ПЗ), який є окремим випадком хронічного болювого синдрому.

Особливістю цього захворювання є відсутність чіткого зв'язку між суб'єктивними відчуттями пацієнта та об'єктивними ознаками [1, 2]. Відомо, що симптоми ХАП та викликані ними нервово-психічні розлади взаємно підсилюються, негативно впливаючи на якість життя [3]. Пояснення цього феномену полягає у межах концепції порушення імуней-

роендокринної регуляції запалення ПЗ та розвитку патологічного болю. У зв'язку з цим поряд з важливістю взаємозв'язків імунних факторів між собою [4], а також імунних факторів і показників фертильності [5] слід віддати належне взаємодії нервової та імунної систем.

Дослідження СРСРН показало, що в анамнезі пацієнтів з ХАП тривогу та депресію спостерігали вдвічі частіше, ніж в аналогічній за віком групі контролю [6]. Біль та депресія – найчастіші прояви хронічного запалення, що наводить на думку про загальні механізми їхнього патогенезу [7–10].

Відомо, що не менше 116 млн дорослого населення США на сьогодні страждають від хронічного болю, а прояви депресії спостерігаються приблизно у 17% осіб [11]. Одним з можливих шляхів поєднання цих симптомів є зв'язки імунної та центральної нервової систем, відомі як нейроімунні механізми.

На користь взаємозв'язку депресії та болю свідчить ефективність антидепресантів у лікуванні болювого синдрому, що співвідносна до ефективності опіоїдних препаратів (яка в обох випадках не перевищувала 50%) [12, 13].

Одним із матеріальних субстратів зв'язку депресії та болювого синдрому є цитокіни, які продукуються переважно дендритними клітинами та макрофагами і лімфоцитами, реалізують захисну функцію запалення у відповідь на контакт Toll-подібних та NOD-подібних рецепторів з молекулярними патернами, асоційованими з певними патогенами та пошкодженими молекулами макроорганізму. Найбільш вивчене значення ІЛ-1 β , ТНФ- α , ІЛ-6 та ІНФ- α , підвищення рівнів яких асоціюється з депресією, активізацією болювих рецепторів та зниженням порогу болювої чутливості. Навпаки, протизапальні цитокіни здатні редукувати запалення, депресивні симптоми та болюву чутливість [14].

У зв'язку з тим, що молекули цитокінів досить великі та важко проникають через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), циркулюючі цитокіни, як правило, не досягають мозку. Надходження цитокінів у мозок може відбуватися на рівні циркумвентрикулярних органів, де ГЕБ відносно менш щільний. Проте це відбувається тільки тоді, коли цитокіни виробляються у дуже великій кількості. Таким чином, передача сигналів цитокінів у мозок через ГЕБ відбувається завдяки й іншим механізмам. В умовах системного запалення проникність ГЕБ може бути підвищена за рахунок спеціальних транспортних механізмів [15–17]. Крім того, вплив цитокінів на центральну нервову систему опосередковується оксидом азоту та простагландином E₂ [18, 19].

Однак концентрація цитокінів під час локального запалення недостатня для безпосереднього впливу на ЦНС через ГЕБ, тому передбачається участь периферійної нервової системи у контролі запалення [20]. Так, експериментально було доведено, що інтраперітонеальне введення ІЛ-1 β здатне спричинювати симптоми захворювання, розвиток яких попе-

реджала ваготомія [21]. Гістологічні дослідження показали збільшення експресії раннього гена *c-fos* у супраоптичному і дугоподібному ядрах та вентролатеральній області стовбуру мозку у відповідь на периферійне введення ліпополісахариду (ЛПС). Активізація експресії також попереджалась ваготомією та взагалі не відбувалась при центральному введенні ЛПС [22].

Показано, що опосередкований аферентними нервовими волокнами вплив цитокінів на нервову систему спрямований до проекції в ЦНС відповідних нервів. Крім того відомо, що клітини нейроглії продукують власні цитокіни у відповідь на сигнал від периферійного локального запалення, посилюючи його [23, 24].

Отже, імунні фактори здатні впливати на стан нервової системи, що клінічно може проявлятися депресією та підвищеною тривожністю. Перші дослідження у цьому напрямку показали позитивну кореляцію між периферійними прозапальними біомаркерами та ознаками депресії за відсутності симптомів соматичного захворювання [25].

