

ОСОБЕННОСТИ ДЕПРЕССИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Кичерова О.А.¹, Мингалева А.Ю.¹, Рейхерт Л.И.¹, Зотов П.Б.¹, Доян Ю.И.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, Тюмень, e-mail: pan1912@mail.ru;

²ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», Тюмень

Болезнь Паркинсона является распространенным нейродегенеративным заболеванием среднего и пожилого возраста с разнообразными двигательными и немоторными симптомами, среди которых важное место занимают нервно-психические расстройства, существенно нарушающие качество жизни больных и членов их семей. Цель исследования: изучить особенности депрессивных нарушений при болезни Паркинсона. Для решения поставленной цели проведен анализ данных национальной электронной библиотеки eLIBRARY, национальной библиотеки PubMed, научной электронной библиотеки «Киберленинка». В ходе исследования проанализированы монографии, когортные исследования, обзоры, а также клинические случаи, описывающие особенности депрессивных нарушений при болезни Паркинсона. В обзор включены 34 литературных источника, опубликованных в период с 2015 по 2022 г. Депрессивные нарушения регистрируются на разных стадиях болезни Паркинсона и обусловлены вовлечением различных нейромедиаторных систем, а существующие методы лечения направлены в большей степени на нормализацию функционирования задействованных нейромедиаторов (дофамин, норадреналин, ацетилхолин, глутамат, серотонин, γ -аминомасляная кислота). Проблема коморбидности аффективной патологии и нейродегенеративного заболевания является одной из значимых в области междисциплинарного взаимодействия на стыке неврологии и психиатрии. В представленном обзоре рассмотрены патогенетические механизмы депрессии при болезни Паркинсона, а также современные подходы к диагностике и лечению. Особое внимание уделяется депрессивным нарушениям у женщин с болезнью Паркинсона. Полученные в ходе анализа литературы данные приводят к выводу о существенном влиянии депрессии на течение, прогноз и особенности терапии пациентов с болезнью Паркинсона и объясняют необходимость раннего выявления депрессивных расстройств с целью комплексного подхода к лечению данной категории больных.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, аффективные нарушения, депрессия при болезни Паркинсона, депрессия у женщин.

FEATURES OF DEPRESSIVE DISORDERS IN PARKINSON'S DISEASE

Kicherova O.A.¹, Mingaleva A.Yu.¹, Reikhert L.I.¹, Zotov P.B.¹, Doyan Yu.I.^{1,2}

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, e-mail: pan1912@mail.ru;

²Regional clinical hospital № 2, Tyumen

Parkinson's disease is a common neurodegenerative disease of middle and old age with a variety of motor and non-motor symptoms, among which an important place is occupied by neuropsychiatric disorders, significantly impairing the quality of life of patients and their family members. Purpose of the study: to study the characteristics of depressive disorders in Parkinson's disease. To achieve the set goal, the data of the national electronic library eLIBRARY, the national library PubMed, the scientific electronic library "Cyberleninka" were analyzed. The study analyzed monographs, cohort studies, reviews, and clinical cases describing the features of depressive disorders in Parkinson's disease. The review included 34 literary sources from 2015 to 2022. Depressive disorders are recorded at different stages of Parkinson's disease and are caused by the involvement of various neurotransmitter systems, and existing treatment methods are aimed largely at normalizing the functioning of the neurotransmitters involved (dopamine, norepinephrine, acetylcholine, glutamate, serotonin, γ -Aminobutyric acid). The problem of comorbidity between affective pathology and neurodegenerative disease is one of the most significant in the field of interdisciplinary interaction at the intersection of neurology and psychiatry. This review examines the pathogenesis of depression in Parkinson's disease, modern approaches to diagnosis and treatment. The problems of depressive disorders in women with Parkinson's disease. The data obtained during the analysis of the literature lead to the conclusion that depression has a significant impact on the course, prognosis and characteristics of treatment of patients with Parkinson's disease and explains the need for early detection of depressive disorders for the purpose of an integrated approach to the treatment of this category of patients.

Keywords: Parkinson's disease, affective disorders, depression in Parkinson's disease, depression in women.

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой одно из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний, достигая 1-2% в популяции пожилых. Заболеваемость БП составляет 20 случаев на 100.000 человек в год с пиком в возрасте 55-65 лет. Раннее начало заболевания (в возрасте до 40 лет) встречается лишь в 5-10% случаев [1].

