

Факторы нейровоспаления и когнитивный дефицит при рекуррентной депрессии: поиски патогенетических и терапевтических мишеней

М.Г. Янушко, М.В. Шаманина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Нейровоспаление является возможным патогенетическим механизмом формирования когнитивных нарушений при рекуррентном депрессивном расстройстве (РДР). Цель предпринятого нарративного обзора — анализ современных публикаций по проблеме нейровоспаления. В статье осуществлена попытка оценить роль различных факторов воспаления в патогенезе депрессивного расстройства и формировании когнитивных нарушений у пациентов, страдающих депрессией. Выполнен анализ имеющихся в научной литературе данных о возможных способах терапии депрессивных симптомов и когнитивных нарушений с позиции коррекции нейровоспалительных нарушений. Данные научных публикаций свидетельствуют о том, что нейровоспаление играет важную роль в патогенезе РДР и формировании когнитивного дефицита. Необходимы дальнейшие исследования возможностей терапевтических интервенций, направленных на снижение уровня факторов нейровоспаления с целью коррекции когнитивных нарушений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессивное расстройство, нейровоспаление, цитокины, когнитивные нарушения, нейрометаболизм

КОНТАКТЫ: Янушко Мария Григорьевна, yanushko@list.ru, ORCID: 0000-0001-7977-2094
Шаманина Мария Валерьевна, shamaninamv@list.ru, ORCID: 0000-0002-2914-8223

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Янушко М.Г., Шаманина М.В. Факторы нейровоспаления и когнитивный дефицит при рекуррентной депрессии: поиски патогенетических и терапевтических мишеней // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 4. — С. 22–28. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.61.34.003

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024–2026 гг. (XSOZ 2024 0012).

Neuroinflammation Factors and Cognitive Deficits in Recurrent Depression: The Search for Pathogenetic and Therapeutic Targets

M.G. Yanushko, M.V. Shamanina

V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Neuroinflammation is a possible pathogenetic mechanism of cognitive impairment in recurrent depressive disorder (RDD). The purpose of the undertaken narrative review was to analyze recent publications on the issue of neuroinflammation; an attempt was made to assess the role of various inflammatory factors in the course of depressive disorder and in cognitive impairment in patients suffering from depression. An analysis of the data available in the scientific literature on possible treatment of depressive symptoms and cognitive impairment from the perspective of neuroinflammatory mechanisms correction is provided. Scientific publications indicate that neuroinflammation plays an important role in the pathogenesis of RDD and the formation of cognitive deficit. Further research is needed on the possibilities of treatment interventions aimed to reduce the level of neuroinflammatory factors in order to correct cognitive impairment.

KEYWORDS: depressive disorder, neuroinflammation, cytokines, cognitive impairment, neurometabolism

CONTACTS: Yanushko Maria Grigoryevna, yanushko@list.ru, ORCID: 0000-0001-7977-2094
Shamanina Maria Valeryevna, shamaninamv@list.ru, ORCID: 0000-0002-2914-8223

CITATION: Yanushko M.G., Shamanina M.V. Neuroinflammation factors and cognitive deficits in recurrent depression: the search for pathogenetic and therapeutic targets // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 4. — Pp. 22–28. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.61.34.003 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the study was carried out within the framework of the state assignment of FGBNU "V.M. Bekhterev NMIC PN" of the Ministry of Health of Russia 2024–2026 (XSOZ 2024 0012).

Введение

Психические расстройства сопровождаются изменениями настроения, когнитивных способностей и поведения. В последние десятилетия распространенность депрессивного расстройства, в том числе в российской популяции, неуклонно возрастает [1] и, соответственно, повышается востребованность методов эффективного лечения данной патологии. Когнитивные нарушения являются транснозологическим феноменом, встречающимся при различных психических расстройствах. В случае с шизофренией и аффективными расстройствами именно когнитивный дефицит во многом определяет функциональный исход данных заболеваний [2]. В настоящее время в исследовании психической деятельности человека общепринятым является междисциплинарный подход, обеспечивающий комплексный метод исследования патогенеза различных психических расстройств [3]. При этом существует пробел в знаниях относительно механизмов, лежащих в основе развития когнитивных симптомов при рекуррентной депрессии. Предполагаются множественные патогенетические причины возникновения когнитивных нарушений, следующие из гипотез формирования самого депрессивного расстройства (нейромедиаторная, стресс-диатезная, хронобиологическая и др.) [4]. В данной статье мы остановимся на проблеме изучения различных факторов нейровоспаления, их роли в патогенезе аффективных расстройств и влиянии на формирование когнитивных нарушений.

Методика исследования

В настоящем нарративном обзоре приведены обобщенные данные литературы, включая результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов, опубликованных в последние годы по вопросу нейровоспаления, роли различных факторов нейровоспаления в патогенезе депрессивного расстройства и формировании когнитивного дефицита. Был выполнен компьютеризированный поиск литературы в базе PubMed с использованием ключевых слов *депрессивное расстройство, нейровоспаление, цитокины, когнитивные нарушения, нейрометаболизм (depressive disorder, neuroinflammation, cytokines, cognitive impairment, neurometabolism)*. Было проанализировано 49 статей, из которых 38 работ было опубликовано за последние 5 лет, из них 3 РКИ и 7 метааналитических обзора, 5 систематических обзоров. Ссылки, приведенные в каждом исследовании, также проверялись вручную, все исследования отвечали критериям поиска.

Роль системного воспаления в патогенезе депрессии

Многочисленные исследования на людях и животных показали, что системное воспаление играет важную роль в патогенезе депрессии [5]. У млекопитающих системное воспаление приводит к значительным поведенческим изменениям, формированию ког-

нитивных нарушений, нарушениям мотивационной сферы и появлению нейровегетативных симптомов (нарушение сна, утомляемость и психомоторная заторможенность) [6, 7]. Взаимодействие иммунной и центральной нервной систем (ЦНС) при таких патологических состояниях, как рассеянный склероз и депрессия, изучается уже давно [7].

В последние годы часто обсуждается влияние цитокинов на функционирование ЦНС, что позволяет предположить, что цитокины играют одну из ключевых ролей в высших корковых процессах, таких как когнитивные функции [8, 9]. В настоящее время считается, что патофизиологические процессы, опосредованные цитокинами, лежат в основе когнитивных нарушений, связанных с рядом психоневрологических заболеваний, что делает цитокины идеальными мишенями для терапевтического вмешательства [10]. Исследования показали, что у людей с аффективными расстройствами повышен уровень провоспалительных цитокинов, таких как IL-1b, IL-6 и фактор некроза опухоли (TNF- α), в периферической крови и спинномозговой жидкости [11, 12].

