

Рекуррентная депрессия и когнитивные функции: анализ взаимосвязи

Т.С. Сюняков¹, Д.Ю. Вельтищев²

¹ ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», ООО «Pfizer», Москва, Россия

² Московский НИИ психиатрии – филиал ФБГУ «ФМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

При рекуррентной депрессии наряду с другой симптоматикой облигатными являются когнитивные нарушения. Их значимость в клинической картине болезни повышается на более поздних стадиях ее прогрессирования. В данном обзоре представлен обобщенный анализ исследований последних лет о взаимоотношениях когнитивных дисфункций и рекуррентной депрессии. Базисными механизмами когнитивных расстройств при этой патологии являются нарушения функционирования определенных отделов и систем головного мозга вследствие сложного взаимодействия генетических, средовых факторов и патогенетических механизмов рекуррентной депрессии. Их выражением является искажение переработки эмоционально значимых стимулов и снижение возможностей процессинга информации. Установлены способность антидепрессантов в краткосрочной перспективе позитивно влиять на переработку эмоционально значимой информации и их различия во влиянии на стойкие когнитивные расстройства, которые зависят от механизмов действия препаратов и вызываемых ими долгосрочных нейропластических проявлений. Дополнительные возможности в плане влияния на когнитивные расстройства при депрессии имеет комбинация фармакологических и психотерапевтических подходов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рекуррентная депрессия, когнитивная дисфункция, антидепрессанты, нейробиология

КОНТАКТ: sjunja@bk.ru

Когнитивные процессы, функции и симптомы

В современной литературе по проблеме когнитивных расстройств при депрессии существует несогласованность терминологии. В клинических работах такие расстройства рассматриваются с позиций когнитивных проявлений (симптомов), в экспериментальных и нейропсихологических исследованиях обсуждаются и оцениваются когнитивные функции, а в нейробиологических работах в качестве объектов наблюдения используются процессы циркуляции информации. При цитировании данных работ открывается широкое пространство для неправильных интерпретаций и подмены понятий. Вместе с тем речь идет о разноуровневых феноменах.

Работа головного мозга построена по принципу нейросети, имеющей узлы и связи между ними [1]. Оставляя за скобками природу сознания, можно сказать, что любой когнитивный или идеаторный симптом является продуктом взаимодействия нейросистем (например, системы внимания, салиенса, внутреннего вознаграждения, покоя, когнитивного контроля), предположительно выполняющих определенные функции [2]. Циркуляция и переработка (процессинг) в этих нейросетях информации, имеющей отношение к идеаторной, сенсорной или когнитивной сферам, реализуется в виде когнитивных функций, а в узлах этих нейросетей осуществляется переработка этой информации на еще более низком уровне когнитивных или еще не когнитивных, но имеющих к ним отношение процессов.

Например, к когнитивным процессам в исследованиях относят достаточно широкие категории краткосрочной памяти, запоминания, внимания, регуляторных функций, общей скорости переработки информации, а к когнитивным процессам – процессы фиксации слежка памяти молодыми нейронами гиппокампа, процессы сепарации и завершения

паттернов памяти молодыми и старыми нейронами гиппокампа соответственно, процессы разделения информации на представляющую и не представляющую угрозу для нейронов миндалевидного тела, процессы отсеивания информационного шума нейронами системы салиенса и пр.

Другим важным современным представлением о когнитивных функциях при аффективных расстройствах, требующим разъяснения, является их деление на так называемые горячие и холодные [3, 4]. Основой данного деления служит потенциальная независимость «холодных» (автоматических, неосознанных, предсознательных, циркулирующих по восходящим путям к коре головного мозга) функций от эмоциогенных влияний при проведении тестирования (тормозной контроль, распознавание паттернов памяти, процессы, сопряженные с пассивным вниманием) [4] по контрасту с «горячими» функциями, играющими роль в процессинге эмоционально-значимой информации (связанной с ожиданиями, внутренним вознаграждением, восприятием эмоций). Вместе с тем валидность данного деления основана на фундаментальном предположении о невовлеченности эмоционально-значимых структур при проведении тестирования со специфическими нагрузочными пробами в отсутствие эмоциональных влияний [5]. Правомочность такого деления у больных депрессией, у которых имеются явные эмоциональные влияния, ставят под сомнение многие авторы [6, 7]. Кроме того, основоположники представлений о таком делении когнитивных функций прямо утверждают, что нарушения «холодных» функций могут трансформироваться в «горячие» под влиянием, например, такого сложного феномена, наблюдающегося при депрессии, как мотивационный дефицит [4].

На сегодняшний день наиболее знаковыми биологически-ориентированными парадигмами рассмотрения генеза депрессивных состояний являются парадигма раннего тяжелого стресса, парадигма

патологической персистирующей сигнализации¹ (или хронического мягкого / неконтролируемого стресса / выученной беспомощности), парадигма активации провоспалительного звена клеточного иммунитета и «второй волны удара», концепция смещения внимания в сторону выявления негативных событий жизни и дефицита способности получать позитивные эмоции, концепция снижения нейрональной пластичности [6, 8–15]. Каждое из данных представлений обладает свойствами внешней и внутренней валидности. При этом каждое направление так или иначе распространилось и на когнитивный домен проявлений аффективных нарушений.

Эти представления не являются конкурирующими и дополняют друг друга, поскольку моделирование в рамках одной парадигмы приводит к изменениям, характерным для другой. Кроме того, для каждой из этих парадигм рассматривается взаимодействие с генетическими факторами предрасположенности / суммарным генетическим риском в рамках ген-средовых взаимодействий. Задачей данного обзора является не рассмотрение каждой модели по отдельности, а попытка представить синтетический взгляд на их взаимодействие в динамике в контексте риска, формирования, хронификации и прогрессирования депрессивной болезни.

Когнитивные клинические проявления депрессий

Когнитивные нарушения характерны для всех депрессивных расстройств. Классическая триада депрессии Крепелина помимо угнетения настроения включает психомоторные нарушения в виде мыслительной (идеаторной) и двигательной заторможенности. При атипичных депрессиях может наблюдаться обратная картина с идеаторным и двигательным возбуждением. В критерии депрессивного эпизода в МКБ-10 помимо психомоторного торможения или возбуждения входят нарушения концентрации внимания и затруднения в принятии решений. Наиболее выраженные нарушения встречаются при наличии соматического синдрома (МКБ-10) или меланхолии (DSM-5).

В клинической картине депрессии когнитивные расстройства соотносятся с медлительностью умственных процессов, недостаточной гибкостью мышления, неспособностью контролировать свои мысли, переключаться, осуществлять интеллектуальное действие, охватывать ситуацию в целом, вникать в суть требований обстоятельств. Встречаются жалобы на общее оупение, неспособность к планированию, интенции к действию по реализации имеющего-

ся плана. Когнитивный компонент имеется и в более сложных проявлениях болезни: катастрофичности мышления, руминациях, фиксации на своих мыслях, чрезмерной уязвимости для стрессовых факторов, эмоциональной отстраненности, снижении критичности [5].

На когнитивные нарушения и их выраженность влияют различные факторы, в том числе возраст пациента, возраст проявления первого эпизода, уровень образования, наличие психических травм в детском возрасте, выраженность депрессии, ее вариант, наличие сопутствующего психического расстройства, частоту эпизодов и терапевтическое воздействие [16, 17].

В споре о первичности или вторичности нарушений в сфере познания имеются доводы в пользу как одной, так и другой точек зрения, хотя, как указывалось выше, эти доводы относятся к разноразным феноменам. С одной стороны, во время аффективных эпизодов тяжесть когнитивных симптомов коррелирует с тяжестью депрессии [18], антидепрессивная терапия не обладает прямым «прокогнитивным» действием, но по мере развития антидепрессивного эффекта косвенно снижается тяжесть и когнитивных симптомов [16], хотя некоторые антидепрессанты ухудшают когнитивные функции [19].

С другой стороны, накопились данные, свидетельствующие в пользу независимости траектории когнитивных нарушений при депрессиях от траектории собственно аффективных расстройств. Так, имеются свидетельства того, что ухудшение когнитивных функций может предшествовать манифесту депрессивного расстройства [20]. Выраженность когнитивных нарушений при депрессии объясняется также ранним началом и большей длительностью депрессии [21]. Кроме того, выраженность когнитивных проявлений связана с количеством эпизодов: в частности, точность отсроченного воспроизведения запоминаемых объектов у пациентов с текущим депрессивным эпизодом ухудшается в прямой зависимости от числа перенесенных обострений [22]. По другим данным, уже на ранних этапах рекуррентного депрессивного расстройства когнитивное снижение утрачивает динамическую связь с состоянием, приобретает характер стабильной черты [23, 24] и сохраняется в ремиссии, преимущественно в виде нарушения внимания и регуляторных функций со снижением значимости нарушений памяти при редукции депрессивного состояния [25, 26]. Это представляется важным прогностическим фактом, поскольку наличие резидуальной симптоматики ассоциируется с повышенным риском обострения [27]. Помимо усиления выраженности когнитивных нарушений в зависимости от количества эпизодов [28, 29] установлено повышение риска рекуррентности (до 90 % после 3-го эпизода), увеличение длительности и усиление выраженности эпизода, а также снижение порога провокации с уменьшением значимости провоцирующих стрессовых факторов и снижение эффективности ранее результативной терапии [12, 30]. Эти результаты позволили говорить о прогрессивном характере рекуррентной депрессии и важном месте в этом процессе когнитивной дисфункции [31].

¹ Характер стрессогенных ситуаций в условиях эволюционной адаптации человека отличается от характера стрессогенных воздействий современного мира, которые развились слишком быстро с позиций эволюционного процесса. Это приводит к тому, что механизмы, выработанные для совладания с краткосрочными интенсивными событиями, активируются слишком часто, приводя к хронической активации системы реакции на стресс, ее искажению, приобретению патологического характера.

Вместе с тем доводы о сохранении когнитивных расстройств после ухода депрессивной симптоматики, в свою очередь, подвергаются критике ввиду того, что соответствующие наблюдения затрагивают лишь часть случаев (до одной трети больных с когнитивными проблемами во время ремиссии) [32], при трактовке которых необходимо соблюдать осторожность: можно ли при наличии резидуальных когнитивных расстройств говорить о ремиссии?

Эпидемиология

Когнитивные нарушения распространены при большой депрессии, их частота варьируется от 40 до 55 %, в среднем они занимают 94 % всего времени депрессивного эпизода [33]. Суммарная доля пациентов с депрессиями, испытывающих когнитивные симптомы, по данным разных исследований, достигает 90 % [34]. Когнитивные симптомы оказывают значимый эффект в отношении производительности труда (пропуск рабочего времени и снижение продуктивности на рабочем месте) [35, 36] и в значительной мере определяют бытовую, социальную, академическую и профессиональную дезадаптацию [37, 38]. При этом в качестве резидуальных расстройств при отсутствии других проявлений депрессии когнитивные симптомы присутствуют 44 % времени [34, 39]. Следствием персистирования когнитивных симптомов может являться снижение результативности психотерапевтических методик, использующих когнитивные ресурсы личности, в том числе психообразовательных мероприятий.

Генетический вклад и роль ген-средовых взаимодействий

Гены связаны с психопатологическими симптомами нелинейным образом. Генетический риск формируется вследствие множественных генных взаимодействий, которые в значительной мере определяют траекторию развития нервной ткани, особенности реагирования нервных и глиальных клеток на определенные (в том числе нейромедиаторные) воздействия, а на более глобальном уровне – определенных структур и систем головного мозга, дальнейшее продвижение информации и ее обработку (процессинг), а следовательно, и когнитивную уязвимость [40].

Поскольку стремящаяся к бесконечности вариативность сочетаний на уровне генотипа, эпигенетических модификаций и вариантов развития реализуется в относительно ограниченном числе синдромов (рис. 1), данный обзор не преследует цель охватить их все. Речь будет идти об ассоциациях и общих закономерностях развития мозга, изменениях циркуляции и переработки информации при депрессиях, которые в дальнейшем преобразуются в риск (рис. 2) и в порочные круги (рис. 3).

