

## Ангедония как базовый синдром и мишень для терапевтического воздействия при депрессивном расстройстве

Мазо Г.Э.<sup>1</sup>, Кибитов А.О.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России,

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России

**Резюме.** В статье представлен аналитический обзор, нацеленный на определение влияния ангедонии на течение и терапевтический прогноз при депрессии. В настоящее время не существует определенно-го и специфического фармакологического подхода к лечению ангедонии при депрессии, хотя ясно, что все антидепрессанты, влияющие на симптомы депрессии в целом, действуют в определенной степени на ангедонию. Описаны современные взгляды на биологические механизмы, вовлеченные в формирование ангедонии, на основании которых возможен поиск препаратов с антиангедонической активностью. Представлены данные, на основании которых вортиоксетин может быть рассмотрен как антидепрессант со специфическим антиангедоническим эффектом.

**Ключевые слова:** ангедония, депрессия, антидепрессанты, вортиоксетин

### Anhedonia as a basic syndrome and a target for treatment for depressive disorder

Mazo G.E.<sup>1</sup>, Kibitov A.O.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology

<sup>2</sup>V.P. Serbsky National Medical Research Center on Psychiatry and Addictions

**Summary.** The article presents an analytical review aimed at determining the effect of anhedonia on the course and therapeutic prognosis of depression. Currently, there is no specific pharmacological approach to the treatment of anhedonia in depression. It is clear all antidepressants that affect the symptoms of depression in general act to a certain extent on anhedonia. Modern views on the biological mechanisms involved in the formation of anhedonia are described, on the basis of which a search for drugs with anti-anhedonic activity is possible. Vortioxetine can be considered as an antidepressant with a specific anti-anhedonic effect.

**Key words:** anhedonia, depression, antidepressants, vortioxetine

Термин «ангедония» был введен в психиатрию Theodule-Armand Ribot в 1896 году [77]. Он определил ангедонию как неспособность испытывать удовольствие, и это относится как к симптому при различных психических расстройствах, так и к личностным чертам [53]. Сегодня ангедония рассматривается, как психопатологический, биологический и психологический конструкт, изучение которого находится в центре внимания ученых, занимающихся как клинической, так и фундаментальной медициной. Хотя наибольшее количество работ нацелено на изучение ангедонии при шизофрении, ангедония представлена также в клинической структуре большого количества других психических расстройств: тревожных расстройств и расстройств адаптации [84], злоупотребления алкоголем и психоактивными веществами [56], приступообразного переживания [30]. Кроме того, вне зависимости от типа психического расстройства, ангедония связана с суицидальными идеями [64], законченным суицидом [27].

Ангедония всегда рассматривалась как базовый симптом тяжелой депрессии, тяжесть которой она определяет [53]. Согласно DSM-5, ангедония и сниженное настроение являются одними из ключевых диагностических признаков, которые

характеризуют депрессивный эпизод как часть рекуррентного депрессивного расстройства [63].

Для большинства психиатров именно концепция Клейна об эндогенной депрессии определяет интерес к понятию ангедонии [84]. Ангедония — решающий синдром для диагностики депрессии [82]. Её наличие — один из основных критериев для диагностики рекуррентного депрессивного расстройства по МКБ-10 и большого депрессивного расстройства по DSM-IV. Ангедония как диагностический критерий, обладает высокой чувствительностью и специфичностью для выявления заболевания [89; 41].

Отсутствие реактивности настроения и ангедония — ключевые диагностические критерии меланхолического подтипа DSM-IV-TR при большой депрессии, который рассматривают с одних позиций, как состояние, определяющее тяжесть депрессивных проявлений, а с других — как особый подтип депрессии [68], который требует специфических терапевтических подходов.

Ангедония в популяции пациентов с депрессивным расстройством регистрируется в зависимости от способа оценки в 40-75% случаев [29; 80]. В популяции женщин, страдающих депрессией, ангедония регистрируется существенно чаще, до 90% случаев [70], что ставит вопрос о заде-

створенности нейроэндокринологических механизмов в формировании этого синдрома.

### Патофизиологические механизмы формирования ангедонии

Вероятно, имеются взаимосвязанные генетические, биохимические и нейробиологические механизмы формирования ангедонии, способствующие высокому исходному уровню риска развития ангедонии в течение всей жизни индивидуума.

Нейробиологической основой ангедонии считаются нарушения системы «награды» мозга (reward system), [18; 17; 50; 33], которая играет важнейшую роль в этиологии и патогенезе депрессии. [28; 38]. В рамках представления о синдроме дефицита системы награды (reward deficiency syndrome, RDS), нарушения нейромедиации дофамина являются ключевым механизмом формирования ангедонии как базового феномена депрессии [32].

Большинство современных исследований связывают ангедонию с нарушениями нейромедиации дофамина (ДА) в системе награды при существенном влиянии систем стрессорного реагирования вне зависимости от клинического контекста ангедонии при аффективных нарушениях [75; 86; 19; 17]. Дополнительными нейромедиаторными системами, важными для развития и поддержания ангедонии, считаются также ГАМК-эргическая, эндогенная каннабиноидная и система нейроромона орексина [18], а также система серотонина [17; 47].

Имеются данные о связи нарушений липидного спектра и С-реактивного белка с ангедонией и депрессией [52; 98; 89], а также о механизмах влияния воспаления на нейромедиацию дофамина и систему награды с формированием ангедонии [24], в том числе, в рамках депрессии [66; 98].

Важнейшая роль как при депрессии, так и в рамках ангедонии и функционирования системы награды принадлежит нейротрофическому фактору мозга BDNF [16; 12].

Определение гликированного гемоглобина у обследованных пациентов позволяет выявить признаки сахарного диабета, при котором часто выявляется ангедония и депрессия [15]. Более того, инсулинорезистентность, которая является облигатным симптомом диабета второго типа и выявляется в разной степени выраженности у многих пациентов с депрессией, может быть одним из патофизиологических механизмов формирования ангедонии [34].