Уровень факторов воспаления влияет на когнитивные функции как в моделях с избыточной экспрессией, так и в моделях с дефицитом цитокинов. Приводимые в научных публикациях данные позволяют предположить, что цитокины играют важную физиологическую роль в ЦНС на молекулярном и когнитивном уровнях. Очевидно, что еще только предстоит полностью понять, как именно цитокины участвуют в молекулярных и клеточных механизмах, обеспечивающих сложные функции ЦНС, такие как обучение, память и познание. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что, в частности, цитокины IL-1, IL-6 и TNF- α задействованы в молекулярных и клеточных механизмах, обеспечивающих сложные когнитивные процессы. Цитокины могут активировать микроглию, местные иммунные клетки головного мозга, что приводит к образованию активных форм кислорода и выделению эксайтотоксичного глутамата. Это может привести к повреждению и гибели нейронов, способствуя развитию аффективных расстройств. Кроме того, нейровоспаление может нарушить баланс нейромедиаторов, таких как серотонин и дофамин, которые имеют решающее значение для регуляции настроения. Активация микроглии также может привести к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как IL-10, которые могут оказывать негативное влияние на функцию нейромедиаторов [13–15].

Изучение иммунометаболических изменений может представлять особый интерес, поскольку они, по-видимому, влияют на важные когнитивные механизмы, такие как синаптическая пластичность, нейродегенерация и нейрогенез [16, 17], и на высшие корковые функции в целом [18]. Активно обсуждается участие цитокинов в совокупности когнитивных процессов, таких как внимание, исполнительская функция, обучение и память, сознание и речь. В последние годы отмечается особый интерес к участию цитокинов именно в процессах обучения и запоминания [18, 19]. Значительные усилия направлены на выяснение роли, которую цитокины играют в зависящем

от гиппокампа обучению и памяти, т. е. в пространственной и объектной памяти [19].

Изменения в перивентрикулярном и подкорковом белом веществе, а также отрицательная корреляция между уровнем глюкозы в крови натощак и плотностью клеток гиппокампа были связаны с нарушением иммунометаболической регуляции. Активация микроглии может привести к высвобождению провоспалительных агентов, которые способны повредить мембраны нейронов и нарушить синаптическую функцию. Это может привести к нарушениям в обучении и памяти, а также к снижению когнитивной гибкости [17].

Нарушения иммунометаболизма связаны с появлением атипичной депрессивной симптоматики [20–22], худшим функциональным статусом [23] и более тяжелым течением депрессивного эпизода [24]. В связи с этим была описана двунаправленная взаимосвязь между депрессией и метаболическими факторами риска, такими как ожирение и гипертония [25–27]. Наличие метаболического синдрома (MetS), по данным исследователей, было связано с тяжестью депрессивных симптомов [28].

Что касается изучения иммунной системы при рекуррентной депрессии, то широко изучались два биомаркера [29]: увеличение количества так называемых положительных белков острой фазы, таких как С-реактивный белок (СРБ) [30], и нарушение регуляции TNF- α [31]. Многие механизмы, посредством которых экспрессия данных факторов воспаления изменяется у пациентов с рекуррентной депрессией, остаются в значительной степени неизвестными. Если воспалительная реакция становится хронической, это может способствовать увеличению количества свободных радикалов, вызывая дисбаланс гомеостаза и усиление окислительного стресса. Это хорошо известный механизм прогрессирования старения и многих заболеваний, который также связан с патофизиологией рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) [32]. 4-гидрокси-2-ноненый альдегид (HNE) является одним из основных конечных продуктов перекисного окисления липидов, возникающих при проблемах со здоровьем [33]. У пациентов с депрессией наблюдается повышенный уровень HNE в плазме крови, что ведет к снижению активности механизмов антиоксидантной защиты [34, 35].

Таким образом, у пациентов с рекуррентной депрессией следует ожидать наличия взаимосвязи между иммунометаболическими изменениями и когнитивными показателями.

Провоспалительные факторы и когнитивное функционирование при депрессивном расстройстве

На сегодняшний день существует ограниченное число исследований в данной области, и не все они безоговорочно поддерживают теорию влияния показателей нейрометаболизма и воспаления на когнитивное функционирование у пациентов с депрессией [36]. В дополнение к изучению влияния метаболического синдрома и факторов воспаления на когнитив-

ные функции пациентов с депрессивным расстройством важно совместно изучать и их взаимовлияние. Метаболический синдром, вызванный хроническим воспалением, может представлять собой более серьезный фактор риска неблагоприятного клинического прогноза, в том числе и в отношении когнитивных нарушений [37].

В работе R. Grassi-Oliveira с соавторами субтесты логической памяти по шкале Векслера были проведены у 30 женщин с РДР [38]. Также определяли уровень IL-6 и TNF- α . Была выявлена статистически значимая связь между уровнем IL-6 и непосредственным запоминанием слов и отсроченным запоминанием слов даже после поправки на возраст, тяжесть депрессии и индекс массы тела. Данные результаты свидетельствуют о существовании связи между воспалительным дисбалансом и когнитивными нарушениями при депрессивном расстройстве.

Н.Н. Chang с соавторами обследовали 141 пациента с РДР на старте и в конце 6-недельного курса терапии антидепрессантами, также у пациентов оценивали когнитивное функционирование и анализировали уровень СРБ [39]. Было установлено, что исходный высокий уровень СРБ отрицательно коррелировал с показателями выполнения моторного теста, а по окончании терапии и с показателями Висконсинского теста сортировки карточек. Авторы сделали вывод о том, что когнитивные функции пациентов с высоким исходным уровнем СРБ могут оставаться нарушенными, даже если клинические симптомы улучшаются после лечения антидепрессантами.