Депрессивные расстройства характеризуются более низким вкладом наследственных факторов по сравнению с некоторыми другими психическими расстройствами (расстройства аутистического спектра, биполярное расстройство, шизофрения). На

сегодняшний день выделено более 100 генов, определенные полиморфизмы которых ассоциируются с риском депрессии, при этом нет ни одного гена с высоким вкладом. К числу этих генов относят гены транспортера серотонина, рецепторов к серотонину, глюкокортикоидам, отвечающие за миграцию клеток, активацию генов, гены некоторых нейропептидов [41]. Отметим, что большая часть этих генов являются также факторами риска формирования тревожных и связанных со стрессом расстройств и расстройств обсессивного спектра [42]. Это указывает на более высокую роль ген-средовых взаимодействий в генезе депрессии. Чтобы оценить наследственную предрасположенность к формированию депрессивных расстройств, в настоящее время в исследованиях используют суммарный показатель генетической нагрузки. Общая закономерность такова: чем больше суммарный балл данного показателя, тем выше вероятность того, что при взаимодействии с определенными средовыми факторами возникнет депрессия и/или тревожные и ассоциированные со стрессом расстройства (см. рис. 2) [40]. Такой подход позволяет объяснить множественную продольную и поперечную коморбидность тревожных, обсессивных и аффективных расстройств.

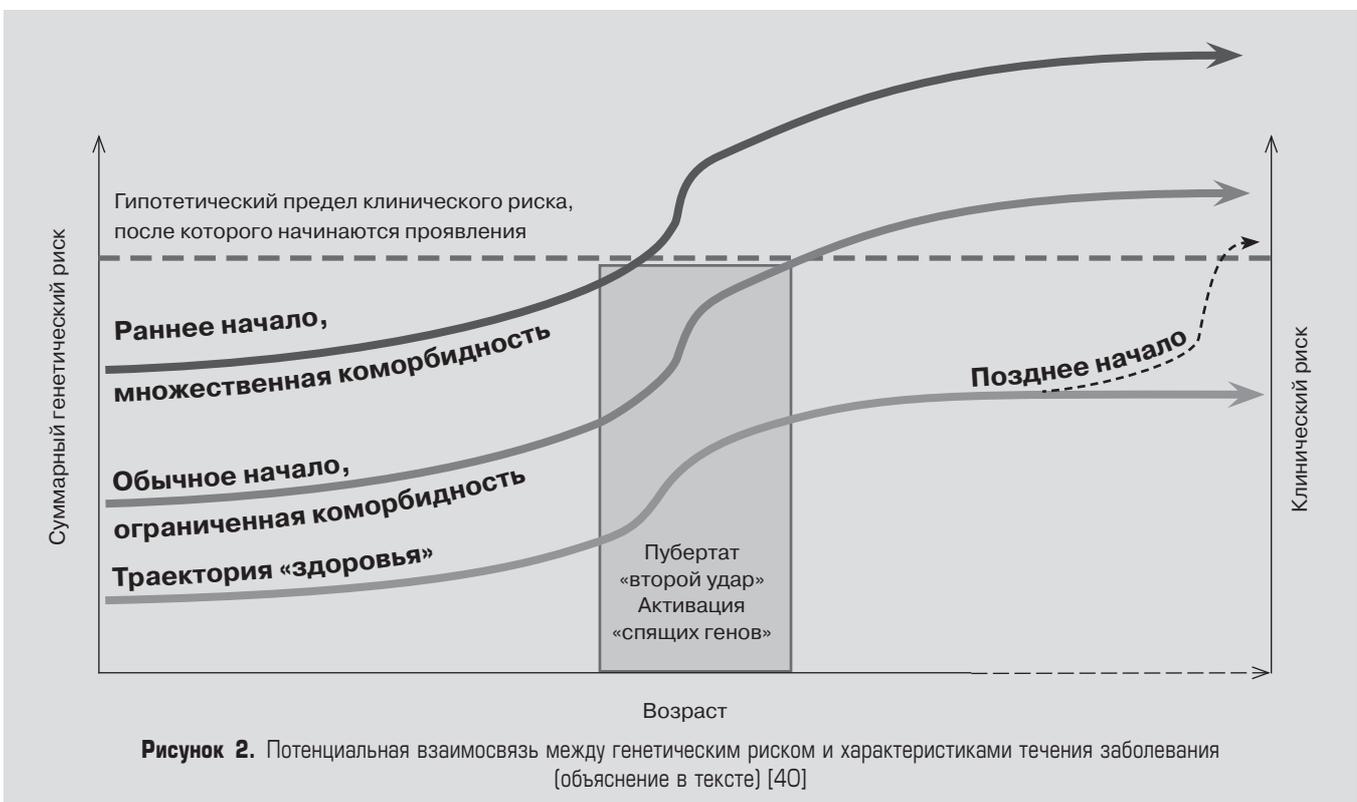
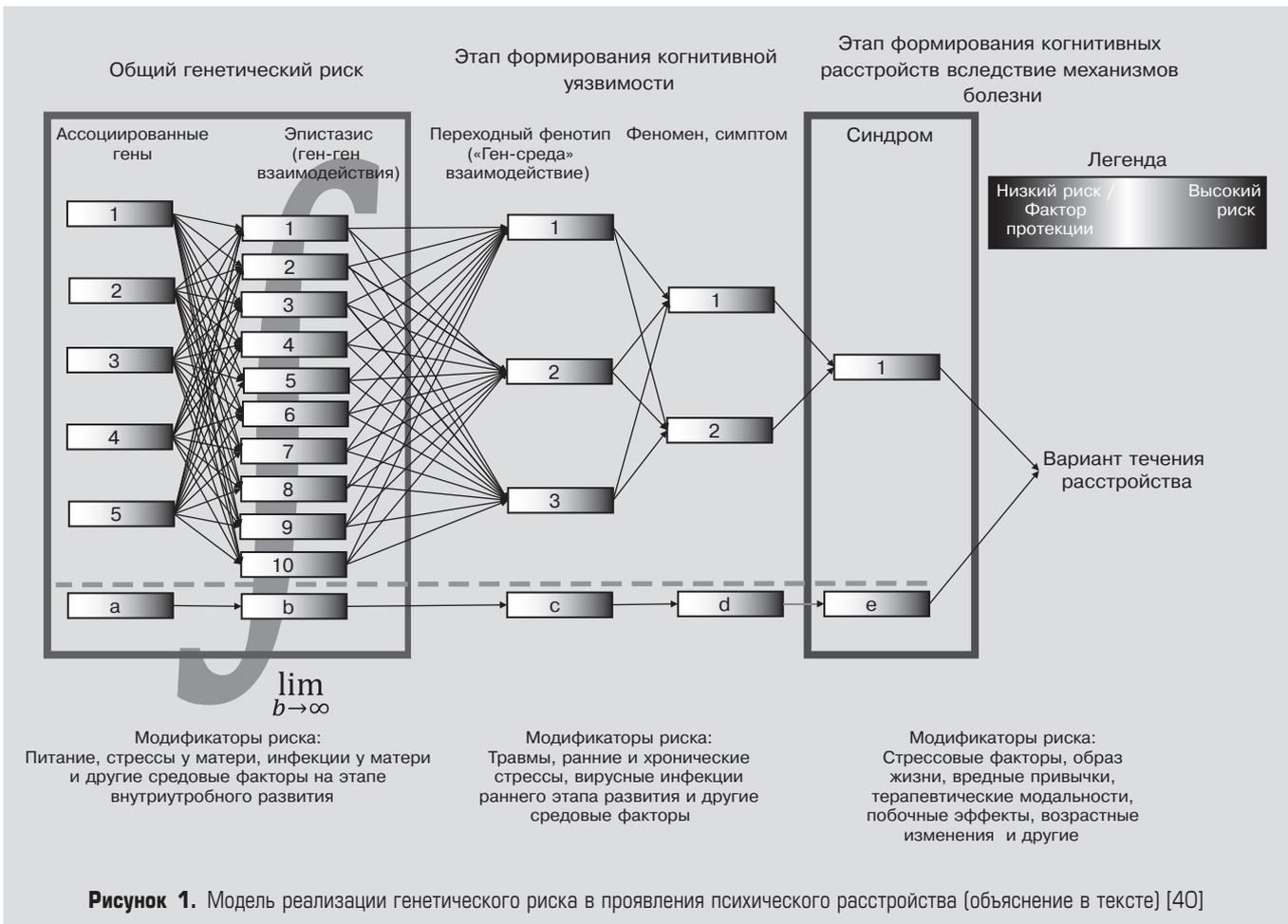
Формирование уязвимости

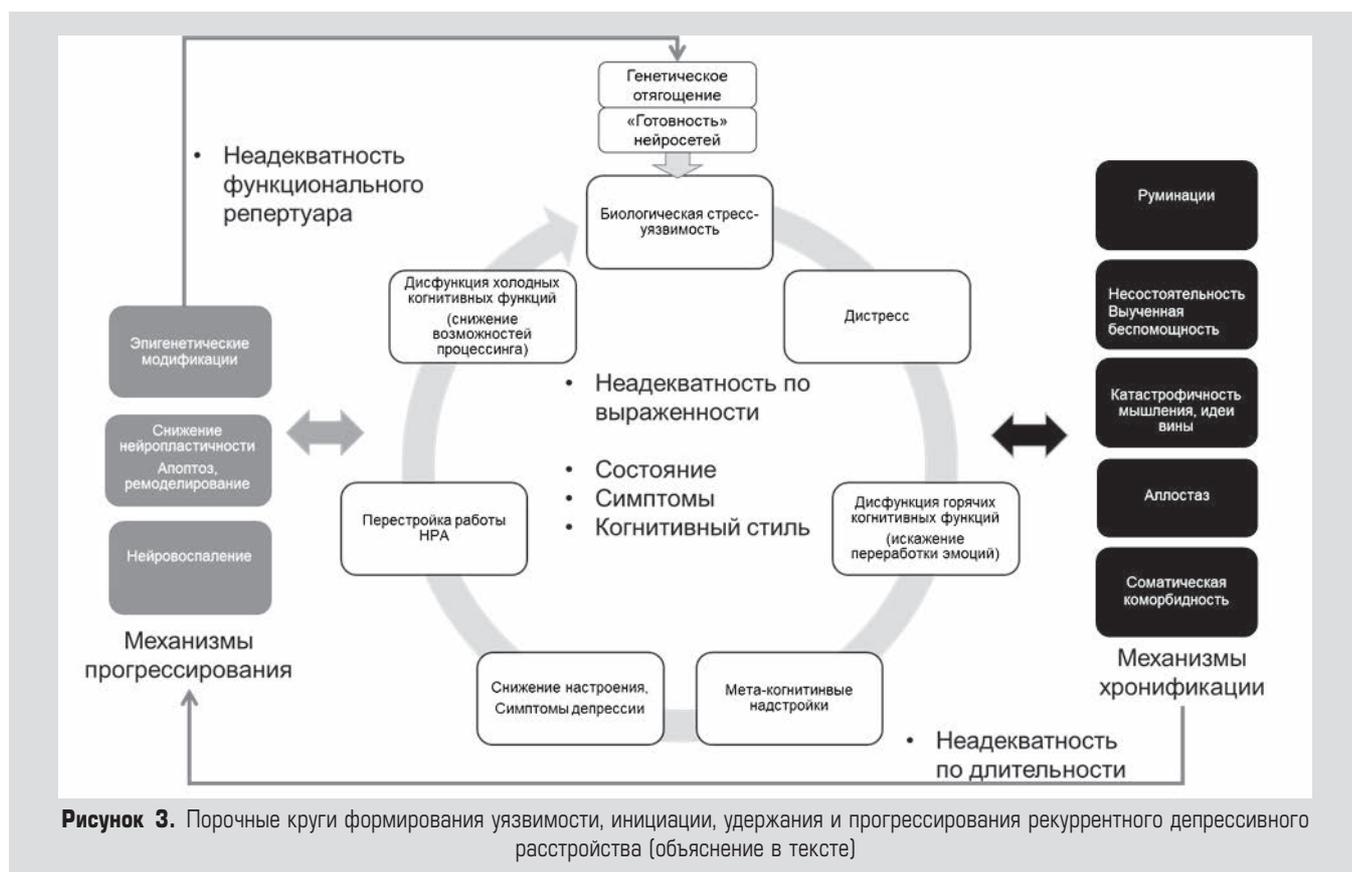
Многие люди в течение жизни страдают депрессивными симптомами, и депрессивные реакции на утраты представляются естественным и неотъемлемым правом людей на эмоциональные реакции [43]. Однако депрессивная болезнь развивается в популяции с частотой около 10 %, что указывает на наличие определенной уязвимости.

