

УДК: 616.89-008.454
DOI: 10.37489/2949-1924-0043
EDN: HMBQMRОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
LITERATURE REVIEW

Лабораторные маркеры депрессии: обзор литературы

Овчинников С. О. , Касаткин Д. С. ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Поиск лабораторных маркеров депрессии в настоящее время является потенциальным ключом к пониманию механизмов развития заболевания, персонализированному подбору антидепрессантной терапии и, что наиболее важно, определению чётких, специфических, объективных диагностических критериев. Потребность в установлении биомаркеров депрессивного расстройства открывает широкое поле для исследований многих регуляторных систем организма. Выявленные на данный момент лабораторные маркеры участвуют в нейротрофических, нейроэндокринных, нейромедиаторных, метаболических и воспалительных процессах. В обзоре рассмотрены особенности использования различных биомаркеров для изучения депрессии с целью представления самых перспективных из них.

Ключевые слова: депрессивное расстройство; депрессия; лабораторные маркеры; биомаркеры

Для цитирования: Овчинников С. О., Касаткин Д. С. Лабораторные маркеры депрессии: обзор литературы. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2024;2(1):61–66. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0043>. EDN: HMBQMR.

Поступила: 01.03.2024. **В доработанном виде:** 15.03.2024. **Принята к печати:** 20.03.2024. **Опубликована:** 30.03.2024.

Laboratory markers of depression: literature review

Semyon O. Ovchinnikov , Dmitry S. Kasatkin 

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Аннотация

The search for laboratory markers of depression is currently a potential key to understanding the mechanisms of disease development, selecting personalized antidepressant therapy, and defining clear, specific, and objective diagnostic criteria. Identifying biomarkers of depressive disorder offers a broad field for researching many regulatory systems of the body. The laboratory markers identified so far are involved in neurotrophic, neuroendocrine, neurotransmitter, metabolic, and inflammatory processes. This review discusses the use of various biomarkers for studying depression, focusing on the most promising ones.

Keywords: depressive disorder; depression; laboratory markers; biomarkers

For citation: Ovchinnikov SO, Kasatkin DS. Laboratory markers of depression: literature review. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2024;2(1):61–66. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0043>. EDN: HMBQMR.

Received: 01.03.2024. **Revision received:** 15.03.2024. **Accepted:** 20.03.2024. **Published:** 30.03.2024.

Несмотря на имеющийся в настоящее время существенный прогресс в понимании многих заболеваний, патогенез состояний, связанных с нарушениями эмоционального состояния, по-прежнему, остаётся недостаточно изученным. Неполнота сведений о течении заболеваний, в том числе о наличии лабораторных отклонений, приводит к сложностям в формулировании диагностических критериев и объективизации наличия собственно заболевания. Выявление клинических, инструментальных и параклинических маркеров, которые позволяют

стратифицировать пациентов в отдельные когорты, вероятно, приведёт к более персонализированному подходу к выбору терапии, раннему выявлению неэффективности и субоптимального ответа на лечение, а также улучшить качество оказываемой помощи. Предполагается, что биологические маркеры являются приоритетными кандидатами для типизации психических расстройств [1].

Депрессивное расстройство — заболевание, связанное с патологически сниженным настроением, эмоциями печали, не исчезающее в отсутствии

внешних причин этих эмоций, к тому же не соразмерных их причине. Классические тяжёлые состояния депрессии часто не имеют внешней провоцирующей причины. Постановка диагноза большого депрессивного расстройства требует чёткого наличия эпизодов изменённого настроения, характеризующихся грустью или раздражительностью, сопровождающихся по крайней мере некоторыми психофизиологическими изменениями, такими как: нарушения сна, аппетита или сексуального влечения, наличия запоров, потерей способности испытывать удовольствие от работы или общения с людьми, плач. Также пациенты часто испытывают суицидальные мысли, страдают от замедления речи и действий. Эти изменения должны длиться не менее 2 недель и значительно влиять на работу и взаимоотношения с людьми [2].