В ранних работах, посвященных БП, отмечалось, что это исключительно моторное заболевание, приводящее к дезадаптации во всех сферах деятельности, снижению повседневной активности и существенно ухудшающее качество жизни пациентов. Действительно, моторные проявления болезни являются ведущими и наиболее яркими симптомами заболевания [2].

К ним относятся:

1. Гипокинезия - обязательный признак синдрома паркинсонизма, включающий в себя брадикинезию (общую замедленность движений, истощаемость повторяющихся движений) и олигокинезию (обеднение двигательного рисунка с потерей его индивидуальности). Клинически гипокинезия проявляется гипомимией (редкое мигание, маскообразное лицо), ахейрокинезом (отсутствием содружественных движений рук при ходьбе), микробазией (замедленной походкой мелкими шагами с разной длиной шага, периодическими застываниями и «прилипанием» к полу), гипофонией (негромкой, «затухающей» речью, возникающей в результате нарушения координации голосовой мускулатуры).
2. Тремор покоя - ритмичное дрожание с преобладанием в покое с частотой 4-6 Гц. Дрожание вовлекает на начальном этапе дистальные отделы конечностей и в дальнейшем постепенно генерализуется. Из-за ритмичных колебательных движений большого пальца руки относительно других пальцев кисти данный вид тремор получил название «счет монет или скатывание пилюль».
3. Мышечная ригидность, характеризующаяся повышением мышечного тонуса по пластическому типу или по типу «зубчатого колеса», которая в отличие от пирамидной спастичности имеет тенденцию к нарастанию в процессе повторных движений при оценке мышечного тонуса.
4. Постуральная неустойчивость - неспособность сохранять равновесие при изменении позы, что клинически проявляется патологической «позой просителя», затруднениями при попытках удержать равновесие и пропульсиями (антеропульсии, ретропульсии, латеропульсии) [2; 3]. С 2016 г. с введением новых критериев диагностики БП постуральная неустойчивость не является необходимым критерием для постановки диагноза синдрома паркинсонизма.

В последние годы все большее значение придается немоторным симптомам БП, самым частым из которых является депрессивное расстройство, диагностируемое у трети больных в премоторную фазу заболевания [4; 5].

Целью данного литературного обзора явилось изучение особенностей депрессивных нарушений у пациентов с БП.

Материалы и методы исследования

Проанализированы данные национальной электронной библиотеки eLIBRARY, национальной библиотеки PubMed, научной электронной библиотеки «Киберленинка». Изучены монографии, когортные исследования, обзоры, а также клинические случаи, описывающие особенности депрессивных нарушений при БП. В ходе литературного поиска использованы следующие ключевые слова: «депрессия при болезни Паркинсона» (depression in Parkinson's disease), «гендерные особенности депрессии при болезни Паркинсона» (gender characteristics of depression in Parkinson's disease), «коморбидность депрессии и нейродегенерации» (comorbidity of depression and neurodegeneration). Заявленной цели соответствовали 34 научные публикации с 2015 по 2022 г.

Результаты исследования и их обсуждение

Депрессия при БП не только снижает качество жизни больных, но и является фактором риска развития двигательных осложнений и прогрессирования заболевания [6], при этом постановка диагноза часто затруднена из-за того, что некоторые признаки депрессии перекрываются типичными симптомами БП: гипокинезией, общей слабостью, повышенной утомляемостью, потерей веса, нарушением сна, снижением концентрации внимания. Имеющаяся общность механизмов нарушения регуляции нейротрансмиттерных систем объясняет взаимосвязь этих признаков [3; 5].

Клиническая диагностика депрессивного расстройства при БП включает анализ жалоб пациентов, наиболее характерными из которых являются чувство опустошенности, безнадежности, снижение эмоционального фона без идей вины и самобичевания [6]. Многие исследователи отмечают, что для пациентов с БП не характерны суицидальные попытки, тогда как суицидальные мысли могут достаточно часто ими высказываться, что заставляет рассматривать депрессию при БП как особую форму, отличающуюся от классических уни- и биполярных форм депрессии.

Следует отметить, что данные о распространенности депрессивных расстройств при БП варьируют в широких пределах (в различных исследованиях представлены цифры от 4 до 70%), но все исследователи сходятся во мнении, что данный показатель в последние годы имеет тенденцию к росту. Наиболее часто в структуре депрессивных расстройств описываются легкие нарушения, наблюдаемые у 50% больных. У 20% больных

диагностируется средняя степень тяжести депрессивных нарушений; достаточно редкой является тяжелая степень депрессии [3; 5; 7]. В литературе имеются предположения о том, что своевременная адекватная терапия депрессии с учетом возможного нейропротективного эффекта антидепрессантов способна отсрочить клиническую манифестацию двигательных проявлений БП [7].