Генетические основы депрессивного расстройства происходят из эволюционной состоятельности лежащего в ее основе поведения, позволившей закрепить адаптивные черты. С этих позиций одним из наилучших объяснений является гипотеза персистирующей патологической сигнализации. Связующим звеном в этом процессе, по всей видимости, явилось закрепление особенностей реакции на стрессогенные влияния.

Множественные исследования указывают на то, что ранний детский возраст является ключевым этапом формирования уязвимости для депрессивных и тревожных расстройств в будущем. Так, число и длительность неблагоприятных стрессогенных событий в детском возрасте (к которым относят не только травматические события и неблагоприятную социальную обстановку в семье, но и бедность окружения) находится в тесной взаимосвязи с риском возникновения депрессивных расстройств в будущем [44, 45]. Фактически можно говорить о том, что у индивидуума на биологическом уровне происходит сенсбилизация системы реакции на стресс, т. е. он «готовится» жить в тяжелых условиях [46].

Аналогичная ситуация сложилась вокруг иммунной активации вследствие заболеваний в перинатальном периоде [47, 48]. Число и тяжесть стрессогенных воздействий в детском возрасте и примирение неспецифического звена иммунитета взаимодействуют





с генетической предрасположенностью и приводят к многократному повышению риска формирования тревожных и депрессивных расстройств [49].

Указанные выше тезисы были проиллюстрированы в нейровизуализационных исследованиях с нагрузкой функции миндалевидных тел: наличие детских психотравмирующих ситуаций ассоциируется с формированием так называемых когнитивных лимбических шрамов, которые проявляются в избыточной активности миндалевидных тел¹ во взрослом возрасте [50, 51]. При депрессивных, тревожных, фобических и связанных со стрессом расстройствах миндалевидные тела характеризуются аномальным паттерном избыточной активации, что соотносится с уязвимостью для негативных эмоций, облегченным атрибутированием нейтральных стимулов и отрицательным эмоциональным знаком, а на клиническом уровне – с повышенной уязвимостью для стрессогенных ситуаций, высоким нейротизмом [15]. Во взаимосвязи с гиппокампом миндалевидное тело проецирует волокна в области медиальной орбитофронтальной коры и принимает заметное участие в формировании эмоциональной реакции [13, 15].

¹ Миндалевидное тело вовлечено в прекогнитивные процессы разделения привходящих внешних (средовых), внутренних (интероцептивных) стимулов, а также стимулов из нисходящих путей от префронтальной коры на предмет оценки угрозы, что имеет первостепенное значение в феноменах тревоги и страха, при которых гиперреактивность данной структуры ассоциируется со смещением внимания в сторону чрезмерного выявления угрожающих стимулов и связано с ядерным феноменом при генерализованном тревожном расстройстве – чрезмерным выявлением стрессогенных ситуаций.

Другим механизмом формирования уязвимости для тревожных и депрессивных расстройств под влиянием стрессогенных событий детского возраста (вне контекста генетической предрасположенности), является то, что они ассоциируются с устойчивой эпигенетической модификацией (метилированием промотора) под влиянием гиперкортизолемии гена глюкокортикоидных рецепторов в нейронах гиппокампа [52, 53], что способствует их сниженной экспрессии во взрослом возрасте [15]. В свою очередь, это приводит к нарушению обратной связи в системе гипоталамус – гипофиз – надпочечники (НРА), затрудняя завершение стресс-реакции и провоцируя выделение более высоких уровней кортизола в ответ на стрессогенные факторы. Кроме того, гиппокамп участвует в формировании обучения и контроле эмоций и находится в тесных взаимоотношениях с другими структурами лимбической системы, в частности, с гипоталамусом и миндалевидным телом, вентральными областями полосатого тела, а также с медиальной префронтальной корой, изменение связей между которыми было выявлено при депрессивной болезни [13, 15, 54, 55].

Травматические события детского возраста связываются с еще одним дополнительным механизмом формирования когнитивной уязвимости для тревожных и депрессивных расстройств: они негативным образом влияют на нейрогенез в гиппокампе [56]. Нейрогенез в гиппокампе отчасти является генетически опосредованным, и его активность (в части дифференциации молодых нейронов) ассоциируется с полиморфизмом гена мозгового нейротрофического фактора (BDNF), который также является

ассоциированным с риском тревожных и депрессивных расстройств геном [57]. В период с 4-й по 6-ю неделю созревания молодые нейроны мигрируют в другие слои коры и начинают нести функциональную нагрузку, отличающуюся от таковой у взрослых нейронов [58]. Они оказывают ингибирующий эффект на зрелые гранулярные клетки, а также участвуют в процессах разграничения или автоматического завершения паттернов памяти¹, в том числе имеющих отношение к переработке эмоциональной реакции на стрессогенные стимулы [59]. Так, локальное прекращение деления клеток в зубчатой извилине гиппокампа или селективное торможение популяции молодых нейронов препятствует формированию / угнетает способность отличать безопасные условия от угрожающих при их внешнем сходстве [60]. Это ассоциируется с преобладанием негибких когнитивных процессов разграничения стрессогенных стимулов и ригидной реакции на события жизни.

Вместе с тем указанные выше факторы потенциально объясняют стресс-диатез модель формирования депрессивных расстройств, их связь с высоким нейротизмом [8, 15, 61], а также их множественную продольную коморбидность с другими расстройствами тревожного и обсессивно-компульсивного спектра (см. рис. 2) [62]. Более того, такой взгляд позволяет объяснить ассоциацию ананкастических (ригидных) и тревожных черт личности в рамках *Typhus Melancholicus* и иммобилитимии с риском депрессивных расстройств [63].

Вклад иммунной активации в перинатальном и раннем детском периодах в условиях незрелости гемато-энцефалического барьера и повышенной его проницаемости для белков острой фазы в отношении формирования уязвимости для депрессивных расстройств в рамках концепции «удара второй волны»² был рассмотрен ранее в русскоязычных обзорах [41].

Механизмы инициации и поддержания депрессивного эпизода как результата когнитивной уязвимости

Вклад стрессовых событий в непосредственную провокацию аффективного эпизода прогрессивно снижается для каждого последующего депрессивного эпизода рекуррентного депрессивного расстройства, отражая киндлинг-феномен [64]. Таким образом, роль стрессового триггера максимальна именно для первого эпизода заболевания и накладывается на сформированную когнитивную уязвимость (см. рис. 3). Отражением сформированной когнитивной уязвимости перед возникновением депрессив-

ной болезни может служить и формирование генерализованного тревожного расстройства как этапа общей биологической уязвимости для стрессовых реакций, на что указывает значительная частота его трансформации в депрессию [65]. Активация восходящих адренергических путей, проецирующих волокна из голубоватого пятна в префронтальную кору, в рамках острой стрессовой реакции ассоциируется с избыточным связыванием низкоаффинных постсинаптических альфа-1-адренорецепторов в префронтальной коре и долгосрочным торможением нисходящих корково-подкорковых путей, что проявляется в снижении когнитивного контроля над активностью структур лимбической системы [66]. Перед возникновением первого эпизода депрессии стрессовые события могут приводить к активации нейровоспалительного ответа, что соотносится с гипотезой «второй волны удара» [67, 68]. Активация Т-хелперного ответа 1-го типа и выделение сенсibilизированной в рамках «удара 1-й волны» микроглии провоспалительных факторов (например, интерлейкинов 1 и 6, интерферона α и γ , фактора некроза опухоли) ассоциируется с явлениями, сопоставимыми с «общим синдромом» (слабостью, апатией, ангедонией), в том числе со снижением скорости когнитивных процессов [67, 69]. Кроме того, под воздействием факторов хронического воспалительного ответа происходит изменение метаболизма триптофана с пути его биотрансформации до серотонина и мелатонина в сторону нейротоксического кинуренинового пути, способствуя не только дальнейшему искажению переработки эмоционально значимой информации, но и служа одной из отправных точек прогрессирования рекуррентной депрессии (см. рис. 3) [70].

Определенные виды стрессогенных ситуаций (например, так называемый стресс социального поражения) в экспериментальных условиях связаны со снижением дофаминергической стимуляции префронтальных областей и структур системы внутреннего вознаграждения головного мозга и вносят свой вклад в формирование ангедонии и дефицита регуляторных функций [71].

Указанные выше патофизиологические изменения ассоциируются с изменением активности моноаминергических систем головного мозга, наблюдаемым при депрессиях и приводящим к искажению переработки эмоционально значимой информации в нейросетях покоя (автоматические негативные мысли), внимания (смещение внимания с избыточным выявлением и запоминанием негативных событий), вознаграждения (в сторону дефицита внутреннего вознаграждения) и когнитивного контроля (снижение), что может провоцировать формирование метакогнитивных надстроек (мнение о когнитивном функционировании) с последующим формированием депрессивного аффекта и ассоциированных с ним «горячих» нарушений когнитивных функций и когнитивных симптомов (см. рис. 3). В свою очередь, они сами по себе несут отрицательный эмоциональный знак и способствуют выработке феномена выученной беспомощности, идей малоценности и деморализации, снижению мотивации, формированию «катастрофического мышления» (катастрофической

¹ Разграничение паттернов в памяти – способность отличать имеющиеся в памяти следы от текущих стимулов на основании различий во внешней обстановке. Завершение паттернов памяти – быстрое формирование уже сложившейся реакции на стимул, сохраненный в памяти.

² Бактериальный эндотоксин вызывает гиперпродукцию кортиколиберина гипоталамусом, провоцируя секрецию адренкортикотропного гормона гипофизом и глюкокортикоидов надпочечниками.

реакции на осознание собственной неудачи) с усилением по механизмам порочного круга «горячих» когнитивных нарушений и трансформацией формирующихся нарушений «холодных» функций в «горячие» [4, 8].

Формирование «холодной» когнитивной дисфункции (прежде всего нарушения внимания, памяти и скорости процессинга информации) согласуется с последующими биологическими закономерностями, наблюдающимися при депрессиях (см. рис. 3). Как уже упоминалось выше, в соответствии с гипотезой о персистирующей патологической сигнализации, при наложении на биологическую (генетическую) и сформированную когнитивную уязвимость для хронических стрессогенных воздействий наблюдается хроническая активация системы реакции на стресс (ось гипоталамус – гипофиз – надпочечники) с избыточной продукцией кортизола. Одними из значимых эффектов влияния глюкокортикоидов на ткани головного мозга является снижение нейрогенеза и пролиферации молодых нейронов гиппокампа, что сопряжено со снижением активности процессов формирования памяти и увеличением стереотипности эмоциональных реакций [56, 59]. При этом сокращение объема гиппокампа является характерной чертой как депрессивных, так и тревожных и связанных со стрессом расстройств [72]. Наряду с хроническим нейротоксическим повышением системного воздействия кортизола активация провоспалительного звена иммунитета и нейровоспаления коррелирует с утратой нейропилей и другими формами снижения нейрональной пластичности головного мозга [30] и ухудшением функциональной связанности между его системами и регионами, что находит отражение в последних нейровизуализационных исследованиях под функциональной нагрузкой [1, 13, 15, 55, 73].

Предполагается, что указанные выше процессы снижения нейрональной пластичности и их когнитивные последствия играют важную роль в киндлинг-феномене [12, 15, 30] и способствуют прогрессированию депрессивной болезни. Наконец, депрессивные состояния и хронический дистресс связаны с опережающим биологический возраст метилированием промоторов генов, в том числе вовлеченных в контроль стресс-реактивности, замыкая таким образом порочные круги (см. рис. 3) [74].

Значение для терапии

Нейробиологические системы, ассоциирующиеся с формированием, удержанием и прогрессированием депрессивного расстройства, вовлекают в свою активность нейронные пути, в роли нейромедиаторов в которых выступают в том числе серотонин, норадреналин и дофамин, и влияние на эти системы нейротрансмиттерной передачи считается основой действия антидепрессантов. Эти препараты связываются со своими специфическими мишенями уже после приема однократных доз и таким образом не могут не влиять на особенности циркуляции и процессинг информации в этих нейронных сетях. Сложившиеся ранее представления об отставленном антидепрессивном действии, основанном на гипотезе о перестройке активности синаптического окончания под

воздействием вызываемых антидепрессантами нейромедиаторных изменений, их нейропластическом действии (в частности, стимуляция выработки мозгового нейротрофического фактора) и подавлении активности нейровоспалительного ответа [75], в настоящее время пересматриваются именно с позиций эффектов их воздействия на когнитивные процессы, дисфункции и симптомы.

