

## ЦИТОКИНЫ И ДЕПРЕССИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Грехов Р.А.<sup>1</sup>, Александров А.В.<sup>1</sup>, Красильников А.Н.<sup>2</sup>, Емельянов Н.И.<sup>2</sup>,  
Бондаренко Е.А.<sup>2</sup>, Зборовская И.А.<sup>1</sup>, Османова Г.Я.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, e-mail: grekhoff@gmail.com;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, Волгоград, e-mail: post@volgmed.ru

В обзорной статье рассматривается роль семейства цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита (РА), обсуждаются механизмы функционирования системы цитокинов, в частности фактора некроза опухоли (TNF) и интерлейкина (IL-6), которые играют центральную роль в патогенезе РА, выяснение которых привело к разработке новых терапевтических средств, таких как DMARDs и ингибиторы JAK, которые показали хороший эффект при клинических испытаниях. Основное внимание в работе уделено сопутствующему депрессивному состоянию пациентов с РА, которое пагубно влияет на исходы заболевания (активность, осложнения, уровень боли, вероятность ремиссии, качество жизни и смертность). Эти два заболевания могут усугублять друг друга с помощью пока не известных механизмов, однако приводятся данные, подтверждающие тесную связь депрессии с системным воспалением, особенно с нарушением регуляции цитокиновой системы. Этот обзор был сосредоточен на воспалительных цитокинах и сигнальных путях, которые могут служить потенциальными медиаторами между РА и депрессией. Одной из целей обзора было определение потенциальных общих терапевтических мишеней как для лечения РА, так и для лечения депрессии. Сделан вывод о том, что лечение больных РА биологическими препаратами, которые очень эффективно подавляют провоспалительные цитокины, может уменьшить обострение и распространенность симптомов депрессии у пациентов с РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, цитокины, депрессия, патогенез, терапия.

## CYTOKINES AND DEPRESSION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Grekhov R.A.<sup>1</sup>, Aleksandrov A.V.<sup>1</sup>, Krasilnikov A.N.<sup>2</sup>, Emelianov N.I.<sup>2</sup>,  
Bondarenko E.A.<sup>2</sup>, Zborovskaya I.A.<sup>1</sup>, Osmanova G.Y.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Science Institution Research Institute for clinical and experimental rheumatology named after A.B. Zborovsky, Volgograd, e-mail: grekhoff@gmail.com

<sup>2</sup>Volgograd State Medical University, Department of Hospital Therapy, Volgograd, e-mail: post@volgmed.ru

The review article examines the role of the cytokine family in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). Elucidation of the mechanisms of functioning of the cytokine system, in particular, tumor necrosis factor (TNF) and interleukin (IL-6), which play a central role in the pathogenesis of RA, led to the development of new therapeutic agents such as DMARDs and YAK inhibitors, which have shown good effect in clinical trials. The main attention is paid to the concomitant depressive state of patients with RA, which adversely affects the outcomes of the disease (activity, complications, pain level, probability of remission, quality of life and mortality). These two diseases can aggravate each other through unknown mechanisms and further affect patients. There is evidence confirming a close relationship between depression and systemic inflammation, especially with a violation of the regulation of the cytokine system. This review focused on inflammatory cytokines and signaling pathways that may serve as potential mediators of common pathways between RA and depression. One of the goals of this review was to identify potential common therapeutic targets for both the treatment of RA and the treatment of depression. Treatment of patients with RA with biological drugs that very effectively suppress proinflammatory cytokines can reduce the exacerbation and prevalence of symptoms of depression in patients with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, cytokines, depression, pathogenesis, therapy.

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется системным воспалением и вызывает прогрессирующее повреждение суставов, а также сопровождается системными проявлениями, включая вовлечение сердечно-сосудистой, респираторной и прочих систем организма [1, 2, 3]. Ранняя диагностика и

незамедлительная терапия имеют решающее значение для предотвращения функциональных нарушений и инвалидности, а также неблагоприятных исходов заболевания. Терапевтический подход, целями которого являются достижение ремиссии и снижение активности заболевания, стал известен как T2T (treat to target) [4, 5].

