

ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И ДЕПРЕССИЯ

© Масалова О.О., Сапронов Н.С.

Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

Ключевые слова

тиреоидные гормоны, депрессия, биполярные расстройства настроения

Масалова О.О., Сапронов Н.С. Тиреоидные гормоны и депрессия // *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии*. 2004. — Т. 3. — № 2. — С. 2–11.

В обзоре рассматриваются современные представления о роли гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в этиологии и патогенезе депрессивных расстройств настроения. Многочисленные исследования указывают на то, что больные, страдающие депрессией, имеют те или иные признаки тиреоидной дисрегуляции.

При этом компенсация нарушенной функции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, как полагают, может привести к положительной динамике в лечении больных, устойчивых к стандартной терапии антидепрессантами. Действительно, в ходе клинических испытаний была показана эффективность тиреоидных гормонов в терапии ряда аффективных расстройств настроения. Библ. 103 назв.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема депрессии в настоящее время приобрела особую актуальность в связи с увеличением частоты этого заболевания. По доле общих потерь, выраженных длительностью нетрудоспособности, депрессия опережает все остальные психические расстройства, а по тяжести социально-экономических последствий эта патология может занять второе место после ишемической болезни сердца. Депрессия — это психическое нарушение, которое характеризуется следующими симптомами: подавленное настроение, потеря интереса к окружающему, утрата ощущения удовольствия, изменение массы тела, уровня активности, энергичности, сна, мыслительной деятельности и способности концентрироваться, появление суицидальных мыслей. К настоящему времени изучены такие виды депрессии, как депрессия с психотическими симптомами, атипичная депрессия, сезонная депрессия. Наличие признаков депрессии в течение жизни характерно для 15% лиц в общей популяции (среди женщин этот показатель

может достигать 25%). Причем примерно 25% пациентов с депрессией неоднократно в течение жизни осуществляют суицидальные попытки, а около 11% из них погибают при этом [6, 11, 18, 48, 70]. В настоящее время еще не разработана единая гипотеза, которая смогла бы объяснить этиологию и патогенез этого заболевания. Учитывая более высокий уровень соответствия между монозиготными близнецами по сравнению с дизиготными, можно предположить, что определенную роль в развитии этого заболевания играет наследственность. Особый интерес представляют хромосомы 4p16, 12q23-q24, 16p13, 21q22 и Xq24-q26 [28, 29, 32]. Однако лишь в редких случаях развитие заболевания связано с мутацией какого-либо определенного гена. В большинстве случаев униполярную депрессию и биполярные расстройства настроения следует рассматривать как мультифакторные заболевания, в этиологии которых играет роль комплексное взаимодействие многочисленных генов и факторов окружающей среды [28, 29, 73]. Было показано, что при депрессии наблюдается снижение активности норадренергической и серотонинергической синаптической передачи [26, 83]. Поэтому механизм действия известных антидепрессантов связан со стимуляцией синаптической передачи [19]. Большую роль в патогенезе аффективных расстройств играет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Известно, что базальные уровни кортизола у больных с депрессией выше, чем у здоровых индивидуумов. У пациентов, страдающих тяжелыми формами биполярных расстройств или тяжелой униполярной депрессией, отмечается повышение содержания кортизола в плазме, моче и спинномозговой жидкости, усиление выброса кортизола в ответ на стимуляцию АКТГ, увеличение в размерах гипофиза и надпочечников, повышенная концентрация кортикотропин-релизинг фактора в головном мозге. Приведенные данные свидетельствуют о гиперактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у таких больных [39, 71, 78, 103]. В последние годы получено также большое количество доказательств вовлеченности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в развитие депрессии [50, 75, 98]. Это дало возможность по-новому взглянуть на механизмы развития депрессии и предложить новые подходы к лечению больных с аффективными расстройствами, в том числе пациентов с резистентными к стандартной терапии формами заболевания.

ПРИЗНАКИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ ДИЗРЕГУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ДЕПРЕССИЕЙ

Известно, что щитовидная железа взрослого человека за сутки секретирует в кровь примерно 80 мкг (103 нмоль) тироксина, 4 мкг (7 нмоль) трийодтиронина и 2 мкг (3,5 нмоль) реверсивного трийодтиронина. Причем из 80 мкг Т4, образованного в ткани щитовидной железы, около 17 мкг, выполнив свою физиологическую роль, подвергаются разрушению, а из 63 мкг непосредственно в тканях образуется Т3 (27 мкг) и реверсивный Т3 (36 мкг). Состояние организма, наблюдаемое при нормальной функции щитовидной железы, называют эутиреозом. При этом различают клинический эутиреоз, под которым понимают отсутствие клинических симптомов гипо- и гипертиреоза, и химический эутиреоз, при котором содержание гормонов щитовидной железы в крови находится в пределах нормальных значений. В норме в плазме крови взрослого человека содержится 60-140 нмоль/л тироксина, 1-3 нмоль/л трийодтиронина и 0,5-5,0 мкЕД/мл ТТГ [2].

Было показано, что, несмотря на нормальные концентрации Т3, Т4, ТТГ в плазме крови (химический эутиреоз), пациенты, страдающие депрессией, имеют те или иные проявления дисфункции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. К этим проявлениям относят: отсутствие ночного подъема уровня ТТГ в плазме крови; сглаженный ответ ТТГ на введение ТРГ [49]; предрасположенность к развитию аутоиммунного тиреоидита [63, 64, 65, 67, 91]. У многих больных отмечается также незначительное повышение в сыворотке крови уровня тироксина (Т4) [9, 13, 40, 35, 55]. В ряде клинических исследований выявлено, что больные с гипотиреозом предрасположены к развитию депрессивных нарушений настроения и тревожных расстройств, а депрессия протекает в более тяжелой форме у пациентов с недостаточной функцией щитовидной железы [1, 31].

Эти данные подтверждаются результатами, полученными в ходе экспериментов на крысах линии WKY (Wistar-Kyoto). Крысы WKY характеризуются гиперреактивностью в ответ на стрессорные воздействия и проявляют депрессивное поведение в некоторых стандартных поведенческих тестах. В частности, характерными для них являются: снижение двигательной и исследовательской активности в тесте «открытое поле»; удлинение латентного периода, увеличение времени неподвижности и укорочение времени активного плавания в тесте Порсолта по сравнению с крысами Wistar. Эти особенности поведения позволяют использовать крыс WKY для моделирования депрессии. Redei E. и соавторы (2001) [86] показали, что крысы WKY, проявляющие пониженную чувствительность к некоторым антидепрессантам, как и устойчивые к стандартной терапии больные, часто имеют гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную дизрегуляцию. Так, «эутиреоидные» крысы WKY харак-

теризовались повышением базального уровня концентрации ТТГ и Т3 в сыворотке крови по сравнению с крысами Wistar. Гипотиреоз вызывал большее повышение уровня ТТГ у крыс WKY и увеличивал уровень тревожности в тесте «открытое поле» только у крыс WKY. Введение Т3 и Т4 снижало уровень ТТГ в плазме крови одинаково в обеих линиях животных. На повышение уровня Т3 крысы Wistar отвечали уменьшением уровня тревожности и повышением активности в тесте «открытое поле», но усилением депрессивного поведения в тесте Порсолта. Крысы WKY, в свою очередь, отвечали лишь на высокие уровни Т3 уменьшением уровня тревожности в тесте «открытое поле». Redei E. и соавторы (2001) [86] полагают, что полученные результаты указывают на снижение чувствительности нервной системы крыс WKY к действию тиреоидных гормонов. Эти исследователи обнаружили также нарушение циркадианного ритма активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой систем у животных линии WKY. В частности, уровни ТТГ в плазме крови были значительно выше у крыс WKY по сравнению с крысами Wistar в течение 24-часового периода, несмотря на нормальные или незначительно повышенные уровни 3,5,3'-трийодтиронина. В условиях постоянной темноты крысы линии WKY характеризовались более коротким периодом активности и сниженным ответом на фазовую задержку светового освещения.