Влияние антидепрессантов на особенности переработки информации в нейронных сетях мозга, как можно было ожидать с учетом из скорости связывания нейрорецепторных мишеней, происходит быстро, уже после приема однократной дозы [76]. Это действие связывают с подавлением избыточной активации миндалевидных тел и влиянием на искажение переработки в нейронных контурах эмоционально значимой информации в сторону более адекватного процессинга негативных, нейтральных и позитивных воздействий. Впоследствии данный эффект был продемонстрирован для основных механизмов действия антидепрессантов на примере широкого круга препаратов (ингибирование обратного захвата серотонина или/и норадреналина) [5, 77–81]. При этом механизм ингибирования обратного захвата серотонина связывают с прямым действием на комплекс миндалевидное тело – гиппокамп, тогда как механизм ингибирования обратного захвата норадреналина скорее обладает косвенным эффектом посредством активации корковых регионов [82].

Быстрое влияние на процессинг эмоционально-значимой информации (т. е. нарушений «горячих» и ставших «горячими» «холодных» когнитивных функций) является альтернативным и дополняющим классические представления путем реализации антидепрессивного действия [76]. Данный механизм предоставляет дополнительные доводы о перекрестной антидепрессивной и противотревожной эффективности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и норадреналина (СИОЗСН), а также соответствует клинической реальности, когда в некоторых случаях высокий терапевтический эффект может наблюдаться уже с первых дней лечения. Также это соответствует представлениям Watson и Clark об общности уязвимости для негативных эмоций в модели тревожных и депрессивных расстройств [83]. Предположение о функциональной значимости соответствующих нейросетей позволяет говорить о быстрой реализации стресс-протективного действия современных антидепрессантов. Более того, быстрый клинический эффект (в конце 1-й недели) был зарегистрирован и методами мета-анализа скорости наступления антидепрессивного действия [84].

Возможности терапевтического воздействия на собственно «холодные» (стойкие) когнитивные функции, которые не являются следствием их трансформации в «горячие» (лабильные), следует рассматривать отдельно для нарушений памяти, пассивного внимания и нарушений скорости переработки информации в сетях, вовлекающих префронтальную кору. Следует учитывать еще и тот факт, что изменения активности миндалевидных тел и гиппокампа

ассоциируются с определенными генетическими полиморфизмами и отягощенностью детского анамнеза серьезными стрессогенными факторами, которые реализуются в особенностях долговременного развития головного мозга и формировании устойчивого искажения переработки эмоционально значимой информации в последующей жизни, которое неправомерно рассматривать в качестве «горячей» когнитивной дисфункции. Высокая генетическая предрасположенность [85] и отягощенность раннего детского анамнеза (до 7 лет) [86] имеют сильную отрицательную корреляцию с исходами антидепрессивной терапии.

Восстановление антидепрессантами нарушенной корково-подкорковой функциональной связи, которая имеет значение для улучшения скорости процессинга информации, может быть связано как с усилением нейрональной пластичности (например, синаптогенеза) [87], так и с усилением стимулирующих дофаминергических и норадренергических влияний на префронтальную кору [4, 88]. С одной стороны, можно ожидать, что антидепрессанты, механизмы действия которых включают влияние на обратный захват норадреналина и дофамина, потенциально имеют преимущество перед другими препаратами. С другой стороны, серотонинергическая стимуляция коры головного мозга под воздействием антидепрессантов может быть ассоциирована с феноменом эмоционального уплощения (апатия, эмоциональная индифферентность, мотивационный дефицит), которое развивается у порядка 46 % пациентов [89]. При этом приблизительно равные доли больных (37 и 38 %) оценивали данное действие антидепрессантов как негативное и позитивное соответственно.

Антидепрессанты, влияющие на нейрональный захват норадреналина (СИОЗСН, ребоксетин) и дофамина (сертралин), более предпочтительны при терапии депрессивных расстройств, ассоциирующихся с когнитивными расстройствами [75]. Способность ингибировать обратный захват дофамина и увеличивать тоническую стимуляцию коры головного мозга отличает сертралин от других СИОЗС. Сертралин имеет преимущество перед флуоксетином, циталопрамом и нортриптилином по тестам на активное внимание, скорость психомоторных реакций и беглость речи, но не по показателям краткосрочной памяти, т. е. именно по показателям, ассоциирующимся с дофаминергической дисфункцией, но не с влиянием на нейрональную пластичность и нейрогенез. Важно, что с позиций сроков реализации эффектов на когнитивные процессы эти результаты были получены как в краткосрочных, так и в долгосрочных (1 год) исследованиях, хотя последнее было выполнено на популяции пожилых пациентов.

При оценке влияния препаратов на когнитивные нарушения немаловажно учитывать дополнительные свойства, которые потенциально способны негативным образом повлиять на когнитивные функции. К ним относятся, например, седативные эффекты, характерные для трициклических антидепрессантов (ТЦА) и препаратов прямого рецепторного действия (миртазапин и тразодон), и способность блокировать

холинергическую передачу (ТЦА и в меньшей степени пароксетин).

Другой новый антидепрессант, действие которого описывается как мультимодальное (ингибирование обратного захвата серотонина, антагонизм к серотониновым рецепторам 1_D -, 3-го и 7-го типов, частичный агонист к рецепторам 1_B -типа, агонист к рецепторам 1_A -типа), вортиоксетин также был интенсивно изучен в отношении влияния на показатели аудиовизуального запоминания и в DSST-тесте (сложное взаимодействие между активным вниманием, запоминанием и координацией) [90, 91]. По обоим показателям препарат достоверно превосходил плацебо, что позволяет судить о перспективности его применения при ассоциированных с депрессией когнитивных расстройствах. Ряд плацебо-контролируемых исследований вортиоксетина проводили с применением СИОЗСН дулоксетина в качестве референтного препарата [92]. Вортиоксетин превосходил плацебо, но не дулоксетин по динамике DSST-теста. Вместе с тем сам дулоксетин не отличался от плацебо по этому показателю. Оба препарата значительно отличались от плацебо по динамике краткосрочной памяти и отсроченного воспроизведения в тесте на вербальное запоминание. В этой работе также приводятся оценки прямого и косвенного вклада препарата в улучшение параметра DSST-теста. Были продемонстрированы примерно равный вклад снижения тяжести депрессии и непосредственного влияния для дулоксетина и более очерченное непосредственное воздействие на этот показатель вортиоксетина. Последнее наблюдение трактуется авторами как специфическое влияние на «холодные» когнитивные функции, однако с учетом краткосрочного характера исследований (8 недель)¹ речь скорее идет о ставших «горячими» «холодных» функциях либо о недостаточной адекватности применения статистического метода для разграничения прямого и косвенного эффектов.

Недавний мета-анализ [93] методов коррекции депрессивных и тревожных состояний выявил равнозначную эффективность фармако- и психотерапевтических подходов – т. е. методов, влияющих на когнитивные процессы с разных сторон. В отличие от антидепрессантов, влияющих на когнитивные процессы и функции «снизу вверх», психотерапевтические методы адресованы к непосредственной тренировке и усилению когнитивного контроля «сверху вниз». В этой связи не удивительно, что комбинированный эффект обоих подходов в отношении функционирования и качества жизни пациентов выше, чем у каждого из подходов по отдельности [94].

Заключение

¹ Влияние антидепрессивной терапии на сопряженные с угнетением нейрогенеза и других видов нейропластичности в гиппокампе нарушения краткосрочной памяти, внимания и когнитивной гибкости следует оценивать в значительно более долгосрочной перспективе, поскольку этапы созревания молодого нейрона с момента его формирования и до полноценного встраивания в нейронные сети в качестве зрелой единицы занимают около 9 недель. Следовательно, значимое влияние антидепрессивной терапии на эти явления должно проявляться значительно позже.

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о связи депрессивных и когнитивных симптомов как в контексте самого депрессивного состояния, так и в плане прогрессирования депрессии как расстройства, причем их значимость становится более отчетливой именно на более поздних стадиях прогрессирования рекуррентной депрессии. Фундаментальные исследования позволяют выявить основные механизмы формирования когнитивных расстройств. В качестве таковых наиболее важными представляются нарушения функционирования и связанности определенных отделов и систем головного мозга, в формировании которых принимают участие генетические и средовые факторы, а также ассоциирующиеся с течением рекуррентной депрессии патофизиологические и психологические порочные круги. Выражением этих изменений являются искажение переработки эмоционально значимых стимулов и снижение общего потенциала к процессингу информации. Практически все изученные на сегодняшний день антидепрессанты обладают способностью уже в краткосрочной перспективе влиять на искажение переработки информации (так называемые горячие когнитивные функции) в структурах, сопряженных с формированием эмоциональной реакции. Существующие на сегодняшний день терапевтические опции различа-

ются по влиянию на «холодную» когнитивную дисфункцию, что может зависеть от способности препарата влиять на дополнительные желательные (например, транспортер дофамина или/и норадреналина, серотониновые рецепторы 1A-типа) или нежелательные (H1-гистаминовые рецепторы, M1-холинорецепторы) нейрорецепторные мишени и вызывать долгосрочные нейропластические изменения.