### Влияние ангедонии на течение депрессивного расстройства

Различные исследования показали, что ангедония может проявляться как ранний симптом и предшествовать наступлению развернутого депрессивного эпизода [23]. Вместе с тем, ангедония — распространенный резидуальный симптом, остающийся после лечения [88; 83]. Присутствие резидуальных симптомов влияет на устойчивость

терапевтического эффекта, социальное и межличностное функционирование и прогноз течения заболевания в целом [39; 69]. Резидуальные симптомы ассоциируются с повышенным риском обострения при депрессивном расстройстве. При построении вероятностных моделей прогноза, достижение неполного ремиссионного состояния было расценено, как наиболее мощный предиктор (по сравнению с выраженностью депрессивной симптоматики, возрастом и количеством перенесенных депрессивных эпизодов) обострения в течение последующих 4 лет [74].

Резидуальные симптомы увеличивают опасность хронического течения депрессии, что связано с увеличением количества приступов заболевания, удлинением времени нахождения в болезненном состоянии. При изучении этого вопроса интерес представляет гипотеза Fava G.A., Fabbri S, Sonino N. (2002), которые провели анализ связи резидуальных и продромальных симптомов при депрессии [26]. В своих рассуждениях они опирались на описанный в 1971 году «roll-back феномен», по которому при психических заболеваниях болезненные проявления продромальных этапов повторяются в обратном порядке при становлении ремиссии [22]. Согласно «roll-back феномену» имеется и временная связь между длительностью развития заболевания и продолжительностью этапа становления ремиссии: чем длительнее продромальный период, тем длительнее сохраняются резидуальные симптомы и наоборот. Так формируется «порочный круг», в результате которого со временем уменьшается продолжительность бессимптомного состояния. Таким образом, продромальные симптомы имеют важное физиологическое значение для развития заболевания.

В случае, если ангедония существует длительное время в качестве резидуальных симптомов, то прогрессируя, она может выступать как продромальный симптом, что ведет к утяжелению течения заболевания и формированию хронических депрессивных состояний.

Выраженность ангедонии коррелирует с тяжестью депрессии [40; 58], прогнозирует плохой терапевтический прогноз [85; 11] и является одним из важных симптомов у пациентов с резистентностью к лечению [55].

Усиление ангедонии может быть однозначно связано с другими симптомами депрессии, в частности, являющимися предикторами суицидальности [96].

Изучение соматического состояния пациентов с депрессивным расстройством — является важным направлением современной психиатрии [1]. При наличии ангедонии образ жизни пациентов с депрессией может быть нарушен из-за отсутствия мотивации к физической активности и здоровым пищевым привычкам [31; 67]. Наличие ангедонии, независимо от диагноза расстройства настроения, связано с повышенным потреблением пищи, перееданием и ожирением [42; 46].

В то время как существует множество сообщений о связи между депрессией и метаболическим

синдромом, значительно реже прицельно изучаются взаимосвязи между метаболическими изменениями и ангедонией [31; 67].

В популяционном кросс-секционном исследовании, включавшем 1560 молодых взрослых в возрасте 18–24 лет, было показано, что у индивидуумов с депрессией и ангедонией, метаболический синдром имел более высокую распространенность, чем у лиц с наличием депрессии без ангедонии. Более высокие уровни глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП-холестерина и более низкие уровни ЛПВП-холестерина также наблюдались у обследуемых с ангедонией в структуре депрессии [70].

Ангедония независимо связана с основными неблагоприятными соматическими проявлениями и смертностью от всех причин [21; 62]. Недавнее исследование с участием 1465 пациентов с диабетом 2 типа показало, что ангедония предсказала двукратное увеличение смертности. В этом исследовании пациенты наблюдались в течение 5,5 лет, что позволило предположить, что ангедония прогнозирует более короткое время выживания, главным образом из-за сердечно-сосудистого риска [62].

Таким образом, ангедония не только определяет тяжесть и особенности течения депрессивного расстройства, но и выступает как предиктор риска суицида и соматического неблагоприятия пациентов с депрессивным расстройством.

#### Терапевтические аспекты ангедонии в рамках депрессивного расстройства

Влияние ангедонии на течение депрессии, ее тяжесть, опасность суицида, соматический статус, качество жизни пациента делают ее объектом для изучения целевых терапевтических подходов, что определяет интерес к оценке антиангедонической активности современных антидепрессантов [37; 93]. Учитывая в целом тимоаналептическую активность антидепрессантов, есть основания оценивать и их влияние собственно на ангедонию. Вместе с тем, не так много исследований, в которых прицельно оценивался этот аспект действия препаратов. В стандартных психометрических шкалах, используемых в клинических исследованиях (Шкала депрессии Гамильтона, шкала Монтгомери-Асберг), ангедония оценивается как отдельный пункт, но этого недостаточно для изучения антиангедонической активности проводимой терапии. Наиболее известные шкалы ангедонии относительно громоздки, малочувствительны к состоянию пациента и непригодны в клинических условиях. Наиболее удобным инструментом для планомерного изучения гедонистических особенностей считается Шкала для оценки удовольствия Снайта-Гамильтона (Snaith-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS), которая является надежным и валидным инструментом для оценки гедонистического опыта у пациентов с аффективной патологией [5]. Вместе с тем, эта шкала достаточно редко используется в клинических исследова-

ниях, нацеленных на изучения эффективности антидепрессантов.

В 2019 году впервые опубликован мета-обзор исследований оценки антиангедонической активности антидепрессантов. Из 336 исследований в мета-обзор было включено всего 17, в которых использовались валидные методы оценки ангедонии [14]. Основной вывод, к которому пришли авторы: недостаточное количество валидных исследований и большой разброс психометрических инструментов для оценки ангедонии затрудняют проведение корректной оценки антиангедонической активности антидепрессантов.