Sullivan G. и соавторы (1999) [97] показали, что концентрация транстиреина в спинномозговой жидкости значительно ниже у пациентов, страдающих депрессией, по сравнению со здоровыми людьми. Известно, что транстиреин (тироксинсвязывающий преальбумин, ТСПА) является негликозилированным, массой 55 кДа тетрамером идентичных субъединиц, каждая из которых представляет собой глобулярный полипептид, состоящий из 127 аминокислотных остатков. Образуется ТСПА преимущественно в печени, паутинном сплетении мозга, ЦНС. Этот белок играет важную роль в процессах транспорта и распределения тиреоидных гормонов в центральной нервной системе. Таким образом, более низкие уровни транстиреина при депрессии говорят о возможном локальном гипотиреозе ЦНС у таких больных при нормальном содержании гормонов щитовидной железы и тиреотропина в периферической крови.

Gyulai L. и соавторы (2003) [45] провели исследование, в котором оценивали реакцию гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на введение ТРГ у 20 пациентов с быстроциклическими расстройствами настроения по сравнению с 20 здоровыми субъектами. Функция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы оценивалась дважды: до приема медикаментов и после введения карбоната лития в дозах, позволяющих достичь уровня концентрации препарата в сыворотке крови 7-1,2 мэкв/л. Карбонат лития получали больные с биполярными расстройствами и контрольные

субъекты. До начала лечения показатели функционирования тиреоидной системы исследуемой и контрольной групп были приблизительно одинаковыми. После назначения лития в обеих группах отмечалось существенное снижение концентрации Т4 в сыворотке крови и повышение базального уровня ТТГ. Однако у больных с биполярными расстройствами настроения отмечался более выраженный выброс ТТГ в ответ на введение ТРГ. Таким образом, все пациенты с быстроциклическими расстройствами имели скрытую дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы.

ДЕПРЕССИЯ И АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ

В настоящее время аутоиммунные заболевания щитовидной железы, болезнь Грейвса и тиреоидит Хашимото рассматриваются как генетически обусловленные состояния, характеризующиеся образованием специфических тиреоидных антител. При этом различают следующие основные типы антител: антитела к тиреоглобулину, антитела к тиропероксидазе или антимикросомальные антитела, антитела к нуклеарному компоненту и антитела к рецепторам ТТГ тироцитов. Последние делятся на иммуноглобулины, ингибирующие связывание ТТГ, и тиреоидстимулирующие антитела. Образование антител приводит к нарушению функционирования щитовидной железы и повреждению ее ткани [2]. В настоящее время многие авторы отмечают повышенную частоту встречаемости аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у пациентов, страдающих депрессией и биполярными расстройствами настроения.

Munoz Cruzado Росе и соавторы (2000) [74] в ходе клинических исследований показали, что распространенность гипотиреоза среди больных с депрессией выше, чем среди здоровых людей (соответственно 8–14 и 5%). Исследователи также выявили связь депрессивных расстройств с аутоиммунным тиреоидитом, особенно при положительном тесте на антитела к тиропероксидазе (antiTPO). Приведенные данные подтверждаются исследованием, проведенным Kuijperens J. и соавторами (2001) [65]. Авторы обследовали 310 беременных женщин, отобранных методом случайной выборки, в целях обнаружения связи между дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и развитием послеродовой депрессии. Женщин обследовали на 12 и 32 неделе беременности и на 4, 12, 20, 28 и 36 неделе после родов, определяя концентрацию ТТГ, свободного Т4 и наличие антител к тиропероксидазе. Нарушения настроения оценивались с использованием шкалы научных диагностических критериев депрессии. При этом было обнаружено, что наличие antiTPO во время беременности является маркером повышенного риска развития послеродовой депрессии. Кирка R. и соавторы (2002) [67] оценивали уровень TPO-ан-

тител и частоту гипотиреоза у амбулаторных больных с биполярными расстройствами настроения (n=226) по сравнению с двумя контрольными группами. Первая контрольная группа была образована методом случайной выборки из целой популяции (n=252), вторая — составлена из стационарных больных с любыми психическими заболеваниями (n=3190). Было показано, что наличие аутоантител к тиропероксидазе более характерно для пациентов с биполярными нарушениями (28%) по сравнению с контрольными группами (3–18%). Наличие TPO-антител коррелировало с недостаточностью функции щитовидной железы, но не с возрастом, полом, настроением, фазой циклических расстройств или приемом препаратов лития. Гипофункция щитовидной железы была выявлена у 17% больных с биполярными расстройствами, причем чаще она наблюдалась у женщин. Таким образом, antiTPO-антитела чаще обнаруживаются у пациентов с биполярными расстройствами, и их уровень не связан с приемом препаратов лития. Giracioti T. и соавторы (2003) [37] изучали связь между проявлениями психоза и титрами аутоантител к тиреоглобулину на примере пациента, страдающего классическими биполярными расстройствами настроения. Было показано, что ремиссия психического заболевания, вызванная приемом препаратов карбамазепина, сопровождается относительным снижением титров аутоантител к тиреоглобулину. Напротив, в период обострения психоза титры аутоантител повышаются. При этом значительная положительная корреляция между депрессивной симптоматикой и уровнем антитиреоидных антител ($r=+0,544$; $p<0,02$) была сравнима с корреляцией между уровнем свободного кортизола в моче и депрессией. В то же время не было отмечено никаких значимых изменений концентрации Т3, свободного Т4 и ТТГ в плазме крови. Данные о существовании взаимосвязи между депрессией и аутоиммунным тиреоидитом подтверждаются и другими исследователями [46, 47, 55, 56, 76, 80].

