

ОСОБЛИВОСТІ ВИНИКНЕННЯ ТА ПЕРЕБІГУ РЕКУРЕНТНОГО ДЕПРЕСИВНОГО РОЗЛАДУ: СУЧАСНИЙ СТАН ПИТАННЯ (ОГЛЯД)

© О. П. Венгер, І. Г. Герасим'юк

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Сьогодні рекурентний депресивний розлад розглядається як складний біологічний феномен, що включає дисрегуляцію нейро-ендокринно-імунологічних процесів, з явною спадковою схильністю, де генетичні фактори відіграють значну роль у формуванні, розвитку і клінічних проявах депресивних станів.

Мета – дослідити сучасні погляди на виникнення та клінічні прояви рекурентного депресивного розладу.

Матеріал і методи. Були використані бази даних PubMed, MedLine, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, пошук включав публікації до 2019 року. Дослідження були включені за умови, що вони задовольняли всім наступним критеріям: дослідження за останні п'ять років, метою яких стало виокремлення факторів ризику розвитку депресивного розладу, чинників, що можуть ускладнити перебіг РДР та методів діагностики.

Результати. Отримані результати останніх досліджень дозволяють краще зрозуміти генетичну та нейрофізіологічну архітектуру даного захворювання, а також відкривають шлях для подальших досліджень біологічних механізмів виникнення і розвитку депресії, здатних стати терапевтичними мішенями для потенційно принципово нових антидепресантів.

Значимість раннього розвитку нервової системи як фактора ризику для психічних розладів стає все більш очевидною. Незважаючи на докази, що вказують на зв'язок між перинатальною депресією і збільшенням рівня розвитку психопатології у нащадків, є безліч факторів, які можуть пом'якшити або, навпаки, погіршити наслідки депресії у матері. Ці фактори впливають на плід від початку вагітності до раннього життя дитини, з широким діапазоном наслідків. Деякі з найбільш вивчених – такі як генетика, жорстоке поводження з матерями і використання антидепресантів під час вагітності, а також інші, менш вивчені фактори, – такі як роль батька, звички харчування і вплив тривалості і вираження психічних проблем батьків на дитину.

Висновки. Незважаючи на наявність обнадійливих результатів досліджень, включаючи генетичні та епігенетичні, дослідження експресії генів, поєднання біомаркерів у крові, нейрокогнітивні і нейровізуалізаційні дослідження, даний напрям потребує подальшого вивчення.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: рекурентний депресивний розлад; антидепресанти; нейрофізіологічні фактори; генетичні фактори депресії; запальні біомаркери при депресії.

Вступ. Сьогодні рекурентний депресивний розлад розглядається як складний біологічний феномен, що включає дисрегуляцію нейро-ендокринно-імунологічних процесів, з явною спадковою схильністю, де генетичні фактори відіграють значну роль у формуванні, розвитку і клінічних проявах депресивних станів.

Депресія є захворюванням вкрай складної полігенної природи. Через порівняно невеликий обсяг вибірок проведені на цей момент дослідження не дозволяли повною мірою висвітлити в достатньому обсязі набір генетичних, імунологічних, ендокринологічних та психологічних факторів, асоційованих з депресією.

The National Academy of Medicine закликала активно розвивати, виокремлювати і впроваджувати стратегії запобігання, сфокусовані на депресії. У той же час, для створення такої стратегії спочатку необхідно ідентифікувати фактори, що несуть найбільший ризик [1].

Мета – дослідити сучасний погляд на виникнення та клінічні прояви рекурентного депресивного розладу.

Матеріал і методи дослідження. Були використані бази даних PubMed, MedLine, EMBASE,

CINAHL, PsycINFO, пошук включав публікації до 2019 року. Дослідження були включені за умови, що вони задовольняли всім наступним критеріям: дослідження за останні п'ять років, метою яких стало виокремлення факторів ризику розвитку депресивного розладу, чинників, що можуть ускладнити перебіг РДР та методів діагностики.

Результати й обговорення. Роль генетичних факторів. Варто підкреслити роль генетичного успадкування в передачі психопатології з покоління в покоління. Генетична спадковість рекурентного депресивного розладу добре вивчена, з особливо переконливими доказами, отриманими з досліджень із близнюками, які повідомляють про 40 % ризику спадкової передачі у жінок і 30 % у чоловіків. На додаток до цього, основним фактором ризику для підліткової психопатології є сімейний анамнез, особливо наявність депресії у батьків [1, 4–7].

Howard et al. у своїй роботі провели мета-аналіз даних, отриманих з трьох GWAS (genome-wide association study – повногеномний пошук асоціацій). Таким чином вдалося одночасно проаналізувати дані, отримані від 807 553 людей (246 363 пацієнти з депресією і 561 190 контрольних обстежених).

