Клинический полиморфизм депрессий и когнитивный дефицит

А.Е. БОБРОВ, А.А. КУРСАКОВ*

Московский научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава России, Москва; кафедра психиатрии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

Clinical polymorphism of depression and cognitive deficit

A.E. BOBROV, A.A. KURSAKOV

Moscow Research Institute of Psychiatry, Ministry of Health of Russia, Moscow; Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Цель исследования. Изучали связь между психометрической оценкой депрессивных состояний и показателями нейрокогнитивного функционирования. **Материал и методы.** Обследовали 90 пациентов, 75 женщин и 15 мужчин, с депрессивными состояниями. Возраст больных колебался от 20 до 75 лет. У 25 пациентов был диагностирован депрессивный эпизод, у 40 — рекуррентная депрессия, у 6 — биполярная депрессия, у 8 — дистимия, у 11 — субдепрессивные состояния. В процессе работы использовали клинические критерии МКБ-10, шкалу депрессии Гамильтона, шкалу депрессии Бека, методику многостороннего исследования личности (ММИЛ), адденбрукскую нейрокогнитивную шкалу (ACE-R). **Результаты и заключение.** Нозографическое разделение депрессий лишь частично отражает наличие у больных когнитивного дефицита. Депрессивные синдромы, выявленные при анализе применявшихся опросников, показали, что когнитивные нарушения по ACE-R соответствуют стереотипам поведения по ММИЛ, но не сопряжены с оценками депрессии по шкалам Гамильтона и Бека. Считают, что при оценке когнитивных нарушений у больных депрессией целесообразно ориентироваться на обсервационные критерии (регистрация аномальных стереотипов поведения). Указанное обстоятельство следует учитывать при проведении изучения эффектов антидепрессантов на когнитивную сферу.

Ключевые слова: *депрессия, клинический полиморфизм, конитивные нарушения, влияние антидепрессантов.*

Objective. To study the relation between psychometric assessment of depression and parameters of cognitive functioning. **Material and methods**. Authors examined 90 patients (75 women and 15 men), aged from 20 to 75 years, with depression. Twenty-five patients were diagnosed with depressive episode, 40 with recurrent depression, 6 with bipolar depression, 8 with dysthymia and 11 with sub-depression. The diagnosis was made according to ICD-10 criteria. Its were used the following scales: HAMD, BDI, MMPI, ACE-R. **Results**. The nosographic differentiation of depression only partially reflected the presence of cognitive deficit. An analysis of depressive syndromes identified psychometrically revealed that cognitive deficit on ACE-R was correlated with behavioral stereotypes on MMPI but not with scores on HAM-D and BDI. **Conclusion**. Observational criteria (registration of abnormal behavioral stereotypes) should be used in assessment of cognitive deficit in patients with depression. This fact should be also taken into consideration in the studies of antidepressant effects on cognitive function.

Key words: *depression, clinical polymorphism, cognitive impairment, antidepressant effect.*

Когнитивные расстройства при депрессии имеют патогенетическое значение [1]. Это подтверждается эффективностью когнитивных психотерапии и тренинга, а также ассоциацией ряда эндофенотипов депрессии с когнитивными нарушениями [2—6]. Кроме того, исследования последних лет показали перспективность использования для лечения аффективных расстройств препаратов с прокогнитивным действием, которое нельзя отнести к проявлениям тимоаналептического эффекта [7—9]. Однако клиническая оценка прокогнитивных эффектов лекарственных препаратов в настоящее время представляет определенные трудности. Методы изучения нейрокогнитивных функций недостаточно вписываются в традиционное клинико-психопатологичекое обследование, а результаты их использования мало коррелируют с данными традиционной психометрической оценки психического состояния [10, 11]. Это приводит к «растворению» нейрокогнитивной симптоматики в психопатологических проявлениях депрессий, что не позволяет определить ее клиническую значимость и затрудняет анализ терапевтических сдвигов, возникающих в этой сфере. Проблема осложняется тем, что различные методы психопатологической оценки депрессий ориентируются на несовпадающие кластеры симптомов [12, 13]. В результате соотношение между клиническими параметрами депрессивных состояний и имеющимися у больных когнитивными нарушениями теряется в клиническом полиморфизме депрессий и методов их оценки. Следует подчеркнуть, что отмеченные сложности в определенной мере сопряжены с фундаментальными проблемами методологии психиатрии и требуют специального рассмотрения [14, 15].