Причинно-наслідкові зв'язки між прозапальними цитокінами та депресією були виявлені при оцінюванні результатів лікування злоякісної меланоми та вірусного гепатиту С за допомогою інтерферону-альфа (ІФН- α). Внаслідок лікування ІФН- α спостерігали збільшення симптомів депресії [26–28] та великий депресивний розлад – понад 45% випадків [29, 30].

В експерименті системні ін'єкції ЛПС та цитокінів призводять до збільшення депресоподібної поведінки у гризунів, таких, як ангедонія, безпорадність, зниження соціальної адаптації [31–35]. Крім того, ці форми поведінки можуть бути попереджені за допомогою антидепресантів [36]. Такі симптоми як анорексія, втома та біль починались потягом декількох діб при застосуванні інтерферону, а розвиток депресивних та когнітивних змін відбувався значно пізніше [30]. Це пояснюється необхідністю тривалої імуностимуляції ЦНС для розвитку даних психічних відхилень.

Не менш цікавим здається розвиток змін настрою у здорових волонтерів внаслідок введення субсептичних доз ЛПС [37, 38]. Крім того, підвищується активність ділянок мозку, пов'язаних з депресією [39]. Низькі дози ЛПС також викликають короткочасне збільшення тривожності та розвиток пригніченого настрою [40]. Подібні симптоми корелювали зі збільшенням циркулюючого ТНФ- α , ІЛ-6, ІЛ-1га та розчинного рецептора ТНФ- α [37–39].

Про патогенетичний зв'язок депресії та ХАП може свідчити ефективність антидепресантів у лікуванні пацієнтів з хронічним больовим синдромом [41–43], а також зниження концентрації прозапальних цитокінів унаслідок лікувально-го впливу антидепресантів [44].

Іншим основним компонентом захворювання є біль, який при ХАП може бути єдиним симптомом. Гострий біль – це захисна реакція на інфекцію та пошкодження тканин, адаптивний механізм визначення шкідливих подразників та по-

легнення адаптації організму. Висловлюється думка, що гострий біль переходить у хронічний у тому випадку, коли втрачає зв'язок із пошкодженими тканинами.

Вивчення ролі нейроімунних зв'язків проводили як на запальних моделях болю [45, 46], так і невропатичних [47]. Так, ТЛР4 нокаутні миші мають зменшену механічну та термічну чутливість, більш низьку експресію маркерів активації мікроглії, а також зниження прозапальних цитокінів внаслідок травми спинного нерва L5 у порівнянні з контролем мишей дикого типу [48]. Це дозволяє вважати ТЛР ключовими регуляторами ноцицепції запального болю. Крім того, численні дослідження довели, що ряд цитокінів може безпосередньо впливати на ноцицептори, підвищуючи їхню чутливість [49–51].

Впливу протизапальних цитокінів на перебіг хронічного больового синдрому також присвячено ряд наукових робіт. Відомо, що низькі рівні ІЛ-10 були зареєстровані у пацієнтів із хронічними больовими синдромами [52, 53]. Проте клінічні дослідження не дозволяють зробити однозначних висновків, тому що інтенсивність больового синдрому пацієнтів з ХАП корелює як з низьким рівнем ІЛ-10 в еякуляті, так і з високим вмістом ІЛ-2 та ІНФ- γ [54].

Останнім часом обґрунтовано цитокінову природу депресивних розладів при системних проявах запалення, про що свідчить депресивна поведінка лабораторних тварин у відповідь на центральне введення прозапальних цитокінів (ІЛ-1 та ТНФ- α) [33–35, 55–57]. Крім того, інтрацеребровентрикулярне введення антагоністів цитокінів навпаки попереджало розвиток депресії [20, 58–60].

М.М. Васкоп'я та співавтори [61] констатували, що концентрація в лікворі розчинного рецептора ТНФ- α та ІЛ-1 β позитивно корелює з інтенсивністю болю у пацієнтів з дистальною недиабетичною полінейропатією або посттравматичною невралгією, у той час як вміст ІЛ-10 зворотно пов'язаний з тяжкістю болю.

Найбільш близьким до депресії є афективний компонент болю, вивчення якого також проводили у дослідженні. У. Лу та співавтори [62] довели, що у мишей з викликаним афективним болем у порівнянні з контрольною групою збільшується концентрація ІЛ-1 та мРНК ТНФ- α у передній частині поясної звивини (ділянки мозку, яка необхідна для афективного компонента болю [63]).