Распространённость только рекуррентного депрессивного расстройства, согласно данным Минздрава РФ, среди мужчин составляет около 6%, среди женщин — до 15%, данное заболевание часто рецидивирует (у 85% пациентов отмечаются повторные эпизоды) и имеет склонность к затяжному течению, утяжелению течения и исходов соматических и психических коморбидных расстройств. В настоящее время депрессия занимает второе место в мире среди всех медицинских причин инвалидности и смертности, а среди лиц возраста до 45 лет она уже давно лидирует по данному показателю [3].

Многочисленные проблемы, связанные с ущербом, в том числе и экономическим, наносимым этим заболеванием, определяют высокий интерес специалистов к совершенствованию уже существующих и разработке принципиально новых в данной области методов диагностики депрессивного расстройства. Стоит отметить, что оценка данного заболевания и постановка соответствующего диагноза осуществляется врачом-психиатром на основании жалоб и анамнеза пациента. Широкое применение в клинической практике обрели разнообразные тест-методики необходимые для облегчения и оптимизации врачебного процесса. Наиболее важным аспектом, представляющим интерес на данный момент, является отсутствие каких-либо утверждённых методов лабораторной и инструментальной диагностики депрессивного расстройства, нашедших бы своё место в клинике, что в свою очередь открывает огромное поле для исследований.

В ряде исследований было показано, что депрессивное расстройство проявляется в нарушении баланса посредников многих физико-биологических систем, например, желудочно-кишечных факторов [4], гормонов [5–8], цитокинов [9], антиоксидантов, разнообразных нейротрофических факторов

структур головного мозга [10, 11]. Было установлено несколько научных объяснений происхождения депрессии, обоснованных патологией приведённых выше биомаркеров. Но на данный момент невозможно точно установить причинность развития депрессивного расстройства вследствие той или иной аномалии, так как необходимо отличить их изменение от вторичного эффекта.

Биомаркеры могут играть важную роль в диагностике пациентов с депрессивным расстройством и определять прогноз того, как пациенты будут реагировать на индивидуализированную антидепрессантную терапию, обеспечивая тем самым большую объективность в принятии терапевтических решений. Поэтому существует потребность в определении механизмов молекулярного патогенеза и идентификации биомаркеров.

Многочисленные исследования в поисках генетических механизмов развития депрессии позволили учёным определить, что уровень микро-РНК-132 (miR-132), относящейся к нейротрофическим факторам, в сыворотке крови пациентов оказался наиболее повышенным по сравнению со здоровыми [11]. Уровень miR-132 в сыворотке крови у пациентов с депрессивным расстройством повышен по сравнению с контролем, а также положительно коррелирует с баллом шкалы депрессии. Кроме того, повышенная экспрессия miR-132 в периферической крови связана с дисфункцией зрительной памяти у пациентов с депрессией [13]. Что не менее важно, в животной модели хронической стресс-индуцированной депрессии miR-132 избыточна в гиппокампе [14]. Исходя из вышеперечисленного, можно предположить, что определение сывороточного уровня miR-132 может быть использована как потенциальный диагностический маркер. Дополнительно следует отметить, что уровни активности многих miR таких, как miR-146a/b-5p, miR-24-3p и miR-425-3p имеют чёткую связь с положительным ответом на терапию антидепрессантами на животных моделях [15].

В другом исследовании была использована липополисахарид-стимулированная экспрессия генов с использованием микрочипов для установления других генетических маркеров депрессивного расстройства. В результате был идентифицирован набор определённых генов (CAPRIN1, CLEC4A, KRT23, MLC1, PLSCR1, PROK2, ZBTB16), которые оказались наиболее экспрессированными у пациентов с депрессией, в отличие от здоровых. Важно, что данные гены не имеют никакой связи с синтезом моноаминов, например, с серотином и дофамином, традиционно рассматриваемыми в качестве важных медиаторов в реализации депрессии, но зато относятся к иммунной системе, а именно, её влиянию на пролиферацию и дифференциацию



клеток. Так, низкий уровень CLEC4A в префронтальной коре обнаруживается у пациентов с биполярным расстройством личности, а также шизофренией. Ген PROK2 относят к так называемым «часовым генам», потому что он кодирует рецептор, участвующий в регуляции циркадных ритмов. Соответственно, мутация PROK2 вызывает нарушение сна и бодрствования, что в свою очередь может способствовать возникновению аффективных расстройств [16].