Цель исследования: проанализировать результаты исследований цитокин-опосредованного пути патогенеза РА, которые подтверждают связь депрессии и системного воспаления, в особенности нарушения регуляции цитокиновой системы, а также обсудить потенциальные общие терапевтические мишени для фармакотерапии воспалительного процесса и депрессии при РА, опубликованные за последние 10 лет, по базам данных Embase (Elsevier) и eLibrary (РИНЦ).

**Роль цитокинов в патогенезе РА.** Патогенез заболевания сложен и включает большое число взаимодействий различных типов клеток и сигнальных путей [6], но общепризнано, что аутоиммунные процессы и цитокины играют важную роль в развитии РА [7, 8]. Различные аутоантитела, такие как ревматоидный фактор (RF) и антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АСРА), являются важными серологическими маркерами для диагностики РА, а также используются для прогнозирования прогрессирования разрушения костной ткани и ответа на лечение [2, 3]. АСРА и RF образуют иммунные комплексы с цитруллинированными белками и активируют макрофаги, вызывая высвобождение воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF) и интерлейкин (IL-6) [7, 9]. Воспалительные цитокины ответственны за стимуляцию деструктивных процессов в суставе и играют решающую роль в патофизиологии РА [3]. В задачи данного обзора не входит подробное изложение участия цитокиновой системы в патогенезе РА. Патогенетическая роль цитокинов при РА, в основе которой лежит гиперпродукция провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с преобладанием синтеза первых над вторыми, подробно описана в ряде обзоров [6, 10].

**Распространенность депрессии при РА.** В дополнение к суставным и внесуставным проявлениям болезни пациенты с РА страдают также от психологических нарушений, таких как гнев, тревога и депрессия [4]. Депрессия является наиболее распространенным сопутствующим расстройством при РА, хотя ее частота остается неясной – показатели варьируют от 14% до 48%, что может быть связано с использованием разных способов ее измерения и разной степенью активности заболевания [11, 12, 13]. Распространенность депрессии у больных РА более высока, чем у населения в целом, и она аналогична частоте появления депрессии при таких хронических заболеваниях, как диабет или рак [14, 15]. Это предполагает наличие множества факторов, связывающих депрессию и РА. Как правило, депрессия у больных РА связана с низкими социально-экономическими факторами, полом, возрастом, этнической принадлежностью, болью,

системными проявлениями, а также функциональными нарушениями и рентгенологической стадией заболевания [16, 17]. Низкая самооценка также является одним из сильных предикторов депрессии у пациентов с РА [18].

**Проблемы диагностики депрессии при РА.** Большая разница в показателях распространенности депрессии при РА обусловлена различиями в методах, используемых для выявления депрессии, и частичным совпадением симптомов между этими двумя состояниями [19]. Хотя депрессивные расстройства являются распространенным сопутствующим заболеванием при РА, их часто недостаточно диагностируют. Этому есть несколько причин, таких как стигматизация, связанная с психическими заболеваниями, или нехватка времени у врачей для углубленного изучения психологических аспектов [13]. Кроме того, как и при многих других хронических заболеваниях, наличие нарушения сна, усталости, потери аппетита или боли может быть ошибочно отнесено к соматическому состоянию, а не к расстройству настроения. И, наоборот, исследования, в которых использовался только опросник настроения, могут переоценивать депрессию по тем же причинам. Действительно, инструменты для скрининга депрессии, которые проверены и используются в общей популяции, включают пункты о соматических симптомах расстройств настроения (нарушения сна, усталость), которые часто встречаются при РА как последствия этого заболевания. Чтобы правильно определить причинно-следственную связь этих перекрывающихся симптомов, необходимо использовать инструменты, которые разделяют эмоциональный, когнитивный и соматический компоненты, например, такие опросники, как Beck Depression Inventory (BDI) или Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), специально разработанные для выявления депрессии у соматических больных, шкалы которых уделяют меньшее внимание или даже исключают соматические компоненты депрессии. Еще одно предостережение заключается в том, что большинство исследований, которые сообщают о частоте депрессии при РА, основаны исключительно на самостоятельно заполняемых анкетах. Хотя эти инструменты могут быть использованы для оценки тяжести симптомов и в качестве инструментов скрининга для выявления пациентов с риском депрессии, они не предназначены для установления клинического диагноза депрессии, который должен быть установлен с помощью соответствующего клинического интервью, поэтому эти инструменты могут также способствовать переоценке распространенности депрессии [20].