Авторами було виявлено 9744 значимо асоційованих з депресією поліморфізми. Алелі 102 поліморфізмів, розташованих в 101 локусі, розходилися незалежно. Значимість цих 102 поліморфізмів також була оцінена на ще більшій незалежній вибірці з даних 1 306 354 обстежених (414,055 пацієнтів з депресією і 892,299 контрольних обстежених). Після корекції виявилось, що 87 з даних 102 поліморфізмів були значущими і в цій вибірці, що підсилює надійність отриманих даних.

Автори оцінили предиктивну здатність даного набору поліморфізмів щодо великого депресивного розладу (ВДР). Для цього вони отримали значення полігенного ризику (polygenic risk scores) і використовували їх на даних пацієнтів з клінічно діагностованим великим депресивним розладом з баз Generation Scotland (975 пацієнтів і 5,971 контрольних), Muenster (960 пацієнтів і 834 контрольних) та BiDirect (811 пацієнт і 469 контрольних). Виявилось, що встановлений набір поліморфізмів значно асоційований з діагнозом ВДР і має гарну предиктивну здатність.

Також автори встановили генетичні кореляції між депресією і іншими психічними захворюваннями та деякими іншими поведінковими і морфологічними особливостями (за даними бази LD Hub) [2, 3, 8–11].

Ряд досліджень підтвердили, що передача психопатології з покоління в покоління залежить чи пом'якшується генетичним компонентом. Наприклад, вплив низької ваги дитини при народженні на збільшення ризику розвитку депресії вищий у дітей депресивних батьків, ніж у дітей без обтяженого сімейного анамнезу. Були знайдені різні генетичні варіації, які могли б зменшити зв'язок між вагою при народженні і соціальним та емоційним розвитком дітей, в тому числі класичні «психіатричні гени», такі як переносник серотоніну і дофамінергічний рецептор D4. Оскільки депресія при вагітності пов'язана з низькою вагою при народженні, цілком ймовірно, що різні генетичні варіації можуть зменшувати зв'язок між психопатологією під час вагітності і психопатологією у нащадків [5, 7, 12–17].

Наразі ретельно вивчені основні аномалії нащадків, пов'язані з перинатальною психопатологією. Ці результати різних достовірних досліджень, в яких брала участь велика кількість батьків і дітей, включають в себе: лонгитюдне дослідження Avon в Великобританії за участю 14 000 жінок, які спостерігалися під час вагітності, національне лонгитюдне опитування дітей та молоді (NLSCY) в Канаді, в якому взяло участь більше 35 000 дітей і їхніх матерів, Квебекське лонгитюдне дослідження розвитку дитини (QLSCD) з більш ніж 2000 дітей; а також в Нідерландах, в Роттерда-

мі, група Generation-R, де майже 10 000 матерів брали участь в дослідженні [11, 18–23].

Всі вони демонструють загальний підвищений ризик виникнення психічних труднощів, а також низький рівень IQ у дітей матерів, які страждають від перинатальної депресії. Антенатальна, але не післяпологова депресія, також пов'язана з підвищеним ризиком депресії у потомства, що проявляється в ранньому підлітковому віці [10, 24–27, 32].

Нейрофізіологічне підґрунтя РДР

Існує велика кількість потенційних механізмів, які пояснюють, як несприятливе внутрішньоматкове середовище може призводити до розладів в більш пізньому віці. До них відносять запальні процеси, епігенетичну регуляцію, а також розвиток мозкових структур і плацентарних механізмів, що регулюють проходження гормонів стресу, таких як кортизол, до плода.

Найпереконливішим доказом, що стосується психіатрії, є гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-залозна вісь (ГГНВ), яка не тільки самостійно впливає через різні рівні регуляції глюкокортикоїдних рецепторів або циркуляції рівня кортизолу, а й взаємодіє з іншими основними біологічними системами.

Учені припускають, що вплив на плід високого рівня кортизолу може призвести до подальшого впливу на його ГГНВ, що згодом призведе до змін в поведінці і когнітивних функціях нащадків. Наприклад, підвищені рівні кортикотропін-рилізинг-гормону (КРГ) і кортизолу пов'язують з антенатальними симптомами депресії. Більше того, дослідження виявили зв'язок між антенатальною ГГНВ матері і ГГНВ дитини. Дані показують, що вплив материнської тривоги під час вагітності може зменшити швидкість реакції викиду кортизолу у дітей в підлітковому віці, таким чином, демонструючи складний і динамічний зв'язок між гіперактивністю ГГНВ, пов'язаною з депресією та тривогою, під час вагітності та змінами ГГНВ у нащадків. Точні молекулярні механізми, що лежать в основі цих асоціацій, однак, все ще не з'ясовані.