Следующей потенциальной группой биомаркеров для диагностики депрессии являются продукты синтеза генов KCNE1, PDIA4, STAU1, TMED4, MGST1, RCN1 и SHC1, связанных со стрессом эндоплазматического ретикулума (*англ.* endoplasmic reticulum stress; ERS) [17]. Представленные выше гены необходимы для нормального функционирования органеллы, так KCNE1 отвечает за формирование K⁺-каналов и формирование мембранного потенциала, KCNE1 модулирует нейрофизиологические механизмы восстановления после стресса — оказывает терапевтический эффект при депрессии. В исследовании [17] уровень активности данного биомаркера значимо коррелировал с количеством CD4⁺ Т-клеток памяти и макрофагов фенотипа M0. Также имеется связь между генетическими факторами и активацией иммунной системы, которая зачастую приводит к оксидативному стрессу, митохондриальной дисфункции, нейродегенерации, апоптозу нервных клеток [18].

Одним из наиболее полноценно изученных белковых биомаркеров является нейротрофический фактор головного мозга (*англ.* Brain-Derived Neurotrophic Factor; BDNF). BDNF — это димерный белок, обнаруживаемый по всему мозгу, особенно большие его количества наблюдаются в гиппокампе и коре головного мозга. BDNF играет важную роль в выживании и росте нейронов, служит модулятором нейромедиаторов и участвует в пластичности нейронов, необходимой для обучения и запоминания информации. У пациентов с депрессивным расстройством при посмертном исследовании определяется снижение гиппокампальной и кортикальной фракций данного белка [19]. Уровень данного биомаркера значимо повышается на фоне терапии антидепрессантами [20]. Хотя роль BDNF в патофизиологии депрессии ещё до конца не ясна, использование его в качестве биомаркера депрессии и показателя эффективности терапии очень перспективно.

Тщательное изучение нервной ткани головного мозга позволило учёным установить ряд белков, наиболее отражающих течение депрессивного расстройства. В спинномозговой жидкости пациентов с депрессией и, в том числе, другими психиатрическими заболеваниями было обнаружено снижение

количества белка VGF. VGF необходим для адаптации к стрессовым состояниям, а также участвует в механизмах пластичности нейронов [21]. Помимо этого, у данного белка была открыта антидепрессивная активность [22].

Транстиретин (TTR) — основной переносчик тироксина. Связь между гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системой и развитием депрессивного расстройства до сих пор остаётся довольно дискуссионной темой, поскольку супрессия тиреотропного гормона в ответ на тиреолиберин наблюдается приблизительно у 25–30% пациентов, а повышенный уровень анти-тиреоидных антител коррелирует с психологическим благополучием [23]. И всё же концентрация ликворного TTR у пациентов с депрессией снижена [24].

Цитоскелет нервных клеток состоит из специфических нейрофиламентов, отличающихся друг от друга молекулярной массой. Нейрофиламенты уже успели зарекомендовать себя как хороший биомаркер неврологических заболеваний. При различных патологиях метаболизма внутри нейрона, они имеют свойство накапливаться в клетке — тем самым приводя к нарушению синаптического транспорта. У людей с депрессивным расстройством было отмечено повышение концентрации цепей нейрофиламентов средней (NFM) и высокой молекулярной (NFH) массы [25]. Несмотря на то, что данное исследование несёт в себе научный интерес с точки зрения определения механизмов развития болезни, но, в целом, на данный момент данные показатели являются малоспецифичными для депрессии.