**Влияние депрессии на РА.** Имеются убедительные доказательства того, что депрессия оказывает негативное влияние на течение РА. Уровень депрессии положительно коррелирует с активностью заболевания, депрессия может способствовать усилению болевого синдрома в суставах, снижению эффективности лечения и ухудшению качества жизни, связанного со здоровьем [1, 21]. Депрессия в значительной степени связана с функциональными ограничениями, побочными эффектами лекарств, а также неуверенностью пациентов в отношении прогноза

заболевания и вероятности инвалидизации [16]. Кроме того, депрессия способствует увеличению случаев нетрудоспособности, показателей смертности и расходов на здравоохранение [15, 22]. Эти негативные последствия депрессии можно объяснить несколькими факторами: во-первых, депрессия может ухудшить комплаентность больного, снизить переносимость боли и физическую активность; кроме того, когнитивные нарушения, связанные с депрессией, могут повлиять на снижение качества жизни, о котором сообщают пациенты; и, наконец, в соответствии с воспалительной гипотезой, депрессия может способствовать усилению воспалительного процесса, тем самым повышая степень активности заболевания [19, 21, 23]. Поэтому своевременная диагностика и правильное лечение депрессии заслуживают особого внимания в ревматологической клинике, в соответствии с этим Европейская Антиревматическая Лига (EULAR) предложила проводить скрининг на депрессию у пациентов с хроническими воспалительными ревматическими заболеваниями [24].

Хотя уровень депрессии легко измерить с помощью опросников, ревматологи по-прежнему не занимаются выявлением депрессии у пациентов с РА, которые, таким образом, остаются без лечения [16]. И самое главное, большое количество пациентов рассматривают депрессию и другие психические расстройства как стигму и часто сталкиваются с социальным неприятием [25]. Тем не менее медицинские работники должны быть осведомлены о необходимости раннего выявления депрессии у пациентов с РА, более того, им должна быть оказана психологическая поддержка, с тем чтобы помочь принять болезнь и выработать эффективные стратегии адаптации к ней, тем самым уменьшая негативное влияние заболевания на их психологическое здоровье [16]. Междисциплинарный совместный подход к лечению пациентов с РА с регулярной оценкой факторов, связанных с депрессией, должен быть включен в программу лечения, чтобы смягчить или предотвратить развитие депрессии у этих пациентов [16].

**Роль цитокинов в патогенезе депрессии.** Повышенную частоту депрессии при РА обычно объясняют воздействием симптомов хронического заболевания, включая постоянную боль, усталость и низкий уровень энергии, которые имеют негативные функциональные последствия и могут приводить к инвалидности, а также оказывать негативное влияние на настроение пациентов [13]. В дополнение к этим психологическим причинам недавние исследования обозначили и возможные биологические объяснения, основанные на воспалительной гипотезе [6, 26, 27]. В настоящее время депрессия рассматривается как сложное заболевание, патогенез которого включает множество факторов, связанных с нервной, нейроэндокринной и иммунной системами [14]. В последние годы были подробно описаны взаимодействия между центральной нервной системой (ЦНС) и иммунной системой, и предполагается, что некоторые психические заболевания, включая депрессию, тесно связаны с системным воспалением и цитокинами [26].