Влияние антидепрессантов на симптомы ангедонии может быть связано с их нейробиологическим воздействием на дофаминовые нейромедиаторные системы. Например, предполагалось, что нарушение дофаминергической передачи у людей с депрессией может коррелировать именно с повышенной тяжестью ангедонии и необязательно с другими симптомами депрессии [89].

В ранних исследованиях выделяли «истинно ангедоническую» депрессию, которую рассматривали как синоним меланхолии. Терапевтическая особенность этого типа депрессии — более значимый ответ на трициклические антидепрессанты (ТЦА), чем при других типах депрессии [43]. Более поздние исследования подтвердили связь между меланхолией и ангедонией [73]. Было обнаружено, что пациенты с меланхолической депрессией имели более выраженную реакцию на ТЦА широкого действия, чем антидепрессанты узкого действия (например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [90].

Хотя СИОЗС и рассматриваются как препараты первого выбора при лечении депрессивных состояний, однако, приблизительно 30% пациентов не отвечают на их прием [4; 2]. В целом, хотя единичные исследования сообщают о влиянии СИОЗС (эсциталопрама, сертралина) на ангедонию [25,49; 9], надо признать их низкую эффективность. В нескольких крупных исследованиях сообщалось об ангедонии как предикторе отсутствия ответа на СИОЗС [91; 92]. В частности, при использовании СИОЗС у пациентов-подростков с депрессиями ангедония являлась единственным уникальным отрицательным предиктором времени до ремиссии и числа дней без депрессии [60].

Интерес к анализу антиангедонической активности **агомелатина** сопряжен с оригинальным механизмом действия препарата. Агомелатин является мелатонинергическим антидепрессантом, который в основном активирует МТ1/МТ2 рецепторы, регулируя тем самым циркадные ритмы в супрахиазматических ядрах гипоталамуса. Агомелатин также является антагонистом 5HT<sub>2C</sub> рецепторов, что повышает уровень серотонина и дофамина в лобной коре [76]. В клинических исследованиях было показано влияние агомелатина на проявление ангедонии [20; 65; 57]. Следует отметить, что большинство исследований, посвященных изучению антиангедонического действия агомелатина, были неконтролируемыми, открытыми и включа-

ли небольшие выборки пациентов. Тем не менее, было сделано предположение, что специфический эффект ресинхронизации циркадного ритма может способствовать регуляции гедонической способности [36].

Фармакодинамический профиль **вортиоксетина**, а также прокогнитивные эффекты этого препарата [59;3] дали возможность предположить, что вортиоксетин может ослаблять выраженность ангедонии у пациентов с депрессивным расстройством [13]. Проведенное в Канаде на 95 пациентах с большим депрессивным расстройством (м-33, ж-62, ср. возраст — 39 лет) 8-недельное открытое исследование с оценкой выраженности ангедонии по шкале SHAPS показало не только антидепрессивную, но и выраженную антиангедоническую активность вортиоксетина, что способствовало улучшению социального функционирования [13].

В этой работе помимо шкалы SHAPS использовалась шкала Монтгомери-Асберг для оценки депрессии и шкала Шихана (SDS) для оценки уровня функционирования. Через 8 недель у 52% пациентов по шкале SHAPS была зафиксирована ремиссия ( $\square 3$  балла). Редукция проявлений ангедонии являлась мощным фактором, модулирующим связь уменьшения депрессивной симптоматики с улучшением социального функционирования ( $p=0,026$ ), причем этот эффект не зависел от общего воздействия вортиоксетина на депрессивные симптомы.

Авторы идентифицировали несколько факторов, оказывающих влияние на выраженность редукции ангедонии на фоне приема вортиоксетина. Так, у женщин препарат влиял на ангедонию в большей степени, чем у мужчин. Наличие психических проблем у родственников, напротив, делало уменьшение проявлений ангедонии менее вероятным.

Авторы напоминают, что вортиоксетин является антидепрессантом, не только редуцирующим депрессивную симптоматику, но и улучшающим психосоциальное функционирование и качество жизни пациентов. При этом результаты исследования указывают, что улучшение функционирования и качества жизни во многом связаны с редукцией ангедонии.

Влияние вортиоксетина на ангедонию связано с особенностями его механизма действия, которые определяется мультимодальной активностью препарата. Вортиоксетин, как было показано в исследованиях, модулирует не только моноаминергическую активность (серотонин, норадреналин и дофамин), но также и активность гистаминовой, ацетилхолиновой, GABA и глутаматовой систем [7]. Вортиоксетин ингибирует белок-транспортер серотонина (SERT), а также является антагонистом рецепторов 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>3</sub> и 5-HT<sub>7</sub>, частичным агонистом 5-HT<sub>1B</sub> и агонистом 5-HT<sub>1A</sub> [81]. Ингибирование выше указанных 5-HT рецепторов отвечает за антидепрессивный и анксиолитический эффекты [6]. Предполагается, что ингибирование SERT в сочетании с агонистиче-

ским действием на 5-HT<sub>1A</sub> рецепторы вызывает выраженный и быстрый антидепрессивный ответ [8]. Вортиоксетин действует также как антагонист 5-HT<sub>3</sub> рецепторов, что ведет к усилению норадреналиновой и ацетилхолиновой передачи в переднем мозге [6]. Антагонизм 5-HT<sub>7</sub> в свою очередь может повышать уровень серотонина в корково-шовных глутаматергических нисходящих путях [35]. Наконец, вортиоксетин — частичный агонист 5-HT<sub>1B</sub> рецепторов и антагонист 5-HT<sub>1D</sub> [61]. В экспериментальных исследованиях на крысах показано, что антидепрессивный эффект агонистов 5-HT<sub>1B</sub> рецепторов зависит от дофаминовой и норадреналиновой нейротрансмиссии [45]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что улучшение когнитивных функций при воздействии вортиоксетина связано с его эффектами на взаимосвязанную нейромедиаторную систему «ГАМК-глутамат» [71; 78], важных элементов формирования и поддержания ангедонии в их взаимодействии с ДА нейромедиацией.