Причиной развития депрессивного расстройства может являться иммунологическое воспаление. Об этом свидетельствует повышение концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и ликворе пациентов [9]. Особо пристальное внимание уделяется интерлейкинам 6 и 8. Интерлейкин 6 (IL-6) продуцируется астроцитами и глиальными клетками, возможно, что он участвует в процессах нейрогенеза в центральной нервной системе [26]. У какой-то части наблюдаемых пациентов IL-6 не изменялся и не коррелировал со шкалой MADRS, а у пожилой группы вообще был снижен — это даёт повод задуматься о зависимости данных показателей от возраста. Интерпретация значений интерлейкинов даёт широкий простор для размышлений о механизмах развития депрессии и потенциально может быть полезна в диагностике.

Гипокретин/Орексин и меланин-концентрирующий гормон (*англ.* melanin-concentrating hormone; MCH) — нейропептиды регулирующие циркадные ритмы, поведение и социализацию человека. Исследователи полагают, что MCH оказывает про-депрессантное действие, а гипокретин, наоборот,

имеет антидепрессантную активность [27]. Данное предположение пока не нашло достаточной аргументационной базы, но диагностическая ценность исследования в будущем может иметь ключевую ценность в решении вопросов адаптации к стрессовым факторам. Другие нейропептиды такие, как субстанция P (SP) и субстанция Y (NPY), также обеспечивают стресс-адаптацию. Повышение концентрации SP и NPY зачастую регистрируют во время проведения АД-терапии [28], а снижение — при резистентных к лечению хронических депрессиях [29]. Стоит отметить, что проведение исследований субстанций, тем более для использования в качестве биомаркера, требует более точных и чувствительных методов определения их концентрации. Подавление секреции кортизола надпочечниками с помощью дексаметазона (англ. dexamethasone suppression test; DST) — одна из первых описанных попыток выявления биомаркеров депрессивного

расстройства. Тест хорошо выявляет предрасположенность к суицидальному поведению, к которому склонны пациенты с депрессивным расстройством в затяжной форме [30]. Современные исследования направлены на определение нарушений гипоталамо-гипофизарно-адреналовой регуляции у пациентов [31].

Биомаркеры, помимо целей диагностики и объективизации наличия психического состояния, представляют собой потенциальный объект исследования как вероятный предиктор ответа на различные терапевтические вмешательства. Полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что маркеры, отражающие активность воспалительных, нейротрансмиссерных, нейротрофических, нейроэндокринных и метаболических систем, могут прогнозировать состояние психического и физического здоровья у лиц, находящихся в состоянии депрессии [32].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Овчинников С. О. — сбор и обработка материала; Касаткин Д. С. — концепция, редактирование текста.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Овчинников Семен Олегович — студент лечебного факультета, специальность «медицинская биохимия» ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: Semik312@inbox.ru

 <https://orcid.org/0009-0009-8059-9511>

Касаткин Дмитрий Сергеевич — д. м. н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dskasatkin@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>

РИНЦ SPIN-код: 4637–5411

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Ovchinnikov SO — collection and processing of material; Kasatkin DS — concept, text editing.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Semyon O. Ovchinnikov — student of the Faculty of Medicine, specialty "medical biochemistry", Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; anesthesiologist-resuscitator of the Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: Semik312@inbox.ru

 <https://orcid.org/0009-0009-8059-9511>

Dmitry S. Kasatkin — MD, PhD, Professor, Chair of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: dskasatkin@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-4769-4113>