Як показують дослідження, процес розвитку депресивної симптоматики може бути пов'язаний зі змінами в імунних процесах. Було встановлено, що жінки з антенатальною депресією мають підвищений рівень інтерлейкіну-6 (IL-6), фактора некрозу пухлини-альфа (TNF α), IL-10 і фактора росту ендотелію судин під час вагітності [24, 25, 32].

При депресії часто виявляють високий рівень запальних біомаркерів, особливо у пацієнтів, стійких до класичних антидепресантів, і тих, хто зазнав жорстокого поводження в дитинстві.

Багато досліджень сьогодні показують, що гальмування прозапальних цитокінів може поліп-

шити поганий настрій і, навпаки, стимуляція імунної системи може знизити настрій. Крім того, ряд досліджень показав, що дорослі, які пережили дитячу травму, мають підвищений рівень багатьох імунних біомаркерів, таких як С-реактивний білок (СРБ), TNF α та інтерлейкінів. Є також свідчення того, що часті інфекційні захворювання в дитинстві можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком розвитку депресії в зрілому віці [28–32].

Ступінь впливу різних типів життєвих подій і нейронна реакція на винагороди і втрати є важливими показниками схильності або стійкості до депресії. Фактори навколишнього середовища, включаючи стрес і відсутність позитивних подій, є типовими передумовами виникнення великого депресивного розладу.

Але не у всіх людей, які зазнають впливу несприятливих подій, розвивається депресія. Специфічні нейробиологічні системи, вочевидь, пом'якшують негативний вплив негативних ситуацій, а генетичні профілі, пов'язані з підвищеною чутливістю до стресу, збільшують ризик виникнення депресивного розладу в несприятливих умовах. Важливу роль відіграють і нейронні фактори, що включають гіперреактивність до негативних стимулів і гіпореактивність до позитивних, які є унікальними предикторами депресії навіть в дитячому та підлітковому віці [13, 29–34].

У дослідженні K. R. Luking and al. вивчали, чи дійсно нейронна реакція на позитивний зворотний зв'язок (грошові виграші) і негативний (грошові втрати) відображає відносини між кількістю недавніх подій в житті (позитивних або негативних і залежних чи незалежних від поведінки підлітка) і тяжкістю поточних депресивних симптомів. Відповідно до моделі діатезу-стресу передбачалося, що негативні життєві події в поєднанні зі зниженою реакцією стріатума на втрату та пов'язані з найбільшою вагою симптомів депресії. І навпаки, позитивні події в поєднанні з високою активністю стріатума на винагороди поєднуються з найбільш легкою формою перебігу хвороби [1, 26].

Слід зазначити, що залежність між подіями життя і симптомами депресивного розладу роз-

різняються залежно від рівня активності стріатума в період становлення підліткового віку. Втручання, спрямовані на посилення активації стріатума на винагороду і зменшення активації на втрату, можуть бути корисними стратегіями для посилення захисних ефектів позитивних життєвих подій і зменшення шкідливих ефектів негативних ситуацій при перебігу рекурентного депресивного розладу.

Висновки. Отримані результати останніх досліджень дозволяють краще зрозуміти генетичну та нейрофізіологічну архітектуру даного захворювання, а також відкривають дорогу для подальших досліджень біологічних механізмів виникнення і розвитку депресії, здатних стати терапевтичними мішенями для потенційно принципово нових антидепресантів.

Значимість раннього розвитку нервової системи як фактора ризику для психічних розладів стає все більш очевидною. Незважаючи на докази, що вказують на зв'язок між перинатальною депресією і збільшенням рівня розвитку психопатології у нащадків, є безліч факторів, які можуть пом'якшити або, навпаки, погіршити наслідки депресії у матері. Ці фактори впливають на плід від початку вагітності до раннього життя дитини, з широким діапазоном наслідків. Деякі з найбільш вивчених – такі як генетика, жорстоке поводження з матерями і використання антидепресантів під час вагітності, а також інші, менш вивчені фактори, такі як роль батька, звички харчування і вплив тривалості і вираження психічних проблем батьків на дитину.

Незважаючи на наявність обнадійливих результатів досліджень, включаючи генетичні та епігенетичні, дослідження експресії генів, поєднання біомаркерів в крові, нейрокогнітивні і нейровізуалізаційні дослідження, даний напрям потребує подальшого вивчення.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці найчутливіших методів ранньої діагностики рекурентного депресивного розладу з урахуванням нейрофізіологічних механізмів розвитку та перебігу РДР.

ЛІТЕРАТУРА

1. Luking K. Ventral Striatal Function Interacts with Positive and Negative Life Events to Predict Concurrent Youth Depressive Symptoms / K. Luking // *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. – 2018. – Vol. 3, No. 11. – P. 937–946.