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ

Большинство антидепрессантов, которые используются в настоящее время, являются ингибиторами обратного захвата моноаминов, таких как серотонин и норадреналин [92]. Однако примерно 10–20% пациентов невосприимчивы к такому лечению [53]. Cole D. и соавторы (2002) [27] в своей работе искали связь между такой устойчивостью к терапии и особенностями функционирования тиреоидной системы. Исследуемыми субъектами были 65 пациентов с депрессией. У этих больных определяли концентрацию ТТГ, Т3, Т4 и показатель свободного тироксина в сыворотке крови до лечения и после достижения ремиссии. В ходе исследования было обнаружено, что

снижение уровня свободного тироксина и высокий уровень ТТГ наиболее часто наблюдаются у пациентов, которые характеризуются более длительным периодом до достижения ремиссии (более медленным ответом на лечение). Напротив, больные с уровнем свободного тироксина выше средних значений и уровнем ТТГ ниже среднего давали ремиссию на 4 месяца раньше, чем другая часть исследуемой группы. Fuye M.A. и соавторы (1999) [36] показали, что больные с биполярными нарушениями настроения, имеющие низкий уровень тироксина в сыворотке крови, характеризуются большей частотой аффективных эпизодов, большей тяжестью депрессии и более низкой восприимчивостью к профилактическим дозам препаратов лития по сравнению с другими больными. Таким образом, изменение тиреоидной функции определяет чувствительность к антидепрессантам и стабилизаторам настроения у лиц с биполярными нарушениями и униполярной депрессией. При этом компенсация нарушенных функций гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, как считают, может привести к положительной динамике в лечении больных, устойчивых к стандартной терапии. Так, существуют данные, что введение препаратов трийодтиронина (25 мкг/сут) в 25% случаев вызывает обратное развитие симптомов депрессии у пациентов, устойчивых к трициклическим антидепрессантам и ингибиторам обратного захвата серотонина [51, 54, 55]. Причем Т3 может одновременно и усиливать, и ускорять терапевтический ответ на антидепрессанты, особенно трициклические, в том числе у больных, невосприимчивых к обычному лечению. В свою очередь, Т4 в супрафизиологических дозах (250–500 мкг/сут) способствует улучшению настроения, подавляет депрессивную симптоматику и помогает стабилизировать длительно текущее заболевание при биполярных и униполярных расстройствах настроения, особенно у устойчивых к обычной терапии женщин [8, 9, 10, 50]. Эти данные подтверждаются многочисленными исследованиями. В частности, Bjerke S. с сотрудниками (2001) [17] наблюдали четырех пациентов с гипотиреозом, сопровождающимся депрессией и тревожными расстройствами, в течение периода от момента постановки диагноза до 6–12 месяцев лечения препаратами тироксина и показали, что прием Т4 вызывает значительное улучшение настроения. Bunevicius R. и соавторы (2002) [23] указывают на то, что дополнительное назначение трийодтиронина больным с гипотиреозом, получающим заместительную терапию L-тироксином, подавляет симптоматику депрессии. Обследованию подвергали женщин, которые перенесли тиреоидэктомию по поводу болезни Грейвса и страдали депрессивными расстройствами настроения, устойчивыми к лечению тироксином. Было показано, что заместительная терапия с назначением 10 мкг Т3 на каждые 50 мкг Т4 вызывала статистически значимое улучшение настроения и подавляла симптомы депрессии. Wiersinga W. и соавторы (2001) [102] также показали, что заместительная терапия из рас-

чета 12,5 мкг Т3 на каждые 50 мкг L-тироксина значительно улучшает состояние гипотиреоидных больных, страдающих депрессивными расстройствами, устойчивыми к монотерапии Т4. Сходные данные приведены Rack S. и соавторами (2000) [84].

Существуют следующие основные способы назначения тиреоидных гормонов при депрессии:

- 1) монотерапия Т3 при депрессии;
- 2) начальное дополнительное введение Т3 для ускорения ответа на трициклические антидепрессанты;
- 3) дополнительное назначение Т3 при лечении пациентов, нечувствительных к трициклическим антидепрессантам;
- 4) применение высоких доз Т4 (250–500 мкг/сут) при быстроциклических расстройствах (Weissel, 1999) [101].

Наибольшее распространение получило назначение низких доз Т3 (5–50 мкг/сут) для усиления ответа на антидепрессанты. Agid O. и Lerer B. (2003) [4] предлагают свой алгоритм лечения большой депрессии. По этому алгоритму лечение начинают со специфических ингибиторов обратного захвата серотонина (обычно флуоксетина). Дозу препарата при отсутствии эффекта постепенно повышают от 20 мг до 40 мг/сут. При отсутствии ответа на введение 40 мг препарата назначают Т3 в дозе 25–50 мкг/сут. По данным авторов такое лечение дает хорошие результаты.

Таким образом, тиреоидные гормоны могут с успехом применяться для лечения аффективных расстройств, что подтверждает участие гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в развитии депрессии [5, 34, 57, 58, 77].

МЕХАНИЗМ АНТИДЕПРЕССИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Существует несколько основных гипотез, объясняющих эффективность Т3 при лечении депрессии:

- 1) локальный относительный избыток Т4 в головном мозге пациентов, страдающих депрессией, снижается при введении трийодтиронина;
- 2) опосредованный депрессией церебральный недостаток катехоламинов компенсируется благодаря вызванной Т3/Т4 активации β-адренорецепторов;
- 3) локальный церебральный гипотиреоз может быть нейтрализован введением тиреоидных гормонов;
- 4) тиреоидные гормоны повышают содержание серотонина в головном мозге [66, 102].

Moreau X. и соавторы (2001) [72] исследовали нейробиологические механизмы, лежащие в основе эффектов Т3, связанных с его способностью усиливать и ускорять клинический ответ на трициклические антидепрессанты. Так как изменение уровня серотонина вовлекается в механизм действия трициклических антидепрессантов, были изучены эффекты хронического введения (7–21 день) имипра-

мина (10 мг/кг/сут в/б) и низких доз ТЗ (4 мкг/кг/сут в/б) на содержание белка-переносчика серотонина в среднем мозге, плотность 5-HT (1A) рецепторов в гиппокампе и плотность 5-HT (2A) рецепторов в коре головного мозга взрослых крыс линии Wistar. Указанные препараты вводили отдельно или в комбинации. При этом ни монотерапия имипрамином, ни совместное введение имипрамина и триодтиронины в течение 7 дней не вызывали изменений содержания белка-транспортера серотонина и плотности 5-HT (1A) рецепторов. На 21 день как монотерапия имипрамином, так и совместное назначение имипрамина и ТЗ одинаково снижали содержание транспортного белка серотонина. В то же время прием ТЗ в течение 21 дня предотвращал обусловленное имипрамином повышение плотности 5-HT (1A) рецепторов. Как на 7, так и на 21 день введение триодтиронины потенцировало эффект имипрамина, связанный со снижением плотности 5-HT (2A) рецепторов. Примечательно, что назначение только одного ТЗ не оказывало влияния ни на плотность 5-HT (1A), ни на плотность 5-HT (2A) рецепторов. Эти данные указывают на то, что ТЗ способен модулировать долговременные адаптивные изменения, которые имеют место на постсинаптическом уровне серотониновой нейротрансмиссии.

Gur E. и соавторы (2002) [44] показали, что ТЗ при ежедневном введении в дозе 0,02–0,5 мкг/кг в/б в течение 7 дней повышает базальный уровень серотонина в коре головного мозга крыс в дозо-зависимой степени. Все исследуемые дозы ТЗ снижали 5-HT (1A) ауторецепторную активность. Триодтиронин в дозе 0,02 мкг/кг в/б при ежедневном введении в течение 14 дней снижал также 5-HT (1B) ауторецепторную активность. У животных, которые параллельно с инъекциями ТЗ получали имипрамин, не было выявлено никаких дополнительных изменений 5-HT (1A) и 5-HT (1B) ауторецепторной активности. Авторы полагают, что действие ТЗ, связанное с ускорением терапевтического эффекта антидепрессантов, может быть обусловлено сочетанием действия ТЗ на ауторецепторы и влияния медикаментов на постсинаптические 5-HT 1A рецепторы.