RSCI SPIN-code: 4637–5411

Список литературы / References

- Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry*. 2012 Dec;17(12):1174-9. doi: 10.1038/mp.2012.105.
- Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *NEngl J Med*. 2008 Jan 3;358(1):55-68. doi: 10.1056/NEJMra073096.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2163-96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2. Erratum in: *Lancet*. 2013 Feb 23;381(9867):628.
- Lehto SM, Huotari A, Niskanen L, Tolmunen T, Koivumaa-Honkanen H, Honkalampi K, Ruotsalainen H, Herzig KH, Viinamäki H, Hintikka J. Serum adiponectin and resistin levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2010 Mar;121(3):209-15. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01463.x.
- Tichomirowa MA, Keck ME, Schneider HJ, Paez-Pereda M, Renner U, Holsboer F, Stalla GK. Endocrine disturbances in depression. *J Endocrinol Invest*. 2005 Jan;28(1):89-99. doi: 10.1007/BF03345535.
- Lehto SM, Huotari A, Niskanen L, Tolmunen T, Koivumaa-Honkanen H, Honkalampi K, Ruotsalainen H, Herzig KH, Viinamäki H, Hintikka J. Serum adiponectin and resistin levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2010 Mar;121(3):209-15. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01463.x.
- Małujło-Balcerska E, Pietras T. Adipocytokines levels as potential biomarkers for discriminating patients with a diagnosis of depressive disorder from healthy controls. *J Psychiatr Res*. 2024 Mar;171:163-170. doi: 10.1016/j.jpsychires.2024.01.026.
- Kirkegaard C, Faber J. The role of thyroid hormones in depression. *Eur J Endocrinol*. 1998 Jan;138(1):1-9. doi: 10.1530/eje.0.1380001.
- Simon NM, McNamara K, Chow CW, Maser RS, Papakostas GI, Pollack MH, Nierenberg AA, Fava M, Wong KK. A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008 Mar;18(3):230-3. doi: 10.1016/j.euroneuro.2007.06.004.
- Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*. 2008 Sep 15;64(6):527-32. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.05.005.
- Fontanari AM, Andreazza T, Costa ÂB, et al. Serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor in patients with gender identity disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2013 Oct;47(10):1546-1548. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.04.012.
- Li YJ, Xu M, Gao ZH, Wang YQ, Yue Z, Zhang YX, Li XX, Zhang C, Xie SY, Wang PY. Alterations of serum levels of BDNF-related miRNAs in patients with depression. *PLoS One*. 2013 May 21;8(5):e63648. doi: 10.1371/journal.pone.0063648.
- Liu Y, Yang X, Zhao L, Zhang J, Li T, Ma X. Increased miR-132 level is associated with visual memory dysfunction in patients with depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 Nov 9;12:2905-2911. doi: 10.2147/NDT.S116287.
- Su M, Hong J, Zhao Y, Liu S, Xue X. MeCP2 controls hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression via homeostatic interactions with microRNA-132 in rats with depression. *Mol Med Rep*. 2015 Oct;12(4):5399-406. doi: 10.3892/mmr.2015.4104.
- Lopez JP, Fiori LM, Cruceanu C, Lin R, Labonte B, Cates HM, Heller EA, Vialou V, Ku SM, Gerald C, Han MH, Foster J, Frey BN, Soares CN, Müller DJ, Farzan F, Leri F, MacQueen GM, Feilottter H, Tyryshkin K, Evans KR, Giacobbe P, Blier P, Lam RW, Milev R, Parikh SV, Rotzinger S, Strother SC, Lewis CM, Aitchison KJ, Wittenberg GM, Mechawar N, Nestler EJ, Uher R, Kennedy SH, Turecki G. MicroRNAs 146a/b-5 and 425-3p and 24-3p are markers of antidepressant response and regulate MAPK/Wnt-system genes. *Nat Commun*. 2017 May 22;8:15497. doi: 10.1038/ncomms15497.
- Spijker S, Van Zanten JS, De Jong S, Penninx BW, van Dyck R, Zitman FG, Smit JH, Ylstra B, Smit AB, Hoogendijk WJ. Stimulated gene expression profiles as a blood marker of major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2010 Jul 15;68(2):179-86. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.03.017.
- Huang S, Li Y, Shen J, Liang W, Li C. Identification of a diagnostic model and molecular subtypes of major depressive disorder based on endoplasmic reticulum stress-related genes. *Front Psychiatry*. 2023 Aug 15;14:1168516. doi: 10.3389/fpsy.2023.1168516.
- Woo HI, Lim SW, Myung W, Kim DK, Lee SY. Differentially expressed genes related to major depressive disorder and antidepressant response: genome-wide gene expression analysis. *Exp Mol Med*. 2018 Aug 3;50(8):1-11. doi: 10.1038/s12276-018-0123-0.
- Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*. 2008 Sep 15;64(6):527-32. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.05.005.
- Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2006 Jun 15;59(12):1116-27. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.02.013.
- Thakker-Varia S, Alder J. Neuropeptides in depression: role of VGF. *Behav Brain Res*. 2009 Feb 11;197(2):262-78. doi: 10.1016/j.bbr.2008.10.006.