Кроме влияния на нейромедиаторные системы, вортиоксетин имеет ряд дополнительных механизмов, определяющих выраженность антиангедонического эффекта. Так, вортиоксетин обладает значительной иммуномодуляторной активностью [87] и способен снижать уровень воспаления, что может быть важным элементом его терапевтического эффекта, в том числе, связанного со снижением уровня ангедонии. Изучение влияния данного антидепрессанта на иммуномодулирующие и противовоспалительные процессы в макрофагах человека показало, что вортиоксетин в значительной степени снижал выраженность индуцированного окислительного «взрыва» в моноцитах [87]. Снижение выраженности окислительных процессов отмечалось также в формировавшихся из моноцитов макрофагах через 6 дней после воздействия препарата. При этом вортиоксетин индуцировал экспрессию гена PPAR $\gamma$  в моноцитах и обеих популяциях макрофагов (M1 и M2 фенотипах). Экспрессия PPAR $\gamma$  повышается в процессе дифференцировки моноцитов в макрофаги и ведет к преобладанию их противовоспалительного (M2) фенотипа. Таким образом, данные исследований показали, что вортиоксетин через экспрессию PPAR $\gamma$  программирует моноциты на преимущественно противовоспалительную дифференцировку.

Важнейшая роль, как при депрессии, так и в рамках ангедонии и функционирования системы награды принадлежит нейротрофическому фактору мозга BDNF [16]. При этом показано, что вортиоксетин, способен повышать уровни BDNF у пациентов с депрессией [82], что сопровождается улучшением когнитивных функций у пациентов [97]. В экспериментах на животных вортиоксетин увеличивает синтез BDNF в гиппокампе и снижает проявления реакции на стрессоры, вероятно через взаимодействие с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью [10]. Этот эффект характерен именно для вортиоксетина, но не для, например, флуоксетина при проведении эксперимента

с животными в условиях хронического неизбежного стресса средней интенсивности, как наиболее корректной поведенческой модели депрессии [54].

Возможно, эти эффекты связаны и с позитивным влиянием вортиоксетина на процессы нейропластичности [94], которые специфичны для вортиоксетина, в отличие от флуоксетина [48]. Показаны существенные эффекты вортиоксетина при длительном и хроническом приеме на уровне глубинных механизмов регуляции-модуляции экспрессии генов систем нейропластичности [95].

Вортиоксетин и дулоксетин в экспериментах на животных улучшают показатели функциональной коннективности со специфическими региональными эффектами для вортиоксетина [72]. Также установлено позитивное влияние вортиоксетина на синхронизацию нейронных сетей в процессе когнитивного функционирования [51].

Таким образом, использование вортиоксетина можно рассматривать как один из эффективных методов влияния на ангедонию в структуре депрессии.

### Заключение

Ангедония — психопатологическое нарушение, изучение которого открывает новые грани понимания не только биологических основ развития депрессивного расстройства в целом, отдельных его подтипов, но и дает возможность полу-

чить новые знания о коморбидности психических и соматических заболеваний.

Ангедония служит симптоматическим барьером для функционального восстановления при депрессивном расстройстве и имеет тенденцию сохраняться, несмотря на разрешение других симптомов депрессии, что определяет интерес в оценке, собственно, антиангедонической активности антидепрессантов. Анализ современных исследований дает основания полагать, что влияние на ангедонию можно рассматривать как показатель общего улучшения, свидетельствующего о вероятности положительного влияния лечения на социальное функционирование и качество жизни пациента.

В настоящее время не существует определенного и специфического фармакологического подхода к лечению ангедонии при депрессии, хотя ясно, что все антидепрессанты, влияющие на симптомы депрессии в целом, действуют в определенной степени на ангедонию. Планирование исследований с учетом оценки антиангедонической активности антидепрессантов будет способствовать формированию доказательной базы для разработки терапевтических подходов, нацеленных на достижение функциональной ремиссии при депрессивном расстройстве.

**Конфликт интересов:** Статья подготовлена при поддержке компании Lundbeck.

### Литература

1. Депрессия и риск развития соматических заболеваний. Руководство для врачей (под редакцией Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О.) — М. Спец. Изд-во мед. кн., 2018; 248. [Depressiya i risk razvitiya somaticheskikh zabolevani. I. Rukovodstvo dlya vrachei (pod redaktsiei Neznanov N.G., Mazo G.E., Kibitov A.O.) — M. Spets. Izdatel'stvo med.kn., 2018; 248.] (In Russ.)
2. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Депрессивное расстройство/— М. ГЭОТАР-Медиа, Москва. — 2018. — 112с. (Серия «Библиотека врача-специалиста») [Mazo G.E., Neznanov N.G. Depressivnoe rasstroistvo. — M. GEOTAR-Media, Moskva. — 2018. — 112s. (Seriya «Biblioteka vracha-spetsialista»)] (In Russ.)
3. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В. Влияние антидепрессантов на когнитивные функции пациентов с депрессивным расстройством. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2015; 3:75–82. [Neznanov N.G., Mazo G.E., Rukavishnikov G.V. Vliyanie antidepressantov na kognitivnye funktsii patsientov s depressivnym rasstroistvom. // Obzrenie psikiatrii i meditsinskoi psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. 2015; 3:75–82] (In Russ.)
4. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. Patient Prefer. Adherence. 2012; 6:369–388. DOI: 10.2147/PPA.S29716
5. Ameli R, Luckenbaugh DA., Gould NF, Kathleen Holmes M, Lally N, Ballard ED, & Zarate CA. SHAPS-C: The Snaith-Hamilton pleasure scale modified for clinician administration. PeerJ. 2014; 1:e429. <https://doi.org/10.7717/peerj.429>
6. Bang-Andersen B, Ruhland T, Jorgensen M, et al. Discovery of 1-(2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl)piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. — J Med Chem. 2011; 54:3206–3221. DOI: 10.1021/jm101459g
7. Betry C, Etievant A, Pehrsonb A, Sanchez C, Hadjjeri N. Effect of the multimodal acting antidepressant vortioxetine on rat hippocampal plasticity and recognition memory — Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 2015; 58:38–46. doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.12.002
8. Blier P, Bergeron R, de Montigny C. Selective activation of postsynaptic 5-HT1A receptors induces rapid antidepressant response. Neuro-psychopharmacology. 1997; 16:333–338. DOI.org/10.1016/S0893-133X(96)00242-4
9. Boyer P, Tassin JP, Falissart B, Troy S. Sequential improvement of anxiety, depression and anhedonia with sertraline treatment in patients with major depression. J. Clin. Pharm. Ther. 2000; 25:363–371. PMID: 11123488
10. Brivio P, Corsini G, Riva MA, Calabrese F. Chronic vortioxetine treatment improves the responsive-