Предположение о том, что системное воспаление способствует высокой распространенности депрессии у пациентов с РА, подтверждается следующими фактами. Во-первых, воспалительная теория депрессии подтверждается повышением уровня провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1, IL-17, фактора некроза опухоли (TNF) у пациентов с депрессией [27, 28, 29]. Повышение уровня этих цитокинов может также привести к резистентности при лечении антидепрессантами. Более того, экспериментальные исследования на людях показали развитие депрессии после инфузий воспалительных цитокинов, таких как TNF [30]. Аналогичным образом некоторыми авторами было показано, что возникновение депрессии может приводить к увеличению выработки провоспалительных цитокинов при РА, обнаруживая взаимосвязь между уровнем депрессии и более высокой активностью заболевания. Во-вторых, воспалительные компоненты РА могут играть непосредственную роль в развитии депрессии, вызывая функциональные и структурные изменения мозга, участвующие в патофизиологии депрессии [31]. В-третьих, есть доказательства того, что противовоспалительная терапия имеет клиническую пользу в плане уменьшения депрессивных симптомов.

У больных РА также обнаружено появление провоспалительных цитокинов в высоких концентрациях. Эти периферические цитокины оказывают влияние на функцию мозга двумя путями [13]: 1) нервный путь, где периферические патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) и цитокины активируют первичные афферентные нервы, блуждающий нерв и миндалевидное тело лимбической системы, и 2) гуморальный путь, когда PAMPs по сосудистым сплетениям и желудочковой системе головного мозга достигают и активируют мозговые структуры, способствуя выделению макрофагами провоспалительных цитокинов. Как только провоспалительные цитокины попадают в ЦНС, они оказывают множественное воздействие на ткани головного мозга. Они влияют на серотонин – основной нейромедиатор, участвующий в возникновении депрессии, из-за снижения доступности триптофана в результате усиления регуляции фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO). Кроме того, TNF может также повышать экспрессию серотонина, что еще больше снижает уровень серотонина. Провоспалительные цитокины также воздействуют на другой нейромедиатор – глутамат, поскольку IDO приводит к увеличению кинуренина, который при превращении приводит к увеличению содержания глутамата с нейротоксическими эффектами [32]. Провоспалительные цитокины также влияют на нейрогенез и нейропластичность, снижая экспрессию нейротрофического фактора мозга (BDNF). Важно отметить, что эти изменения в функции и морфологии мозга влияют на связи коры и лимбической системы головного мозга, участвующие в регуляции стресса и эмоций. Наконец, цитокины индуцируют также модификацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (HPA axis) и глюкокортикоидной функции, которые уже

давно ассоциируются с депрессией. Повышение уровня этих цитокинов может привести к резистентности к лечению антидепрессантами [33].

*IL-6 при депрессии.* Было показано, что IL-6 связан со стрессовыми расстройствами, включая депрессию и тревогу. IL-6 является наиболее значительно повышенным цитокином в сыворотке крови пациентов с депрессией, и, таким образом, уровни IL-6 в сыворотке могут служить прогностическим биомаркером для диагностики депрессии [34].

*IL-1 при депрессии.* Среди цитокинов IL-1 считается ключевым медиатором, реагирующим на стрессоры, и он широко экспрессируется в ЦНС, включая гипоталамус, гиппокамп и кору головного мозга. Уровни IL-1 в сыворотке крови и в спинномозговой жидкости повышены у пациентов со значительно более напряженной жизнью и у пациентов, страдающих депрессией [35].

*TNF при депрессии.* Хронические заболевания вызывают высвобождение периферических цитокинов, которые индуцируют нейровоспалительную реакцию в ЦНС, которая связана с развитием депрессии. Уровни TNF могут быть повышены у пациентов, страдающих депрессией, и являются потенциальным биомаркером для диагностики депрессии [36].

**Антицитокиновые препараты для лечения РА.** Терапия РА направлена на уменьшение воспаления, боли и прогрессирования заболевания, а также на улучшение качества жизни пациента и функции суставов [4, 37].