2. Sawyer K. M. Intergenerational transmission of depression: clinical observations and molecular mechanisms / K. M. Sawyer // *Molecular Psychiatry*. – 2018. –

Vol. 24, No. 8. – P. 1157–1177. URL: <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0265-4>

3. Biaggi A. Identifying the women at risk of antenatal anxiety and depression: A systematic review / A. Biaggi // *Journal of Affective Disorders*. – 2016. – Vol. 191. – P. 62–77. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.11.014>

4. O'Donnell K. J. The persisting effect of maternal mood in pregnancy on childhood psychopathology /

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

- K. J. O'Donnell // *Development and Psychopathology*. – 2017. – Vol. 26, No. 2. – P. 393–403. URL: <https://doi.org/10.1017/s0954579414000029>
5. Plant D. T. Maternal depression during pregnancy and offspring depression in adulthood: Role of child maltreatment / D. T. Plant // *British Journal of Psychiatry*. – 2015. – Vol. 207, No. 3. – P. 213–220. URL: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.156620>
6. Capron L. E. Associations of maternal and paternal antenatal mood with offspring anxiety disorder at age 18 years / L. E. Capron // *Journal of Affective Disorders*. – 2015. – Vol. 187. – P. 20–26. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.08.012>
7. Munhoz T. N. Perinatal and postnatal risk factors for disruptive mood dysregulation disorder at age 11: 2004 Pelotas Birth Cohort Study / T. N. Munhoz // *Journal of Affective Disorders*. – 2017. – Vol. 215. – P. 263–268. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.040>
8. Jarde A. Neonatal Outcomes in Women With Untreated Antenatal Depression Compared With Women Without Depression / A. Jarde // *JAMA Psychiatry*. – 2016. – Vol. 73, No. 8. – P. 826. URL: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0934>
9. O'Donnell K. J. Fetal Origins of Mental Health: The Developmental Origins of Health and Disease Hypothesis / K. J. O'Donnell // *American Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 174, No. 4. – P. 319–328. URL: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16020138>
10. Couto T. C. Postpartum depression: A systematic review of the genetics involved / T. C. Couto // *World Journal of Psychiatry*. – 2015. – Vol. 5, No. 1. – P. 103. URL: <https://doi.org/10.5498/wjp.v5.i1.103>
11. Viktorin A. Heritability of Perinatal Depression and Genetic Overlap With Nonperinatal Depression / A. Viktorin // *American Journal of Psychiatry*. – 2016. – Vol. 173, No. 2. – P. 158–165. URL: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15010085>
12. Wazana A. The interplay of birth weight, dopamine receptor D4 gene (DRD4), and early maternal care in the prediction of disorganized attachment at 36 months of age / A. Wazana // *Development and Psychopathology*. – 2015. – Vol. 27, 4pt1. – P. 1145–1161. URL: <https://doi.org/10.1017/s0954579415000735>
13. Qiu A. Effects of Antenatal Maternal Depressive Symptoms and Socio-Economic Status on Neonatal Brain Development are Modulated by Genetic Risk / A. Qiu // *Cerebral Cortex*. – 2017. – Vol. 27, No. 5. – P. 3080–3092. URL: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx065>
14. Silveira P. P. Cumulative prenatal exposure to adversity reveals associations with a broad range of neurodevelopmental outcomes that are moderated by a novel, biologically informed polygenic score based on the serotonin transporter solute carrier family C6, member 4 (SLC6A4) gene expression / P. P. Silveira // *Development and Psychopathology*. – 2017. – Vol. 29, No. 5. – P. 1601–1617. URL: <https://doi.org/10.1017/s0954579417001262>
15. Belsky J. Polygenic differential susceptibility to prenatal adversity / J. Belsky // *Development and Psychopathology*. – 2018. – Vol. 31, No. 02. – P. 439–441. URL: <https://doi.org/10.1017/s0954579418000378>
16. Cattaneo A. FoxO1, A2M, and TGF- β 1: three novel genes predicting depression in gene X environment interactions are identified using cross-species and cross-tissues transcriptomic and miRNomic analyses / A. Cattaneo // *Molecular Psychiatry*. – 2018. – Vol. 23, No. 11. – P. 2192–2208. URL: <https://doi.org/10.1038/s41380-017-0002-4>
17. Paulzen M. Sertraline in pregnancy – Therapeutic drug monitoring in maternal blood, amniotic fluid and cord blood / M. Paulzen // *Journal of Affective Disorders*. – 2017. – Vol. 212. – P. 1–6. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.01.019>
18. McAllister-Williams R. H. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum / R. H. McAllister-Williams // *Journal of Psychopharmacology*. – 2017. – Vol. 31, No. 5. – P. 519–552. URL: <https://doi.org/10.1177/0269881117699361>
19. Pariante C. M. Depression and Antidepressants in Pregnancy: Molecular and Psychosocial Mechanisms Affecting Offspring's Physical And Mental Health / C. M. Pariante // *Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 40, No. 1. – P. 246–247. URL: <https://doi.org/10.1038/npp.2014.219>
20. Ornoy A. Neurobehavioral risks of SSRIs in pregnancy: Comparing human and animal data / A. Ornoy // *Reproductive Toxicology*. – 2017. – Vol. 72. – P. 191–200. URL: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.05.003>
21. Latendresse G. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors as First-Line Antidepressant Therapy for Perinatal Depression / G. Latendresse, C. Elmore, A. Deneris // *Journal of Midwifery & Women's Health*. – 2017. – Vol. 62, No. 3. – P. 317–328. URL: <https://doi.org/10.1111/jmwh.12607>
22. Newman L. Early origins of mental disorder – risk factors in the perinatal and infant period / L. Newman // *BMC Psychiatry*. – 2016. – Vol. 16, No. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0982-7>
23. Bowers M. E. Intergenerational Transmission of Stress in Humans / M. E. Bowers, R. Yehuda // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 41, No. 1. – P. 232–244. URL: <https://doi.org/10.1038/npp.2015.247>
24. Sureshchandra S. Maternal Pregravid Obesity Remodels the DNA Methylation Landscape of Cord Blood Monocytes Disrupting Their Inflammatory Program / S. Sureshchandra // *The Journal of Immunology*. – 2017. – Vol. 199, No. 8. – P. 2729–2744. URL: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700434>
25. van Otterdijk S. D. Locus-specific DNA methylation in the placenta is associated with levels of pro-inflammatory proteins in cord blood and they are both independently affected by maternal smoking during pregnancy / S. D. van Otterdijk, A. M. Binder, K. B. Michels // *Epigenetics*. – 2017. – Vol. 12, No. 10. – P. 875–885. URL: <https://doi.org/10.1080/15592294.2017.1361592>
26. Toth M. Mechanisms of Non-Genetic Inheritance and Psychiatric Disorders / M. Toth // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40, No. 1. – P. 129–140. URL: <https://doi.org/10.1038/npp.2014.127>
27. Glover V. Prenatal stress and its effects on the neurodevelopment of the fetus and the child: the mediating role of the placenta / V. Glover // *Placenta*. 2017. – Vol. 57. – P. 232. URL: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.07.041>
28. Turecki G. Effects of the Social Environment and Stress on Glucocorticoid Receptor Gene Methylation: A Systematic Review / G. Turecki, M. J. Meaney // *Biological*