- ness to an acute stress acting through the ventral hippocampus in a glucocorticoid-dependent way. *Pharmacol Res.* 2019; 142:14-21. doi: 10.1016/j.phrs.2019.02.006.
11. Buckner JD, Joiner TE Jr, Pettit JW, Lewinsohn PM, Schmidt NB. Implications of the DSM's emphasis on sadness and anhedonia in major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2008; 159:25-30. DOI: 10.1016/j.psychres.2007.05.010
  12. Burstein O, Franko M, Gale E, Handelsman A, Barak S, Motsan Set al.,. Escitalopram and NHT normalized stress-induced anhedonia and molecular neuroa- daptations in a mouse model of depression. *PLoS One.* 2017; 12: e0188043
  13. Cao B, Park C, Subramaniapillai M, Lee Y, Iacobucci M, Mansur RB, Zuckerman H, Phan L and McIntyre RS. The Efficacy of Vortioxetine on Anhedonia in Patients With Major Depressive Disorder. *Front. Psychiatry.* 2019; 10:17. doi: 10.3389/fpsy.2019.00017
  14. Cao B, Zhu J, Zuckerman H, Rosenblat J, Brietzke E, Pan Z, Subramanieapillai M, Park C, Lee Y, McIntyre R. Pharmacological interventions targeting anhedonia in patients with major depressive disorder: A systematic review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2019; 92:109-117. DOI.org/10.1016/j.pnpbp.2019.01.002.
  15. Carter J, Swardfager W. Mood and metabolism: Anhedonia as a clinical target in Type 2 diabetes. *Psychoneuroendocrinology.* 2016; 69:123-132. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.04.002
  16. Caviedes A, Lafourcade C, Soto C, Wyneken U. BDNF/NF- $\kappa$ B Signaling in the Neurobiology of Depression. *Curr Pharm Des.* 2017; 23:3154-3163. DOI: 10.2174/138161282366617011141915
  17. Cléry-Melin ML1, Jollant F1, Gorwood P1. Reward systems and cognitions in Major Depressive Disorder. *CNS Spectr.* 2019; 24:64-77. DOI: 10.1017/S1092852918001335
  18. Coccarello R. Anhedonia in depression symptomatology: Appetite dysregulation and defective brain reward processing. *Behav Brain Res.* 2019; 372:112041. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112041.
  19. Cooper JA, Arulpragasam AR, Treadway MT. Anhedonia in depression: biological mechanisms and computational models. *Curr Opin Behav Sci.* 2018; 22:128-135. doi: 10.1016/j.cobeha.2018.01.024.
  20. Corruble E, de Bodinat C, Belaidi C, Goodwin GM. Efficacy of agomelatine and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013; 16: 2219-2234. doi.org/10.1017/S1461145713000679
  21. Davidson, K.W., Burg, M.M., Kronish, I.M., Shimbo, D., Dettenborn, L., Mehran, R., et al.,. Association of anhedonia with recurrent major adverse cardiac events and mortality 1 year after acute coronary syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2010; 67:480-488. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.36
  22. Detre TP, Jarecki H. *Modern Psychiatric Treatment.* Lippincott, Philadelphia, PA: Lippincott. 1971.
  23. Dryman A, Eaton WW. Affective symptoms associated with the onset of major depression in the community: findings from the US National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area Program. *Acta Psychiatr. Scand.* 1991; 84:1-5.
  24. Eisenberger NI, Berkman ET, Inagaki TK, Rameson LT, Mashal NM, Irwin MR. Inflammation-induced anhedonia: endotoxin reduces ventral striatum responses to reward. *Biol Psychiatry.* 2010; 68(8):748-754. doi:10.1016/j.biopsych.2010.06.010.
  25. Farabaugh A, Fisher L, Nyer M, Holt D, Cohen M, Baer L, et al. Similar changes in cognitions following cognitive-behavioral therapy or escitalopram for major depressive disorder: implications for mechanisms of change. *Ann. Clin. Psychiatry.* 2015; 27:118-126. PMID: 25954938
  26. Fava GA, Fabbri S, Sonino N. Residual symptoms in depression: An emerging therapeutic target. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2002; 26:1019-1027. PMID: 12452521
  27. Fawcett J. The morbidity and mortality of clinical depression. *Special Issue: affective disorders: current and future perspectives. Int. Clin. Psychopharmacol.* 1993; 8:217-220.
  28. Fox ME, Lobo MK. The molecular and cellular mechanisms of depression: a focus on reward circuitry. *Mol Psychiatry.* 2019; 9. DOI: 10.1038/s41380-019-0415-3.
  29. Franken IH, Rassin E, Muris P. The assessment of anhedonia in clinical and non-clinical populations: further validation of the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS). *J Affect Disord.* 2007; 99:83-89. DOI: 10.1016/j.jad.2006.08.020;
  30. Franken IHA, Zijlstra C, Muris P. Are nonpharmacological induced rewards related to anhedonia? A study among skydivers. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2006; 30:297-300. DOI.org/10.1016/j.pnpbp.2005.10.011
  31. Ghanei Gheshlagh R, Parizad N, Sayehmiri K, The relationship between depression and metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis study. *Iran Red Crescent Med. J.* 2016; 18:e26523. DOI: 10.5812/ircmj.26523
  32. Gold MS, Blum K, Febo M, Baron D, Modestino EJ, Elman I., Badgaiyan RD. Molecular role of dopamine in anhedonia linked to reward deficiency syndrome (RDS) and anti-reward systems. *Front Biosci (Schol Ed).* 2018; 10:309-325. DOI:10.2741/s518
  33. Gorwood P. Neurobiological mechanisms of anhedonia // *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2008; 3: 291-299.
  34. Hamer JA, Testani D, Mansur RB, Lee Y, Subramaniapillai M, McIntyre RS. Brain insulin resistance: A treatment target for cognitive impairment and anhedonia in depression. *Exp Neurol.* 2019; 315:1-8. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.01.016. Epub 2019 Jan 26.
  35. Harsing LG Jr, Prauda I, Barkoczy J, et al. A 5-HT<sub>7</sub> heteroreceptor-mediated inhibition of (3H) serotonin release in raphe nuclei slices of the rat: evidence for a serotonergic-glutamatergic interac-