Мета дослідження: оцінювання ефективності інгібітору зворотного захвату серотоніну (сертраліну) у комплексному лікуванні хворих із хронічним абактеріальним простатитом у взаємозв'язку із вмістом прозапальних та протизапальних цитокінів еякуляту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 64 пацієнти з хронічним абактеріальним простатитом та депресивним синдромом. Тривалість захворювання складала від 3 до 7 років. Ці пацієнти проходили кілька курсів лікування без стабільного

Таблиця 1

Методики попередніх курсів лікування пацієнтів з ХАП

Метод лікування	Основна група, n=32	Контрольна група, n=32
Антибіотикотерапія	32 (100)	32 (100)
Нестероїдні протизапальні	32 (100)	32 (100)
Фізіотерапія	25 (78)	23 (72)
α -блокатори	21 (65)	24 (75)
Фітотерапія	20 (63)	21 (65)
Рефлексотерапія	6 (19)	4 (13)
Психотерапія	3 (9)	4 (13)

Динаміка показників цитокінів еякуляту та результатів анкетування хворих основної та контрольної груп

Показник	Основна група, n=32		Контроль n=32	
	До лікування, M±δ	Після лікування, M±δ	До лікування, M±δ	Після лікування, M±δ
ТНФ-α, пкг/мл	16,9±2,2	10,3 1,3*	17,3±2,5	11,5 1,2*
ІЛ-1β, пкг/мл	118,3±8,3	86,3±7,7*	123,7±8,8	92,3±6,7*
ІЛ-8, пкг/мл	12,8 2,3	6,3 1,4*	13,3 2,0	5,7 1,3*
ІЛ-10, пкг/мл	158,4±15,7	214,3±14,0*	176,3±15,7	203,5±14,0
ТФР-β, пкг/мл	20,7±4,5	33,7±3,4*	21,9±4,0	26,7±2,4
NIH-CPSI, бали	22,2 2,9	13,2 3,9*	21,3 3,3	12,8 4,8*
RHQ-9, бали	13,2±2,4	6,7±3,6*	14,3±2,6	10,1±3,8*

Примітка: * – різниця показників до та після лікування статистично значуща (p<0,05).

Таблиця 3

Клінічна ефективність лікування хворих основної та контрольної груп

Показник	Основна група, n=32		Контроль n=32	
	Лікування ефективне	Без ефекту	Лікування ефективне	Без ефекту
NIH-CPSI	27 (84)	5 (16)	20 (63)	12 (37)
RHQ-9	20 (63)	12 (37)	11 (34)	21 (66)

(більше 3 міс) ефекту до початку дослідження (табл. 1). Вік пацієнтів становив від 19 до 38 років.

Для оцінювання симптомів хронічного простатиту використовували анкету NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI), симптоми депресії визначали за допомогою Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). Критерієм включення була оцінка за анкетой NIH-CPSI ≥10 балів (помірні та важкі симптоми простатиту) та оцінка за анкетой PHQ-9 ≥10 балів (помірні та важкі симптоми депресії).

Визначення вмісту цитокінів (ТНФ-α, ІЛ-1β, ІЛ-8, ІЛ-10, ТФР-β) в еякуляті було проведено імуноферментним методом на багатоканальному фотометрі «Sunrisi» № 1011006068 (Австрія) з використанням тест-систем «DIACLON» (Франція).

Усі пацієнти отримували в якості базового лікування ректальну електростимуляцію (Galva 5, Zimmer, Germany) тривалістю по 15 хв через день (курс – 10 сеансів). Пацієнти основної групи додатково перорально вживали сертралін. Початкову дозу 50 мг поступово збільшували на 50 мг протягом 1 тиж до 200 мг або до досягнення ефекту. Тривалість лікування сертраліном становила 1 міс. Розподіл хворих за групами проводили випадково.