Цель настоящего исследования — изучение связи между психометрической оценкой депрессивных состояний и показателями нейрокогнитивного функционирования.

© А.Е. Бобров, А.А. Курсаков, 2014

*e-mail: alexander.kursakov@gmail.com

Материал и методы

Исследование проводилось в три этапа. На первом этапе оценивались выраженность и характер когнитивных нарушений при различных депрессивных расстройствах, выделенных на основании критериев МКБ-10. На втором этапе в результате исследования факторной структуры трех психометрических опросников для квалификации депрессии производилось выделение основных кластеров депрессивной симптоматики. На третьем этапе изучалось соотношение между выделенными кластерами симптомов и когнитивными нарушениями.

Были обследованы 90 пациентов, 75 женщин и 15 мужчин, в возрасте от 20 до 75 лет (средний — 53,2±15,0 лет).

В исследование включались только пациенты, состояние которых соответствовало клиническим критериям МКБ-10 для различных депрессивных состояний. Пациенты с тяжелыми соматическими заболеваниями из работы исключались.

Депрессивный эпизод был у 25 пациентов, рекуррентная депрессия — у 40, биполярное аффективное расстройство с текущим эпизодом депрессии — у 6, дистимия — у 8. У 11 пациентов на фоне тревожных, соматоформных, стрессовых расстройств были диагностированы субдепрессивные состояния, соответствующие тревожному и депрессивному расстройству, а также пролонгированной депрессивной реакции.

Все пациенты были обследованы в условиях первичного звена медицинской помощи клинически, а также с помощью психометрических инструментов.

Изучение состояния нейрокогнитивных функций осуществлялось с помощью адденбрукской нейрокогнитивной шкалы (ACE-R) [16, 17]; оценка депрессии проводилась при помощи шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D) [18], шкалы депрессии Бека (BDI) [19], использовалась также методика многостороннего исследования личности (ММИЛ) [20]. Выбор этих инструментов определялся методологическими соображениями, поскольку HAM-D базируется на принципе клинико-описательном, BDI — самоотчета, а ММИЛ — регистрации установок и доминирующих стереотипов поведения.

Статистическую обработку материалов проводили при помощи рангового дисперсионного анализа (ДА) по Краскелу—Уоллису и метода непараметрического сравнения двух групп на основе критерия Манна—Уитни. Структуру опросников исследовали при помощи разведочного факторного анализа с использованием критерия Кайзера и варимакс-вращения.

Результаты

Полученные на *первом этапе* работы результаты изучения когнитивных нарушений у больных с различными диагнозами по МКБ-10 приведены в **табл. 1**. Из нее следует, что существенные различия между группами больных выявляются только по домену оптико-пространственного гнозиса/праксиса. Как показывает дополнительный анализ, это происходит за счет относительного дефицита соответствующих функций при субдепрессиях и дистимии в сравнении с биполярной, рекуррентной депрессией и депрессивным эпизодом.

На *втором этапе* исследования с помощью факторного анализа были выделены факторы, определяющие психопатологическую квалификацию депрессивных состояний при помощи применявшихся опросников **(табл. 2—4)**.

Представленные в **табл. 2** данные показывают, что в основе клинической оценки депрессии находятся пять основных параметров — сниженное настроение со снижением интересов, тревога, а также нарушение витальных функций — приема пищи, сна и либидо.

Как следует из результатов, представленных в **табл. 3**, самооценка состояния пациентами характеризуется прежде всего интрапунитивными тенденциями, связанными с чувством вины, предъявлением к себе повышенных требований и самообвинениями. Далее идут субъективные проявления астении, констатация потери массы тела и снижения аппетита, общая неудовлетворенность, сужение социальных связей и падение либидо.

Факторная структура депрессивных состояний по ММИЛ определяется конформностью, соматизацией, а также снижением социальных контактов, с которыми тесно сопряжены основные поведенческие проявления депрессии. В качестве самостоятельного фактора выделяется также враждебность.