Ряд исследователей объясняет патогенез депрессии с помощью гипотезы «мозгового гипотиреоза». Согласно этой гипотезе депрессия является состоянием локального гипотиреоза головного мозга с нормальными концентрациями тиреоидных гормонов в периферической крови. Данное состояние, как полагают, связано с ингибированием мозговой 5'-дейодиназы 2 типа и ослаблением транспорта Т4 через гематоэнцефалический барьер. При этом снижение дейодинации Т4 указанным ферментом приводит к снижению образования ТЗ, который обладает мощным антидепрессивным действием. Возникает так называемая «эутиреоидная гипертироксинемия». Ряд исследователей подтверждает существование классической обратной связи между серотонинергической и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системой. При этом ТРГ находится

под постоянным ингибирующим действием серотонина. Таким образом, наблюдаемое при депрессии снижение угнетающего действия серотонина может привести к повышению концентрации ТРГ в ткани головного мозга. Этот механизм, возможно, и ответствен за снижение ответа ТТГ на стимулирующее действие ТРГ при депрессии.

ВЛИЯНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ И СТАБИЛИЗАТОРОВ НАСТРОЕНИЯ НА ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНУЮ СИСТЕМУ

Было показано, что пациенты с высокими концентрациями Т4 в сыворотке крови лучше отвечают на терапию антидепрессантами. Причем в ходе лечения уровень тироксина в сыворотке крови у восприимчивых к терапии пациентов снижается. Предполагают, что падение уровня Т4 при лечении антидепрессантами обусловлено усилением превращения Т4 в ТЗ в центральной нервной системе [14]. Однако результаты экспериментов на животных показали, что, несмотря на снижение уровня тироксина в ответ на введение антидепрессантов, отсутствовало какое-либо повышение уровней ТЗ в гомогенатах любых регионов головного мозга. Иные данные были получены при измерении уровня ТЗ в субклеточных фракциях. В частности, сообщалось о выборочном увеличении концентрации ТЗ в митохондриях клеток миндалин после приема различных антидепрессантов [12, 82].

Эти данные согласуются с результатами исследования Pinna G. и соавторов (2003) [79], которые определяли влияние антидепрессантов (дезипрамина, пароксетина, венлафаксина, тианептина), стабилизаторов настроения (лития или карбамазепина) и 24-часового лишения сна на уровень тиреоидных гормонов в 11 регионах головного мозга крыс. Концентрация тиреоидных гормонов определялась в гомогенатах, митохондриях, синапсосомах, миелине и микросомах. Было обнаружено, что все антидепрессанты повышают уровень ТЗ во фракции миелина в миндалине, а дезипрамин, кроме того, вызывает повышение концентрации 3,5-дийодтиронины в митохондриях этого образования головного мозга. Литий, карбамазепин и депривация сна приводили к повышению уровня ТЗ в митохондриях миндалин. Эти результаты указывают на то, что тиреоидные гормоны в миндалине могут являться мишенью для различных антидепрессантов и стабилизаторов настроения.

Известно, что метаболизм тиреоидных гормонов в центральной нервной системе регулируется высокоспецифическими механизмами, которые существенно отличаются от механизмов, описанных для других тканей (печени, почек и пр.). Процесс дейодинации тиреоидных гормонов в ЦНС также отличается высокой специфичностью [99]. В то время как в периферических тканях крыс 5'-дейодиназа 1 типа

катализирует дейодинацию фенольного и тирозилового кольца, в центральной нервной системе действуют два других фермента: 5'-дейодиназа 2 типа и 5'-дейодиназа 3 типа [2, 3, 7, 24, 94]. 5'-дейодиназа 2 типа вызывает 5'-дейодинацию тироксина (Т4) и реверсивного трийодтиронина (гТ3) с образованием Т3 и 3,3'-дйодтиронина (3,3'-Т2) соответственно [30, 88]. 5'-дейодиназа 3 типа катализирует дейодинацию тирозилового кольца Т4 с образованием гТ3 и дейодинацию тирозилового кольца Т3 с образованием 3,3'-Т2 [60, 87]. Физиологическое значение 5'-дейодиназы 1 типа в ЦНС крыс остается неизвестным, а в головном мозге у человека обнаружены лишь следы этого фермента. Все три фермента являются селенопротеинами и содержат аминокислоту селеноцистеин в своем активном центре [2, 3, 16]. Показано, что активность дейодиназ в ЦНС может значительно изменяться под действием различных эндогенных и экзогенных факторов. В частности, разнообразные соединения йодтиронина снижают активность 5'-дейодиназы 2 типа и повышают активность 5'-дейодиназы 3 типа. При гипотиреозе имеют место противоположные изменения активности дейодиназ. Этот «ауторегуляторный» механизм, как полагают, предохраняет нервную ткань от резких изменений концентрации Т3 при гипо- и гипертиреозе [2, 3, 20, 33]. На метаболизм тиреоидных гормонов влияет также физиологическое состояние организма и различные медикаменты, в том числе и антидепрессанты [33, 41, 42]. Eravci M. и соавторы (2000) [33] исследовали тканевые концентрации Т3 и Т4 и активность изоэнзимов: 5'-дейодиназы 1 типа, 5'-дейодиназы 2 типа и 5'-дейодиназы 3 типа после острых и субхронических фармакологических (этанол, галоперидол, клозапин, препараты лития, карбамазепин, дезипрамин, флюоксетин, ципраamil и миансерин) и нефармакологических (лишение сна, 14-дневная диета со сниженной калорийностью, 12-часовая иммобилизация) воздействий. Измерения производились более чем в 10 регионах головного мозга крыс. Было показано, что хлорид лития в токсической дозе (7,5 ммоль/кг) вызывает драматическое повышение активности 5'-дейодиназы 2 типа во фронтальной коре. При этом активность 5'-дейодиназы 3 типа не изменялась. Одновременно наблюдалось снижение кортикального уровня Т4 до 25% от первоначального. Тканевая концентрация Т3 значительно снижалась, хотя и в меньшей степени, чем Т4. Уровни ТТГ оставались прежними. Эти изменения сохранялись и через 12, и через 24 часа после введения хлорида лития. При назначении низких доз хлорида лития (3 ммоль/кг), позволяющих достичь терапевтической концентрации лития в сыворотке ($0,44 \pm 0,02$ ммоль/л), отмечалось значительное повышение активности 5'-дейодиназы 2 типа во всех регионах головного мозга. При этом тканевые уровни Т4 были ниже, чем в контроле, а корковые концентрации Т3 были значительно повышены. Уровень ТТГ не изменялся. Карбамазепин вызывал значительное повышение активности 5'-дейодиназы 3 типа во фронтальной коре.