Клінічно значущим вважали зменшення показника NIH-CPSI на 6 балів, або зменшення оцінки до рівня <9 балів. Значущим зменшенням депресивних проявів вважали зменшення показника PHQ-9 на 6 балів або зменшення оцінки до рівня <4 балів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначено показники цитокінів еякуляту та результати анкетування NIH-CPSI та PHQ-9 у пацієнтів основної та контрольної груп до та після лікування. У пацієнтів обох груп після проведеного лікування спостерігали статистично значуще (p<0,05) зниження концентрації прозапальних цитокінів еякуляту (ТНФ-α, ІЛ-1β, ІЛ-8) (табл. 2). У той самий час відзначали значуще збільшення (p<0,05) вмісту цитокінів еякуляту переважно протизапального напрямку дії

(ІЛ-10, ТФР-β) тільки у пацієнтів основної групи, хоча тенденція до його збільшення також спостерігалась і в контрольній групі.

Зменшення показників суб'єктивного оцінювання симптомів ХАП набуло статистичної значущості в обох групах. Однак клінічна ефективність лікування (табл. 3) хронічного простатиту в основній групі хворих значущо більша, ніж у контрольній (χ²=3,925; p<0,05). Щодо динаміки депресивних проявів – в обох групах спостерігали їхнє зменшення, але клінічна ефективність була значущо більша в основній групі (χ²=5,067; p<0,05).

Аналіз клінічної ефективності проведеного лікування показав перевагу комбінації фізіотерапії та антидепресанту сертраліну для покращення стану пацієнтів з ХАП. Клінічна ефективність відносно симптомів власне хронічного простатиту в основній групі становила 84% проти 63% в контрольній групі, а відносно симптомів депресії – 63 та 34% відповідно.

Отримані результати свідчать про підсилюючу взаємодію симптомів власне хронічного простатиту та депресивних проявів у пацієнтів з ХАП, що підтверджується наявною прямою кореляцією середньої сили між показником NIH-CPSI та PHQ-9 як в основній (r=0,429; p=0,014) так і в контрольній групі (r=0,566; p=0,01). Цей зв'язок втрачається після лікування у пацієнтів обох груп, що, можливо, пояснюється багатфакторним впливом змін, які відбуваються у ході лікування.

ВИСНОВКИ

Отримані результати демонструють ефективність комбінації фізіотерапії та антидепресанту (сертралін) у лікуванні пацієнтів з хронічним абактеріальним простатитом (ХАП), а також підтверджують роль нервово-імунної регуляції та її порушень (зокрема, депресивних розладів) у патогенезі ХАП.

Клінічна ефективність комбінованого лікування пацієнтів з ХАП становила 84% щодо симптомів простатиту, та 63% – щодо депресивних розладів.

Комбинированное лечение больных хроническим абактериальным простатитом с депрессивным синдромом

И.И. Горпинченко, К.Р. Нуриманов, В.С. Савченко, Т.В. Порошина, Е.А. Недогонова, Г.Н. Дранник

Хронический абактериальный простатит (ХАП) – наиболее распространенный вариант хронического воспаления предстательной железы, в патогенезе которого важную роль играют нарушения нервной системы, в частности депрессия.

Цель исследования: оценивание эффективности ингибитора обратного захвата серотонина (сертралина) в комбинированном лечении больных ХАП во взаимосвязи с содержанием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в эякуляте.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 64 пациента с ХАП в возрасте от 19 до 38 лет. Пациенты основной группы (n=32) получали ректальную электростимуляцию (10 сеансов через день) в комбинации с пероральным приемом сертралина (50–200 мг/день) в течение 1 мес. Пациенты контрольной группы (n=32) получали только физиотерапию.

Для оценивания симптомов хронического простатита использовали анкету NIH-CPSI. Симптомы депрессии изучали с помощью анкеты PHQ-9. Концентрацию цитокинов в эякуляте определяли иммуноферментным методом.

Результаты. Во время лечения наблюдали уменьшение симптомов хронического простатита и депрессии, статистически значимое (p<0,05) уменьшение концентрации провоспалительных цитокинов эякулята (ИЛ-1в, ИЛ-8, TNF-6) в основной и контрольной группах. Значимое увеличение концентрации противовоспалительных цитокинов эякулята (ИЛ-10, TGF-в) наблюдали только у пациентов основной группы. Клиническая эффективность в отношении симптомов хронического простатита в основной группе была значимо больше (p<0,05) чем в контрольной группе и составила 84% против 63%, а в отношении симптомов депрессии – 63 та 34% соответственно.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют эффективность (84%) комбинации физиотерапии и антидепрессанта (сертралин) в лечении больных ХАП, а также показывают роль нервно-иммунной регуляции, и ее нарушений (в частности, депрессивных нарушений) в патогенезе ХАП.