На *третьем этапе* было проведено сопоставление выделенных компонентов депрессии с результатами оценки

***Таблица* 1. Средние значения (медианы) и достоверность различий между показателями ACE-R в баллах в разных группах больных**

Диагноз	Число больных	Когнитивные функции					
		внимание и ориентировка	память	вербальная беглость	речевые процессы	зрительно-пространственный гнозис	общий балл
Субдепрессии	9	17,9 (18,0)	23,9 (25,0)	12,2 (12,0)	24,8 (25,0)	14,6 (15,0)	93,2 (94,0)
Депрессивный эпизод	17	17,8 (18,0)	23,6 (24,0)	11,7 (13,0)	24,7 (25,0)	15,7 (16,0)	93,4 (95,0)
Рекуррентное депрессивное расстройство	31	17,8 (18,0)	24,6 (25,0)	12,1 (12,0)	25,3 (26,0)	15,7 (16,0)	95,6 (96,0)
Биполярное аффективное расстройство	4	17,8 (18,0)	25,5 (25,5)	11,5 (12,5)	25,8 (26,0)	16,0 (16,0)	96,5 (97,0)
Дистимия	7	18,0 (18,0)	24,6 (24,0)	11,6 (12,0)	24,7 (25,0)	15,3 (16,0)	94,3 (95,0)
Всего	68	17,8 (18,0)	24,3 (25,0)	11,9 (12,0)	25,1 (25,0)	15,5 (16,0)	94,6 (95,0)
p — ранговый ДА Краскела—Уоллиса		0,7128	0,0877	0,9551	0,3106	0,0311	0,3630

Таблица 2. **Факторная структура депрессивных состояний по шкале HAM-D**

Подшкалы	Сниженное настроение/ апатия	Потеря массы тела/ соматическая трево-га	Ажитация/ психическая тревога	Нарушения сна	Либидо
1. Сниженное настроение	0,785				
7. Работа и интересы	0,707				
17. Потеря массы тела		0,847			
12. Снижение аппетита		0,802			
11. Соматическая тревога		0,719			
9. Поведение во время интервью			0,764		
10. Тревога, психический компонент			0,741		
6. Раннее утреннее пробуждение				0,801	
5. Прерывистый сон				0,718	
14. Снижение полового влечения					—0,702
Общая дисперсия	2,411	2,285	2,002	1,623	1,398
Доля общей дисперсии	0,142	0,134	0,118	0,095	0,082

Таблица 3. **Факторная структура депрессивных состояний по BDI**

Подшкалы	Чувство вины	Астения	Масса тела и аппетит	Фрустрация	Социальные контакты	Либидо	Настроение	Пессимизм
Чувство вины	0,790							
Отвращение к себе	0,709							
Самообвинение	0,703							
Работоспособность		0,803						
Утомляемость		0,801						
Масса тела			0,816					
Аппетит			0,735					
Неудовлетворенность				0,804				
Слезы				0,779				
Социальные связи					0,751			
Либидо						—0,747		
Настроение							0,843	
Пессимизм								0,764
Общая дисперсия	2,719	2,126	1,596	1,632	1,522	1,295	1,294	1,557
Доля общей дисперсии	0,129	0,101	0,076	0,078	0,072	0,062	0,062	0,074

Таблица 4. **Факторная структура депрессивных состояний по ММИЛ**

Разделы	Конформность	Соматизация	Изоляция/ депрессия	Враждебность
К — Конформность	0,819			
S1 — Соматизация		0,902		
S3 — Вытеснение		0,890		
S0 — Изоляция			0,888	
S2 — Депрессивные тенденции			0,733	
S4 — Реализация напряжения в непосредственном поведении				0,915
S6 — Аффективная ригидность				0,792
Общая дисперсия	1,998	2,350	2,288	2,757
Доля общей дисперсии	0,154	0,181	0,176	0,212

Таблица 5. **Достоверность различий между группами, выделенными на основании факторного анализа, по параметрам когнитивного функционирования (*p* по ранговому ДА Краскела—Уоллиса)**

ACE-R	Факторы HAM-D	Факторы BDI	Факторы ММИЛ
Внимание и ориентировка	0,5450	0,4164	0,2309
Память	0,2576	0,8015	0,0838
Вербальная беглость	0,3378	0,4395	0,0299
Речевые процессы	0,6247	0,3660	0,2639
Зрительно-пространственный гнозис	0,3347	0,2956	0,5012
Общий балл	0,6347	0,7665	0,0156