Недавние достижения в понимании роли цитокинов в патологических изменениях РА в сочетании с прогрессом в области биофармацевтики способствовали разработке новых методов лечения [6]. Очень успешным стало лечение биологическими препаратами (моноклональными антителами или производными антител), которые блокируют специфические цитокины [38]. Биологические агенты представляют собой специально разработанные препараты, нацеленные на специфические воспалительные клетки, цитокины и рецепторы, которые опосредуют воспаление при РА и вызывают повреждение тканей. Таким способом они уменьшают симптомы, связанные с РА, и тормозят прогрессирование заболевания [39]. Эти агенты включают антагонист рецептора IL-1 (анакинра), антагонисты TNF (инфликсимаб, этанерцепт, голимумаб, адалимумаб), блокаторы рецепторов IL-6 (тоцилизумаб) и ингибиторы янус-киназы (упадацитиниб, барицитиниб и тофацитиниб) [40].

*Анти-TNF агенты при РА.* Исследования показали, что блокада TNF, по-видимому, является основным фактором в лечении РА и что антагонисты TNF значительно уменьшают симптомы РА у пациентов [41]. *Анти-IL-1 агент при РА.* Блокирование IL-1 рассматривалось в качестве потенциальной стратегии лечения РА. Анакинра, рекомбинантная форма человеческого антагониста IL-1R, по-видимому, ингибирует провоспалительный эффект IL-1 [42]. *Анти-IL-6 агент при РА.* Моноклональное антитело, Тоцилизумаб (TCZ), связывается с IL-6 и впоследствии

блокирует связывание с рецепторным комплексом IL-6, предупреждая трансмембранную передачу [43].

### **Антицитокиновые препараты для лечения депрессии**

Несмотря на значительные достижения в психофармакологии, лечение депрессии по-прежнему остается серьезной проблемой. Фармакологические и немедикаментозные методы лечения могут облегчить симптомы у некоторых пациентов, однако примерно у двух третей пациентов наблюдаются хроническое течение и рецидивы, кроме того, у трети пациентов будет наблюдаться резистентность к лечению [44]. Однако данные продемонстрировали участие медиаторов воспаления, таких как цитокины, в патофизиологии депрессии у значительной части пациентов [45]. Эпидемиологические данные также показали, что депрессия обычно сопутствует общим заболеваниям, связанным с хроническим воспалением (например, сердечно-сосудистым заболеваниям, сахарному диабету 2-го типа), а также аутоиммунным заболеваниям, например РА, псориазу, воспалительным заболеваниям кишечника [46]. Некоторые исследования подтверждают участие цитокинов в клиническом проявлении депрессии, а также в реакции больных на лечение [47]. Периферические уровни интерлейкина IL-4, IL-6 и IL-10 снижались после лечения антидепрессантами; уровень IL-1 был значительно снижен после лечения селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (SSRIs); уровни IL-2, TNF и С-реактивного белка (CRP) существенно не изменились после лечения антидепрессантами [48]. В другом исследовании у пациентов с депрессией уровни IL-6 и IL-8 были повышены в спинномозговой жидкости [49].

Учитывая убедительные доказательства связи цитокинов с патофизиологией депрессии, некоторые исследователи выдвинули гипотезу, что лекарства, которые блокируют или уменьшают выработку провоспалительных цитокинов, могут оказывать терапевтический эффект при депрессии. Одной из возможных стратегий является блокирование действия провоспалительных цитокинов с использованием моноклональных антител – группы препаратов, используемых в настоящее время для лечения аутоиммунных заболеваний [46]. Возможность антидепрессивного действия антицитокиновых моноклональных антител была изучена в исследованиях, результаты которых показали, что блокирование провоспалительных цитокинов может играть значительную роль в лечении депрессивных симптомов у пациентов с воспалительными состояниями, хотя доказательства эффективности антидепрессантов были получены в основном в исследованиях, в которых терапия анти-TNF или анти-IL-6 использовалась в основном для лечения аутоиммунных заболеваний, а снижение тяжести депрессивных симптомов оценивалось как вторичный результат [50]. Таким образом, лечение биологическими препаратами (ингибиторами TNF и IL-6) не только улучшает качество жизни и

функциональные исходы у пациентов с РА, но и позитивно влияет на депрессивные симптомы [14].