Ключевые слова: хронический абактериальный простатит, синдром хронической тазовой боли, депрессия, цитокины, физиотерапия, сертралин.

Combined treatment of patients with chronic abacterial prostatitis and depressive syndrome

I.I. Gorpynchenko, K.R. Nurimanov, V.S. Savchenko, T.V. Poroshina, E.A. Nedogonova, G.N. Drannik

Chronic abacterial prostatitis (CAP) - the most common variant of chronic inflammation of the prostate. The disorders of the nervous system, in particular depression, play an important role in the pathogenesis of the CAP.

The objective. Evaluate the effectiveness of an inhibitor of serotonin reuptake (sertraline) in treatment of patients with chronic abacterial prostatitis and depressive syndrome in conjunction with the contents of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in the ejaculate.

Patients and methods. Sixty-four patients with CAP aged 19 to 38 years were included in the study. Patients of the main groups (n=32) received rectal electrostimulation (10 sessions a day later) in combination with oral sertraline (50–200 mg/day) for 1 month. Patients of the control group (n=32) received only physiotherapy.

To assess the symptoms of chronic prostatitis using questionnaire NIH-CPSI. Symptoms of depression were studied using the PHQ-9 questionnaire. Concentration of cytokines in the ejaculate was determined by ELISA.

Results. Under the influence of the treatment showed a significant reduction in the symptoms of chronic prostatitis and depression, a statistically significant (p<0.05) reduction in the concentration of anti-inflammatory cytokines ejaculate (IL-1v, IL-8, TNF-6) in the study and control groups. A significant increase in the concentration of anti-inflammatory cytokines ejaculate (IL-10, TGF-v) was only observed in patients of the main group. Clinical efficacy in the symptoms of chronic prostatitis in the study group was significantly greater (p<0,05) than the control group and was 84% versus 63%, and in respect of the symptoms of depression – that 63 34%, respectively.

Conclusion. The results demonstrate the effectiveness (84%) of the combination of physiotherapy and antidepressant (sertraline) in the treatment of CAP, and also show the role of neuro-immune regulation and its disorders (including depressive disorders) in the pathogenesis of CAP.

Key words: chronic abacterial prostatitis, chronic pelvic pain syndrome, depression, cytokines, sertraline, physiotherapy.

Сведения об авторе

Горпинченко Игорь Иванович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а. E-mail: sexology@sexology.kiev.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Nickel J.C., Roehrborn C.G., O'Leary M.P. et al. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the reduce trial // Eur. Urol. – 2008. – № 54. – P. 1379–1384.
 2. Schaeffer A.J., Knauss J.S., Landis J.R. et al. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network Study Group. Leukocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis: the national institutes of health chronic prostatitis cohort study // J. Urol. – 2002. – № 168. – P. 1048–1053.
 3. Krsmanovic A., Tripp D.A., Nickel J.C. et al. Psychosocial mechanisms of the pain and quality of life relationship for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) // Can. Urol. Assoc. J. – 2014. – № 8 (11–12). – P. 403–408.
 4. Нуриманов К.Р. Вплив лейкоцитів та г-інтерферону сперми на показники фертильності у хворих на хронічний абактериальний простатит // Здоровье мужчины. – 2015. – № 4. – С. 82–84.
 5. Горпинченко И.И., Нуриманов К.Р., Порошина Т.В., Савченко В.С., Дранник Г.Н. Проблемы идиопатического мужского бесплодия // Здоровье мужчины. – 2016. – № 1. – С133-136.
 6. Pontari M.A., McNaughton-Collins M., O'leary M.P. et.al. CPCRN Study G A case-control study of risk factors in men with chronic pelvic pain syndrome // V.J.U. Int. – 2005. – №96. – P. 559–565.
 7. Rakoff-Nahoum S. Why cancer and inflammation? // Yale J. Biol. Med. – 2006. – № 79. – P. 123–130.
 8. Reyes-Gibby C.C., Aday L.A., Anderson K.O., Mendoza T.R., Cleeland C.S. Pain, depression, and fatigue in community-dwelling adults with and without a history of cancer // J. Pain Symptom Manage. – 2006. – № 32. – P. 118–128
 9. Mao J.J., Armstrong K., Bowman M.A., Xie S.X., Kadakia R., Farrar J.T. Symptom