Таблица 6. **Средние значения (медианы) по доменам ACE-R для типологических групп депрессии по ММИЛ**

Факторы ММИЛ	ACE-R					
	внимание и ориентировка	память	вербальная беглость	речевые процессы	зрительно-пространственный гнозис	общий балл
Конформность	17,6	24,2	12,4	25,4	15,8	95,4
Соматизация	17,9	23,9	12,4	25,1	15,8	95,0
Изоляция/ депрессия	17,9	24,3	10,5	24,4	15,5	92,5
Враждебность	17,9	25,1	12,5	25,5	15,9	96,9
Всего	17,8	24,4	11,8	25,1	15,7	94,9

когнитивного функционирования больных. Все обследованные независимо от диагноза были разделены на группы, ассоциированные с выделенными в ходе анализа факторами. При этом отнесение каждого пациента в ту или иную группу определялось величиной полученных для него факторных значений.

Результаты дисперсионного анализа по Краскелу—Уоллису **(табл. 5)** показывают, что факторы, выделенные при анализе данных по шкалам HAM-D и BDI, не связаны с когнитивным функционированием. В то же время факторы, выделенные при анализе по ММИЛ, оказались существенно связанными с результатами изучения нейрокогнитивных функций, в частности вербальной беглостью и общим баллом по ACE-R; имеется также тенденция к такой связи по домену «память».

Для уточнения соотношения между когнитивными и типологическими параметрами депрессии был осуществлен расчет средних значений и медиан по доменам ACE-R для каждой из типологических групп больных **(табл. 6)**, а также проведено их попарное сравнение по этим параметрам с помощью критерия Манна—Уитни. Результаты, полученные в каждой из выделенных групп, сравнивались с общими данными по остальным группам. Было обнаружено, что у пациентов 3-й группы, поведение которых характеризуется высокими значениями по фактору «изоляция и депрессия», были более низкие показатели по домену «вербальная беглость» (p=0,01). У них также отмечалась тенденция к снижению общего балла по ACE-R (p=0,064). У больных 4-й группы, характеризующихся свойством «враждебность», отмечались сравнительно более высокие показатели по домену «память» (p=0,006) и общему баллу ACE-R (p=0,001). Это свидетельствует о снижении указанных когнитивных показателей у всех пациентов за исключением больных 4-й группы.

Обсуждение

Полученные результаты показали, что диагностическое разделение депрессий лишь в ограниченной степени отражает наличие у больных когнитивного дефицита. Единственный значимый результат в этом отношении состоит в том, что при неглубоких депрессивных состояниях нарушения зрительно-пространственного гнозиса существенно выше, чем при большой депрессии в рамках биполярного и рекуррентного депрессивного расстройства, а также депрессивного эпизода. С учетом этого для перегруппирования больных и выделения кластеров наиболее тесно взаимосвязанных симптомов были применены статистические процедуры факторного анализа [21, 22].

Сопоставление сгруппированных по указанному принципу пациентов показало, что в этом случае в распределении когнитивных нарушений появляются определенные закономерности.

Прежде всего взаимосвязь между когнитивными сдвигами и симптоматикой депрессии начинает выявляться только при соотнесении результатов исследования ACE-R с кластерами, сформированными на основании факторного анализа ММИЛ, и фактически никак не ассоциируется с факторами, определяющими структуру депрессии по HAM-D и BDI. Следовательно, для систематического выявления когнитивных нарушений необходимо рассмотрение психопатологических феноменов в границах определенного методологического подхода. При психопатологической квалификации депрессий можно выделить три таких подхода: клинико-описательный (на основе традиционной синдромальной и симптоматической квалификации состояния больного), интроспективный (по внутренней картине заболевания) и обсерваци-

онный (на основе регистрации аномальных стереотипов поведения).