### Список литературы

1. Uguz F., Kucuk A., Aydogan S., Arslan S., Kurt H.G., Toker A., Sahin M. Is major depression associated with serum levels of tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis? *J. Psychosom Res.* 2015. V. 79 (6). P. 530-532. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2015.09.011.
2. Kondo N., Kuroda T., Kobayashi D. Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. P. 10922. DOI: 10.3390/ijms222010922.
3. Somaiya M., Atif Z., Shagufta M., Qayyum K.A., Swaleha Z. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta.* 2016. V. 455. P. 161-171. DOI: 10.1016/j.cca.2016.02.010.
4. Josef S. Smolen, Daniel Aletaha, Iain B. McInnes. Rheumatoid arthritis. *The Lancet.* 2016. V. 388 (10055). P. 1984. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
5. Elemam N.M., Maghazachi A.A., Hannawi S. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: mutual outburst cytokines and remedies, *Curr Med Res Opin.* 2021. V. 37 (6). P. 929-938. DOI: 10.1080/03007995.2021.1906637.
6. Zhang C. Flare-up of cytokines in rheumatoid arthritis and their role in triggering depression: Shared common function and their possible applications in treatment. *Biomed Rep.* 2021. V. 14. P. 16. DOI: 10.3892/br.2020.1392.
7. McInnes I.B., Buckley C.D., Isaacs J.D. Cytokines in rheumatoid arthritis — shaping the immunological landscape, *Nature Reviews Rheumatology.* 2016. V. 12 (1). P. 63-68. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.171.
8. Verhoef L.M., van den Bemt B.J., van der Maas A., Vriezekolk J.E., Hulscher M.E., van den Hoogen F.H., Jacobs W.C., van Herwaarden N., den Broeder A.A. Down-titration and discontinuation strategies of tumour necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev* 5. 2019. V. 5 (5). P. CD010455. DOI: 10.1002/14651858.CD010455.pub3.
9. Clavel C., Nogueira L., Laurent L., Iobagiu C., Vincent C., Sebbag M., Serre G. Induction of macrophage secretion of tumor necrosis factor through Fc receptor IIa engagement by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins complexed with fibrinogen. *Arthritis Rheum.* 2018. V. 58. P. 678–688.
10. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Диатроптова М.А., Насонов Е.Л. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. 2010. № 2. С. 71-82.



11. Matcham F., Rayner L., Steer S., Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013. V. 52. P. 2136-2148.
12. Masood A., Salim B., Nasim A., Khalid Z., Afzal A. Are we missing the diagnosis of depression in patients with rheumatoid arthritis at a tertiary care facility? *Pak J. Med. Sci.* 2017. V 33 (2). P. 300–305. DOI: 10.12669/pjms.332.11856.
13. Fakra E., Marotte H. Rheumatoid arthritis and depression. *Joint Bone Spine*. 2021. V. 88 (5). P. 105200. DOI: 10.1016/j.jbspin.2021.105200.
14. Kwiatkowska B., Kłak A., Maślińska M., Mańczak M., Raciborski F. Factors of depression among patients with rheumatoid arthritis, *Reumatologia*. 2018. V. 56. N 4. P. 219-227. DOI: 10.5114/reum.2018.77973.
15. Marrie R.A., Hitchon C.A., Walld R., Patten S.B., Bolton J.M., Sareen J., Walker J.R., Singer A., Lix L.M., El-Gabalawy R., Katz A., Fisk J.D., Bernstein C.N. Increased burden of psychiatric disorders in rheumatoid arthritis, *Arthritis Care & Research*. 2018. V. 70. N 7. P. 970-978.
16. Albeltagy E.S., Abd Elaziz S.Y., Abozaid S.Y., El Zomor H.M., Abd Elhamed S.S. Interleukin 6, interleukin 17, disease-related and contextual factor association with depression, and its severity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2021. V. 40 (3). P. 895-904. DOI: 10.1007/s10067-020-05326-7.
17. Калягин А.Н. Оценка качества жизни у больных ревматоидным артритом // Исследование качества жизни в медицине: материалы конференции. 2002. С. 156-159.
18. Jacob L., Rockel T., Kostev K. Depression Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis in the United Kingdom. *Rheumatol Ther*. 2017. V. 4 (1). P. 195-200. DOI: 10.1007/s40744-017-0058-2.
19. Sambamoorthi U., Shah D., Zhao X. Healthcare burden of depression in adults with arthritis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017. V. 17 (1). P. 53-65. DOI: 10.1080/14737167.2017.1281744.
20. Levis B., Yan X.W., He C., Sun Y., Benedetti A., Thombs B.D. Comparison of depression prevalence estimates in meta-analyses based on screening tools and rating scales versus diagnostic interviews: a meta-research review. *BMC Med*. 2019. V. 17. P. 1-10.
21. Rathbun A.M., Reed G.W., Harrold L.R. The temporal relationship between depression and rheumatoid arthritis disease activity, treatment persistence and response: a systematic review. *Rheumatology*. 2013. V. 52. Is. 10. P. 1785-1794. DOI: 10.1093/rheumatology/kes356.
22. Li Y.-C., Chou Y.-C., Chen H.-C., Lu C.-C., Chang D.-M. Interleukin-6 and interleukin-17 are related to depression in patients with rheumatoid arthritis. *Int. J. Rheum Dis*. 2019. P. 1-6. DOI: 10.1111/1756-185X.13529.
23. Boer A.C., Huizinga T.W.J., van der Helm-van Mil A.H.M. Depression and anxiety associate with less remission after 1 year in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018. V. 78. Is. 1. P. e2-e2. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212867.