В исследовании J. Krogh с соавторами изучали взаимосвязь уровня IL-6 и СРБ с симптомами депрессии и когнитивным функционированием. Было обследовано 112 пациентов с РДР и 57 здоровых добровольцев. Пациенты после скринингового обследования были рандомизированы на две группы: с назначением гимнастики с аэробной нагрузкой и без нее. Через 3 месяца в группе пациентов была проведена повторная оценка уровня IL-6, СРБ, симптомов депрессии и когнитивных функций после вмешательства. Уровни IL-6 и СРБ были значительно повышены у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми добровольцами. Эти различия перестали быть значимыми после корректировки на переменные, связанные с образом жизни. Уровень IL-6 и СРБ был повышен у амбулаторных пациентов с депрессией, но не был связан с конкретными симптомами депрессии. Более высокие уровни СРБ обуславливались снижением психомоторной скорости как в начале исследования, так и при последующем наблюдении [40].

В исследовании K. Jin с соавторами изучали влияние отдельных факторов воспаления (IL-1b, IL-6 и TNF- α) и гипокретина-1 на когнитивное функционирование, которое оценивали с помощью батареи тестов MCCB (англ. the MATRICS™ Consensus Cognitive Battery). Всего было обследовано 100 пациентов с РДР и 100 здоровых добровольцев. Уровень провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1b и гипокретина-1 был значительно выше при РДР и ассоциировался с когнитивными нарушениями. Авторы также делают вывод о том, что гипокретин-1 может быть вовлечен

в патологические механизмы нарушений социальной когниции при РДР [41].

В исследовании Y. Sánchez-Carro с соавторами обследованы 84 пациента с РДР и 78 здоровых добровольцев. Были рассмотрены результаты Кембриджского нейропсихологического теста (CANTAB), оценивающего когнитивное функционирование, наличие метаболического синдрома (MetS) и воспалительного/окислительного индекса, рассчитанного с помощью анализа основных компонентов периферических биомаркеров (TNF- α , СРБ и 4-гидроксиналенал). С помощью линейного регрессионного анализа было установлено, что диагноз РДР, старший возраст и наличие метаболического синдрома, а также высокий уровень воспалительного/окислительного индекса ассоциируются с ухудшением когнитивных функций. Отметим, что на ухудшение когнитивного функционирования влияло именно сочетание метаболических и иммуновоспалительных нарушений [42].

Таким образом, на сегодняшний день имеются данные о вовлеченности многих факторов воспаления в формирование когнитивных нарушений при РДР. Появилось понятие иммунометаболической депрессии, определяемой путем профилирования пациентов. Профилирование пациентов по предложенному показателю иммунометаболической депрессии (IMD), описываемому как совокупность депрессивных симптомов, когнитивных нарушений, связанных с нарушением иммунометаболической регуляции, может способствовать персонализации подходов к терапии [43].

Закономерно возникает вопрос о возможности терапевтического влияния на данные факторы с целью коррекции когнитивного дефицита.

Терапевтические стратегии, направленные на устранение нейровоспаления

Было предложено несколько терапевтических стратегий, способствующих подавлению нейровоспаления при депрессии и формированию когнитивного дефицита. Эти стратегии направлены на уменьшение воспаления, модуляцию иммунного ответа и усиление нейропротекции. Некоторые из перспективных терапевтических стратегий включают применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), ингибиторов цитокинов, омега-3 жирных кислот, иммуноглобулинов, растительных добавок (например, куркумина). В то же время исследований, изучающих влияние различных ингибиторов воспаления на когнитивный дефицит при РДР, достаточно мало.

В частности, аугментация антидепрессантов НПВС — это новая стратегия терапии, влияние которой на когнитивное функционирование при депрессии активно изучается. Проведен предварительный анализ когнитивного функционирования на основании данных, полученных в ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PREDICT в параллельных группах в Университете Аделаиды (Австралия). Участники ($N = 119$)

с РДР получали лечение вортиоксетином и целекоксибом или вортиоксетином и плацебо в течение 6 недель в период с декабря 2017 по апрель 2020 г. Когнитивный индекс когнитивного функционирования улучшился к 6-й неделе в обеих группах лечения, при этом различий между группами лечения выявлено не было, что позволило авторам сделать заключение об отсутствии влияния целекоксиба на когнитивное функционирование в изученной выборке [44].

В систематическом обзоре S. Bai с соавторами были проанализированы результаты 30 РКИ с 1610 пациентами с РДР. Общий анализ 26 РКИ показывает, что НПВС уменьшают симптомы депрессии по сравнению с плацебо (стандартизированная средняя разница (SMD) $-0,55$, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) от $-0,75$ до $-0,35$, гетерогенность $I^2 = 71\%$). Это подтверждается более высокой частотой ответа (относительный риск (ОР) = $1,52$, 95%-ный ДИ от $1,30$ до $1,79$) и частотой ремиссии (ОР = $1,79$, 95%-ный ДИ от $1,29$ до $2,49$) в группе, получавшей эти препараты, по сравнению с группой, получавшей плацебо. Анализ подгрупп показал, что как монотерапия, так и дополнительное лечение приводили к снижению выраженности симптомов депрессии [45]. Анализ конкретных лекарственных препаратов, включая НПВС [46], омега-3 жирные кислоты [47], статины [48] и миноциклин [49], выявил некоторый антидепрессивный эффект. Анализ исследований, стратифицированных по спонсору исследования и выборке, привел к схожим выводам в пользу противовоспалительной терапии в обеих подгруппах. Параметры качества жизни не показали каких-либо различий между группами. Единственным существенным различием в периоды лечения были желудочно-кишечные расстройства [45].

Терапевтические стратегии, нацеленные на нейровоспаление, предлагают перспективные терапевтические подходы к лечению депрессивных расстройств и когнитивного дефицита. Лучшее понимание механизмов нейровоспаления позволит разработать более эффективные терапевтические стратегии. На сегодняшний день количество научных работ в области терапии депрессивных расстройств и сопутствующих им когнитивных нарушений с использованием стратегии воздействия на нейровоспаление достаточно невелико, что делает необходимым проведение дальнейших исследований.

Обсуждение

Депрессивное расстройство является широко распространенным гетерогенным заболеванием с мультифакторным патогенезом. Более глубокое понимание роли биологических факторов, таких как нейровоспаление, признается все более важным для улучшения нашего понимания этиологии и патофизиологии депрессии с конечной целью раннего вмешательства и персонализированной терапии.