К факторам риска развития депрессивных нарушений при БП относят женский пол, наличие психоэмоциональных стрессов, акинетико-ригидные формы заболевания, начало БП в возрасте до 55 лет, неадекватные суточные дозы леводопы, наличие в анамнезе эпизодов депрессии, а также сопутствующие тревога, галлюцинации или психозы. При наличии осложнений поздних стадий заболевания, прежде всего моторных флюктуаций, связанных с колебаниями концентрации леводопы в крови, симптомы депрессии могут нарастать в периоде «выключения». Часто аффективные нарушения при БП ассоциированы с нарушением приема противопаркинсонических средств, при этом их выраженность нарастает по мере прогрессирования заболевания и усугубления двигательных нарушений [8]. Показано, что частота выявления депрессии увеличивается у пациентов с ранним началом БП [6; 8].

Указания на женский пол как фактор риска развития депрессивных нарушений при БП встречаются в литературе достаточно часто [9], при этом у женщин депрессия имеет свои особенности. Так, например, до наступления половой зрелости у девочек частота выявления депрессии такая же, как у мальчиков, или даже ниже. В репродуктивном возрасте ситуация меняется, что связано с менструально-гормональной и репродуктивной функцией женщин, способствующей развитию эмоциональных нарушений, связанных с менструацией, беременностью и менопаузой, в результате чего некоторые женщины страдают от тяжелой предменструальной и перименопаузальной/послеродовой депрессии.

Считается, что основную роль в развитии депрессивных нарушений играют эстроген и прогестерон, при этом причина колебаний настроения заключается в индивидуальных изменениях показателей у женщины, а не в общем количестве гормонов в организме [10; 11]. В пременопаузе наличие депрессивных расстройств у женщин напрямую связано с возрастным изменением регуляции в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе и снижением содержания эстрогенов. При этом на течение климактерия оказывает влияние большое количество факторов (биологических, психологических, социальных). Поскольку БП развивается у женщин преимущественно в этот период, то влияние указанных факторов проявляется в полном объеме, а назначение заместительной гормональной терапии может оказывать положительное воздействие. В целом у женщины в 2 раза чаще, чем у мужчин, диагностируется депрессия, что может быть обусловлено более частым обращением женщин за медицинской помощью, существованием в обществе определенных гендерных установок

(«мужчины не плачут»), а также разнонаправленным влиянием социально-экономических, культуральных и др. факторов. К примеру, депрессия у женщин нередко связана с такими сугубо женскими проблемами, как бесплодие, развод, изменения во внешности, болезни и неприятности у детей, которые особенно усугубляются в перименопаузу, в результате чего женщина становится наиболее уязвимой к психогенным ситуациям в связи с изменением уровня эстрогенов. Несмотря на схожесть клинических проявлений депрессии у пациентов разного пола, у женщин чаще встречаются атипичные депрессивные симптомы, для них характерна большая длительность и частота [12; 13]. Наиболее частыми проявлениями депрессии у женщин являются усталость, повышение аппетита и массы тела, сонливость, плаксивость, нарушения сна, боли различной локализации, идеи виновности, колебания самочувствия. Указанные симптомы наиболее выражены в утренние часы. Дополнительную лепту в этот процесс вносят и двигательные нарушения при БП, усиливающиеся на развернутых стадиях заболевания также в утреннее время. Особенно нарушения усугубляются при развитии ночной акинезии, когда больные испытывают значительные трудности при поворотах в постели. В этом случае крайне трудно определить, что в большей степени вызывает нарушения сна – депрессия или моторные флюктуации. В то же время такой характерный симптом депрессии, как снижение либидо, также может быть связан с усугублением двигательных и вегетативных нарушений при БП, при этом женщины охотнее мужчин делятся данной информацией со своим лечащим врачом [14]. В исследованиях установлено, что у женщин в структуре депрессивных симптомов чаще наблюдается усталость, повышенная сонливость и психомоторная заторможенность, тогда как у мужчин чаще встречаются бессонница и возбуждение [15-17].