24. Baillet A., Gossec L., Carmona L., de Wit M., van Eijk-Hustings Y., Bertheussen H., Alison K., Toft M., Kouloumas M., Ferreira R.J.O., Oliver S., Rubbert-Roth A., van Assen S., Dixon W.G., Finckh A., Zink A., Kremer J., Kvien T.K, Nurmohamed M., van der Heijde D., Dougados M. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016. V. 75 (6). P. 965-973.
25. Gabra R.H., Ebrahim O.S., Osman D.M.M., Al-Attar G.S.T. Knowledge, attitude and health-seeking behavior among family caregivers of mentally ill patients at Assiut University Hospitals: a cross-sectional study. *Middle East Curr Psychiatry*. 2020. V. 27. P. 10. DOI: 10.1186/s43045-020-0015-6.
26. Jeon S.W., Yong-Ku K. The role of neuroinflammation and neurovascular dysfunction in major depressive disorder. *Journal of Inflammation Research*. 2018. V. 11. P. 179-192.
27. Nerurkar L., Siebert S., McInnes I.B., Cavanagh J. Rheumatoid arthritis and depression: an inflammatory perspective. *The Lancet Psychiatry*. 2019. V. 6. Is. 2. P. 164-173. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30255-4.
28. Westhovens R., Van der Elst K., Matthys A., Tran M., Gilloteau I. Sleep problems in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*. 2014. V. 41. P. 31-40.
29. Beurel E., Lowell J.A. Th17 cells in depression. *Brain Behav Immun*. 2018. V. 69. P. 28-33.
30. Margaretten M., Julian L., Katz P., Yelin E. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. *Int. J. Clin Rheumatol*. 2011. V. 6 (6). P. 617-623. DOI: 10.2217/IJR.11.6.
31. Young J.J., Bruno D., Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *J. Affect Disord*. 2014. V. 169. P. 15-20.
32. Belleau E.L., Treadway M.T., Pizzagalli D.A. The impact of stress and major depressive disorder on hippocampal and medial prefrontal cortex morphology. *Biol Psychiatry*. 2019. V. 85. P. 443-453.
33. Haroon E., Daguanno A.W., Woolwine B.J., Goldsmith D.R., Baer W.M., Wommack E.C., Felger J.C., Miller A.H. Antidepressant treatment resistance is associated with increased inflammatory markers in patients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinol*. 2018. V. 95. P. 43-49.
34. Hodes G.E., Ménard C., Russo S.J. Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment. *Neurobiol Stress*. 2016. V. 4. P. 15-22.
35. Koo J.W., Duman R.S. Evidence for IL-1 receptor blockade as a therapeutic strategy for the treatment of depression. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009. V. 10. P. 664-671.
36. Abbott R., Whear R., Nikolaou V., Bethel A., Coon J.T., Ken S., Dickens C. Tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy in chronic physical illness: A systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety. *J. Psychosom Res*. 2015. V. 79. P. 175-184.
37. Alam J., Jantan I., Bukhari S.N.A. Rheumatoid arthritis: recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother*. 2017. V. 92. P. 615-633.