Изучение патогенетических механизмов формирования клинических симптомов и когнитивных нарушений при рекуррентной депрессии является одной из приоритетных задач современной биологической психиатрии. С данной точки зрения нейровоспалительные изменения при РДР представляют

особый интерес, поскольку могут послужить своеобразным «ключом», открывающим возможности для комплексной, адъювантной фармакотерапии депрессии, а также, возможно, для определения групп риска по возникновению депрессивных эпизодов. Появляется все больше доказательств того, что воспаление играет особую роль в хроническом течении депрессии, повышая уязвимость к дальнейшим эпизодам и ускоряя прогрессирование заболевания. Как показал проведенный нарративный обзор, точные механизмы, связывающие нейровоспаление с депрессией, до сих пор неясны, но включают эффекты психологических стрессоров, сенсibilизацию клеток к нейротоксическим пептидам, окислительный и нитрозативный стресс, аутоиммунный ответ на окислительно- и нитрозативно поврежденные молекулы, снижение уровня омега-3 и антиоксидантов.

Еще менее ясными, согласно проанализированному данным, являются нейровоспалительные механизмы, вовлеченные в формирование когнитивных нарушений у пациентов с РДР. Необходимы дальнейшие исследования в данной области, основной задачей которых будет разграничение нейровоспалительных механизмов и других патогенетических

причин формирования когнитивного дефицита у данной когорты пациентов. Современное состояние проблемы, а именно ограниченное число публикаций по данной теме, накладывает определенные ограничения, не позволяющие провести анализ данных в виде систематического обзора или метаанализа.

Заключение

Данные современной научной литературы свидетельствуют, что нейровоспаление играет важную роль в патогенезе РДР и формировании когнитивного дефицита. Активация микроглии и высвобождение провоспалительных цитокинов могут привести к повреждению и гибели нейронов, нарушению баланса нейромедиаторов и способствовать развитию депрессивных расстройств и когнитивного дефицита. Понимание сложной взаимосвязи между нейровоспалением и аффективными расстройствами имеет большое значение для дальнейшей разработки эффективных терапевтических стратегий, направленных на снижение уровня провоспалительных факторов у пациентов с депрессивными расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kibitov A.A., Rakitko A.S., Kasyanov E.D., Rukavishnikov G.V., Kozlova K.A., Ilinsky V.V., Neznanov N.G., Mazo G.E., Kibitov A.O. Screening of depressive symptoms in a russian general population sample: A web-based cross-sectional study // Clin Pract Epidemiol Ment Health. – 2021. – Vol. 17. – Pp. 205–211. – <https://doi.org/10.2174/1745017902117010205>
2. Chavez-Baldini U., Nieman D.H., Keestra A., Lok A., Mocking R.J.T., de Koning P., Krzhizhanovskaya V.V., Bockting C.L.H., van Rooijen G., Smit D.J.A., Sutherland A.L., Verweij K.J.H., van Wingen G., Wigman J.T.W., Vulink N.C., Denys D. The relationship between cognitive functioning and psychopathology in patients with psychiatric disorders: A transdiagnostic network analysis // Psychol Med. – 2021. – Vol. 24. – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1017/S0033291721001781>
3. Александровский Ю.А., Незнанов Н.Г. Психиатрия: национальное руководство. Краткое издание. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
4. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 29–40.
5. Chipurupalli S., Samavedam U., Robinson N. Crosstalk between ER stress, autophagy and inflammation // Front Med. – 2021. – Vol. 8. – Art. 758311. – <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.758311>
6. Wu D., Zhang G., Zhao C., Yang Y., Miao Z., Xu X. Interleukin-18 from neurons and microglia mediates depressive behaviors in mice with post-stroke depression // Brain Behav Immun. – 2020. – Vol. 88. – Pp. 411–420. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.004>
7. Yirmiya R., Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis // Brain Behav Immun. – 2011. – Vol. 25. – Pp. 181–213.
8. Rothwell N.J., Hopkins S.J. Cytokines and the nervous system II: Actions and mechanisms of action // Trends Neurosci. – 1995. – Vol. 18, no. 3. – Pp. 130–136. – [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(95\)93890-a](https://doi.org/10.1016/0166-2236(95)93890-a)
9. Du X., Zou S., Yue Y., Fang X., Wu Y., Wu S. et al. Peripheral Interleukin-18 is negatively correlated with abnormal brain activity in patients with depression: A resting-state fMRI study // BMC Psychiatry. – 2022. – Vol. 22. – Art. 531. – <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04176-8>
10. Giolabhai N.M., Slaney C., Hemani G., Foley E., van der Most P., Nolte I., Snieder H., Davey Smith G., Khandaker G., Hartman C. Role of inflammation in depressive and anxiety disorders, affect, and cognition: Genetic and non-genetic findings in the lifelines cohort study // Res Sq [Preprint]. – 2024. – Aug 10. – Art. rs.3.rs-4379779. – <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4379779/v1>
11. Imaizumi T., Toda T., Maekawa M., Sakurai D., Hagiwara Y., Yoshida Y. et al. Identifying high-risk population of depression: association between metabolic syndrome and depression using a health checkup and claims database // Sci Rep. – 2022. – Vol. 12. – Art. 18577. – <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22048-9>
12. Lecca D., Jung Y.J., Scerba M.T., Hwang I., Kim Y.K., Kim S., Modrow S., Tweedie D., Hsueh S.C., Liu D., Luo W., Glotfelty E., Li Y., Wang J.Y., Luo Y., Hoffer B.J., Kim D.S., McDevitt R.A., Greig N.H. Role of chronic neuroinflammation in neuroplasticity and cognitive function: A hypothesis // Alzheimers Dement. – 2022. – Vol. 18, no. 11. – Pp. 2327–2340. – <https://doi.org/10.1002/alz.12610>