Тем не менее проведенные на сегодняшний день исследования имеют множество методологических ограничений, затрудняющих трактовку полученных данных: использование разного инструментария, невозможность разграничить «горячие» и «холодные» функции, слишком короткую продолжительность исследований. В зависимости от биологической природы депрессивного расстройства, этапа его течения и наличия и вклада когнитивной дисфункции в общую дезадаптацию значимость влияния на когнитивные функции может меняться в диапазоне от первоочередной до второстепенной или даже невысокой. Дополнительный потенциал в плане влияния на когнитивные расстройства имеет комбинация фармакологических и психотерапевтических подходов, непосредственно направленных на тренировку когнитивного потенциала и нейропсихологических контуров мозга.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Park H.J., Friston K. Structural and functional brain networks: From connections to cognition // *Science*. – 2013. – DOI: 10.1126/science.1238411
- Xia C.H., Ma Z., Ciric R., Gu S., Betzel R.F., Kaczkurkin A.N., Calkins M.E., Cook P.A., Garcia de la Garza A., Vandekar S.N., Cui Z., Moore T.M., Roalf D.R., Ruparel K., Wolf D.H., Davatzikos C., Gur R.C., Gur R.E., Shinohara R.T., Bassett D.S., Satterthwaite T.D. Linked dimensions of psychopathology and connectivity in functional brain networks // *Nat Commun*. – 2018. – Vol. 9, No. 1. – P. 3003. – DOI: 10.1038/s41467-018-05317-y
- Zeppegno P., Gramaglia C. Symptoms of depression: "hot" and "cold" cognition // *Evidence-Based Psychiatr Care*. – 2015. – Vol. 1. – P. 3–14.
- Roiser J.P., Sahakian B.J. Hot and cold cognition in depression // *CNS Spectr*. – 2013. – Vol. 18, No. 03. – P. 139–149. – DOI: 10.1017/S1092852913000072
- Gonda X., Pompili M., Serafini G., Carvalho A.F., Rihmer Z., Dome P. The role of cognitive dysfunction in the symptoms and remission from depression. // *Ann Gen Psychiatry*. – 2015. – Vol. 14, No. 1. – P. 27. – DOI: 10.1186/s12991-015-0068-9
- Glahn D.C., Curran J.E., Winkler A.M., Carless M.A., Kent J.W., Charlesworth J.C., Johnson M.P., Göring H.H.H., Cole S.A., Dyer T.D., Moses E.K., Olvera R.L., Kochunov P., Dugirala R., Fox P.T., Almasy L., Blangero J. High dimensional endophenotype ranking in the search for major depression risk genes // *Biol Psychiatry*. – 2012. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.08.022
- Elliott R., Sahakian B.J., Herrod J.J., Robbins T.W., Paykel E.S. Abnormal response to negative feedback in unipolar depression: Evidence for a diagnosis specific impairment // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1997. – DOI: 10.1136/jnnp.63.1.74
- Beck A.T., Bredemeier K. A unified model of depression: Integrating clinical, cognitive, biological, and evolutionary perspectives // *Clin Psychol Sci*. – 2016. – DOI: 10.1177/2167702616628523
- Weder N., Zhang H., Jensen K., Yang B.Z., Simen A., Jackowski A., Lipschitz D., Douglas-Palumberi H., Ge M., Perepletchikova F., O'Loughlin K., Hudziak J.J., Gelernter J., Kaufman J. Child abuse, depression, and methylation in genes involved with stress, neural plasticity, and brain circuitry // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. – 2014. – Vol. 53, No. 4. – P. 417–24.e5. – DOI: 10.1016/j.jaac.2013.12.025
- Hill M.N., Hellems K.G.C., Verma P., Gorzalka B.B., Weinberg J. Neurobiology of chronic mild stress: Parallels to major depression // *Neurosci Biobehav Rev*. – Elsevier Ltd, 2012. – Vol. 36, No. 9. – P. 2085–2117. – DOI: 10.1016/j.neubiorev.2012.07.001
- Sczypinski J.J., Gola M. Dopamine dysregulation hypothesis: The common basis for motivational anhedonia in major depressive disorder and schizophrenia? // *Rev Neurosci*. – 2018. – P. 0–1. – DOI: 10.1515/revneuro-2017-0091
- Sibille E., French B. Biological substrates underpinning diagnosis of major depression // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2013. – Vol. 16, No. 8. – P. 1893–1909. – DOI: 10.1017/S1461145713000436
- Park H.J., Friston K. Structural and functional brain networks: From connections to cognition // *Science*. – 2013. – DOI: 10.1126/science.1238411
- Xia C.H., Ma Z., Ciric R., Gu S., Betzel R.F., Kaczkurkin A.N., Calkins M.E., Cook P.A., Garcia de la Garza A., Vandekar S.N., Cui Z., Moore T.M., Roalf D.R., Ruparel K., Wolf D.H., Davatzikos C., Gur R.C., Gur R.E., Shinohara R.T., Bassett D.S., Satterthwaite T.D. Linked dimensions of psychopathology and connectivity in functional brain networks // *Nat Commun*. – 2018. – Vol. 9, No. 1. – P. 3003. – DOI: 10.1038/s41467-018-05317-y
- Zeppegno P., Gramaglia C. Symptoms of depression: "hot" and "cold" cognition // *Evidence-Based Psychiatr Care*. – 2015. – Vol. 1. – P. 3–14.
- Roiser J.P., Sahakian B.J. Hot and cold cognition in depression // *CNS Spectr*. – 2013. – Vol. 18, No. 03. – P. 139–149. – DOI: 10.1017/S1092852913000072
- Gonda X., Pompili M., Serafini G., Carvalho A.F., Rihmer Z., Dome P. The role of cognitive dysfunction in the symptoms and remission from depression. // *Ann Gen Psychiatry*. – 2015. – Vol. 14, No. 1. – P. 27. – DOI: 10.1186/s12991-015-0068-9
- Glahn D.C., Curran J.E., Winkler A.M., Carless M.A., Kent J.W., Charlesworth J.C., Johnson M.P., Göring H.H.H., Cole S.A., Dyer T.D., Moses E.K., Olvera R.L., Kochunov P., Dugirala R., Fox P.T., Almasy L., Blangero J. High dimensional endophenotype ranking in the search for major depression risk genes // *Biol Psychiatry*. – 2012. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.08.022
- Elliott R., Sahakian B.J., Herrod J.J., Robbins T.W., Paykel E.S. Abnormal response to negative feedback in unipolar depression: Evidence for a diagnosis specific impairment // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1997. – DOI: 10.1136/jnnp.63.1.74
- Beck A.T., Bredemeier K. A unified model of depression: Integrating clinical, cognitive, biological, and evolutionary perspectives // *Clin Psychol Sci*. – 2016. – DOI: 10.1177/2167702616628523
- Weder N., Zhang H., Jensen K., Yang B.Z., Simen A., Jackowski A., Lipschitz D., Douglas-Palumberi H., Ge M., Perepletchikova F., O'Loughlin K., Hudziak J.J., Gelernter J., Kaufman J. Child abuse, depression, and methylation in genes involved with stress, neural plasticity, and brain circuitry // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. – 2014. – Vol. 53, No. 4. – P. 417–24.e5. – DOI: 10.1016/j.jaac.2013.12.025
- Hill M.N., Hellems K.G.C., Verma P., Gorzalka B.B., Weinberg J. Neurobiology of chronic mild stress: Parallels to major depression // *Neurosci Biobehav Rev*. – Elsevier Ltd, 2012. – Vol. 36, No. 9. – P. 2085–2117. – DOI: 10.1016/j.neubiorev.2012.07.001
- Sczypinski J.J., Gola M. Dopamine dysregulation hypothesis: The common basis for motivational anhedonia in major depressive disorder and schizophrenia? // *Rev Neurosci*. – 2018. – P. 0–1. – DOI: 10.1515/revneuro-2017-0091
- Sibille E., French B. Biological substrates underpinning diagnosis of major depression // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2013. – Vol. 16, No. 8. – P. 1893–1909. – DOI: 10.1017/S1461145713000436

13. Rolls E.T., Cheng W., Gilson M., Qiu J., Hu Z., Ruan H., Li Y., Huang C.C., Yang A.C., Tsai S.J., Zhang X., Zhuang K., Lin C.P., Deco G., Xie P., Feng J. Effective connectivity in depression // *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. – 2018. – Vol. 3, No. 2. – P. 187–197. – DOI: 10.1016/j.bpsc.2017.10.004
14. Anderson E.R., Hope D.A. A review of the tripartite model for understanding the link between anxiety and depression in youth // *Clinical Psychology Review*. – 2008. – DOI: 10.1016/j.cpr.2007.05.004
15. Willner P., Scheel-Krüger J., Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2013. – Vol. 37, No. 10. – P. 2331–2371. – DOI: 10.1016/j.neubiorev.2012.12.007
16. McIntyre R.S., Cha D.S., Soczynska J.K., Woldeyohannes H.O., Gallagher L.A., Kudlow P., Alsuwaidan M., Baskaran A. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: Determinants, substrates, and treatment interventions // *Depression and Anxiety*. – 2013. – DOI: 10.1002/da.22063
17. McIntyre R.S., Xiao H.X., Syeda K., Vinberg M., Carvalho A.F., Mansur R.B., Maruschak N., Cha D.S. The prevalence, measurement, and treatment of the cognitive dimension/domain in major depressive disorder // *CNS Drugs*. – 2015. – DOI: 10.1007/s40263-015-0263-x
18. McDermott L.M., Ebmeier K.P. A meta-analysis of depression severity and cognitive function // *Journal of Affective Disorders*. – 2009. – DOI: 10.1016/j.jad.2009.04.022
19. Millan M.J., Agid Y., Brüne M., Bullmore E.T., Carter C.S., Clayton N.S., Connor R., Davis S., Deakin B., DeRubeis R.J., Dubois B., Geyer M.A., Goodwin G.M., Gorwood P., Jay T.M., Joëls M., Mansuy I.M., Meyer-Lindenberg A., Murphy D., Rolls E., Saletu B., Spedding M., Sweeney J., Whittington M., Young L.J. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy // *Nat Rev Drug Discov*. – 2012. – Vol. 11, No. 2. – P. 141–168. – DOI: 10.1038/nrd3628
20. Hammar A., Ardal G. Cognitive functioning in major depression – a summary // *Front Hum Neurosci*. – 2009. – Vol. 3. – P. 26. – DOI: 10.3389/neuro.09.026.2009
21. Mowla A., Ashkani H., Ghanizadeh A., Dehbozorgi G.R., Sabayan B., Choehdri A.H. Do memory complaints represent impaired memory performance in patients with major depressive disorder? // *Depress Anxiety*. – 2008. – Vol. 25, No. 10. – P. E92–6. – DOI: 10.1002/da.20343
22. Gorwood P., Corruble E., Falissard B., Goodwin G.M. Toxic effects of depression on brain function: Impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients // *Am J Psychiatry*. – 2008. – Vol. 165, No. 6. – P. 731–739. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.07040574
23. Rock P.L., Roiser J.P., Riedel W.J., Blackwell A.D. Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis // *Psychological Medicine*. – 2014. – DOI: 10.1017/S0033291713002535
24. Bora E., Harrison B.J., Yücel M., Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: A meta-analysis // *Psychological Medicine*. – 2013. – DOI: 10.1017/S0033291712002085
25. Behnken A., Schöning S., Gerss J., Konrad C., de Jong-Meyer R., Zwanzger P., Arolt V. Persistent non-verbal memory impairment in remitted major depression – caused by encoding deficits? // *J Affect Disord*. – 2010. – Vol. 122, No. 1–2. – P. 144–148. – DOI: 10.1016/j.jad.2009.07.010
26. Airaksinen E., Wahlén A., Larsson M., Forsell Y. Cognitive and social functioning in recovery from depression: results from a population-based three-year follow-up // *J Affect Disord*. – 2006. – Vol. 96, No. 1–2. – P. 107–110. – DOI: 10.1016/j.jad.2006.05.004
27. Judd L.L., Kessler R.C., Paulus M.P., Zeller P.V., Wittchen H.U., Kunovac J.L. Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorders: results from the National Comorbidity Study (NCS) // *Acta Psychiatr Scand Suppl*. – 1998. – Vol. 393. – P. 6–11.
28. Kessing L.V. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder // *Psychol Med*. – 1998. – DOI: 10.1017/S0033291798006862
29. Fossati P., Harvey P.-O., Le Bastard G., Ergis A.-M., Jouvent R., Allilaire J.-F. Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression // *J Psychiatr Res*. – Vol. 38, No. 2. – P. 137–144.
30. Moylan S., Maes M., Wray N.R., Berk M. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications // *Mol Psychiatry*. – 2013. – Vol. 18, No. 5. – P. 595–606. – DOI: 10.1038/mp.2012.33
31. Kessing L.V., Andersen P.K. Evidence for clinical progression of unipolar and bipolar disorders // *Acta Psychiatr Scand*. – 2017. – Vol. 135, No. 1. – P. 51–64. – DOI: 10.1111/acps.12667
32. Abas M.A., Sahakian B.J., Levy R. Neuropsychological deficits and CT scan changes in elderly depressives // *Psychol Med*. – 1990. – Vol. 20, No. 3. – P. 507–520.
33. World Health Organization. Composite International Diagnostic Interview. Version 2.1. – World Health Organization, Geneva, 1997.
34. Conradi H.J., Ormel J., de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study // *Psychol Med*. – 2011. – Vol. 41, No. 6. – P. 1165–1174. – DOI: 10.1017/S0033291710001911
35. Stewart W.F., Ricci J.A., Chee E., Hahn S.R., Morganstein D. Cost of lost productive work time among US workers with depression // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289, No. 23. – P. 3135–3144. – DOI: 10.1001/jama.289.23.3135
36. Kessler R.C., Akiskal H.S., Ames M., Birnbaum H., Greenberg P., Hirschfeld R.M.A., Jin R., Merikangas K.R., Simon G.E., Wang P.S. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163, No. 9. – P. 1561–1568. – DOI: 10.1176/ajp.2006.163.9.1561
13. Rolls E.T., Cheng W., Gilson M., Qiu J., Hu Z., Ruan H., Li Y., Huang C.C., Yang A.C., Tsai S.J., Zhang X., Zhuang K., Lin C.P., Deco G., Xie P., Feng J. Effective connectivity in depression // *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. – 2018. – Vol. 3, No. 2. – P. 187–197. – DOI: 10.1016/j.bpsc.2017.10.004
14. Anderson E.R., Hope D.A. A review of the tripartite model for understanding the link between anxiety and depression in youth // *Clinical Psychology Review*. – 2008. – DOI: 10.1016/j.cpr.2007.05.004
15. Willner P., Scheel-Krüger J., Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2013. – Vol. 37, No. 10. – P. 2331–2371. – DOI: 10.1016/j.neubiorev.2012.12.007
16. McIntyre R.S., Cha D.S., Soczynska J.K., Woldeyohannes H.O., Gallagher L.A., Kudlow P., Alsuwaidan M., Baskaran A. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: Determinants, substrates, and treatment interventions // *Depression and Anxiety*. – 2013. – DOI: 10.1002/da.22063
17. McIntyre R.S., Xiao H.X., Syeda K., Vinberg M., Carvalho A.F., Mansur R.B., Maruschak N., Cha D.S. The prevalence, measurement, and treatment of the cognitive dimension/domain in major depressive disorder // *CNS Drugs*. – 2015. – DOI: 10.1007/s40263-015-0263-x
18. McDermott L.M., Ebmeier K.P. A meta-analysis of depression severity and cognitive function // *Journal of Affective Disorders*. – 2009. – DOI: 10.1016/j.jad.2009.04.022
19. Millan M.J., Agid Y., Brüne M., Bullmore E.T., Carter C.S., Clayton N.S., Connor R., Davis S., Deakin B., DeRubeis R.J., Dubois B., Geyer M.A., Goodwin G.M., Gorwood P., Jay T.M., Joëls M., Mansuy I.M., Meyer-Lindenberg A., Murphy D., Rolls E., Saletu B., Spedding M., Sweeney J., Whittington M., Young L.J. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy // *Nat Rev Drug Discov*. – 2012. – Vol. 11, No. 2. – P. 141–168. – DOI: 10.1038/nrd3628
20. Hammar A., Ardal G. Cognitive functioning in major depression – a summary // *Front Hum Neurosci*. – 2009. – Vol. 3. – P. 26. – DOI: 10.3389/neuro.09.026.2009
21. Mowla A., Ashkani H., Ghanizadeh A., Dehbozorgi G.R., Sabayan B., Choehdri A.H. Do memory complaints represent impaired memory performance in patients with major depressive disorder? // *Depress Anxiety*. – 2008. – Vol. 25, No. 10. – P. E92–6. – DOI: 10.1002/da.20343
22. Gorwood P., Corruble E., Falissard B., Goodwin G.M. Toxic effects of depression on brain function: Impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients // *Am J Psychiatry*. – 2008. – Vol. 165, No. 6. – P. 731–739. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.07040574
23. Rock P.L., Roiser J.P., Riedel W.J., Blackwell A.D. Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis // *Psychological Medicine*. – 2014. – DOI: 10.1017/S0033291713002535
24. Bora E., Harrison B.J., Yücel M., Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: A meta-analysis // *Psychological Medicine*. – 2013. – DOI: 10.1017/S0033291712002085
25. Behnken A., Schöning S., Gerss J., Konrad C., de Jong-Meyer R., Zwanzger P., Arolt V. Persistent non-verbal memory impairment in remitted major depression – caused by encoding deficits? // *J Affect Disord*. – 2010. – Vol. 122, No. 1–2. – P. 144–148. – DOI: 10.1016/j.jad.2009.07.010
26. Airaksinen E., Wahlén A., Larsson M., Forsell Y. Cognitive and social functioning in recovery from depression: results from a population-based three-year follow-up // *J Affect Disord*. – 2006. – Vol. 96, No. 1–2. – P. 107–110. – DOI: 10.1016/j.jad.2006.05.004
27. Judd L.L., Kessler R.C., Paulus M.P., Zeller P.V., Wittchen H.U., Kunovac J.L. Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorders: results from the National Comorbidity Study (NCS) // *Acta Psychiatr Scand Suppl*. – 1998. – Vol. 393. – P. 6–11.
28. Kessing L.V. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder // *Psychol Med*. – 1998. – DOI: 10.1017/S0033291798006862
29. Fossati P., Harvey P.-O., Le Bastard G., Ergis A.-M., Jouvent R., Allilaire J.-F. Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression // *J Psychiatr Res*. – Vol. 38, No. 2. – P. 137–144.
30. Moylan S., Maes M., Wray N.R., Berk M. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications // *Mol Psychiatry*. – 2013. – Vol. 18, No. 5. – P. 595–606. – DOI: 10.1038/mp.2012.33
31. Kessing L.V., Andersen P.K. Evidence for clinical progression of unipolar and bipolar disorders // *Acta Psychiatr Scand*. – 2017. – Vol. 135, No. 1. – P. 51–64. – DOI: 10.1111/acps.12667
32. Abas M.A., Sahakian B.J., Levy R. Neuropsychological deficits and CT scan changes in elderly depressives // *Psychol Med*. – 1990. – Vol. 20, No. 3. – P. 507–520.
33. World Health Organization. Composite International Diagnostic Interview. Version 2.1. – World Health Organization, Geneva, 1997.
34. Conradi H.J., Ormel J., de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study // *Psychol Med*. – 2011. – Vol. 41, No. 6. – P. 1165–1174. – DOI: 10.1017/S0033291710001911
35. Stewart W.F., Ricci J.A., Chee E., Hahn S.R., Morganstein D. Cost of lost productive work time among US workers with depression // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289, No. 23. – P. 3135–3144. – DOI: 10.1001/jama.289.23.3135
36. Kessler R.C., Akiskal H.S., Ames M., Birnbaum H., Greenberg P., Hirschfeld R.M.A., Jin R., Merikangas K.R., Simon G.E., Wang P.S. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163, No. 9. – P. 1561–1568. – DOI: 10.1176/ajp.2006.163.9.1561