Повторяющаяся или рецидивирующая депрессия оказывает определенное влияние на уровень половых гормонов у женщин. Следует отметить, что при изучении уровня половых гормонов у женщин с депрессией нужно учитывать не только возраст, в котором возник рецидив заболевания, но и выяснить, не принимали ли пациентки антидепрессанты перед тестированием на половые гормоны [18-20].

В ряде исследований было показано, что депрессивные расстройства чаще встречаются у больных с акинетико-ригидной формой БП [4; 21; 22].

Патогенез депрессии при болезни Паркинсона

Установлено, что при БП основным механизмом формирования двигательных расстройств является гибель нигростриарных нейронов, продуцирующих дофамин. Согласно современным представлениям, патогенез болезни сложнее и затрагивает различные нейромедиаторные системы. Например, у пациентов с БП и депрессивными симптомами по

данным ПЭТ КТ обнаруживается снижение метаболизма в орбито-фронтальной коре, а гистологическое исследование выявляет дегенерацию голубоватого пятна [3; 23].

В ряде исследований выявлена значимая связь дефицита серотонина во фронтальной коре с немоторными симптомами заболевания. Это согласуется с моноаминовой теорией депрессии, в соответствии с которой гибель нейронов голубого пятна и ядра шва способствует дефициту норадреналина и серотонина в лимбической системе и в конечном итоге приводит к формированию депрессивных нарушений. В исследованиях было показано, что повреждение моноаминовых (дофаминергической и норадренергической) систем при БП способствует формированию таких клинических симптомов, как апатия и ангедония. Структурные нарушения при БП сочетаются с изменением активности областей, ответственных за регуляцию эмоций (префронтальной, лимбической и подкорковой) [24].

Диагностика депрессивных нарушений при БП

Сниженный фон настроения, усталость и ангедонию больные часто расценивают как естественные проявления БП, поэтому проблема гиподиагностики аффективных нарушений при БП стоит достаточно остро.

Для объективной диагностики депрессивного эпизода обычно применяют диагностические критерии МКБ-10, согласно которым к основным симптомам эпизода депрессии относят гипотимию (снижение настроения, преобладающее почти постоянно на протяжении 2 недель), ангедонию (утрату удовольствия) и астению. Дополнительными симптомами являются трудности концентрации и внимания, ухудшение самооценки, идеи вины, агитация или заторможенность, суицидальные тенденции и попытки, нарушения сна, аппетита и др.

Имеются данные, что выраженность депрессии не зависит от тяжести двигательных нарушений и в большей степени обусловлена формой заболевания (при акинетико-ригидной форме БП депрессия выявляется в 38-40% случаев, а при дрожательной – в 15-20%) [3; 25].

Симптомы депрессии при БП проявляются на протяжении всего дня, усугубляясь в период «выключения» и уменьшаясь в фазу «включения» у пациентов с моторными флюктуациями. В связи с этим на развернутых стадиях заболевания следует проводить оценку эмоционального состояния преимущественно в период «включения». В противоположность этому у ряда пациентов с БП депрессия не демонстрирует связи с моторными флюктуациями и может появляться за несколько лет до возникновения основных симптомов БП [3; 26].

Лечение депрессивных расстройств при болезни Паркинсона

При развитии депрессивных нарушений необходимо проводить комплексную оценку состояния пациента с БП. Наиболее полные шкалы оценки (UPDRS) содержат информацию о

различных аспектах, в том числе и психопатологических феноменах, что позволяет не только улучшить диагностику, но и выстроить оптимальную тактику лечения [27].

При лечении депрессивных эпизодов у пациентов с БП значительно реже, чем в популяции используются трициклические антидепрессанты (ТЦА). Это связано с риском усугубления когнитивных, психических и вегетативных нарушений. Учитывая общность патогенетических механизмов депрессии и БП, следует прежде всего оптимизировать схему противопаркинсонической терапии: в ряде случаев коррекция моторного дефекта и удлинения периода «включения» уже способствует уменьшению выраженности психоаффективных нарушений. При выборе противопаркинсонических препаратов предпочтение следует отдавать лекарственным средствам с собственным антидепрессивным эффектом (агонисты дофаминовых рецепторов). При недостаточной коррекции целесообразно добавление к противопаркинсонической терапии антидепрессантов из группы СИОЗС/СИЗСН. При отсутствии эффекта возможен переход на ТЦА, кроме того, антидепрессанты разных групп можно комбинировать [28].