REFERENCES

1. Kibitov A.A., Rakitko A.S., Kasyanov E.D., Rukavishnikov G.V., Kozlova K.A., Ilinsky V.V., Neznanov N.G., Mazo G.E., Kibitov A.O. Screening of depressive symptoms in a russian general population sample: A web-based cross-sectional study // Clin Pract Epidemiol Ment Health. – 2021. – Vol. 17. – Pp. 205–211. – <https://doi.org/10.2174/1745017902117010205>
2. Chavez-Baldini U., Nieman D.H., Keestra A., Lok A., Mocking R.J.T., de Koning P., Krzhizhanovskaya V.V., Bockting C.L.H., van Rooijen G., Smit D.J.A., Sutherland A.L., Verweij K.J.H., van Wingen G., Wigman J.T.W., Vulink N.C., Denys D. The relationship between cognitive functioning and psychopathology in patients with psychiatric disorders: A transdiagnostic network analysis // Psychol Med. – 2021. – Vol. 24. – Pp. 1–10. – <https://doi.org/10.1017/S0033291721001781>
3. Aleksandrovskiy Ju.A., Neznanov N.G. Psihiatrija: nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. – 2-e izd., pererab. i dop. – M.: GJeOTAR-Media, 2021.
4. Mosolov S.N. Sovremennye biologicheskie gipotezy rekurrentnoj depressii (obzor) // Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2012. – T. 112, № 11–2. – S. 29–40.
5. Chipurupalli S., Samavedam U., Robinson N. Crosstalk between ER stress, autophagy and inflammation // Front Med. – 2021. – Vol. 8. – Art. 758311. – <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.758311>
6. Wu D., Zhang G., Zhao C., Yang Y., Miao Z., Xu X. Interleukin-18 from neurons and microglia mediates depressive behaviors in mice with post-stroke depression // Brain Behav Immun. – 2020. – Vol. 88. – Pp. 411–420. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.004>
7. Yirmiya R., Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis // Brain Behav Immun. – 2011. – Vol. 25. – Pp. 181–213.
8. Rothwell N.J., Hopkins S.J. Cytokines and the nervous system II: Actions and mechanisms of action // Trends Neurosci. – 1995. – Vol. 18, no. 3. – Pp. 130–136. – [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(95\)93890-a](https://doi.org/10.1016/0166-2236(95)93890-a)
9. Du X., Zou S., Yue Y., Fang X., Wu Y., Wu S. et al. Peripheral Interleukin-18 is negatively correlated with abnormal brain activity in patients with depression: A resting-state fMRI study // BMC Psychiatry. – 2022. – Vol. 22. – Art. 531. – <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04176-8>
10. Giolabhai N.M., Slaney C., Hemani G., Foley E., van der Most P., Nolte I., Snieder H., Davey Smith G., Khandaker G., Hartman C. Role of inflammation in depressive and anxiety disorders, affect, and cognition: Genetic and non-genetic findings in the lifelines cohort study // Res Sq [Preprint]. – 2024. – Aug 10. – Art. rs.3.rs-4379779. – <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4379779/v1>
11. Imaizumi T., Toda T., Maekawa M., Sakurai D., Hagiwara Y., Yoshida Y. et al. Identifying high-risk population of depression: association between metabolic syndrome and depression using a health checkup and claims database // Sci Rep. – 2022. – Vol. 12. – Art. 18577. – <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22048-9>
12. Lecca D., Jung Y.J., Scerba M.T., Hwang I., Kim Y.K., Kim S., Modrow S., Tweedie D., Hsueh S.C., Liu D., Luo W., Glotfelty E., Li Y., Wang J.Y., Luo Y., Hoffer B.J., Kim D.S., McDevitt R.A., Greig N.H. Role of chronic neuroinflammation in neuroplasticity and cognitive function: A hypothesis // Alzheimers Dement. – 2022. – Vol. 18, no. 11. – Pp. 2327–2340. – <https://doi.org/10.1002/alz.12610>