22. Thakker-Varia S, Krol JJ, Nettleton J, Bilimoria PM, Bangasser DA, Shors TJ, Black IB, Alder J. The neuropeptide VGF produces antidepressant-like behavioral effects and enhances proliferation in the hippocampus. *J Neurosci*. 2007 Nov 7;27(45):12156-67. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1898-07.2007.
23. Hage MP, Azar ST. The Link between Thyroid Function and Depression. *J Thyroid Res*. 2012;2012:590648. doi: 10.1155/2012/590648.
24. Sullivan GM, Mann JJ, Oquendo MA, Lo ES, Cooper TB, Gorman JM. Low cerebrospinal fluid transthyretin levels in depression: correlations with suicidal ideation and low serotonin function. *Biol Psychiatry*. 2006 Sep 1;60(5):500-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.11.022.
25. Martins-de-Souza D, Guest PC, Vanattou-Saifouline N, Rahmoune H, Bahn S. Phosphoproteomic differences in major depressive disorder postmortem brains indicate effects on synaptic function. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012 Dec;262(8):657-66. doi: 10.1007/s00406-012-0301-3.
26. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1254-66. doi: 10.7150/ijbs.4679.
27. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008 Oct 16;455(7215):894-902. doi: 10.1038/nature07455.
28. Deuschle M, Sander P, Herpfer I, Fiebich BL, Heuser I, Lieb K. Substance P in serum and cerebrospinal fluid of depressed patients: no effect of antidepressant treatment. *Psychiatry Res*. 2005 Jul 15;136(1):1-6. doi: 10.1016/j.psychres.2004.12.007.
29. Carpenter LL, Bayat L, Moreno F, Kling MA, Price LH, Tyrka AR, Kinkead B, Owens MJ, Nemeroff CB. Decreased cerebrospinal fluid concentrations of substance P in treatment-resistant depression and lack of alteration after acute adjunct vagus nerve stimulation therapy. *Psychiatry Res*. 2008 Jan 15;157(1-3):123-9. doi: 10.1016/j.psychres.2007.04.016.
30. Alacreu-Crespo A, Olié E, Guillaume S, Girod C, Cazals A, Chaudieu I, Courtet P. Dexamethasone Suppression Test May Predict More Severe/Violent Suicidal Behavior. *Front Psychiatry*. 2020 Mar 4;11:97. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00097.
31. Fountoulakis KN, Gonda X, Rihmer Z, Fokas C, Iacovides A. Revisiting the Dexamethasone Suppression Test in unipolar major depression: an exploratory study. *Ann Gen Psychiatry*. 2008 Nov 13;7:22. doi: 10.1186/1744-859X-7-22.
32. Jani BD, McLean G, Nicholl BI, Barry SJ, Sattar N, Mair FS, Cavanagh J. Risk assessment and predicting outcomes in patients with depressive symptoms: a review of potential role of peripheral blood based biomarkers. *Front Hum Neurosci*. 2015 Feb 2;9:18. doi: 10.3389/fnhum.2015.00018.