Следует отметить, что для эффективного лечения депрессии при БП важна коррекция дофаминергической терапии, прежде всего направленная на увеличение продолжительности периода «включения». Кроме восстановления моторных функций, у препаратов леводопы отмечено влияние на центральные дофаминергические механизмы регуляции эмоционального состояния, что может способствовать уменьшению депрессивных симптомов. В поздних стадиях БП леводопа может не оказывать достаточного эффекта на клинические проявления заболевания в связи с нарастанием дисфункции нейромедиаторных систем, что объясняет сформировавшееся мнение о том, что при БП антидепрессанты в целом менее эффективны, чем при депрессии другой этиологии у пациентов пожилого и старческого возраста [3; 28].

В возрасте до 65 лет для эффективной коррекции моторных симптомов заболевания леводопа может назначаться как в монотерапии, так и в сочетании с препаратами других групп (в этом случае при комбинации препаратов предпочтение следует отдавать тем, которые оказывают благоприятное действие и на моторные, и на немоторные симптомы, например прамипексолу). В случае неэффективности такой комбинации показано назначение антидепрессантов. У больных старше 70 лет, особенно имеющих деменцию и психотические нарушения, назначение комбинированной терапии ограничено из-за высокого риска усугубления имеющихся осложнений, поэтому монотерапия препаратами леводопы у них является наиболее предпочтительной [29-31].

В случае клинической картины большой депрессии, и в особенности суицидальных мыслей, обязательна консультация психиатра. Своевременная диагностика и коррекция

депрессии позволяет добиться улучшения качества жизни у пациентов с БП [32; 33, с. 132; 34, с. 74].

Заключение

Таким образом, аффективные расстройства депрессивного спектра встречаются достаточно часто при БП, могут дебютировать на разных стадиях заболевания, часто предшествуют двигательным нарушениям и преобладают у женщин. В настоящее время в основе теории патогенеза депрессии при БП лежат нейромедиаторные изменения, а также представления о влиянии внешних факторов и реакции пациента на выявленное у него тяжелое нейродегенеративное заболевание. Немоторные проявления БП связаны со снижением качества жизни больного и значительной нагрузкой на окружение пациента, осуществляющего уход за ним. Сочетание БП и депрессии существенно ухудшает прогноз заболевания, часто ассоциировано с недостаточным ответом на стандартную противопаркинсоническую терапию, низкой комплаентностью, высоким риском развития тяжелых моторных осложнений и деменции. Все вышперечисленное объясняет необходимость раннего выявления депрессивных расстройств при БП с целью комплексного подхода к лечению данных пациентов.

Список литературы

1. Раздорская В.В., Воскресенская О.Н., Юдина Г.К. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость // Саратовский научно-медицинский журнал. 2016. Т. 12. № 3. С. 379-84.
2. Милюхина И.В., Грачева Е.В. Современные представления о нарушениях ходьбы при болезни Паркинсона и методах их коррекции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. №6. С. 96-101.
3. Милюхина И.В. Патогенез, клинические особенности и методы лечения депрессии при болезни Паркинсона // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. Т. 11. № 2. С. 93–99. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-93-99.
4. Lee Y., Oh J.S., Chung S.J., Lee J.J., Chung S.J., Moon H., Lee P.H., Kim J.S., Sohn Y.H. The presence of depression in de novo Parkinson's disease reflects poor motor compensation // PLoS One. 2018. Vol.19. Is.13 (9). P. e0203303. DOI: 10.1371/journal.pone.0203303.
5. Goodarzi Z., Mrklas K.J., Roberts D.J., Jette N., Pringsheim T., Holroyd-Leduc J. Detecting depression in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis // Neurology. 2016. Vol. 26. Is. 87(4). P. 426-437. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002898.