burden among cancer survivors: impact of age and comorbidity // J. Am. Board Fam. Med. – 2007. – № 20. – P. 434–443.
 10. Isik A., Koca S.S., Ozturk A., Mermi O. Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis // Clin. Rheumatol. – 2007. – № 26. – P. 872–878.
 11. Kessler R.C., Berglund P., Demler O., Jin R., Merikangas K.R., Walters E.E. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication // Arch Gen Psychiatry. – 2005. – № 62. – P. 593–602.
 12. Fava M., Davidson K.G. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression // Psychiatr. Clin. North. Am. – 1996. – № 19. – P. 179–200.
 13. Kroenke K., Bair M.J., Damush T.M., Wu J., Hoke S., Sutherland J., Tu W. Optimized antidepressant therapy and pain self-management in primary care patients with depression and musculoskeletal pain: a randomized controlled trial // J.A.M.A. – 2009. – № 301. – P. 2099–2110.
 14. Walker A.K., Kavelaars A., Heijnen C.J., and Dantzer R. Neuroinflammation and Comorbidity of Pain and Depression // Pharmacol. Rev. – 2014 – № 66 (1). – P. 80–101.
 15. Banks W.A., Kastin A.J. Blood to brain transport of interleukin links the immune and central nervous systems // Life Sci. – 1991. – № 48. – PL117–PL121.
 16. Gutierrez E.G., Banks W.A., Kastin A.J. Murine tumor necrosis factor alpha is transported from blood to brain in the mouse // J. Neuroimmunol. – 1993. – № 47. – P. 169–176.
 17. Banks W.A. Blood-brain barrier transport of cytokines: a mechanism for neuropathology // Curr. Pharm. Des. – 2005. – № 11. – P. 973–984.
 18. Watkins L.R., Maier S.F., Goehler L.E. Cytokine-to-brain communication: a review & analysis of alternative mechanisms // Life Sci. – 1995. – № 57. – P. 1011–1026.

19. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – № 500. – P. 399–411.
20. Kent S., Bluthi R.M., Kelley K.W., Dantzer R. Sickness behavior as a new target for drug development // *Trends Pharmacol. Sci.* – 1992. – № 13. – P. 24–28.
21. Goehler L.E., Gaykema R.P., Nguyen K.T., Lee J.E., Tilders F.J., Maier S.F., Watkins L.R. Interleukin-1 β in immune cells of the abdominal vagus nerve: a link between the immune and nervous systems? // *J. Neurosci.* – 1999. – № 19. – P. 2799–2806.
22. Wan W., Janz L., Vriend C.Y., Sorensen C.M., Greenberg A.H., Nance D.M. Differential induction of c-Fos immunoreactivity in hypothalamus and brain stem nuclei following central and peripheral administration of endotoxin // *Brain Res. Bull.* – 1993. – № 32. – P. 581–587.
23. Brady L.S., Lynn A.B., Herkenham M., Gottesfeld Z. Systemic interleukin-1 induces early and late patterns of c-fos mRNA expression in brain // *J. Neurosci.* – 1994. – № 14. – P. 4951–4964.
24. Konsman J.P., Tridon V., Dantzer R. Diffusion and action of intracerebroventricularly injected interleukin-1 in the CNS // *Neuroscience.* – 2000. – № 101. – P. 957–967.
25. Maes M., Lambrechts J., Bosmans E., Jacobs J., Suy E., Vandervorst C., de Jonckheere C., Minner B., Raus J. Evidence for a systemic immune activation during depression: results of leukocyte enumeration by flow cytometry in conjunction with monoclonal antibody staining // *Psychol. Med.* – 1992. – № 22. – P. 45–53.
26. Capuron L., Ravaud A., Dantzer R. Early depressive symptoms in cancer patients receiving interleukin 2 and/or interferon alpha-2b therapy // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – № 18. – P. 2143–2151.
27. Kraus J., Engelhardt B., Chatzimanolis N., Bauer R., Tofighi J., Kuehne B.S., Laske C., Stolz E., Frielinghaus P., Schaefer C., et al. Cell surface bound and soluble adhesion molecules in CSF and blood in multiple sclerosis: correlation with MRI-measures of subclinical disease severity and activity // *J. Neuroimmunol.* – 2002. – № 122. – P. 175–185.
28. Raison C.L., Woolwine B.J., Demetreshvili M.F., Borisov A.S., Weinreb R., Staab J.P., Zajack J.M., Bruno C.J., Henderson M.A., Reins J.F., et al. Paroxetine for prevention of depressive symptoms induced by interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – № 25. – P. 1163–1174.
29. Musselman D.L., Lawson D.H., Gurnick J.F., Manatunga A.K., Penna S., Goodkin R.S., Greiner K., Nemeroff C.B., Miller A.H. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alpha // *N. Engl. J. Med.* 2001. – № 344. – P. 961–966.
30. Capuron L., Ravaud A., Neveu P.J., Miller A.H., Maes M., Dantzer R. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy // *Mol. Psychiatry.* – 2002. – № 7. – P. 468–473.
31. Kent S., Kelley K.W., Dantzer R. Effects of lipopolysaccharide on food-motivated behavior in the rat are not blocked by an interleukin-1 receptor antagonist // *Neurosci. Lett.* – 1992. – № 145. – P. 83–86.
32. Yirmiya R. Endotoxin produces a depressive-like episode in rats // *Brain Res.* – 1996. – № 711. – P. 163–174.
33. O'Connor J.C., Andrii C., Wang Y., Lawson M.A., Szegedi S.S., Lestage J., Castanon N., Kelley K.W., Dantzer R. Interferon- γ and tumor necrosis factor- β mediate the upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guerin // *J. Neurosci.* – 2009. – № 29. – P. 4200–4209.
34. O'Connor J.C., Lawson M.A., Andrii C., Briley E.M., Szegedi S.S., Lestage J., Castanon N., Herkenham M., Dantzer R., Kelley K.W. Induction of IDO by bacille Calmette-Guérin is responsible for development of murine depressive-like behavior // *J. Immunol.* – 2009. – № 182. – P. 3202–3212.
35. O'Connor J.C., Lawson M.A., Andrii C., Moreau M., Lestage J., Castanon N., Kelley K.W., Dantzer R. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice // *Mol. Psychiatry.* – 2009. – № 14. – P. 511–522.
36. Yirmiya R. Endotoxin produces a depressive-like episode in rats // *Brain Res.* – 1996. – № 711. – P. 163–174.
37. Strike P.C., Wardle J., Steptoe A. Mild acute inflammatory stimulation induces transient negative mood // *J. Psychosom. Res.* – 2004. – № 57. – P. 189–194.
38. Wright C.E., Strike P.C., Brydon L., Steptoe A. Acute inflammation and negative mood: mediation by cytokine activation // *Brain. Behav. Immun.* – 2005. – № 19. – P. 345–350.
39. Harrison N.A., Brydon L., Walker C., Gray M.A., Steptoe A., Critchley H.D. Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity // *Biol. Psychiatry.* – 2009. – № 66. – P. 407–414.
40. Reichenberg A., Yirmiya R., Schuld A., Kraus T., Haack M., Morag A., Pollmarcher T. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2001. – № 58. – P. 445–452.
41. Finnerup N.B., Otto M., McQuay H.J., Jensen T.S., Sindrup S.H. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal // *Pain.* – 2005. – № 118. – P. 289–305/