13. Kim Y.K., Kim O.Y., Song J. Alleviation of depression by glucagon-like peptide 1 through the regulation of neuroinflammation, neurotransmitters, neurogenesis, and synaptic function // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – Art. 1270. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01270>.
14. Vitkovic L., Bockaert J., Jacque C. "Inflammatory" cytokines // *Journal of Neurochemistry.* – 2000. – Vol. 74. – Pp. 457–471. – <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.740457.x>
15. Delpech J.C., Valdearcos M., Nadjar A. Stress and microglia: A double-edged relationship // *Adv Neurobiol.* – 2024. – Vol. 37. – Pp. 333–342. – https://doi.org/10.1007/978-3-031-55529-9_18
16. McAfoose B.T., Baune B.T. Evidence for a cytokine model of cognitive function // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* – 2009. – Vol. 33, no. 3. – Pp. 355–366. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.10.005>
17. Livingston J.M., McDonald M.W., Gagnon T., Jeffers M.S., Gomez-Smith M., Antonescu S., Cron G.O., Boisvert C., Lacoste B., Corbett D. Influence of metabolic syndrome on cerebral perfusion and cognition // *Neurobiol Dis.* – 2020. – Vol. 137. – Art. 104756. – <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104756>
18. Yates K.F., Sweat V., Yau P.L., Turchiano M.M., Convit A. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2012. – Vol. 32, no. 9. – Pp. 2060–2067. – <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.252759>
19. Šimončičová E., Henderson Pekarik K., Vecchiarelli H.A., Lauro C., Maggi L., Tremblay M.É. Adult neurogenesis, learning and memory // *Adv Neurobiol.* – 2024. – Vol. 37. – Pp. 221–242. – https://doi.org/10.1007/978-3-031-55529-9_13
20. Lamers F., Milaneschi Y., Vinkers C.H., Schoevers R.A., Giltay E.J., Penninx B.W.J.H. Depression profiles and immuno-metabolic dysregulation: Longitudinal results from the NESDA study // *Brain Behav Immun.* – 2020. – Vol. 88. – Pp. 174–183. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.002>
21. Milaneschi Y., Lamers F., Berk M., Penninx B.W.J.H. Depression heterogeneity and its biological underpinnings: Toward immunometabolic depression // *Biol Psychiatry.* – 2020. – Vol. 88, no. 5. – Pp. 369–380. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.01.014>
22. Cho J.H., Irwin M.R., Eisenberger N.I., Lamkin D.M., Cole S.W. Transcriptomic predictors of inflammation-induced depressed mood // *Neuropsychopharmacology.* – 2019. – Vol. 44. – Pp. 923–929. – <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0316-9>
23. Baune B.T., Miller R., McAfoose J., Johnson M., Quirk F., Mitchell D. The role of cognitive impairment in general functioning in major depression // *Psychiatry Res.* – 2010. – Vol. 176, no. 2–3. – Pp. 183–189. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.12.001>
24. Rock P.L., Roiser J.P., Riedel W.J., Blackwell A.D. Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis // *Psychol Med.* – 2014. – Vol. 44, no. 10. – Pp. 2029–2040. – <https://doi.org/10.1017/S0033291713002535>
25. Beurel E., Toups M., Nemeroff C.B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble // *Neuron.* – 2020. – Vol. 107. – Pp. 234–256. – <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>
26. Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д. и др. Исследование связи гематологических коэффициентов системного воспаления с клиническими характеристиками депрессии у пациентов с аффективными расстройствами // *Психическое здоровье в меняющемся мире: сб. тез. – СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2024. – С. 11–12. – EDN СНКЕКР*
27. Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д. и др. Гематологические коэффициенты системного воспаления как потенциальные биомаркеры суицида // *Суицидология.* – 2024. – Т. 15, № 1 (54). – С. 31–52. – [https://doi.org/10.32878/suiciderus.24-15-01\(54\)-31-52](https://doi.org/10.32878/suiciderus.24-15-01(54)-31-52). – EDN WNZVPH
28. Fries G.R., Saldana V.A., Finnstein J., Rein T. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse // *Mol Psychiatry.* – 2023. – Vol. 28. – Pp. 284–297. – <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01806-1>
29. Mac Giollaibhui N., Ng T.H., Ellman L.M., Alloy L.B. The longitudinal associations of inflammatory biomarkers and depression revisited: Systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *Mol Psychiatry.* – 2021. – Vol. 26, no. 7. – Pp. 3302–3314. – <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00867-4>
30. Howren M.B., Lamkin D.M., Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: A meta-analysis // *Psychosom Med.* – 2009. – Vol. 71, no. 2. – Pp. 171–186. – <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181907c1b>
31. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E.K., Lanctôt K.L. A meta-analysis of cytokines in major depression // *Biol Psychiatry.* – 2010. – Vol. 67, no. 5. – Pp. 446–457. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
32. Maes M., Galecki P., Chang Y.S., Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2011. – Vol. 35, no. 3. – Pp. 676–692. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.05.004>
33. Csala M., Kardon T., Legeza B., Lizák B., Mandl J., Margittai É., Puskás F., Száraz P., Szelényi P., Bánhegyi G. On the role of 4-hydroxynonenal in health and disease // *Biochim Biophys Acta.* – 2015. – Vol. 1852, no. 5. – Pp. 826–838. – <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.01.015>
34. Liu T., Zhong S., Liao X., Chen J., He T., Lai S., Jia Y. A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, no. 10. – e0138904. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138904>
35. Romano A., Serviddio G., Calcagnini S., Villani R., Giudetti A.M., Cassano T., Gaetani S. Linking lipid peroxidation and neuropsychiatric disorders: Focus on 4-hydroxy-2-nonenal // *Free Radic Biol Med.* – 2017. – Vol. 111. – Pp. 281–293. – <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.046>