При приеме пищи, содержащей 0,15% лития, в течение 14 дней активность 5'-дейодиназы 2 типа в коре и активность 5'-дейодиназы 3 типа значительно снижались. Сывороточные концентрации тиреоидных гормонов и тканевая концентрация Т4 при этом увеличивались. Питание, содержащее 0,3% лития, вызывало повышение активности 5'-дейодиназы 2 типа и снижение активности 5'-дейодиназы 3 типа. Одновременно наблюдалось уменьшение сывороточных концентраций Т3 и Т4 и тканевого уровня Т4. Диета, содержащая 0,4% карбамазепина, повышала активность 5'-дейодиназы 2 типа, снижала уровни Т4 и Т3 в коре и в сыворотке крови. Дезипрамин в дозе 5 мг/кг увеличивал уровни Т3 в коре, не вызывая изменений в активности дейодиназ. Более высокие дозы этого препарата (20 мг/кг) значительно повышали активность 5'-дейодиназы 2 типа и увеличивали тканевые концентрации Т3. При введении токсической дозы дезипрамина (50 мг/кг) наблюдался резко выраженный подъем активности 5'-дейодиназы 2 типа и значительное снижение тканевых уровней Т3 и Т4. Флюоксетин повышал активность 5'-дейодиназы 2 типа и снижал активность 5'-дейодиназы 3 типа. Циталопрам вызывал значительное увеличение активности 5'-дейодиназы 3 типа без каких-либо изменений в уровнях тиреоидных гормонов. Введение миансерина приводило к разносторонним изменениям активности дейодиназ и концентраций тиреоидных гормонов. При этом снижение активности 5'-дейодиназы 2 типа наблюдалось в коре, гиппокампе и лимбической системе; понижение активности 5'-дейодиназы 3 типа отмечалось в гиппокампе и лимбической системе; концентрация Т4 повышалась в гиппокампе и снижалась в лимбической системе, а уровень Т3 оставался без изменений. Таким образом, все вышеописанные воздействия вызывали значительные, а иногда драматические изменения активности 5'-дейодиназы 2 типа и тканевых концентраций тиреоидных гормонов. В меньшей степени изменялась активность 5'-дейодиназы 3 типа, а активность 5'-дейодиназы 1 типа оставалась неизменной. Эти данные подтверждаются результатами, полученными в ходе других опытов [25, 40, 43].

Повышение активности 5'-дейодиназы 2 типа при приеме различных препаратов может частично объясняться падением тканевой концентрации Т4. Однако такая интерпретация не объясняет механизмов, лежащих в основе снижения тканевых уровней Т4, особенно при неизменных сывороточных концентрациях Т4. Не исключено, что данные препараты влияют на активность 5'-дейодиназы 2 типа непосредственно в ЦНС. Биохимические механизмы этих изменений остаются неизученными. Хотя хорошо известно, что уровень тиреоидных гормонов регулирует активность дейодиназ, неясно, как описанные выше различные виды терапии влияют на концентрацию тиреоидных гормонов. Мало изучена и нейромедиаторная регуляция активности изоэнзимов дейодиназы в центральной нервной системе *in vivo*. В частности, многократно было продемон-

рировано, что цАМФ, изопротеренон, норадреналин, ТТГ, глюкокортикоиды и активаторы ПКС стимулируют активность 5'-дейодиназы 2 и/или 5-дейодиназы 3. Таким образом, регуляция метаболизма тиреоидных гормонов очень сложна. Процесс дейодинации и уровень тиреоидных гормонов в ЦНС высокочувствительны к различным видам влияний, которые могут вызывать изменения нейрональной активности, в том числе к антидепрессантам и стабилизаторам настроения. В связи с этим эффекты антидепрессантов могут быть частично обусловлены их влиянием на тиреоидную систему.

При биполярных нарушениях настроения часто назначают препараты лития, которые обладают антиманиакальным и антидепрессивным действием. Литий влияет на метаболизм тиреоидных гормонов посредством различных механизмов. При приеме препаратов лития снижается периферическая концентрация Т3 и повышается концентрация ТТГ [68, 96]. Такое изменение функции тиреоидной системы в течение лечения отражает хорошо изученные антитиреоидные свойства лития [22, 59, 62, 93, 96]. Литий вызывает субклинический и явный гипотиреоз [21, 22, 85, 90]. Schieman U. и соавторы (2002) [90] указывают также на явное увеличение объема щитовидной железы у пациентов, принимавших препараты лития в течение 6 месяцев, по сравнению с контрольными здоровыми субъектами ($p < 0,05$). Такое увеличение объема щитовидной железы, возможно, связано с угнетением ее функции и ир-регуляцией ТТГ. Lee S. и соавторы (2000) [69] изучали особенности функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у 46 пациентов с маниакальными нарушениями до лечения и в течение 1–6 месяцев терапии препаратами лития. До начала терапии средний уровень свободного Т4 колебался у высокой границы нормы ($FT4\ 16,23 \pm 3,11$ пмоль/л), а уровень ТТГ находился в пределах нормы ($TTG\ 1,47 \pm 0,73$). Все пациенты были клинически эутиреоидны, но 5 из них (11%) имели повышенное содержание свободного Т4. В течение 1 месяца была отмечена корреляция между снижением уровней свободного Т3 и Т4 и улучшением состояния больных. Через 6 месяцев уровень свободного Т3 незначительно отличался от первоначального, в то время как концентрация свободного Т4 оставалась значительно сниженной. Уровень ТТГ прогрессивно повышался на протяжении всего периода лечения. Эти результаты свидетельствуют о том, что уровень свободного тироксина в сыворотке крови позитивно коррелирует с выраженностью симптоматики психоза. Таким образом, антиманиакальное действие препаратов лития может быть связано и с их антитиреоидным эффектом. Baumgartner A. и сотрудники (1997) [15] сравнивали влияние препаратов лития и карбамазепина на метаболизм тиреоидных гормонов в 11 регионах головного мозга и в 3 периферических тканях крыс, декапитированных в разное время суток. Особый интерес для исследователей представляли 2 энзима: 5'-дейодиназа 2 типа, отвечающая за 5'-де-

йодинацию Т4 с образованием биологически активного Т3 и 5-дейодиназа 3 типа, вызывающая дейодинацию Т3 с образованием биологически неактивного 3',3'-Т2. Было обнаружено, что и литий, и карбамазепин вызывали значительное снижение активности 5-дейодиназы 3 типа. В то же время активность 5'-дейодиназы 2 типа увеличивалась при введении карбамазепина и снижалась под действием препаратов лития. Данный эффект был дозозависимым, варьировал в разных регионах головного мозга и изменялся в зависимости от времени суток. Germain D. (1987) [38] исследовал влияние лития на активность 5'-дейодиназы 2 типа в культуре нервных и гипофизарных клеток. При средних концентрациях лития (3,3–5 мМ) активность 5'-дейодиназы 2 типа снижалась на $44 \pm 2\%$ ($p < 0,001$) в клетках мышинной нейробластомы линии NB41A3 и на $48 \pm 2\%$ ($p < 0,001$) в клетках линии GH3 из опухоли гипофиза крыс. Значительное угнетение процесса дейодинации отмечалось также в переднем гипофизе тиреоидэктомизированных крыс, которым за 3–24 часа до этого в/б вводили 4 или 10 ммоль/кг хлорида лития. Наряду с этим у животных отмечалось значительное снижение концентрации Т3 в плазме крови и в гипофизе. Таким образом, литий может изменять метаболизм Т4 и клеточное содержание Т3 в нервной ткани и в ткани переднего гипофиза. Принимая во внимание описанные факты, можно предположить, что антиманиакальный эффект лития частично объясняется вызванными им изменениями метаболизма тиреоидных гормонов в головном мозге. Однако по тиреоидному статусу до начала терапии невозможно предсказать результат лечения препаратами лития [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в обзоре данные свидетельствуют о несомненной вовлеченности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в патогенез аффективных расстройств настроения. Многочисленными исследователями подтверждается и тот факт, что тиреоидные гормоны могут с успехом применяться в лечении депрессии, усиливая и ускоряя терапевтический эффект антидепрессантов. Однако механизмы такого действия тиреоидных гормонов до сих пор остаются неясными и требуют дальнейшего тщательного изучения.