Выполненное исследование дает основание считать, что когнитивные нарушения не связаны с клинико-описательными оценками по HAM-D, а также субъективной картиной депрессии по шкале Бека. В наиболее полной степени эти нарушения обнаруживаются лишь при регистрации доминирующих стереотипов поведения, которая осуществляется с помощью ММИЛ. Можно предположить, что это обусловлено тем, что когнитивный дефицит «зашторивается» эмпатической оценкой, которая имплицитно влияет на клиническую квалификацию состояния больного по HAM-D. Немаловажное значение имеют также субъективно-психологические искажения больными когнитивных нарушений при депрессии, проявляющиеся при обследовании по BDI [23, 24]. В этом отношении выгодно отличается ММИЛ, которая близка к ACE-R как по процедуре проведения, так и в концептуальном плане. При обследовании с помощью обеих методик больному приходится осуществлять выбор и решать поставленные перед ним задачи. Однако в случае ММИЛ этот выбор определяется доминирующими отношениями и установками личности, а при проведении исследования с помощью ACE-R — на основе когнитивных операций.

Следует также обратить внимание на то, что когнитивные нарушения при депрессии выступают в виде сложных иерархических комплексов. На поверхностном уровне, который находит отражение в разделении депрессий на неглубокую (субдепрессии и дистимии) и «большую» (биполярные, рекуррентные депрессии и депрессивные эпизоды) депрессию, они проявляются в домене зрительно-пространственных способностей. Не исключено, что эти нарушения связаны с повышенной стрессовой уязвимостью, в свою очередь способствуя формированию «малых» депрессий. На более глубоком уровне для многих вариантов «большой» депрессии характерным является тотальное снижение когнитивных функций, проявляющееся в снижении общего балла по ACE-R. Исключением здесь является только вариант депрессии с враждебностью, при котором заметного снижения общего балла не отмечается. Видимо, это объясняется сравнительно невысокой чувствительностью ACE-R к нарушениям исполнительных функций, на что указывают результаты нашего предшествующего исследования [25]. Наконец, на третьем уровне выявляется снижение вербальной беглости, которое фактически является специфичным для третьего варианта депрессий («Изоляция/депрессия»). Указанный вариант в значительной степени приближается к классическим проявлениям большой депрессии с подавленностью, ангедонией и апатией. Данное обстоятельство совпадает с результатами предшествующих исследований, показавших, что снижение вербальной беглости — один из наиболее часто встречающихся когнитивных симптомов при депрессии [10, 12].