37. Withall A., Harris L.M., Cumming S.R. The relationship between cognitive function and clinical and functional outcomes in major depressive disorder // *Psychol Med.* – 2009. – Vol. 39, No. 3. – P. 393–402. – DOI: 10.1017/S0033291708003620
38. Greer T.L., Kurian B.T., Trivedi M.H. Defining and measuring functional recovery from depression // *CNS Drugs.* – 2010. – Vol. 24, No. 4. – P. 267–284. – DOI: 10.2165/11530230-000000000-00000
39. Jaeger J., Berns S., Uzelac S., Davis-Conway S. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder // *Psychiatry Res.* – 2006. – Vol. 145, No. 1. – P. 39–48. – DOI: 10.1016/j.psychres.2005.11.011
40. Hasler G., Northoff G. Discovering imaging endophenotypes for major depression // *Molecular Psychiatry.* – 2011. – Vol. 16, No. 6. – P. 604–619. – DOI: 10.1038/mp.2011.23
41. Сюняков Т.С. Взаимоотношения «ген – среда» при психических расстройствах: трансляция прогресса нейронаук в персонализированную медицину // *Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина.* – 2013. – № 3. – С. 53–61.
42. Goodwin G.M. The overlap between anxiety, depression, and obsessive-compulsive disorder // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2015. – DOI: 10.1164/rccm.200408-1036S0
43. Wakefield J.C., First M.B. Validity of the bereavement exclusion to major depression: does the empirical evidence support the proposal to eliminate the exclusion in DSM-5? // *World Psychiatry.* – 2012. – Vol. 11, No. 1. – P. 3–10.
44. Nanni V., Uher R., Danese A. Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis // *Am J Psychiatry.* – 2012. – Vol. 169, No. 2. – P. 141–151. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11020335
45. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A., Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // *Science.* – 2003. – Vol. 301, No. 5631. – P. 386–389. – DOI: 10.1126/science.1083968
46. Teicher M.H., Andersen S.L., Polcari A., Anderson C.M., Navalta C.P. Developmental neurobiology of childhood stress and trauma // *Psychiatric Clinics of North America.* – 2002. – DOI: 10.1016/S0193-953X(01)00003-X
47. Lamers F., Vogelzangs N., Merikangas K.R., de Jonge P., Beekman A.T.F., Penninx B.W.J.H. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression // *Mol Psychiatry.* – 2013. – Vol. 18, No. 6. – P. 692–699. – DOI: 10.1038/mp.2012.144
48. Danese A., Moffitt T.E., Pariante C.M., Ambler A., Poulton R., Caspi A. Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment // *Arch Gen Psychiatry.* – 2008. – Vol. 65, No. 4. – P. 409–415. – DOI: 10.1001/archpsyc.65.4.409
49. Miller G.E., Cole S.W. Clustering of depression and inflammation in adolescents previously exposed to childhood adversity // *Biol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 72, No. 1. – P. 34–40. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.02.034
50. Dannlowski U., Kugel H., Huber F., Stuhrmann A., Redlich R., Grotegerd D., Dohm K., Sehlmeyer C., Konrad C., Baune B.T., Arolt V., Heindel W., Zwietslerood P., Suslow T. Childhood maltreatment is associated with an automatic negative emotion processing bias in the amygdala // *Hum Brain Mapp.* – 2013. – Vol. 34, No. 11. – P. 2899–2909. – DOI: 10.1002/hbm.22112
51. Monk C.S., Telzer E.H., Mogg K., Bradley B.P., Mai X., Louro H.M.C., Chen G., McClure-Tone E.B., Ernst M., Pine D.S. Amygdala and Ventrolateral Prefrontal Cortex Activation to Masked Angry Faces in Children and Adolescents With Generalized Anxiety Disorder // *Arch Gen Psychiatry.* – 2008. – Vol. 65, No. 5. – P. 568. – DOI: 10.1001/archpsyc.65.5.568
52. Bogdan R., Hariri A.R. Neural embedding of stress reactivity // *Nat Neurosci.* – 2012. – Vol. 15, No. 12. – P. 1605–1607. – DOI: 10.1038/nn.3270
53. Zhang T.Y., Labonté B., Wen X.L., Turecki G., Meaney M.J. Epigenetic mechanisms for the early environmental regulation of hippocampal glucocorticoid receptor gene expression in rodents and humans // *Neuropsychopharmacology.* – 2013. – Vol. 38, No. 1. – P. 111–123. – DOI: 10.1038/npp.2012.149
54. Novick A.M., Levandowski M.L., Laumann L.E., Philip N.S., Price L.H., Tyrka A.R. The effects of early life stress on reward processing // *J Psychiatr Res Elsevier.* – 2018. – Vol. 101, February. – P. 80–103. – DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.02.002
55. Okon-Singer H., Hender T., Pessoa L., Shackman A.J. The neurobiology of emotion-cognition interactions: fundamental questions and strategies for future research // *Front Hum Neurosci.* – 2015. – Vol. 9. – P. 58. – DOI: 10.3389/fnhum.2015.00058
56. Lemaire V., Koehl M., Le Moal M., Abrous D.N. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2000. – Vol. 97, No. 20. – P. 11032–11037.
57. Castrén E., Rantamäki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity // *Dev Neurobiol.* – 2010. – Vol. 70, No. 5. – P. 289–297. – DOI: 10.1002/dneu.20758
58. Denny C.A., Burghardt N.S., Schachter D.M., Hen R., Drew M.R. 4- to 6-week-old adult-born hippocampal neurons influence novelty-evoked exploration and contextual fear conditioning // *Hippocampus.* – 2012. – Vol. 22, No. 5. – P. 1188–1201. – DOI: 10.1002/hipo.20964
59. Swan A.A., Clutton J.E., Chary P.K., Cook S.G., Liu G.G., Drew M.R. Characterization of the role of adult neurogenesis in touch-screen discrimination learning // *Hippocampus.* – 2014. – Vol. 24, No. 12. – P. 1581–1591. – DOI: 10.1002/hipo.22337
60. Johnston S.T., Shtrahman M., Parylak S., Gonçalves J.T., Gage F.H. Paradox of pattern separation and adult neurogenesis: A dual role for new neurons balancing memory resolution and robustness // *Neurobiol Learn Mem.* – 2016. – Vol. 129. – P. 60–68. – DOI: 10.1016/j.nlm.2015.10.013
37. Withall A., Harris L.M., Cumming S.R. The relationship between cognitive function and clinical and functional outcomes in major depressive disorder // *Psychol Med.* – 2009. – Vol. 39, No. 3. – P. 393–402. – DOI: 10.1017/S0033291708003620
38. Greer T.L., Kurian B.T., Trivedi M.H. Defining and measuring functional recovery from depression // *CNS Drugs.* – 2010. – Vol. 24, No. 4. – P. 267–284. – DOI: 10.2165/11530230-000000000-00000
39. Jaeger J., Berns S., Uzelac S., Davis-Conway S. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder // *Psychiatry Res.* – 2006. – Vol. 145, No. 1. – P. 39–48. – DOI: 10.1016/j.psychres.2005.11.011
40. Hasler G., Northoff G. Discovering imaging endophenotypes for major depression // *Molecular Psychiatry.* – 2011. – Vol. 16, No. 6. – P. 604–619. – DOI: 10.1038/mp.2011.23
41. Syunyakov T.S. Vzaimootnosheniya «gen – sreda» pri psicheskikh rasstrojstvah: translyaciya progressa nejronauk v personalizirovannuyu medicinu // *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina.* – 2013. – № 3. – S. 53–61.
42. Goodwin G.M. The overlap between anxiety, depression, and obsessive-compulsive disorder // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2015. – DOI: 10.1164/rccm.200408-1036S0
43. Wakefield J.C., First M.B. Validity of the bereavement exclusion to major depression: does the empirical evidence support the proposal to eliminate the exclusion in DSM-5? // *World Psychiatry.* – 2012. – Vol. 11, No. 1. – P. 3–10.
44. Nanni V., Uher R., Danese A. Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis // *Am J Psychiatry.* – 2012. – Vol. 169, No. 2. – P. 141–151. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11020335
45. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A., Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // *Science.* – 2003. – Vol. 301, No. 5631. – P. 386–389. – DOI: 10.1126/science.1083968
46. Teicher M.H., Andersen S.L., Polcari A., Anderson C.M., Navalta C.P. Developmental neurobiology of childhood stress and trauma // *Psychiatric Clinics of North America.* – 2002. – DOI: 10.1016/S0193-953X(01)00003-X
47. Lamers F., Vogelzangs N., Merikangas K.R., de Jonge P., Beekman A.T.F., Penninx B.W.J.H. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression // *Mol Psychiatry.* – 2013. – Vol. 18, No. 6. – P. 692–699. – DOI: 10.1038/mp.2012.144
48. Danese A., Moffitt T.E., Pariante C.M., Ambler A., Poulton R., Caspi A. Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment // *Arch Gen Psychiatry.* – 2008. – Vol. 65, No. 4. – P. 409–415. – DOI: 10.1001/archpsyc.65.4.409
49. Miller G.E., Cole S.W. Clustering of depression and inflammation in adolescents previously exposed to childhood adversity // *Biol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 72, No. 1. – P. 34–40. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.02.034
50. Dannlowski U., Kugel H., Huber F., Stuhrmann A., Redlich R., Grotegerd D., Dohm K., Sehlmeyer C., Konrad C., Baune B.T., Arolt V., Heindel W., Zwietslerood P., Suslow T. Childhood maltreatment is associated with an automatic negative emotion processing bias in the amygdala // *Hum Brain Mapp.* – 2013. – Vol. 34, No. 11. – P. 2899–2909. – DOI: 10.1002/hbm.22112
51. Monk C.S., Telzer E.H., Mogg K., Bradley B.P., Mai X., Louro H.M.C., Chen G., McClure-Tone E.B., Ernst M., Pine D.S. Amygdala and Ventrolateral Prefrontal Cortex Activation to Masked Angry Faces in Children and Adolescents With Generalized Anxiety Disorder // *Arch Gen Psychiatry.* – 2008. – Vol. 65, No. 5. – P. 568. – DOI: 10.1001/archpsyc.65.5.568
52. Bogdan R., Hariri A.R. Neural embedding of stress reactivity // *Nat Neurosci.* – 2012. – Vol. 15, No. 12. – P. 1605–1607. – DOI: 10.1038/nn.3270
53. Zhang T.Y., Labonté B., Wen X.L., Turecki G., Meaney M.J. Epigenetic mechanisms for the early environmental regulation of hippocampal glucocorticoid receptor gene expression in rodents and humans // *Neuropsychopharmacology.* – 2013. – Vol. 38, No. 1. – P. 111–123. – DOI: 10.1038/npp.2012.149
54. Novick A.M., Levandowski M.L., Laumann L.E., Philip N.S., Price L.H., Tyrka A.R. The effects of early life stress on reward processing // *J Psychiatr Res Elsevier.* – 2018. – Vol. 101, February. – P. 80–103. – DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.02.002
55. Okon-Singer H., Hender T., Pessoa L., Shackman A.J. The neurobiology of emotion-cognition interactions: fundamental questions and strategies for future research // *Front Hum Neurosci.* – 2015. – Vol. 9. – P. 58. – DOI: 10.3389/fnhum.2015.00058
56. Lemaire V., Koehl M., Le Moal M., Abrous D.N. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2000. – Vol. 97, No. 20. – P. 11032–11037.
57. Castrén E., Rantamäki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity // *Dev Neurobiol.* – 2010. – Vol. 70, No. 5. – P. 289–297. – DOI: 10.1002/dneu.20758
58. Denny C.A., Burghardt N.S., Schachter D.M., Hen R., Drew M.R. 4- to 6-week-old adult-born hippocampal neurons influence novelty-evoked exploration and contextual fear conditioning // *Hippocampus.* – 2012. – Vol. 22, No. 5. – P. 1188–1201. – DOI: 10.1002/hipo.20964
59. Swan A.A., Clutton J.E., Chary P.K., Cook S.G., Liu G.G., Drew M.R. Characterization of the role of adult neurogenesis in touch-screen discrimination learning // *Hippocampus.* – 2014. – Vol. 24, No. 12. – P. 1581–1591. – DOI: 10.1002/hipo.22337
60. Johnston S.T., Shtrahman M., Parylak S., Gonçalves J.T., Gage F.H. Paradox of pattern separation and adult neurogenesis: A dual role for new neurons balancing memory resolution and robustness // *Neurobiol Learn Mem.* – 2016. – Vol. 129. – P. 60–68. – DOI: 10.1016/j.nlm.2015.10.013