Литература

1. Белкин А.И. Нервно-психические нарушения при заболеваниях щитовидной железы. — М.: Медицина, 1973. — 230 с.
2. Кубарко А.И., Ямасита С., Фоли Т. и др. Щитовидная железа у детей. — Минск-Нагасаки-Питтсбург, 2002. — 450 с.

3. Сапронов Н.С., Федотова Ю.О. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и мозг. — СПб.: Лань, 2002. — 184 с.
4. Agid O., Lerer B. Algorithm-based treatment of major depression in an outpatient clinic: clinical correlates of response to a specific serotonin reuptake inhibitor and to triiodothyronine augmentation // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2003. — Vol. 6, N 1. — P. 41–49.
5. Altshuler L., Bauer M., Frye M.A. et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature // *Amer. J. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 158, N 10. — P. 1617–1622.
6. Barrios C., Chaudhry T.A., Goodnick P.J. Rapid cycling bipolar disorder // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2001. — Vol. 2, N 12. — P. 1963–1973.
7. Bates J.M., Germain D.L., Galton V.A. Expression profiles of the three iodothyronine deiodinase, D1, D2, and D3, in the developing rat. // *Endocrinology.* — 1999. — Vol. 140. — P. 844–851.
8. Bauer M., Baur H., Berghofer A. et al. Effects of supra-physiological thyroxine administration in healthy controls and patients with depressive disorders // *J. Affect. Disord.* — 2002. — Vol. 68, N 2–3. — P. 285–294.
9. Bauer M., London E.D., Silverman D.H. et al. Thyroid, brain and mood modulation in affective disorder: insights from molecular research and functional brain imaging // *Pharmacopsychiatry.* — 2003. — Vol. 36 (Suppl 3). — P. 215–221.
10. Bauer M., Whybrow P.C. Thyroid hormone, neural tissue and mood modulation // *World J. Biol. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 2, N 2. — P. 59–69.
11. Bauman B., Bogerts B. Neuroanatomical studies on bipolar disorder // *Brit. J. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 178. — P. s142–s147.
12. Baumgartner A. Thyroxine and the treatment of affective disorders: an overview of the results of basic and clinical research // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2000. — Vol. 3, N 2. — P. 149–165.
13. Baumgartner A., Campos-Barros A., Meinhold H. Thyroid hormones and depressive illness: implications for clinical and basic research // *Acta Med. Austriaca.* — 1992. — Vol. 19 (Suppl 1). — P. 98–102.
14. Baumgartner A., Dubeyko M., Campos-Barros A. et al. Subchronic administration of fluoxetine to rats affects triiodothyronine production and deiodination in regions of the cortex and in the limbic forebrain // *Brain Res.* — 1994. — Vol. 635, N 1–2. — P. 68–74.
15. Baumgartner A., Pinna G., Hiedra L. Effects of lithium and carbamazepine on thyroid hormone metabolism in rat brain // *Neuropsychopharmacology.* — 1997. — Vol. 16, N 1. — P. 25–41.
16. Berry M.J., Banu L., Larsen P.R. Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme // *Nature.* — 1991. — Vol. 349. — P. 438–440.
17. Bjerke S.N., Bjoro T., Heyerdahl S. Psychiatric and cognitive aspects of hypothyroidism // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* — 2001. — Vol. 121, N 20. — P. 2373–2376.
18. Bowden C.L. Strategies to reduce misdiagnosis of Bipolar Depression // *Psychiatr. Serv.* — 2001. — Vol. 52. — P. 51–55.
19. Bowden C.L., Lecrubier Y., Bauer M. et al. Maintenance therapies for classic and other forms of bipolar disorder // *J. Affect. Disord.* — 2000. — Vol. 59 (Suppl 1). — P. S57–S67.
20. Broedel O., Eravci M., Fuxius S. et al. Effects of hyper- and hypothyroidism on thyroid hormone concentrations in regions of the rat brain // *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 285, N 3. — P. E470–480.
21. Bschor T., Baethge C., Adli M. et al. Hypothalamic-pituitary-thyroid system activity during lithium augmentation therapy in patients with unipolar major depression // *J. Psychiatry Neurosci.* — 2003. — Vol. 28, N 3. — P. 210–216.
22. Bschor T., Bauer M. Thyroid gland function in lithium treatment // *Nervenarzt.* — 1998. — Vol. 69, N 3. — P. 189–195.
23. Bunevicius R., Jakubonien N., Jurkevicius R. et al. Thyroxine vs thyroxine plus triiodothyronine in treatment of hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease // *Endocrine.* — 2002. — Vol. 18, N 2. — P. 129–133.
24. Campos-Barros A., Hull T., Stoltenberg G. et al. Phenolic and tyrosyl ring iodothyronine deiodination and thyroid hormone concentrations in the human central nervous system // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 2179–2185.
25. Campos-Barros A., Meinhold H., Stula M. et al. The influence of desipramine on thyroid hormone metabolism in rat brain // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1994. — Vol. 268, N 3. — P. 1143–1152.
26. Charney D.S., Delgado P.L. et al. Serotonin function and depression: neuroendocrine and mood responses to intravenous L-tryptophan in depressed patients and healthy comparison subjects // *Amer. J. Psychiatry.* — 1991. — Vol. 148. — P. 1518–1525.
27. Cole D.P., Thase M.E., Mallinger A.G. et al. Slower treatment response in bipolar depression predicted by lower pretreatment thyroid function // *Amer. J. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 159, N 1. — P. 116–121.
28. Craddock N., Jones I. Genetics of bipolar disorder // *J. Med. Genet.* — 1999. — Vol. 36. — P. 585–594.
29. Craddock N., Jones I. Molecular genetics of bipolar disorder // *Brit. J. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 178. — P. s128–s133.
30. Croteau W., Davey J.C., Galton V.A., St. Germain D.L. Cloning of the mammalian Type II iodothyronine deiodinase // *J. Clin. Invest.* — 1996. — Vol. 98. — P. 405–417.
31. Demet M.M., Ozmen B., Devci A. et al. Depression and anxiety in hypothyroidism // *West Indian Med. J.* — 2003. — Vol. 52, N 3. — P. 223–227.
32. Ekholm J.M., Kieseppa T., Hiekkinen T. et al. Evidence of susceptibility loci on 4q32 and 16p12 for bipolar disorder // *Hum. Mol. Genet.* — 2003. — Vol. 12, N 15. — P. 1907–1915.
33. Eravci M., Pinna G., Meinhold H., Baumgartner A. Effects of pharmacological and nonpharmacological treatments on thyroid hormone metabolism and concentrations in rat brain // *Endocrinology.* — 2000. — Vol. 141, N 3. — P. 1027–1040.
34. Fava M. New approaches to the treatment of refractory depression // *J. Clin. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 61 (Suppl 1). — P. 26–32.
35. Foltyn W., Nowakowska-Zajdel E., Danikiewicz A., Brodziak A. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis in depression // *Psychiatr. Pol.* — 2002. — Vol. 36, N 2. — P. 281–292.
36. Frye M.A., Denicoff K.D., Bryan A.L. et al. Association between lower serum free T4 and greater mood instability and depression in lithium-maintained bipolar patients // *J. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 156, N 12. — P. 1909–1914.
37. Geraciotti T.D., Kling M.A., Post R.M., Gold P.W. Antithyroid antibody-linked symptoms in borderline personality disorder. // *Endocrine.* — 2003. — Vol. 21, N 2. — P. 153–158.
38. Germain D.L. Regulatory effect of lithium on thyroxine metabolism in murine neural and anterior pituitary tissue // *Endocrinology.* — 1987. — Vol. 120, N 4. — P. 1430–1438.