Psychiatry. – 2016. – Vol. 79, No. 2. – P. 87–96. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.11.022>

29. Smart C. Early life trauma, depression and the glucocorticoid receptor gene – an epigenetic perspective / C. Smart // *Psychological Medicine*. – 2015. – Vol. 45, No. 16. – P. 3393–3410. URL: <https://doi.org/10.1017/S0033291715001555>

30. Seth S. Maternal Prenatal Mental Health and Placental 11 β -HSD2 Gene Expression: Initial Findings from the Mercy Pregnancy and Emotional Wellbeing Study / S. Seth // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2015. – Vol. 16, No. 11. – P. 27482–27496. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms161126034>

31. Mikelson C. Placental 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression: Correlations with birth weight and placental metal concentrations / C. Mikelson // *Placenta*. – 2015. – Vol. 36, No. 11. – P. 1212–1217. URL: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.09.011>

32. Osborne S. Antenatal depression programs cortisol stress reactivity in offspring through increased maternal inflammation and cortisol in pregnancy: The Psychiatry Research and Motherhood – Depression (PRAM-D) Study / S. Osborne // *Psychoneuroendocrinology*. – 2018. – Vol. 98. – P. 211–221. URL: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.06.017>

33. Mah B. L. Oxytocin promotes protective behavior in depressed mothers: a pilot study with the enthusiastic stranger paradigm / B. L. Mah // *Depression and Anxiety*. – 2017. – Vol. 32, No. 2. – P. 76–81. URL: <https://doi.org/10.1002/da.22245>

34. Kroll-Desrosiers A. R. Association of peripartum synthetic oxytocin administration and depressive and anxiety disorders within the first postpartum year / A. R. Kroll-Desrosiers // *Depression and Anxiety*. – 2017. – Vol. 34, No. 2. – P. 137–146. URL: <https://doi.org/10.1002/da.22599>

REFERENCES

1. Luking, K.R., Nelson, B.D., Infantolino, Z.P., Sauder, C.L., & Hajcak, G. (2018). Ventral Striatal Function Interacts With Positive and Negative Life Events to Predict Concurrent Youth Depressive Symptoms. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3 (11), 937-946. doi:10.1016/j.bpsc.2018.07.007

2. Sawyer, K.M., Zunszain, P.A., & Dazzan, P. (2019) Intergenerational transmission of depression: clinical observations and molecular mechanisms. *Mol. Psychiatry* 24, 1157–1177 doi:10.1038/s41380-018-0265-4