13. Kim Y.K., Kim O.Y., Song J. Alleviation of depression by glucagon-like peptide 1 through the regulation of neuroinflammation, neurotransmitters, neurogenesis, and synaptic function // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – Art. 1270. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01270>.
14. Vitkovic L., Bockaert J., Jacque C. "Inflammatory" cytokines // *Journal of Neurochemistry.* – 2000. – Vol. 74. – Pp. 457–471. – <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.740457.x>
15. Delpech J.C., Valdearcos M., Nadjar A. Stress and microglia: A double-edged relationship // *Adv Neurobiol.* – 2024. – Vol. 37. – Pp. 333–342. – https://doi.org/10.1007/978-3-031-55529-9_18
16. McAfoose B.T., Baune B.T. Evidence for a cytokine model of cognitive function // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* – 2009. – Vol. 33, no. 3. – Pp. 355–366. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.10.005>
17. Livingston J.M., McDonald M.W., Gagnon T., Jeffers M.S., Gomez-Smith M., Antonescu S., Cron G.O., Boisvert C., Lacoste B., Corbett D. Influence of metabolic syndrome on cerebral perfusion and cognition // *Neurobiol Dis.* – 2020. – Vol. 137. – Art. 104756. – <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104756>
18. Yates K.F., Sweat V., Yau P.L., Turchiano M.M., Convit A. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2012. – Vol. 32, no. 9. – Pp. 2060–2067. – <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.252759>
19. Šimončičová E., Henderson Pekarik K., Vecchiarelli H.A., Lauro C., Maggi L., Tremblay M.É. Adult neurogenesis, learning and memory // *Adv Neurobiol.* – 2024. – Vol. 37. – Pp. 221–242. – https://doi.org/10.1007/978-3-031-55529-9_13
20. Lamers F., Milaneschi Y., Vinkers C.H., Schoevers R.A., Giltay E.J., Penninx B.W.J.H. Depression profiles and immuno-metabolic dysregulation: Longitudinal results from the NESDA study // *Brain Behav Immun.* – 2020. – Vol. 88. – Pp. 174–183. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.002>
21. Milaneschi Y., Lamers F., Berk M., Penninx B.W.J.H. Depression heterogeneity and its biological underpinnings: Toward immunometabolic depression // *Biol Psychiatry.* – 2020. – Vol. 88, no. 5. – Pp. 369–380. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.01.014>
22. Cho J.H., Irwin M.R., Eisenberger N.I., Lamkin D.M., Cole S.W. Transcriptomic predictors of inflammation-induced depressed mood // *Neuropsychopharmacology.* – 2019. – Vol. 44. – Pp. 923–929. – <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0316-9>
23. Baune B.T., Miller R., McAfoose J., Johnson M., Quirk F., Mitchell D. The role of cognitive impairment in general functioning in major depression // *Psychiatry Res.* – 2010. – Vol. 176, no. 2–3. – Pp. 183–189. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.12.001>
24. Rock P.L., Roiser J.P., Riedel W.J., Blackwell A.D. Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis // *Psychol Med.* – 2014. – Vol. 44, no. 10. – Pp. 2029–2040. – <https://doi.org/10.1017/S0033291713002535>
25. Beurel E., Toups M., Nemeroff C.B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble // *Neuron.* – 2020. – Vol. 107. – Pp. 234–256. – <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>
26. Gorbunova A.P., Rukavishnikov G.V., Kasjanov E.D. i dr. Issledovanie svyazi gematologicheskikh koefitsientov sistemnogo vospaleniya s klinicheskimi harakteristikami depressii u pacientov s affektivnymi rassstrojstvami // *Psichicheskoe zdorovie v menajushemsja mire: sb. tez. – SPb.: NMIC PN im. V.M. Behtereva, 2024. – S. 11–12. – EDN CHKEKP*
27. Gorbunova A.P., Rukavishnikov G.V., Kasjanov E.D. i dr. Gematologicheskije koefitsienty sistemnogo vospaleniya kak potencialnye biomarkery suicida // *Suicidologija.* – 2024. – T. 15, № 1 (54). – S. 31–52. – [https://doi.org/10.32878/suiciderus.24-15-01\(54\)-31-52](https://doi.org/10.32878/suiciderus.24-15-01(54)-31-52). – EDN WNZVPH
28. Fries G.R., Saldana V.A., Finnstein J., Rein T. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse // *Mol Psychiatry.* – 2023. – Vol. 28. – Pp. 284–297. – <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01806-1>
29. Mac Giollaibhui N., Ng T.H., Ellman L.M., Alloy L.B. The longitudinal associations of inflammatory biomarkers and depression revisited: Systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *Mol Psychiatry.* – 2021. – Vol. 26, no. 7. – Pp. 3302–3314. – <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00867-4>
30. Howren M.B., Lamkin D.M., Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: A meta-analysis // *Psychosom Med.* – 2009. – Vol. 71, no. 2. – Pp. 171–186. – <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181907c1b>
31. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E.K., Lanctôt K.L. A meta-analysis of cytokines in major depression // *Biol Psychiatry.* – 2010. – Vol. 67, no. 5. – Pp. 446–457. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
32. Maes M., Galecki P., Chang Y.S., Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2011. – Vol. 35, no. 3. – Pp. 676–692. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.05.004>
33. Csala M., Kardon T., Legeza B., Lizák B., Mandl J., Margittai É., Puskás F., Száraz P., Szelényi P., Bánhegyi G. On the role of 4-hydroxynonenal in health and disease // *Biochim Biophys Acta.* – 2015. – Vol. 1852, no. 5. – Pp. 826–838. – <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.01.015>
34. Liu T., Zhong S., Liao X., Chen J., He T., Lai S., Jia Y. A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, no. 10. – e0138904. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138904>
35. Romano A., Serviddio G., Calcagnini S., Villani R., Giudetti A.M., Cassano T., Gaetani S. Linking lipid peroxidation and neuropsychiatric disorders: Focus on 4-hydroxy-2-nonenal // *Free Radic Biol Med.* – 2017. – Vol. 111. – Pp. 281–293. – <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.046>