39. Gilmore M.L., Skelton K.H., Nemeroff C.B. et al. The effects of chronic treatment with the mood stabilizers valproic acid and lithium on corticotropin-releasing factor neuronal systems // *J. Pharmacol. Exp. Ther. Fast Forward*. — 2003. — Vol. 305, N 2. — P. 434–439.
40. Gold R.W., Goodwin P.K., Wher F. et al. Pituitary thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in affective illness: relationship to spinal fluid amine metabolites // *Amer. J. Psychiatry*. — 1977. — Vol. 134. — P. 1028–1031.
41. Gordon J.T., Martens D.A., Tomlinson E.E. et al. Desmethylimipramine, a potent inhibitor of synaptosomal norepinephrine uptake, has diverse effects on thyroid hormone processing in rat brain. II. Effect on in vivo 5'-deiodination of [125I]thyroxine // *Brain Res*. — 1994. — Vol. 634, N 1. — P. 96–104.
42. Gordon J.T., Tomlinson E.E., Greenberg J., Dratman M.B. An acute dose of desmethylimipramine inhibits brain uptake of [125I]3,3',5-triiodothyronine (T3) in thyroxine-induced but not T3-induced hyperthyroid rats: implications for tricyclic antidepressant therapy // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1994. — Vol. 270, N 1. — P. 111–117.
43. Gulikers K.P., Panciera D.L. Evaluation of the effects of clomipramine on canine thyroid function tests // *J. Vet. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 17, N 1. — P. 44–49.
44. Gur E., Lifschytz T., Lerer B., Newman M.E. Effects of triiodothyronine and imipramine on basal 5-HT levels and 5-HT(1) autoreceptor activity in rat cortex. // *Eur. J. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 457, N 1. — P. 37–43.
45. Gyulai L., Bauer M., Bauer M.S. et al. Thyroid hypofunction in patients with rapid-cycling bipolar disorder after lithium challenge // *Biol. Psychiatry*. — 2003. — Vol. 53, N 10. — P. 899–905.
46. Haggerty J.J., Evans D.L., Golden R.N. et al. The presence of antithyroid antibodies in patients with affective and nonaffective psychiatric disorders. // *Biol. Psychiatry*. — 1990. — Vol. 27, N 1. — P. 51–60.
47. Haggerty J.J., Silva S.G., Marquardt M. et al. Prevalence of antithyroid antibodies in mood disorders. // *Depress. Anxiety*. — 1997. — Vol. 5, N 2. — P. 91–96.
48. Hale S.A. ABC of mental health: Depression // *Brit. Med. J* — 1997. — Vol. 315. — P. 43–46.
49. Hein M.D., Jackson I.M. Review: thyroid function in psychiatric illness // *Gen. Hosp. Psychiatry*. — 1990. — Vol. 12, N 4. — P. 232–244.
50. Hendrick V., Altshuler L., Whybrow P. Psychoneuroendocrinology of mood disorders. The hypothalamic-pituitary-thyroid // *Psychiatr. Clin. North Amer.* — 1998. — Vol. 21, N 2. — P. 277–292.
51. Henley W.N., Koehnle T.J. Thyroid hormones and the treatment of depression: an examination of basic hormonal actions in the mature mammalian brain // *Synapse*. — 1997. — Vol. 27, N 1. — P. 36–44.
52. Hornig M., Amsterdam J.D., Kamoun M., Goodman D.B. Autoantibody disturbances in affective disorders: a function of age and gender? // *J. Affect. Disord.* — 1999. — Vol. 55, N 1. — P. 29–37.
53. Inoue T., Kitaichi Y., Koyama T. Treatment strategy of refractory depression and its presynaptic mechanism of action // *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. — 2003. — Vol. 23, N 1. — P. 11–20.
54. Jackson I.M. Does thyroid hormone have a role as adjunctive therapy in depression? // *Thyroid*. — 1996. — Vol. 6, N 1. — P. 63–67.
55. Jackson I.M. The thyroid axis and depression // *Thyroid*. — 1998. — Vol. 8(10). — P. 951–956.
56. Joffe R.T. Antithyroid antibodies in major depression. // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1987. — Vol. 76, N 5. — P. 598–599.
57. Joffe R.T., Marriott M. Thyroid hormone levels and recurrence of major depression // *Amer. J. Psychiatry*. — 2000. — Vol. 157, N 10. — P. 1689–1691.
58. Joffe R.T., Sokolov S.T. Thyroid hormone treatment of primary unipolar depression: a review // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2000. — Vol. 3, N 2. — P. 143–147.
59. Johnston A.M., Eagles J.M. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors // *Brit. J. Psychiatry*. — 1999. — Vol. 175. — P. 336–339.
60. Kaplan M.M., Yaskoski K.A. Phenolic and tyrosyl ring deiodination of iodothyronines in rat brain homogenates // *J. Clin. Invest.* — 1980. — Vol. 66. — P. 551–562.
61. Kennedy J.A., Jarrett D.B., Wellby M.L. Influence of imipramine on the hypothalamic/pituitary/thyroid axis of the rat // *Metabolism*. — 1997. — Vol. 46, N 12. — P. 1429–1434.
62. Kirov G. Thyroid disorders in lithium-treated patients // *J. Affect. Disord.* — 1998. — Vol. 50, N 1. — P. 33–40.
63. König F., Hauger B., von Hippel C., Wolfersdorf M., Kaschka W.P. Effect of paroxetine on thyroid hormone levels in severely depressed patients. // *Neuropsychobiology*. — 2000. — Vol. 42, N 3. — P. 135–138.
64. König F., von Hippel C., Petersdorff T., Kaschka W. Thyroid autoantibodies in depressive disorders // *Acta Med. Austriaca*. — 1999. — Vol. 26, N 4. — P. 126–128.
65. Kuijpers J.L., Vader H.L., Drexhage H.A. et al. Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum // *Eur. J. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 145, N 5. — P. 579–584.
66. Kulikov A.V., Jeanningro R. The effects of hypothyroidism on 5-HT(1A) and 5-HT(2A) receptors and the serotonin transporter protein in the rat brain // *Neurosci. Behav. Physiol.* — 2001. — Vol. 31, N 4. — P. 445–449.
67. Kupka R.W., Nolen W.A., Post R.M. et al. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure // *Biol. Psychiatry*. — 2002. — Vol. 51, N 4. — P. 305–311.
68. Lazarus J.H. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone // *Thyroid*. — 1998. — Vol. 8, N 10. — P. 909–913.
69. Lee S., Chow C.C., Wing Y.K. et al. Thyroid function and psychiatric morbidity in patients with manic disorder receiving lithium therapy // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2000. — Vol. 20, N 2. — P. 204–209.
70. MacQueen G.M., Young L.T. Bipolar II disorder: symptoms, course, and response to treatment // *Psychiatr. Serv.* — 2001. — Vol. 52. — P. 358–361.
71. McQuade R., Young H.Y. Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor // *Brit. J. Psychiatry*. — 2000. — Vol. 177. — P. 390–395.
72. Moreau X., Jeanningros R., Mazzola-Pomietto P. Chronic effects of triiodothyronine in combination with imipramine on 5-HT transporter, 5-HT(1A) and 5-HT(2A) receptors in adult rat brain // *Neuropsychopharmacology*. — 2001. — Vol. 24, N 6. — P. 652–662.
73. Mortensen P.B., Pedersen C.B., Melbye M. et al. Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2003. — Vol. 60, N 12. — P. 1209–1215.
74. Munoz-Cruzado Poce M.J., Garcia Navas A.J., Moreno Gomez M.L. et al. Prevalence of thyroid disorders in patients diagnosed with depression // *Aten Primaria*. — 2000. — Vol. 26, N 3. — P. 176–179.
75. Musselman D.L., Nemeroff C.B. Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system // *Brit. J. Psychiatry Suppl.* — 1996. — Vol. 30. — P. 123–128.