3. Biaggi, A., Conroy, S., Pawlby, S., & Pariante, C.M. (2016). Identifying the women at risk of antenatal anxiety and depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 191, 62-77. doi:10.1016/j.jad.2015.11.014

4. Odonnell, K. J., Glover, V., Barker, E. D., & O'Connor, T. G. (2017). The persisting effect of maternal mood in pregnancy on childhood psychopathology. *Development and Psychopathology*, 26 (2), 393-403. doi:10.1017/S0954579414000029

5. Plant, D.T., Pariante, C.M., Sharp, D., & Pawlby, S. (2015). Maternal depression during pregnancy and offspring depression in adulthood: Role of child maltreatment. *British Journal of Psychiatry*, 207 (3), 213-220. doi:10.1192/bjp.bp.114.156620

6. Capron, L.E., Glover, V., Pearson, R.M., Evans, J., O'Connor, T.G., Stein, A., & Ramchandani, P.G. (2015). Associations of maternal and paternal antenatal mood with offspring anxiety disorder at age 18 years. *Journal of Affective Disorders*, 187, 20-26. doi:10.1016/j.jad.2015.08.012

7. Munhoz, T.N., Santos, I.S., Barros, A.J., Anselmi, L., Barros, F.C., & Matijasevich, A. (2017). Perinatal and postnatal risk factors for disruptive mood dysregulation disorder at age 11: 2004 Pelotas Birth Cohort Study. *Journal of Affective Disorders*, 215, 263-268. doi:10.1016/j.jad.2017.03.040

8. Jarde, A., Morais, M., Kingston, D., Giallo, R., Macqueen, G.M., Giglia, L., & McDonald, S.D. (2016). Neonatal

Outcomes in Women With Untreated Antenatal Depression Compared With Women Without Depression. *JAMA Psychiatry*, 73 (8), 826. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.0934

9. O'Donnell, K.J., & Meaney, M.J. (2017). Fetal Origins of Mental Health: The Developmental Origins of Health and Disease Hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, 174 (4), 319-328. doi:10.1176/appi.ajp.2016.16020138

10. Couto, T.C., Brancaglioni M.Y.M., Alvim-Soares A., Moreira L., & Garcia F.D. (2015). Postpartum depression: A systematic review of the genetics involved. *World Journal of Psychiatry*, 5 (1), 103. doi:10.5498/wjp.v5.i1.103

11. Viktorin, A., Meltzer-Brody, S., Kuja-Halkola, R., Sullivan, P.F., Landén, M., Lichtenstein, P., & Magnusson, P.K. (2016). Heritability of Perinatal Depression and Genetic Overlap With Nonperinatal Depression. *American Journal of Psychiatry*, 173 (2), 158-165. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15010085

12. Wazana, A., Moss, E., Jolicoeur-Martineau, A., Graffi, J., Tsabari, G., Lecompte, V., & Meaney, M.J. (2015). The interplay of birth weight, dopamine receptor D4 gene (DRD4), and early maternal care in the prediction of disorganized attachment at 36 months of age. *Development and Psychopathology*, 27 (1), 1145-1161. doi:10.1017/S0954579415000735

13. Qiu, A., Shen, M., Buss, C., Chong, Y., Kwek, K., Saw, S., & Meaney, M.J. (2017). Effects of Antenatal Maternal Depressive Symptoms and Socio-Economic Status on Neonatal Brain Development are Modulated by Genetic Risk. *Cerebral Cortex*, 27 (5), 3080-3092. doi:10.1093/cercor/bhx065

14. Silveira, P.P., Pokhvisneva, I., Parent, C., Cai, S., Rema, A.S., Broekman, B.F., & Meaney, M.J. (2017). Cumulative prenatal exposure to adversity reveals associations with a broad range of neurodevelopmental outcomes that are moderated by a novel, biologically informed polygenic score based on the serotonin transporter solute carrier family C6, member 4 (SLC6A4) gene expression. *Deve-*