61. Bogdan R, Hyde L.W., Hariri A.R. A neurogenetics approach to understanding individual differences in brain, behavior, and risk for psychopathology // *Mol Psychiatry*. – 2013. – Vol. 18, No. 3. – P. 288–299. – DOI: 10.1038/mp.2012.35
62. de Mathis M.A., Diniz J.B., Hourie A.G., Shavitt R.G., Fossaluza V., Ferrão Y., Leckman J.F., de Bragança Pereira C., do Rosario M.C., Miguel E.C. Trajectory in obsessive-compulsive disorder comorbidities // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2013. – Vol. 23, No. 7. – P. 594–601. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.08.006
63. von Zerssen D., Koeller D.M., Rey E.R. [The premorbid personality of patients with endogenous depression. A cross-validation of the results of an earlier investigation] // *Confin Psychiatr*. – 1970. – Vol. 13, No. 3. – P. 156–179.
64. Kendler K.S., Thornton L.M., Gardner C.O. Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the "kindling" hypothesis // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157, No. 8. – P. 1243–1251. – DOI: 10.1176/appi.ajp.157.8.1243
65. Wittchen H.U., Beesdo K., Bittner A., Goodwin R.D. Depressive episodes – evidence for a causal role of primary anxiety disorders? // *Eur Psychiatry*. – 2003. – Vol. 18, No. 8. – P. 384–393.
66. Arnsten A.F.T. Stress weakens prefrontal networks: molecular insults to higher cognition // *Nat Neurosci*. – 2015. – Vol. 18, No. 10. – P. 1376–1385. – DOI: 10.1038/nn.4087
67. Slavich G.M., Irwin M.R. From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression // *Psychol Bull*. – 2014. – Vol. 140, No. 3. – P. 774–815. – DOI: 10.1037/a0035302
68. Matosin N., Halldorsdottir T., Binder E.B. Understanding the Molecular Mechanisms Underpinning Gene by Environment Interactions in Psychiatric Disorders: The FKBP5 Model // *Biol Psychiatry Elsevier Inc*. – 2018. – Vol. 83, No. 10. – P. 821–830. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.01.021
69. Meyer U., Feldon J., Fatemi S.H. In-vivo rodent models for the experimental investigation of prenatal immune activation effects in neurodevelopmental brain disorders // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2009. – Vol. 33, No. 7. – P. 1061–1079. – DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.05.001
70. Réus G.Z., Jansen K., Titus S., Carvalho A.F., Gabbay V., Quevedo J. Kynurenine pathway dysfunction in the pathophysiology and treatment of depression: Evidences from animal and human studies // *J Psychiatr Res*. – 2015. – Vol. 68. – P. 316–328. – DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.05.007
71. Spierling S.R., Mattcock M., Zorrilla E.P. Modeling hypohedonia following repeated social defeat: Individual vulnerability and dopaminergic involvement // *Physiol Behav Elsevier Inc*. – 2017. – Vol. 177. – P. 99–106. – DOI: 10.1016/j.physbeh.2017.04.016
72. Serafini G., Hayley S., Pompili M., Dwivedi Y., Brahmachari G., Girardi P., Amore M. Hippocampal neurogenesis, neurotrophic factors and depression: possible therapeutic targets? // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. – 2014. – Vol. 13, No. 10. – P. 1708–1721
73. Ellard K.K., Zimmerman J.P., Kaur N., Van Dijk K.R.A., Roffman J.L., Nierenberg A.A., Dougherty D.D., Deckersbach T., Camprodon J.A. Functional connectivity between anterior insula and key nodes of frontoparietal executive control and salience networks distinguish bipolar depression from unipolar depression and healthy control subjects // *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. – 2018. – DOI: 10.1016/j.bpsc.2018.01.013
74. Hing B., Gardner C., Potash J.B. Effects of negative stressors on DNA methylation in the brain: Implications for mood and anxiety disorders // *Am J. Med Genet. Part B: Neuropsychiatr Genet*. – 2014. – Vol. 165, No. 7. – P. 541–554. – DOI: 10.1002/ajmg.b.32265
75. Biringe E., Rongve A., Lund A. A review of modern antidepressants effects on neurocognitive function // *Curr Psychiatry Rev*. – 2009. – Vol. 5, No. 3. – P. 164–174. – DOI: 10.2174/157340009788971137
76. Harmer C.J., O'Sullivan U., Favaron E., Massey-Chase R., Ayres R., Reinecke A., Goodwin G.M., Cowen P.J. Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients // *Am J Psychiatry*. – 2009. – Vol. 166, No. 10. – P. 1178–1184. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09020149
77. Bremner J.D., Vythilingam M., Vermetten E., Charney D.S. Effects of antidepressant treatment on neural correlates of emotional and neutral declarative verbal memory in depression // *J Affect Disord*. – 2007. – Vol. 101, No. 1–3. – P. 99–111. – DOI: 10.1016/j.jad.2006.10.028
78. Williams L.M., Korgaonkar M.S., Song Y.C., Paton R., Eagles S., Goldstein-Piekarski A., Grieve S.M., Harris A.W., Usherwood T., Etkin A. Amygdala reactivity to emotional faces in the prediction of general and medication-specific responses to antidepressant treatment in the randomized iSPOT-D Trial // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 4089, No. 10. – P. 2398–2408. – DOI: 10.1038/npp.2015.89
79. Ruhé H.G., Booij J., Veltman D.J., Michel M.C., Schene A.H. Successful pharmacologic treatment of major depressive disorder attenuates amygdala activation to negative facial expressions: a functional magnetic resonance imaging study // *J Clin Psychiatry*. – 2012. – Vol. 73, No. 4. – P. 451–459. – DOI: 10.4088/JCP.10m06584
80. Victor T.A., Furey M.L., Fromm S.J., Hman A., Drevets W.C. Changes in the neural correlates of implicit emotional face processing during antidepressant treatment in major depressive disorder // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 16, No. 10. – P. 2195–2208. – DOI: 10.1017/S146114571300062X
81. Victor T., Furey M., Fromm S. Relationship of emotional processing to masked faces in the amygdala to mood state and treatment in major depressive disorder // *Arch Gen Psychiatry*. – 2010. – Vol. 67, No. 11. – P. 1128–1138. – DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.144.Relationship
61. Bogdan R, Hyde L.W., Hariri A.R. A neurogenetics approach to understanding individual differences in brain, behavior, and risk for psychopathology // *Mol Psychiatry*. – 2013. – Vol. 18, No. 3. – P. 288–299. – DOI: 10.1038/mp.2012.35
62. de Mathis M.A., Diniz J.B., Hourie A.G., Shavitt R.G., Fossaluza V., Ferrão Y., Leckman J.F., de Bragança Pereira C., do Rosario M.C., Miguel E.C. Trajectory in obsessive-compulsive disorder comorbidities // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2013. – Vol. 23, No. 7. – P. 594–601. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.08.006
63. von Zerssen D., Koeller D.M., Rey E.R. [The premorbid personality of patients with endogenous depression. A cross-validation of the results of an earlier investigation] // *Confin Psychiatr*. – 1970. – Vol. 13, No. 3. – P. 156–179.
64. Kendler K.S., Thornton L.M., Gardner C.O. Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the "kindling" hypothesis // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157, No. 8. – P. 1243–1251. – DOI: 10.1176/appi.ajp.157.8.1243
65. Wittchen H.U., Beesdo K., Bittner A., Goodwin R.D. Depressive episodes – evidence for a causal role of primary anxiety disorders? // *Eur Psychiatry*. – 2003. – Vol. 18, No. 8. – P. 384–393.
66. Arnsten A.F.T. Stress weakens prefrontal networks: molecular insults to higher cognition // *Nat Neurosci*. – 2015. – Vol. 18, No. 10. – P. 1376–1385. – DOI: 10.1038/nn.4087
67. Slavich G.M., Irwin M.R. From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression // *Psychol Bull*. – 2014. – Vol. 140, No. 3. – P. 774–815. – DOI: 10.1037/a0035302
68. Matosin N., Halldorsdottir T., Binder E.B. Understanding the Molecular Mechanisms Underpinning Gene by Environment Interactions in Psychiatric Disorders: The FKBP5 Model // *Biol Psychiatry Elsevier Inc*. – 2018. – Vol. 83, No. 10. – P. 821–830. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.01.021
69. Meyer U., Feldon J., Fatemi S.H. In-vivo rodent models for the experimental investigation of prenatal immune activation effects in neurodevelopmental brain disorders // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2009. – Vol. 33, No. 7. – P. 1061–1079. – DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.05.001
70. Réus G.Z., Jansen K., Titus S., Carvalho A.F., Gabbay V., Quevedo J. Kynurenine pathway dysfunction in the pathophysiology and treatment of depression: Evidences from animal and human studies // *J Psychiatr Res*. – 2015. – Vol. 68. – P. 316–328. – DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.05.007
71. Spierling S.R., Mattcock M., Zorrilla E.P. Modeling hypohedonia following repeated social defeat: Individual vulnerability and dopaminergic involvement // *Physiol Behav Elsevier Inc*. – 2017. – Vol. 177. – P. 99–106. – DOI: 10.1016/j.physbeh.2017.04.016
72. Serafini G., Hayley S., Pompili M., Dwivedi Y., Brahmachari G., Girardi P., Amore M. Hippocampal neurogenesis, neurotrophic factors and depression: possible therapeutic targets? // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. – 2014. – Vol. 13, No. 10. – P. 1708–1721
73. Ellard K.K., Zimmerman J.P., Kaur N., Van Dijk K.R.A., Roffman J.L., Nierenberg A.A., Dougherty D.D., Deckersbach T., Camprodon J.A. Functional connectivity between anterior insula and key nodes of frontoparietal executive control and salience networks distinguish bipolar depression from unipolar depression and healthy control subjects // *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. – 2018. – DOI: 10.1016/j.bpsc.2018.01.013
74. Hing B., Gardner C., Potash J.B. Effects of negative stressors on DNA methylation in the brain: Implications for mood and anxiety disorders // *Am J. Med Genet. Part B: Neuropsychiatr Genet*. – 2014. – Vol. 165, No. 7. – P. 541–554. – DOI: 10.1002/ajmg.b.32265
75. Biringe E., Rongve A., Lund A. A review of modern antidepressants effects on neurocognitive function // *Curr Psychiatry Rev*. – 2009. – Vol. 5, No. 3. – P. 164–174. – DOI: 10.2174/157340009788971137
76. Harmer C.J., O'Sullivan U., Favaron E., Massey-Chase R., Ayres R., Reinecke A., Goodwin G.M., Cowen P.J. Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients // *Am J Psychiatry*. – 2009. – Vol. 166, No. 10. – P. 1178–1184. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09020149
77. Bremner J.D., Vythilingam M., Vermetten E., Charney D.S. Effects of antidepressant treatment on neural correlates of emotional and neutral declarative verbal memory in depression // *J Affect Disord*. – 2007. – Vol. 101, No. 1–3. – P. 99–111. – DOI: 10.1016/j.jad.2006.10.028
78. Williams L.M., Korgaonkar M.S., Song Y.C., Paton R., Eagles S., Goldstein-Piekarski A., Grieve S.M., Harris A.W., Usherwood T., Etkin A. Amygdala reactivity to emotional faces in the prediction of general and medication-specific responses to antidepressant treatment in the randomized iSPOT-D Trial // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 4089, No. 10. – P. 2398–2408. – DOI: 10.1038/npp.2015.89
79. Ruhé H.G., Booij J., Veltman D.J., Michel M.C., Schene A.H. Successful pharmacologic treatment of major depressive disorder attenuates amygdala activation to negative facial expressions: a functional magnetic resonance imaging study // *J Clin Psychiatry*. – 2012. – Vol. 73, No. 4. – P. 451–459. – DOI: 10.4088/JCP.10m06584
80. Victor T.A., Furey M.L., Fromm S.J., Hman A., Drevets W.C. Changes in the neural correlates of implicit emotional face processing during antidepressant treatment in major depressive disorder // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 16, No. 10. – P. 2195–2208. – DOI: 10.1017/S146114571300062X
81. Victor T., Furey M., Fromm S. Relationship of emotional processing to masked faces in the amygdala to mood state and treatment in major depressive disorder // *Arch Gen Psychiatry*. – 2010. – Vol. 67, No. 11. – P. 1128–1138. – DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.144.Relationship