76. Nemeroff C.B., Simon J.S., Haggerty J.J., Evans D.L. Antithyroid antibodies in depressed patients // *Amer. J. Psychiatry*. — 1985. — Vol. 142, N 7. — P. 840–843.
77. Owashi T., Kamijima K. Treatment of major depressive disorder—method and selection of the treatment // *Nippon Rinsho*. — 2001. — Vol. 59, N 8. — P. 1507–1512.
78. Peeters F., Nancy A.N., Berkhof J. Cortisol responses to daily events in major depressive disorder // *Psychosomatic Medicine*. — 2003. — Vol. 65. — P. 836–841.
79. Pinna G., Broedel O., Eravci M. et al. Thyroid hormones in the rat amygdala as common targets for antidepressant drugs, mood stabilizers, and sleep deprivation // *Biol. Psychiatry*. — 2003. — Vol. 54, N 10. — P. 1049–1059.
80. Pop V.J., Maartens L.H., Leusink G. et al. Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83, N 9. — P. 3194–3197.
81. Post R.M., Leverich G.S., Altshuler L.L. et al. An overview of recent findings of the Stanley Foundation Bipolar Network (Part I) // *Bipolar Disord.* — 2003. — Vol. 5, N 5. — P. 310–319.
82. Prengel H., Broedel O., Hiedra L. et al. Effects of tranylcypromine on thyroid hormone metabolism and concentrations in rat brain // *Neuropharmacology*. — 2000. — Vol. 39, N 1. — P. 99–109.
83. Price L.H., Charney D.S., Delgado P.L., Heninger G.R. Serotonin function and depression: neuroendocrine and mood responses to intravenous L-tryptophan in depressed patients and healthy comparison subjects // *Amer. J. Psychiatry*. — 1991. — Vol. 148. — P. 1518–1525.
84. Rack S.K., Makela E.H. Hypothyroidism and depression: a therapeutic challenge // *Ann. Pharmacother.* — 2000. — Vol. 34, N 10. — P. 1142–1145.
85. Ramasubbu R. Thyroid hormone treatment for lithium-induced thyroid dysfunction in mood disorder // *J. Psychiatry Neurosci.* — 2003. — Vol. 28, N 2. — P. 134.
86. Redei E.E., Solberg L.C., Kluczynski J.M., Pare W.P. Paradoxical hormonal and behavioral responses to hypothyroid and hyperthyroid states in the Wistar-Kyoto rat // *Neuropsychopharmacology*. — 2001. — Vol. 24, N 6. — P. 632–639.
87. Salvatore D., Low S.C., Berry M. et al. Type 3 iodothyronine deiodinase: cloning, in vitro expression, and functional analysis of the placental selenoenzyme // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 96. — P. 2421–2430.
88. Salvatore D., Tu H., Harney J.W., Larsen P.R. Type 2 iodothyronine deiodinase is highly expressed in human thyroid // *J. Clin. Invest.* — 1996. — Vol. 98. — P. 962–968.
89. Sauvage M.F., Marquet P., Rousseau A. et al. Relationship between psychotropic drugs and thyroid function: a review // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 149, N 2. — P. 127–135.
90. Schiemann U., Hengst K. Thyroid echogenicity in manic–depressive patients receiving lithium therapy // *J. Affect. Disord.* — 2002. — Vol. 70, N 1. — P. 85–90.
91. Seeler M.J., Christiansen K., Wegmann R., Bohnet H.G. Personality markers, physical complaints and microsomal thyroid antibody titer in postpartum women // *Z. Geburtshilfe Neonatol.* — 1996. — Vol. 200, N 4. — P. 138–143.
92. Shelton R.C. Treatment options for refractory depression // *J. Clin. Psychiatry*. — 1999. — Vol. 60 (Suppl 4). — P. 57–61; discussion 62–63.
93. Shimizu M., Hirokawa M., Manabe T. et al. Lithium associated autoimmune thyroiditis // *J. Clin. Pathol.* — 1997. — Vol. 50, N 2. — P. 172–174.
94. Silva J.E., Leonard J.L., Crantz F.R., Larsen P.R. Evidence for two tissue–specific pathways for in vivo thyroxine 5'–deiodination in the rat // *J. Clin. Invest.* — 1982. — Vol. 69. — P. 1176–1184.
95. Sokolov S.T., Levitt A.J., Joffe R.T. Thyroid hormone levels before unsuccessful antidepressant therapy are associated with later response to T3 augmentation // *Psychiatry Res.* — 1997. — Vol. 69, N 2–3. — P. 203–206.
96. Stratakis C.A., Chrousos G.P. Transient elevation of serum thyroid hormone levels following lithium discontinuation // *Eur. J. Pediatr.* — 1996. — Vol. 155, N 11. — P. 939–941.
97. Sullivan G.M., Hatterer J.A., Herbert J. et al. Low levels of transthyretin in the CSF of depressed patients // *Amer. J. Psychiatry*. — 1999. — Vol. 156, N 5. — P. 710–715.
98. Sullivan P.F., Wilson D.A., Mulder R.T., Joyce P.R. The hypothalamic–pituitary–thyroid axis in major depression // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1997. — Vol. 95, N 5. — P. 370–378.
99. Visser T.J., Leonard J.L., Kaplan M.M., Larsen P.R. Kinetic evidence suggesting two mechanisms for iodothyronine 5'–deiodination in rat cerebral cortex // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* — 1982. — Vol. 79. — P. 5080–5084.
100. Watanabe A. The influence of L–triiodothyronine on the action of desipramine on beta and serotonin 2A receptor, monoamines in the rat brain // *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. — 1999. — Vol. 19, N 4. — P. 139–146.
101. Weissel M. Administration of thyroid hormones in therapy of psychiatric illnesses // *Acta Med. Austriaca*. — 1999. — Vol. 26, N 4. — P. 129–131.
102. Wiersinga W.M. Thyroid hormone replacement therapy // *Horm. Res.* — 2001. — Vol. 56 (Suppl 1). — P. 74–81.
103. Wolkowitz O.M., Reus V.I. Treatment of depression with antigluccorticoid drugs // *Psychosomatic Medicine*. — 1999. — Vol. 61. — P. 698–711.