- tion. — *Neurochem Res* 2004;29(8):1487-97. DOI: org/10.1023/B:NERE.0000029560.14262.39
36. Hasler BP, John Allen JB, David Sbarra A, Richard Bootzin R, Rebecca Bernert A. Phase relationships between core body temperature, melatonin, and sleep are associated with depression severity: further evidence for circadian misalignment in non-seasonal depression. *Psychiatry Res.* 2010;178:205–207. doi: 10.1016/j.psychres.2010.04.027
  37. Hatzigiakoumis DS, Martinotti G, Giannantonio MD, Janiri L. Anhedonia and substance dependence: clinical correlates and treatment options. *Front. Psych.* 2011; 2:10. doi: 10.3389/fpsy.2011.00010
  38. Heininga VE, Dejonckheere E, Houben M, Obbels J, Sienaert P, Leroy B, van Roy J, Kuppens P. The dynamical signature of anhedonia in major depressive disorder: positive emotion dynamics, reactivity, and recovery. *BMC Psychiatry.* 2019; 19:59. doi: 10.1186/s12888-018-1983-5
  39. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Dis.* 1998; 50:97-108.
  40. Kaviani H, Gray J, Checkley S, Raven P, Wilson G, Kumari V. Affective modulation of the startle response in depression: influence of the severity of depression, anhedonia, and anxiety. *Journal of Affective Disorders.* 2004; 83:21–31. DOI:org/10.1016/j.jad.2004.04.007
  41. Kennedy S.H. Core symptoms of major depressive disorder: relevance to diagnosis and treatment // *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2008; 10:271–277. PMID: 18979940
  42. Keranen AM, Rasinaho E, Hakko H, Savolainen M, Lindeman S. Eating behavior in obese and overweight persons with and without anhedonia. *Appetite.* 2010; 55:726–729. doi.org/10.1016/j.appet.2010.08.012
  43. Klein D. Endogenomorphic depression. A conceptual and terminological revision. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1974; 31:447–454.
  44. Klein D. Depression and anhedonia. In: Clark, C., Fawcett, J. (Eds.), *Anhedonia and Affect Deficit States.* PMA Publishing, New York. 1984; P. 1–14.
  45. Kłodzińska A, Tatarczyńska E, Stachowicz K, Chojnacka-Wójcik E. The anxiolytic-like activity of AIDA (1-aminoindan-1,5-dicarboxylic acid), an mGlu 1 receptor antagonist. *J PhysiolPharmacol.* 2004; 55:113-126.
  46. Komulainen T, Keranen AM, Rasinaho E, Hakko H, Savolainen MJ, Kujari ML et al. Quitting a weight loss program is associated with anhedonia: preliminary findings of the lifestyle intervention treatment evaluation study in northern Finland. *Int. J. Circumpolar Health.* 2011; 70:72–78. DOI: 10.3402/ijch.v70i1.17795
  47. Kranz GS, Kasper S, Lanzenberger R. Reward and the serotonergic system. *Neuroscience.* 2010; 166(4):1023-1035. DOI:10.1016/j.neuroscience.2010.01.036.
  48. Kugathasan P, Waller J, Westrich L, Abdourahman A, Tamm JA, Pehrson AL, Dale E, Gulinello M, Sanchez C, Li Y. In vivo and in vitro effects of vortioxetine on molecules associated with neuroplasticity. *J Psychopharmacol.* 2017; 31:365-376. doi: 10.1177/0269881116667710.
  49. Lally N, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Niciu MJ, Roiser JP, Zarate Jr. CA. Neural correlates of change in major depressive disorder anhedonia following open-label ketamine. *J. Psychopharmacol.* 2015; 29:596–607. doi: 10.1177/0269881114568041
  50. Lambert C, Da Silva S, Ceniti AK, Rizvi SJ, Fousias G, Kennedy SH Anhedonia in depression and schizophrenia: A transdiagnostic challenge. *CNS NeurosciTher.* 2018; 24:615-623. doi: 10.1111/cns.12854.
  51. Laursen B, Bundgaard CH, Graversen C, Grupe M, Sanchez C, Leiser SC, Sorensen HBD, Drewes AM, Bastlund JF. Acute dosing of vortioxetine strengthens event-related brain activity associated with engagement of attention and cognitive functioning in rats. *Brain Res.* 2017; 1664:37-47. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.03.024.
  52. Loas G, Dalleau E, Lecointe H, Yon V. Relationships between anhedonia, alexithymia, impulsivity, suicidal ideation, recent suicide attempt, C-reactive protein and serum lipid levels among 122 inpatients with mood or anxious disorders. *Psychiatry Res.* 2016; 246:296-302. doi: 10.1016/j.psychres.2016.09.056.
  53. Loas G, Pierson A, Anhedonia in psychiatry: a review. *Ann. Med. Psychol. Paris.* 1989; 147:705–717.
  54. Lu Y, Ho CS, McIntyre RS, Wang W, Ho RC. Effects of vortioxetine and fluoxetine on the level of Brain Derived Neurotrophic Factors (BDNF) in the hippocampus of chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats. *Brain Res Bull.* 2018; 142:1-7. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.06.007
  55. Malhi, G.S., Berk, M., 2007. Does dopamine dysfunction drive depression? *Acta Psychiatr. Scand.* 115 (Suppl 433), 116–1247 doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.00969.x
  56. Martinotti G., Carli V., Tedeschi D., Di Giannantonio M, Roy A, Janiri L, Sarchiapone M. Mono- and polysubstance dependent subjects differ on social factors, childhood trauma, personality, suicidal behaviour, and comorbid Axis I diagnoses. *Addict. Behav.* 2009;34 (9):790–793
  57. Martinotti G, Sepede G, Gambi F, Di Iorio G, De Berardis D, Di Nicola, M, Onofri M, Janiri L, Di Giannantonio M. Agomelatine versus Venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2012;32 (4): 487–491. doi.org/10.1016/S0924-9338(12)74135-4
  58. Mathews JR, Barch DM. Episodic memory for emotional and non-emotional words in individuals with anhedonia. *Psychiatry Research* 2006;143: 121–133. doi.org/10.1016/j.psychres.2005.07.030
  59. McIntyre RS, Harrison J, Loft H, Jacobson W, Olsen CK. 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; 19(10) .