36. Chen M.H., Hsu J.W., Huang K.L., Tsai S.J., Su T.P., Li C.T., Lin W.C., Tu P.C., Bai Y.M. Role of obesity in systemic low-grade inflammation and cognitive function in patients with bipolar I disorder or major depressive disorder // *CNS Spectr.* – 2021. – Vol. 26, no. 5. – Pp. 521–527. – <https://doi.org/10.1017/S1092852920001534>
37. Yaffe K., Kanaya A., Lindquist K., Simonsick E.M., Harris T., Shorr R.I., Tylavsky F.A., Newman A.B. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292, no. 18. – Pp. 2237–2242. – <https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2237>
38. Grassi-Oliveira R., Bauer M.E., Pezzi J.C., Teixeira A.L., Brietzke E. Interleukin-6 and verbal memory in recurrent major depressive disorder // *Neuro Endocrinol Lett.* – 2011. – Vol. 32, no. 4. – Pp. 540–544.
39. Chang H.H., Lee I.H., Gean P.W., Lee S.Y., Chi M.H., Yang Y.K., Lu R.B., Chen P.S. Treatment response and cognitive impairment in major depression: association with C-reactive protein // *Brain Behav Immun.* – 2012. – Vol. 26, no. 1. – Pp. 90–95. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.07.239>
40. Krogh J., Benros M.E., Jørgensen M.B., Vesterager L., Elfving B., Nordentoft M. The association between depressive symptoms, cognitive function, and inflammation in major depression // *Brain Behav Immun.* – 2014. – Vol. 35. – Pp. 70–76. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.08.014>
41. Jin K., Lu J., Yu Z., Shen Z., Li H., Mou T., Xu Y., Huang M. Linking peripheral IL-6, IL-1β and hypocretin-1 with cognitive impairment from major depression // *J Affect Disord.* – 2020. – Vol. 277. – Pp. 204–211. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.024>
42. Sánchez-Carro Y., de la Torre-Luque A., Portella M.J., Leal-Leturia I., Salvat-Pujol N., Massaneda C., de Arriba-Arnau A., Urretavizcaya M., Peretó M., Toll A., Martínez-Ruiz A., Ferreiros-Martínez R., Álvarez P., Soria V., López-García P. Relationship between immunometabolic status and cognitive performance among major depression disorder patients // *Psychoneuroendocrinology.* – 2022. – Vol. 137. – Art. 105631. – <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105631>
43. Vreijling S.R., Chin Fatt C.R., Williams L.M., Schatzberg A. F., Usherwood T., Nemeroff C.B., Rush A.J., Uher R., Aitchison K.J., Köhler-Forsberg O., Rietschel M., Trivedi M.H., Jha M.K., Penninx B.W.J.H., Beekman A.T.F., Jansen R., Lamers F. Features of immunometabolic depression as predictors of antidepressant treatment outcomes: pooled analysis of four clinical trials // *Br J Psychiatry.* – 2024. – Vol. 224, no. 3. – Pp. 89–97. – <https://doi.org/10.1192/bjp.2023.148>
44. Sampson E., Mills N.T., Hori H., Schwarte K., Hohoff C., Schubert O., Clark S.R., Fourrier C., Baune B.T. Exploratory analysis of the effects of celecoxib on cognitive function in vortioxetine-treated patients with major depressive disorder in the PREDDICT study: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *J Clin Psychiatry.* – 2023. – Vol. 84, no. 6. – Art. 23m14829. – <https://doi.org/10.4088/JCP.23m14829>
45. Bai S., Guo W., Feng Y., Deng H., Li G., Nie H., Guo G., Yu H., Ma Y., Wang J., Chen S., Jing J., Yang J., Tang Y., Tang Z. Efficacy and safety of anti-inflammatory agents for the treatment of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2020. – Vol. 91, no. 1. – Pp. 21–32. – <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-320912>
46. Varma M., Kaur A., Bhandari R., Kumar A., Kuhad A. Major depressive disorder (MDD): Emerging immune targets at preclinical level // *Expert Opin Ther Targets.* – 2023. – Vol. 27, no. 6. – Pp. 479–501. – <https://doi.org/10.1080/14728222.2023.2225216>
47. Appleton K.M., Voyias P.D., Sallis H.M., Dawson S., Ness A.R., Churchill R., Perry R. Omega-3 fatty acids for depression in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2021. – Vol. 11, no. 11. – CD004692. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004692.pub5>
48. Köhler-Forsberg O., Otte C., Gold S.M., Østergaard S.D. Statins in the treatment of depression: Hype or hope? // *Pharmacol Ther.* – 2020. – Vol. 215. – Art. 107625. – <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107625>
49. Anmella G., Meehan A., Ashton M., Mohebbi M., Fico G., Ng C.H., Maes M., Berk L., de Prisco M., Singh A.B., Malhi G.S., Berk M., Dodd S., Hidalgo-Mazzei D., Grande I., Pacchiaroni I., Murru A., Vieta E., Dean O.M. Exploring clinical subgroups of participants with major depressive disorder that may benefit from adjunctive minocycline treatment // *Clin Psychopharmacol Neurosci.* – 2024. – Vol. 22, no. 1. – Pp. 33–44. – <https://doi.org/10.9758/cpn.23.1098>
36. Chen M.H., Hsu J.W., Huang K.L., Tsai S.J., Su T.P., Li C.T., Lin W.C., Tu P.C., Bai Y.M. Role of obesity in systemic low-grade inflammation and cognitive function in patients with bipolar I disorder or major depressive disorder // *CNS Spectr.* – 2021. – Vol. 26, no. 5. – Pp. 521–527. – <https://doi.org/10.1017/S1092852920001534>
37. Yaffe K., Kanaya A., Lindquist K., Simonsick E.M., Harris T., Shorr R.I., Tylavsky F.A., Newman A.B. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292, no. 18. – Pp. 2237–2242. – <https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2237>
38. Grassi-Oliveira R., Bauer M.E., Pezzi J.C., Teixeira A.L., Brietzke E. Interleukin-6 and verbal memory in recurrent major depressive disorder // *Neuro Endocrinol Lett.* – 2011. – Vol. 32, no. 4. – Pp. 540–544.
39. Chang H.H., Lee I.H., Gean P.W., Lee S.Y., Chi M.H., Yang Y.K., Lu R.B., Chen P.S. Treatment response and cognitive impairment in major depression: association with C-reactive protein // *Brain Behav Immun.* – 2012. – Vol. 26, no. 1. – Pp. 90–95. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.07.239>
40. Krogh J., Benros M.E., Jørgensen M.B., Vesterager L., Elfving B., Nordentoft M. The association between depressive symptoms, cognitive function, and inflammation in major depression // *Brain Behav Immun.* – 2014. – Vol. 35. – Pp. 70–76. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.08.014>
41. Jin K., Lu J., Yu Z., Shen Z., Li H., Mou T., Xu Y., Huang M. Linking peripheral IL-6, IL-1β and hypocretin-1 with cognitive impairment from major depression // *J Affect Disord.* – 2020. – Vol. 277. – Pp. 204–211. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.024>
42. Sánchez-Carro Y., de la Torre-Luque A., Portella M.J., Leal-Leturia I., Salvat-Pujol N., Massaneda C., de Arriba-Arnau A., Urretavizcaya M., Peretó M., Toll A., Martínez-Ruiz A., Ferreiros-Martínez R., Álvarez P., Soria V., López-García P. Relationship between immunometabolic status and cognitive performance among major depression disorder patients // *Psychoneuroendocrinology.* – 2022. – Vol. 137. – Art. 105631. – <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105631>
43. Vreijling S.R., Chin Fatt C.R., Williams L.M., Schatzberg A. F., Usherwood T., Nemeroff C.B., Rush A.J., Uher R., Aitchison K.J., Köhler-Forsberg O., Rietschel M., Trivedi M.H., Jha M.K., Penninx B.W.J.H., Beekman A.T.F., Jansen R., Lamers F. Features of immunometabolic depression as predictors of antidepressant treatment outcomes: pooled analysis of four clinical trials // *Br J Psychiatry.* – 2024. – Vol. 224, no. 3. – Pp. 89–97. – <https://doi.org/10.1192/bjp.2023.148>
44. Sampson E., Mills N.T., Hori H., Schwarte K., Hohoff C., Schubert O., Clark S.R., Fourrier C., Baune B.T. Exploratory analysis of the effects of celecoxib on cognitive function in vortioxetine-treated patients with major depressive disorder in the PREDDICT study: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *J Clin Psychiatry.* – 2023. – Vol. 84, no. 6. – Art. 23m14829. – <https://doi.org/10.4088/JCP.23m14829>
45. Bai S., Guo W., Feng Y., Deng H., Li G., Nie H., Guo G., Yu H., Ma Y., Wang J., Chen S., Jing J., Yang J., Tang Y., Tang Z. Efficacy and safety of anti-inflammatory agents for the treatment of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2020. – Vol. 91, no. 1. – Pp. 21–32. – <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-320912>
46. Varma M., Kaur A., Bhandari R., Kumar A., Kuhad A. Major depressive disorder (MDD): Emerging immune targets at preclinical level // *Expert Opin Ther Targets.* – 2023. – Vol. 27, no. 6. – Pp. 479–501. – <https://doi.org/10.1080/14728222.2023.2225216>
47. Appleton K.M., Voyias P.D., Sallis H.M., Dawson S., Ness A.R., Churchill R., Perry R. Omega-3 fatty acids for depression in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2021. – Vol. 11, no. 11. – CD004692. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004692.pub5>
48. Köhler-Forsberg O., Otte C., Gold S.M., Østergaard S.D. Statins in the treatment of depression: Hype or hope? // *Pharmacol Ther.* – 2020. – Vol. 215. – Art. 107625. – <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107625>
49. Anmella G., Meehan A., Ashton M., Mohebbi M., Fico G., Ng C.H., Maes M., Berk L., de Prisco M., Singh A.B., Malhi G.S., Berk M., Dodd S., Hidalgo-Mazzei D., Grande I., Pacchiaroni I., Murru A., Vieta E., Dean O.M. Exploring clinical subgroups of participants with major depressive disorder that may benefit from adjunctive minocycline treatment // *Clin Psychopharmacol Neurosci.* – 2024. – Vol. 22, no. 1. – Pp. 33–44. – <https://doi.org/10.9758/cpn.23.1098>