Из сказанного следует, что оценка когнитивных нарушений при депрессии должна учитывать ряд методологических положений. Это особенно важно при осуществлении психофармакологических исследований. Сложности клинической дифференциации эффектов активного вещества и плацебо в клинических испытаниях фармакологических препаратов заставляют искать новые подходы в этой области [26]. Дистанционные методы контроля для верификации клинических оценок рейтеров, увлечение которыми имеет место в последние годы, может иметь лишь ограниченный эффект, поскольку осуществляется в рамках только клинико-описательного подхода. Вместо этого при проведении работ подобного рода целесообразно ориентироваться на обсервационные критерии депрессии. Изучение собственно прокогнитивных эффектов антидепрессантов должно учитывать оценку вербальной беглости и общего уровня когнитивного функционирования как основных когнитивных сдвигов при депрессии. Целесообразным является также оценка исполнительных функций, которые нередко страдают при депрессии [25]. Однако для этого следует использовать методики, нацеленные на изучение функций префронтальной коры.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Papazacharias A., Nardini M.* The relationships between depression and cognitive deficits. Psychiatria Danubina 2012; 24: Suppl 1: 179—182.
2. *Castaneda A.E., Tuulio-Henriksson A., Marttunen M., Suvisaari J., Lönnqvist J.* A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. J Affect Disord 2008; 106: 1—2: 1—27.
3. *Gotlib I.H., Joormann J.* Cognition and Depression: Current Status and Future Directions. Annu Rev Clin Psychol 2010; 6: 285—312.
4. *Taylor W.D., Aizenstein H.J., Alexopoulos G.S.* The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. Mol Psychiatry 2013; 18: 9: 963—974.
5. *Stone L., McGeary J., Palmer R., Gibb B.* Identifying genetic predictors of depression risk: 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms are associated with rumination and co-rumination in adolescents. Front Gene 2013; 13: 4: 246.
6. *Demant K., Almer G., Vinberg M., Kessing L., Miskowiak K.* Effects of cognitive remediation on cognitive dysfunction in partially or fully remitted patients with bipolar disorder: study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2013; 10: 14: 378.
7. *Hindmarch I., Hashimoto K.* Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. Hum. Psychopharmacol Clin Exp 2010; 25: 193—200.
8. *Borkowska A., Drozdz W., Ziólkowska-Kochan M., Rybakowski J.* Enhancing effect of mirtazapine on cognitive functions associated with prefrontal cortex in patients with recurrent depression. Neuropsychopharmacologia Hungarica 2007; IX/3: 3: 131—136.
9. *Rybakowski J.* Lithium in neuropsychiatry: a 2010 update. World J Biol Psychiatry 2011; 12: 5: 340—348.
10. *Hall J., O'Bryant S., Johnson L., Barber R.C.* Depressive Symptom Clusters and Neuropsychological Performance in Mild Alzheimer's and Cognitively Normal Elderly. Depression Research and Treatment 2011; Article ID 396958, 6.
11. *Banaschewski T., Schulz E., Martin M., Remschmidt H.* Cognitive functions and psychopathological symptoms in early-onset schizophrenia. Eur Child Adolesc Psychiatry 2000; 9: 1: 11—20.
12. *Shafer A.B.* Meta-analysis of the Factor Structures of Four Depression Questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. J Clin Psychol 2006; 62: 123—146.
13. *Fried E., Nesse R., Zivin K., Guille C., Sen S.* Depression is more than the sum score of its parts: individual DSM symptoms have different risk factors. Psychol Med 2013; 2: 2—10.
14. *Давтян Е.Н.* Психиатрия сегодня: последствия глобализации. Обозрение психиатрии и медицинской психологии 2012; 4: 3—6.
15. *Бобров А.Е., Довженко Т.В., Кулыгина М.А.* Медицинская психология в психиатрии. Методологические и клинические аспекты. Социальная и клиническая психиатрия 2014; 1.
16. *Иванец Н., Царенко Д., Боброва М., Курсаков А., Старостина Е., Бобров А.* Применение модифицированной адденбрукской когнитивной шкалы для оценки состояния больных в общей медицинской практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2012; 1: 52—57.

17. *Hodges R.* Cognitive assessment for clinicians, 2 ed. Oxford 2007; 266.
18. *Hamilton M.* A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23: 56—62.
19. *Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J.* An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 2961; 4: 561—571.
20. *Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Соколова Е.Д.* Методика многостороннего исследования личности (структура, основы интерпретации, некоторые области применения). М: Фолиум 1994; 175.
21. *Vittengl J., Clark L., Kraft D., Jarrett R.B.* Multiple measures, methods, and moments: a factor-analytic investigation of change in depressive symptoms during acute-phase cognitive therapy for depression. Psychol Med 2005; 35: 5: 693—704.
22. *Bernstein I., Wendt B., Nasr S., Rush A.* Screening for Major Depression in Private Practice. J Psychiatr Pract 2009; 15: 2: 87—94.
23. *Uher R., Farmer A., Maier W., Rietschel M., Hauser J., Marusic A., Mors O., Elkin A., Williamson R.J., Schmael C., Henigsberg N., Perez J., Mendlewicz J., Janzing J.G., Zobel A., Skibinska M., Kozel D., Stamp A.S., Bajs M.* Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. Psychol Med 2008; 38: 2: 289—300.
24. *Schneibel R.B., Wilbertz G., Dykierek P., Zobel I., Schramm E.* Sensitivity to detect change and the correlation of clinical factors with the Hamilton Depression Rating Scale and the Beck Depression Inventory in depressed inpatients. Psychiatry Res 2012; 198: 1: 62—67.
25. *Бобров А.Е., Царенко Д.М., Курсаков А.А., Довженко Т.В.* Тревожно-депрессивные расстройства и когнитивные нарушения у больных первичного звена здравоохранения. Журн неврол и психиат 2013; 113: 2: 14—19.
26. *Khin N., Chen Y., Yang Y., Yang P., Laughren T.* Exploratory analyses of efficacy data from major depressive disorder trials submitted to the US Food and Drug Administration in support of new drug applications. J Clin Psychiatry 2011; 72: 4: 464—472.