- DOI: 10.1093/ijnp/ pyw055:
60. McMakin DL, Olinio TM, Porta G, Dietz LJ, Emslie G, Clarke G, Wagner KD, Asarnow JR, Ryan ND, Birmaher B, Shamseddeen W, Mayes T, Kennard B, Spirito A, Keller M, Lynch FL, Dickerson JF, Brent DA. Anhedonia predicts poorer recovery among youth with selective serotonin reuptake inhibitor treatment-resistant depression. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2012; 51:404–411. DOI: 10.1016/j.jaac.2012.01.011
  61. Mørk A, Montezinho LP, Miller S, Trippodi-Murphy C, Plath N, Li Y, Gulinello M, Sanchez C. Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013 Apr; 105: 41-50. /DOI: org/10.1016/j.pbb.2013.01.019
  62. Nefs G, Pop VJ, Denollet J, Pouwer F. Depressive symptoms and all-cause mortality in people with type 2 diabetes: a focus on potential mechanisms. *Br. J. Psychiatry.* 2016; 209 (2):142–149. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.154781
  63. NIMH. Definitions of the RDoC Domains and Constructs (2018). Available online at: <https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/definitions-of-the-rdoc-domains-and-constructs.shtml>
  64. Oei TI, Verhoeven WM, Westenberg HG, Zwart FM, van Ree JM, Anhedonia, suicide ideation and dexamethasone nonsuppression in depressed patients. *J. Psychiatr. Res.* 1990; 24: 25–35
  65. Olie JP, Kasper S, Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. *J. Neuropsychopharmacol.* 2007; 10 (5):661–673. DOI: 10.1017/S1461145707007766
  66. Pan Z, Rosenblat JD, Swardfager W3, McIntyre RS4. Role of Proinflammatory Cytokines in Dopaminergic System Disturbances, Implications for Anhedonic Features of MDD. *Curr Pharm Des.* 2017; 23(14):2065–2072. doi: 10.2174/1381612823666170111144340;
  67. Pan, A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care.* 2012; 35(5):1171–1180. doi: 10.2337/dc11-2055
  68. Parker G, Hadzi-Pavlovic D. 1996. *Melancholia: A Disorder of Movement and Mood.* Cambridge University Press, Cambridge, UK
  69. Paykel ES, Scott J, Teasdale JD, Johnson AL, Garland A, Moore R, et al. Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:829–835
  70. Pedrotti MF, Karen J, Taiane C, Thaise M, Vieira SI, Magalhães P, Kapczinski F, Souza L, Silva R, Oses J, Wiener C, Metabolic syndrome, depression and anhedonia among young adults. *Psychiatry Research.* 2019; 271:306–310. doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.009
  71. Pehrson AL, Pedersen CS, Tølbøl KS, Sanchez C. Vortioxetine Treatment Reverses Subchronic PCP Treatment-Induced Cognitive Impairments: A Potential Role for Serotonin Receptor-Mediated Regulation of GABA Neurotransmission. *Front Pharmacol.* 2018; 6(9):162. DOI: 10.3389/fphar.2018.00162.
  72. Pérez PD, Ma Z, Hamilton C, Sánchez C, Mørk A, Pehrson AL, Bundgaard C, Zhang N. Acute effects of vortioxetine and duloxetine on resting-state functional connectivity in the awake rat. *Neuropharmacology.* 2018; 128:379–387. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.10.038.
  73. Perry PJ, Pharmacotherapy for major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J. Affect. Disord.* 1996; 39:1–6. PMID: 8835647
  74. Pintor L, Torres X, Navarro V, Matrai S, Gasto C. Is the type of remission after a major depressive episode and important risk factor to relapse in a 4-year follow-up? *J Affect Disord.* 2004; 82:291–296. doi.org/10.1016/j.jad.2003.11.008
  75. Pizzagalli DA. Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model. *Annu Rev Clin Psychol.* 2014; 10:393–423. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185606.;
  76. Racagni G, Riva MA, Molteni R, Musazzi L, Calabrese F, Popoli M, Tardito D. Mode of action of agomelatine: synergy between melatonergic and 5-HT2C receptors. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12:574–587. doi.org/10.3109/15622975.2011.595823
  77. Ribot T, 1896. *La Psychologie Des Sentiments.* Felix Alcan, Paris.
  78. Riga MS1, Sánchez C2, Celada P1, Artigas F3. Involvement of 5-HT3 receptors in the action of vortioxetine in rat brain: Focus on glutamatergic and GABAergic neurotransmission. *Neuropharmacology.* 2016; 108:73–81. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.04.023.
  79. Rizvi SJ, Lambert C, Kennedy S. Presentation and Neurobiology of Anhedonia in Mood Disorders: Commonalities and Distinctions. *Curr Psychiatry Rep.* 2018; 20(2):13. doi: 10.1007/s11920-018-0877-z;
  80. Romer Thomsen K, Whybrow PC, Kringelbach ML. Reconceptualizing anhedonia: novel perspectives on balancing the pleasure networks in the human brain. *Front Behav. Neurosci.* 2015; 9:497. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00049
  81. Sagud M, Nikolac Perkovic M, Vuksan-Cusa B, Maravic A, SvobStrac D, Mihaljevic Peles A, Zivkovic M, Kusevic Z, Pivac N. A prospective, longitudinal study of platelet serotonin and plasma brain-derived neurotrophic factor concentrations in major depression: effects of vortioxetine treatment. *Psychopharmacology (Berl).* 2016; 233(17):3259–3267. doi: 10.1007/s00213-016-4364-0.
  82. Schrader GD. Does anhedonia correlate with depression severity in chronic depression? *Compr. Psychiatry.* 1997; 38:260–263.
  83. Shankman SA, Katz AC, DeLizza AA, Sarapas C, Gorka SM, Campbell ML. The different facets of anhedonia and their associations with different psychopathologies. In: *Anhedonia: A Comprehensive Handbook Volume.* 2014; 3–22.