38. Figueiredo-Braga M., Cornaby C., Cortez A., Bernardes M., Terroso G., Figueiredo M., Mesquita C.D.S., Costa L., Poole B.D. Influence of Biological Therapeutics, Cytokines, and Disease Activity on Depression in Rheumatoid Arthritis, *Hindawi Journal of Immunology Research*. 2018. Article ID 5954897. P. 9. DOI: 10.1155/2018/5954897.
39. Curtis J.R., Singh J.A. Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. *Clin Ther*. 2011. V. 33 (6). P. 679-707.
40. Lee E.B., Fleischmann R., Hall S., Wilkinson B., Bradley J.D., Gruben D., Koncz T., Krishnaswami S., Wallenstein G.V., Zang C., Zwillich S.H., van Vollenhoven R.F. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med*. 2014. V. 370 (25). P. 2377-2386.
41. Ma X., Xu S. TNF inhibitor therapy for rheumatoid arthritis. *Biomed Rep* 1: 177-184, 2013.
42. Ramírez J., Cañete J.D. Anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis: A safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 2018. V. 17. P. 727-732.
43. Araki M., Matsuoka T., Miyamoto K., Kusunoki S., Okamoto T., Murata M., Miyake S., Aranami T., Yamamura T. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: A pilot study. *Neurology*. 2014. V. 82. P. 1302-1306.
44. Tadić A., Wachtlin D., Berger M., Braus D.F, van Calker D., Dahmen N., Dreimüller N., Engel A., Gorbulev S., Helmreich I., Kaiser A.-K., Kronfeld K., Schlicht K.F., Tüscher O., Wagner S., Hiemke C., Liebet K. Eur Neuropsychopharmacol. Randomized controlled study of early medication change for non-improvers to antidepressant therapy in major depression. The EMC trial. 2016. V. 26 (4). P. 705-716. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.02.003.
45. Pan Z., Rosenblat J.D., Swardfager W., McIntyre R.S. *Curr Pharm Des*. Role of Proinflammatory Cytokines in Dopaminergic System Disturbances, Implications for Anhedonic Features of MDD. 2017. V. 23 (14). P. 2065-2072. DOI: 10.2174/1381612823666170111144340.
46. Shariq A.S., Brietzke E., Rosenblat J.D., Barendra V., Pan Z., McIntyre R.S. Targeting cytokines in reduction of depressive symptoms: A comprehensive review. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2018. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.01.003.
47. Wohleb E.S., Franklin T., Iwata M., Duman R.S. *Nat Rev Neurosci*. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. 2016. V. 17 (8). P. 497-511. DOI: 10.1038/nrn.2016.69.31.
48. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Audette J., Baron R., Gourlay G.K., Haanpää M.L., Kent J.L., Krane E.J., LeBel A.A., Levy R.M., Mackey S.C., Mayer J., Miaskowski C., Raja S.N., Rice A.S.C., Schmader K.E., Stacey B., Stanos S., Treede R.-D., Turk D.C., Walco G.A., Wells C.D. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010. V. 85. P. 3-14. DOI: 10.4065/mcp.2009.0649.

49. Wang A.K., Miller B.J. Meta-analysis of Cerebrospinal Fluid Cytokine and Tryptophan Catabolite Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression. *Schizophr Bull.* 2017. DOI: 10.1093/schbul/sbx035.
50. Bekhbat M., Chu K., Le N.-A., Woolwine B.J., Haroon E., Miller A.H., Felger J.C. Glucose and lipid-related biomarkers and the antidepressant response to infliximab in patients with treatment-resistant depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2018. V. 98. P 222-229.