42. Goldstein D.J., Lu Y., Detke M.J., Lee T.C., Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy // *Pain.* – 2005. – № 116. – P. 109–118.
43. Dharmshaktu P., Tayal V., Kalra B.S. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review // *J. Clin. Pharmacol.* – 2012. – № 52. – P. 6–17.
44. Hannestad J., DellaGioia N., Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis // *Neuropsychopharmacology.* – 2011. – № 36. – P. 2452–2459.
45. Fu K.Y., Light A.R., Maixner W. Relationship between nociceptor activity, peripheral edema, spinal microglial activation and long-term hyperalgesia induced by formalin // *Neuroscience.* – 2000. – № 101. – P. 1127–1135.
46. Boyce-Rustay J.M., Honore P., Jarvis M.F. Animal models of acute and chronic inflammatory and nociceptive pain // *Methods Mol. Biol.* – 2010. – № 617. – P. 41–55.
47. Wang L.X., Wang Z.J. Animal and cellular models of chronic pain // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2003. – № 55. – P. 949–965.
48. Tanga F.Y., Nutile-McMenemy N., DeLeo J.A. The CNS role of Toll-like receptor 4 in innate neuroimmunity and painful neuropathy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – № 102. – P. 5856–5861.
49. Opršie A., Kress M. Involvement of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- β , IL-1 β , and IL-6 but not IL-8 in the development of heat hyperalgesia: effects on heat-evoked calcitonin gene-related peptide release from rat skin // *J. Neurosci.* – 2000. – № 20. – P. 6289–6293.
50. Obreja O., Rathee P.K., Lips K.S., Distler C., Kress M. IL-1 β potentiates heat-activated currents in rat sensory neurons: involvement of IL-1R1, tyrosine kinase, and protein kinase C // *FASEB J.* – 2002. – № 16. – P. 1497–1503.
51. Parada C.A., Yeh J.J., Joseph E.K., Levine J.D. Tumor necrosis factor receptor type-1 in sensory neurons contributes to induction of chronic enhancement of inflammatory hyperalgesia in rat // *Eur. J. Neurosci.* – 2003. – № 17. – P. 1847–1852.
52. Shoskes D.A., Albakri Q., Thomas K., Cook D. Cytokine polymorphisms in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: association with diagnosis and treatment response // *J. Urol.* – 2002. – № 168. – P. 331–335.
53. Useyler N., Valenza R., Stock M., Schedel R., Sprotte G., Sommer C. Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain // *Arthritis Rheum.* – 2006. – № 54. – P. 2656–2664.
54. Miller L.J., Fischer K.A., Goralnick S.J., Litt M., Burleson J.A., Albertsen P., Kreutzer D.L. Interleukin-10 levels in seminal plasma: implications for chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome // *J. Urol.* – 2002. – № 167. – P. 753–756.
55. Connor T.J., Song C., Leonard B.E., Merali Z., Anisman H. An assessment of the effects of central interleukin-1 β , -2, -6, and tumor necrosis factor- β administration on some behavioural, neurochemical, endocrine and immune parameters in the rat // *Neurosci.* – 1998. – № 84. – P. 923–933
56. Palin K., McCusker R.H., Strle K., Moos F., Dantzer R., Kelley K.W. Tumor necrosis factor- β -induced sickness behavior is impaired by central administration of an inhibitor of c-jun N-terminal kinase // *Psychopharmacology.* – 2008. – № 197. – P. 629–635.
57. Fu X., Zurich S.M., O'Connor J.C., Kavelaars A., Dantzer R., Kelley K.W. Central administration of lipopolysaccharide induces depressive-like behavior in vivo and activates brain indoleamine 2,3-dioxygenase in murine organotypic hippocampal slice cultures // *J. Neuroinflammation.* – 2010. – № 7. – P. 43.
58. Kent S., Bluthi R.M., Dantzer R., Hardwick A.J., Kelley K.W., Rothwell N.J., Vannice J.L. Different receptor mechanisms mediate the pyrogenic and behavioral effects of interleukin 1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992. – № 89. – P. 9117–9120.
59. Kent S., Kelley K.W., Dantzer R. Effects of lipopolysaccharide on food-motivated behavior in the rat are not blocked by an interleukin-1 receptor antagonist // *Neurosci. Lett.* – 1992. – № 145. – P. 83–86.
60. Bluthi R.M., Michaud B., Poli V., Dantzer R. Role of IL-6 in cytokine-induced sickness behavior: a study with IL-6 deficient mice // *Physiol. Behav.* 2000. – № 70. – P. 367–373.
61. Backonja M.M., Coe C.L., Muller D.A., Schell K. Altered cytokine levels in the blood and cerebrospinal fluid of chronic pain patients // *J. Neuroimmunol.* – 2008. – № 195. – P. 157–163.
62. Lu Y., Zhu L., Gao Y.J. Pain-related aversion induces astrocytic reaction and proinflammatory cytokine expression in the anterior cingulate cortex in rats // *Brain Res. Bull.* – 2011. – № 84. – P. 178–182.
63. Johansen J.P., Fields H.L., Manning B.H. The affective component of pain in rodents: direct evidence for a contribution of the anterior cingulate cortex // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – № 98. – P. 8077–8082.

Статья поступила в редакцию 13.07.2016