84. Silverstone PH. Is anhedonia a good measure of depression? *Acta Psychiatr. Scand.* 1991; 83:249–250.
85. Spijker J, Bijl RV, de Graaf R, Nolen WA. Determinants of poor 1-year outcome of DSM-III-R major depression in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Acta Psychiatr. Scand.* 2001; 103:122–130. DOI.org/10.1034/j.1600-0447.2001.103002122.x
86. Stein DJ. Depression, anhedonia, and psychomotor symptoms: the role of dopaminergic neurocircuitry. *CNS Spectr.* 2008; 13(7):561–565. DOI: 10.1017/S1092852900016837
87. Vortioxetine exerts antiinflammatory and immunomodulatory effects on human monocytes/macrophages. *Br J Pharmacol.* 2018; 175:113–124. DOI: 10.1111/bph.14074.
88. Taylor DJ, Walters HM, Vittengl JR, et al. Which depressive symptoms remain after response to cognitive therapy of depression and predict relapse and recurrence? *J. Affect. Disord.* 2010; 123:181–187. doi: 10.1016/j.jad.2009.08.007
89. Treadway MT. The neurobiology of motivational deficits in depression—an update on candidate pathomechanisms // *Current Topics in Behavioral Neurosciences.* 2016; 27:337–355. DOI: 10.1007/7854\_2015\_400
90. Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011; 35(3):537–557. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.06.006
91. Uher R, Farmer A, Maier W, Rietschel M, Hauser J, Marusic A, Mors O, Elkin A, Williamson RJ, Schmael C, Henigsberg N, Perez J, Mendlewicz J, Janzing JG, Zobel A, Skibinska M, Kozel D, Stamp AS, Bajs M, Placentino A, Barreto M, McGuffin P, Aitchison KJ. Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. *Psychol. Med.* 2008; 38:289–300. DOI: 10.1017/S0033291707001730
92. Uher R, Perlis RH, Henigsberg N, Zobel A, Rietschel M, Mors O, Hauser J, Dernovsek MZ, Souery D, Bajs M, Maier W, Aitchison KJ, Farmer A, McGuffin P. Depression symptom dimensions as predictors of anti-depressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. *Psychol. Med.* 2012; 42:967–980. DOI: 10.1017/S0033291711001905
93. Vrieze E, Pizzagalli DA, Demyttenaere K, Hompes T, Sienaert P, de Boer P, et al., Reduced reward learning predicts outcome in major depressive disorder. *Biol. Psychiatry.* 2013; 73:639–645. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.10.014
94. Waller JA, Nygaard SH, Li Y, duJardin KG, Tamm JA, Abdourahman A, Elfving B, Pehrson AL, Sánchez C, Wernersson R. Neuroplasticity pathway sand protein-interaction networks are modulated by vortioxetine in rodents. *BMC Neurosci.* 2017; 18:56. DOI: 10.1186/s12868-017-0376-x.
95. Waller JA, Abdourahman A, Pehrson AL, Li Y, Cajina M, Sánchez C. Chronic vortioxetine treatment in rodents modulates gene expression of neurodevelopmental and plasticity markers. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017; 27(2):192–203. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.11.014.
96. Winer ES, Drapeau CW, Veilleux JC, Nadorff MR. The Association between anhedonia, suicidal ideation, and suicide attempts in a large student sample. *Arch. Suicide Res.: Off. J. Int. Acad. Suicide Res.* 2016; 20: 265–2727. DOI: 10.1080/13811118.2015.1025119
97. Yan G, Zhang M, Liu Y, Yin M. Efficacy of vortioxetine combined cognitive behaviour intervention therapy on brain-derived neurotrophic factor level on depressive patients. *Psychogeriatrics.* 2019. doi: 10.1111/psyg.12426.
98. Yin L, Xu X, Chen G, Mehta ND, Haroon E, Miller AH, Luo Y, Li Z, Felger JC. Inflammation and decreased functional connectivity in a widely-distributed network in depression: Centralized effects in the ventral medial prefrontal cortex. *Brain Behav Immun.* 2019; 80:657–666. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.05.011.

#### Сведения об авторах

**Мазо Галина Элевна** — д.м.н., ученый секретарь, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

**Кибитов Александр Олегович** — д.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: druggen@mail.ru