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

- lopment and Psychopathology*, 29 (5), 1601-1617. doi:10.1017/s0954579417001262
15. Belsky, J., Pokhvisneva, I., Rema, A.S., Broekman, B.F., Pluess, M., Odonnell, K.J., & Silveira, P.P. (2018). Polygenic differential susceptibility to prenatal adversity. *Development and Psychopathology*, 31 (02), 439-441. doi:10.1017/s0954579418000378
16. Cattaneo, A., Cattane, N., Malpighi, C., Czamara, D., Suarez, A., Mariani, N., & Pariante, C.M. (2018). FoxO1, A2M, and TGF- β 1: Three novel genes predicting depression in gene X environment interactions are identified using cross-species and cross-tissues transcriptomic and miRNomic analyses. *Molecular Psychiatry*, 23 (11), 2192-2208. doi:10.1038/s41380-017-0002-4
17. Paulzen, M., Goecke, T.W., Stickeler, E., Gründer, G., & Schoetsanis, G. (2017). Sertraline in pregnancy – Therapeutic drug monitoring in maternal blood, amniotic fluid and cord blood. *Journal of Affective Disorders*, 212, 1-6. doi:10.1016/j.jad.2017.01.019
18. McAllister-Williams, R.H., Baldwin, D.S., Cantwell, R., Easter, A., Gilvarry, E., Glover, V., & Young, A.H. (2017). British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *Journal of Psychopharmacology*, 31 (5), 519-552. doi:10.1177/0269881117699361
19. Pariante, C.M. (2016). Depression and Antidepressants in Pregnancy: Molecular and Psychosocial Mechanisms Affecting Offspring's Physical And Mental Health. *Neuropsychopharmacology*, 40(1), 246-247. doi:10.1038/npp.2014.219
20. Ornoy, A. (2017). Neurobehavioral risks of SSRIs in pregnancy: Comparing human and animal data. *Reproductive Toxicology*, 72, 191-200. doi:10.1016/j.reprotox.2017.05.003
21. Latendresse, G., Elmore, C., & Deneris, A. (2017). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors as First-Line Antidepressant Therapy for Perinatal Depression. *Journal of Midwifery & Womens Health*, 62 (3), 317-328. doi:10.1111/jmwh.12607
22. Newman, L., Judd, F., Olsson, C.A., Castle, D., Bousman, C., Sheehan, P., & Everall, I. (2016). Early origins of mental disorder - risk factors in the perinatal and infant period. *BMC Psychiatry*, 16 (1). doi:10.1186/s12888-016-0982-7
23. Bowers, M.E., & Yehuda, R. (2015). Intergenerational Transmission of Stress in Humans. *Neuropsychopharmacology*, 41 (1), 232-244. doi:10.1038/npp.2015.247
24. Sureshchandra, S., Wilson, R.M., Rais, M., Marshall, N.E., Purnell, J.Q., Thornburg, K.L., & Messaoudi, I. (2017). Maternal Pregravid Obesity Remodels the DNA Methylation Landscape of Cord Blood Monocytes Disrupting Their Inflammatory Program. *The Journal of Immunology*, 19(8), 2729-2744. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700434
25. van Otterdijk, S.D., Binder, A.M., & Michels, K.B. (2017). Locus-specific DNA methylation in the placenta is associated with levels of pro-inflammatory proteins in cord blood and they are both independently affected by maternal smoking during pregnancy. *Epigenetics*, 12 (10), 875-885. https://doi.org/10.1080/15592294.2017.1361592
26. Toth, M. (2015). Mechanisms of Non-Genetic Inheritance and Psychiatric Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 40(1), 129-140. https://doi.org/10.1038/npp.2014.127
27. Glover, V. (2017). Prenatal stress and its effects on the neurodevelopment of the fetus and the child: the mediating role of the placenta. *Placenta*, 57, 232. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.07.041.
28. Turecki, G., & Meaney, M.J. (2016). Effects of the Social Environment and Stress on Glucocorticoid Receptor Gene Methylation: A Systematic Review. *Biological Psychiatry*, 79 (2), 87-96. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.11.022
29. Smart, C., Strathdee, G., Watson, S., Murgatroyd, C., & McAllister-Williams, R.H. (2015). Early life trauma, depression and the glucocorticoid receptor gene – an epigenetic perspective. *Psychological Medicine*, 45 (16), 3393-3410. https://doi.org/10.1017/s0033291715001555
30. Seth, S., Lewis, A., Saffery, R., Lappas, M., & Galbally, M. (2015). Maternal Prenatal Mental Health and Placental 11 β -HSD2 Gene Expression: Initial Findings from the Mercy Pregnancy and Emotional Wellbeing Study. *International Journal of Molecular Sciences*, 16 (11), 27482-27496. https://doi.org/10.3390/ijms161126034
31. Mikelson, C., Kovach, M., Troisi, J., Symes, S., Adair, D., Miller, R., Salafia, C., Johnson, K., Lin, Z., & Richards, S. (2015). Placental 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression: Correlations with birth weight and placental metal concentrations. *Placenta*, 36 (11), 1212-1217. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.09.011
32. Osborne, S., Biaggi, A., Chua, T., Du Preez, A., Hazelgrove, K., Nikkheslat, N., Previti, G., Zunszain, P., Conroy, S., & Pariante, C. (2018). Antenatal depression programs cortisol stress reactivity in offspring through increased maternal inflammation and cortisol in pregnancy: The Psychiatry Research and Motherhood – Depression (PRAM-D) Study. *Psychoneuroendocrinology*, 98, 211-221. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.06.017
33. Mah, B.L., Bakermans-Kranenburg, M.J., Van IJzendoorn, M.H., & Smith, R. (2017). Oxytocin promotes protective behavior in depressed mothers: a pilot study with the enthusiastic stranger paradigm. *Depression and Anxiety*, 32 (2), 76-81. https://doi.org/10.1002/da.22245
34. Kroll-Desrosiers, A.R., Nephew, B.C., Babb, J.A., Guilarte-Walker, Y., Moore Simas, T.A., & Deligiannidis, K.M. (2017). Association of peripartum synthetic oxytocin administration and depressive and anxiety disorders within the first postpartum year. *Depression and Anxiety*, 34 (2), 137-146. https://doi.org/10.1002/da.22599

ОСОБЕННОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ТЕЧЕНИЯ РЕКУРРЕНТНОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА (ОБЗОР)

©Е. П. Венгер, И. Г. Герасимюк

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины

РЕЗЮМЕ. Сегодня рекуррентное депрессивное расстройство рассматривается как сложный биологический феномен, включающий дисрегуляцию нейро-эндокринно-иммунологических процессов, с явной наследственной предрасположенностью, где генетические факторы играют значительную роль в формировании, развитии и клинических проявлениях депрессивных состояний.

Цель – исследовать современный взгляд на возникновение и клинические проявления рекуррентного депрессивного расстройства.

Материал и методы. Были использованы базы данных PubMed, MedLine, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, поиск включал публикации до 2019 года. Исследования были включены при условии, что они соответствовали всем следующим критериям: исследование за последние пять лет, целью которых стало выделение факторов риска развития депрессивного расстройства, факторов, которые могут осложнить течение РДР и методов диагностики.

Результаты. Полученные результаты последних исследований позволяют лучше понять генетическую и нейрофизиологическую архитектуру данного заболевания, а также открывают дорогу для дальнейших исследований биологических механизмов возникновения и развития депрессии, способных стать терапевтическими мишенями для потенциально принципиально новых антидепрессантов.

Значимость раннего развития нервной системы как фактора риска для психических расстройств становится все более очевидной. Несмотря на доказательства, указывающие на связь между перинатальной депрессией и увеличением уровня развития психопатологии у потомков, есть множество факторов, которые могут смягчить или, наоборот, усугубить последствия депрессии у матери. Эти факторы влияют на плод от начала беременности до ранней жизни ребенка, с широким диапазоном последствий. Некоторые из наиболее изученных – такие как генетика, жестокое обращение с матерями и использование антидепрессантов во время беременности, а также другие, менее изученные факторы – такие как роль отца, привычки питания и влияние продолжительности и выраженности психических проблем родителей ребенка.

Выводы. Несмотря на наличие обнадеживающих результатов исследований, включая генетические и эпигенетические, исследования экспрессии генов, сочетание биомаркеров в крови, нейрокогнитивные и нейровизуализационные исследования, данное направление требует дальнейшего изучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рекуррентное депрессивное расстройство; антидепрессанты; нейрофизиологические факторы; генетические факторы депрессии; воспалительные биомаркеры при депрессии.

FEATURES OF THE OCCURRENCE AND PASSING OF RECURRENT DEPRESSIVE DISORDER: CURRENT STATUS (OVERVIEW)

©O. P. Venger, I. H. Herasymiuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. Today recurrent depressive disorder is considered as a complex biological phenomenon involving dysregulation of neuroendocrine immunological processes, with a clear hereditary predisposition, where genetic factors play a significant role in the formation, development and clinical manifestations of depressive states.

The aim – to investigate the current view on the occurrence and clinical manifestations of recurrent depressive disorder.

Material and Methods. Databases PubMed, MedLine, EMBASE, CINAHL, PsycINFO were used. The search included publications until 2019. The studies were included provided that they met all of the following criteria: studies over the past five years, which aimed to identify risk factors for depressive disorder, factors that may complicate the course of MDD and diagnostic methods.

Results. The results of recent studies provide a better understanding of the genetic and neurophysiological architecture of this disease, as well as pave the way for further research into the biological mechanisms of depression, which can become therapeutic targets for potentially fundamentally new antidepressants. The importance of early development of the nervous system as a risk factor for mental disorders is becoming increasingly apparent. Despite the evidence for a link between perinatal depression and an increase in the development of psychopathology in offspring, many factors can mitigate or, conversely, worsen the effects of depression in the mother. These factors affect the fetus from early pregnancy to early life, with a wide range of consequences. Some of the most studied are such as genetics, maternal abuse and the use of antidepressants during pregnancy. As well as other less studied factors - such as the role of the father, eating habits and the impact of the duration and severity of mental problems of parents on the child.

Conclusions. Despite the availability of encouraging research results, including genetic and epigenetic, gene expression studies, a combination of biomarkers in the blood, neurocognitive and neuroimaging studies, this area needs further study.

KEY WORDS: recurrent depressive disorder; antidepressants; neurophysiological factors; genetic factors of depression; inflammatory biomarkers in depression.

Отримано 22.04.2021