82. Outhred T., Hawkshead B.E., Wager T.D., Das P., Malhi G.S., Kemp A.H. Acute neural effects of selective serotonin reuptake inhibitors versus noradrenaline reuptake inhibitors on emotion processing: Implications for differential treatment efficacy // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2013. – Vol. 37, No. 8. – P. 1786–1800. – DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.07.010
83. Watson D., Clark L.A. Negative affectivity: The disposition to experience aversive emotional states // *Psychol Bull.* – 1984. – DOI: 10.1037/0033-2909.96.3.465
84. Taylor M.J., Freemantle N., Geddes J.R., Bhagwagar Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis // *Arch Gen Psychiatry*. – 2006. – Vol. 63, No. 11. – P. 1217–1223. – DOI: 10.1001/archpsyc.63.11.1217
85. Brunoni A.R., Kemp A.H., Shiozawa P., Cordeiro Q., Valiengo L.C.L., Goulart A.C., Coprerski B., Lotufo P.A., Brunoni D., Perez A.B.A., Fregni F., Bense or I.M. Impact of 5-HTTLPR and BDNF polymorphisms on response to sertraline versus transcranial direct current stimulation: Implications for the serotonergic system // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 23, No. 11. – P. 1530–1540. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.03.009
86. Williams L.M., Debattista C., Duchemin A.-M., Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression // *Transl Psychiatry*. – 2016. – Vol. 6, No. 5. – P. e799. – DOI: 10.1038/tp.2016.61
87. Hsieh J., Zhao X. Genetics and Epigenetics in Adult Neurogenesis // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2016. – Vol. 8, No. 6. – P. 1–16. – DOI: 10.1101/cshperspect.a018911
88. Holly E.N., Miczek K.A. Ventral tegmental area dopamine revisited: effects of acute and repeated stress // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2016. – Vol. 233, No. 2. – P. 163–186. – DOI: 10.1007/s00213-015-4151-3
89. Goodwin G.M., Price J., De Bodinat C., Laredo J. Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients // *J Affect Disord.* – 2017. – Vol. 221. – P. 31–35. – DOI: 10.1016/j.jad.2017.05.048
90. McIntyre R.S., Lophaven S., Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 17, No. 10. – P. 1557–1567. – DOI: 10.1017/S1461145714000546
91. Mahableshwarkar A.R., Zajecka J., Jacobson W., Chen Y., Keefe R.S.E. A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40, No. 8. – P. 2025–2037. – DOI: 10.1038/npp.2015.52
92. McIntyre R.S., Harrison J., Loft H., Jacobson W., Olsen C.K. The effects of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder: A meta-analysis of three randomized controlled trials // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2016. – Vol. 19, No. 10. – P. 1–9. – DOI: 10.1093/injp/pyw055
93. Cuijpers P., Sijbrandij M., Koole S.L., Andersson G., Beekman A.T., Reynolds 3rd C.F. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons // *World Psychiatry*. – 2013. – Vol. 12, No. 2. – P. 137–148. – DOI: 10.1002/wps.20038
94. Kamenov K., Twomey C., Cabello M., Prina A.M., Ayuso-Mateos J.L. The efficacy of psychotherapy, pharmacotherapy and their combination on functioning and quality of life in depression: A meta-analysis // *Psychol Med.* – 2016. – Vol. 47, No. 3. – P. 414–425. – DOI: 10.1017/S0033291716002774
82. Outhred T., Hawkshead B.E., Wager T.D., Das P., Malhi G.S., Kemp A.H. Acute neural effects of selective serotonin reuptake inhibitors versus noradrenaline reuptake inhibitors on emotion processing: Implications for differential treatment efficacy // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2013. – Vol. 37, No. 8. – P. 1786–1800. – DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.07.010
83. Watson D., Clark L.A. Negative affectivity: The disposition to experience aversive emotional states // *Psychol Bull.* – 1984. – DOI: 10.1037/0033-2909.96.3.465
84. Taylor M.J., Freemantle N., Geddes J.R., Bhagwagar Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis // *Arch Gen Psychiatry*. – 2006. – Vol. 63, No. 11. – P. 1217–1223. – DOI: 10.1001/archpsyc.63.11.1217
85. Brunoni A.R., Kemp A.H., Shiozawa P., Cordeiro Q., Valiengo L.C.L., Goulart A.C., Coprerski B., Lotufo P.A., Brunoni D., Perez A.B.A., Fregni F., Bense or I.M. Impact of 5-HTTLPR and BDNF polymorphisms on response to sertraline versus transcranial direct current stimulation: Implications for the serotonergic system // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 23, No. 11. – P. 1530–1540. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.03.009
86. Williams L.M., Debattista C., Duchemin A.-M., Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression // *Transl Psychiatry*. – 2016. – Vol. 6, No. 5. – P. e799. – DOI: 10.1038/tp.2016.61
87. Hsieh J., Zhao X. Genetics and Epigenetics in Adult Neurogenesis // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2016. – Vol. 8, No. 6. – P. 1–16. – DOI: 10.1101/cshperspect.a018911
88. Holly E.N., Miczek K.A. Ventral tegmental area dopamine revisited: effects of acute and repeated stress // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2016. – Vol. 233, No. 2. – P. 163–186. – DOI: 10.1007/s00213-015-4151-3
89. Goodwin G.M., Price J., De Bodinat C., Laredo J. Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients // *J Affect Disord.* – 2017. – Vol. 221. – P. 31–35. – DOI: 10.1016/j.jad.2017.05.048
90. McIntyre R.S., Lophaven S., Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 17, No. 10. – P. 1557–1567. – DOI: 10.1017/S1461145714000546
91. Mahableshwarkar A.R., Zajecka J., Jacobson W., Chen Y., Keefe R.S.E. A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40, No. 8. – P. 2025–2037. – DOI: 10.1038/npp.2015.52
92. McIntyre R.S., Harrison J., Loft H., Jacobson W., Olsen C.K. The effects of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder: A meta-analysis of three randomized controlled trials // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2016. – Vol. 19, No. 10. – P. 1–9. – DOI: 10.1093/injp/pyw055
93. Cuijpers P., Sijbrandij M., Koole S.L., Andersson G., Beekman A.T., Reynolds 3rd C.F. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons // *World Psychiatry*. – 2013. – Vol. 12, No. 2. – P. 137–148. – DOI: 10.1002/wps.20038
94. Kamenov K., Twomey C., Cabello M., Prina A.M., Ayuso-Mateos J.L. The efficacy of psychotherapy, pharmacotherapy and their combination on functioning and quality of life in depression: A meta-analysis // *Psychol Med.* – 2016. – Vol. 47, No. 3. – P. 414–425. – DOI: 10.1017/S0033291716002774

Recurrent Depression and Cognitive Functioning: An Analysis of Relationships

T.S. Syunyakov¹, D.Yu. Vel'tishchev²

¹ V.V. Zakusov research Institute of pharmacology, Pfizer LLC, Moscow, Russia

² Moscow scientific research institute of psychiatry, the branch of the National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology by the name of V.P. Serbsky Minzdrava RF

SUMMARY

Cognitive dysfunction is one of the considerable representations of recurrent depression that become more prominent with illness progression. This review aimed to gather and analyze contemporary findings on the interaction between cognitive dysfunction and recurrent depression. The core mechanisms of cognitive dysfunction in depression is thought to be the disturbance of functioning and connectivity in the certain brain networks and structures due to gene-environment interaction and pathological mechanisms of recurrent depression. These disturbances are translated into cognitive and emotional biases and diminished information processing ability. Antidepressants have the potential to ameliorate cognitive and emotional biases in the short-term but differ by their effect on the more stable disturbances. Differences may reflect distinct binding profiles and potential to induce long-term neuroplastic changes. Combination of pharmacological and psychological treatment may provide additional benefits in the amelioration of cognitive dysfunction.

KEYWORDS: recurrent depression, cognitive dysfunction, antidepressants, neurobiology

CONTACT: sjunja@bk.ru

Конфликт интересов:

Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Пфайзер».

Сюняков Т.С. получает деньги от компании «Пфайзер», но не получал гонорара за данную публикацию.