6. Bugalho P., Lampreia T., Miguel R., Mendonça M. D., Caetano A., Barbosa R. Non-motor symptoms in Portuguese Parkinson's disease. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 32267. DOI: 10.1038/srep32267.
7. Нодель М.Р. К вопросу о гетерогенности депрессии при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* // 2020. Т. 12. № 5. С. 46-52. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-46-52.
8. Ахмадеева Г.Н., Магжанов Р.В., Таюпова Г.Н., Байтимеров А.Р., Хидиятова И.М. Депрессия и тревожность при болезни Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017. №2. С. 54-58.
9. Georgiev D., Hamberg K., Hariz M., Forsgren L., Hariz G-M. Gender differences in Parkinson's disease: A clinical perspective // *Acta Neurol Scand.* 2017. Vol.136. Is. 6. P. 570-584. DOI: 10.1111/ane.12796.
10. Rosenquist P.B., Youssef N.A., Surya S., McCall W.V. When All Else Fails // *Psychiatr Clin North Am.* 2018. Vol.41. Is. 3. P. 355-371. DOI: 10.1016/j.psc.2018.04.002.
11. Краснова П.В. Влияние половых гормонов на развитие и течение психических расстройств // *Трудный пациент.* 2016. Т. 13. № 8-9. С. 26-27.
12. Тювина Н.А., Балабанова В.В., Воронина Е.О. Гендерные особенности депрессивных расстройств у женщин // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017. Т. 7. № 2. С. 75–79. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-2-75-79.
13. Тювина Н.А. Дифференциальная диагностика и лечение депрессивных расстройств у женщин в период климактерия // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016. Т. 3. № 1. С. 66–71.
14. Shoval G., Stubbs B., Balicer R.D., Feldman B., Hoshen M., Zalsman G., Sagy R., Hochman E., Weizman A., Krivoy A. Low adherence to antidepressants is associated with increased mortality in Parkinson disease patients // *Parkinsonism Relat Disord.* 2017. Vol. 43. P. 92-96. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.07.032.
15. Timmer M.H.M., van Beek M.H.C.T., Bloem B.R., Esselink R.A.J. What a neurologist should know about depression in Parkinson's disease // *Pract Neurol.* 2017. Vol. 17. Is. 5. P. 359-368. DOI: 10.1136/practneurol-2017-001650.
16. Koychev I., Okai D. Cognitive-behavioural therapy for non-motor symptoms of Parkinson's disease: a clinical review // *Evid Based Ment Health.* 2017. Vol. 20. Is. 1. P. 15-20. DOI: 10.1136/eb-2016-102574.
17. Stanikova D., Luck T., Bae Y.J., Thiery J., Ceglarek U., Engel C., Enzenbach C., Wirkner K., Stanik J., Kratzsch J., Riedel-Heller S. Increased estrogen level can be associated with depression in

- males // *Psychoneuroendocrinology*. 2018. Vol. 87. P. 196–203.
DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.10.025.
18. Natari R.B., Clavarino A.M., McGuire T.M., Dingle K.D., Hollingworth S.A. The bidirectional relationship between vasomotor symptoms and depression across the menopausal transition: a systematic review of longitudinal studies // *Menopause*. 2018. Vol. 25. Is. 1. P. 109–120.
DOI:10.1097/GME.0000000000000949.
19. Friedrich M.J. Depression is the leading cause of disability around the World // *JAMA*. 2017. Vol. 317. Is. 15. P. 1517. DOI: 10.1001/jama.2017.3826.
20. Sassarini D.J. Depression in midlife women // *Maturitas*. 2016. Vol. 94. P. 149-154.
DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.09.004.
21. Skovlund C.W., Mørch L.S., Kessing L.V., Lidegaard O. Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry*. 2016. Vol. 73. Is. 11. P. 1154–1162.
DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2387.
22. Li S.H., Graham B.M. Why are women so vulnerable to anxiety, trauma-related and stress-related disorders? The potential role of sex hormones // *Lancet Psychiatry*. 2017. Vol. 4. Is. 1. P. 73–82. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)30358-3.
23. de Villiers T.J., Hall J.E., Pinkerton J.V., Perez S.C., Rees M., Yang C., Pierroz D.D. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy // *Maturitas*. 2016. Vol. 91. P. 153–155.
DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.06.001.
24. Szpunar M.J., Parry B.L. A systematic review of cortisol, thyroid-stimulating hormone, and prolactin in peripartum women with major depression // *Arch Womens Ment Health*. 2018. Vol. 21. Is. 2. P. 149–161. DOI: 10.1007/s00737-017-0787-9.
25. Del Rio J.P., Alliende M.I., Molina N., Serrano F.G., Molina S., Vigil P. Steroid hormones and their action in Women's brains: the importance of hormonal balance // *Front Public Health*. 2018. Vol. 6. P. 141. DOI: 10.3389/fpubh.2018.00141.
26. Bromberger J.T., Epperson C.N. Depression during and after the Perimenopause: impact of hormones, genetics, and environmental determinants of disease // *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2018. Vol. 45. Is. 4. P. 663–78. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.07.007.
27. Slavich G.M., Sacher J. Stress, sex hormones, inflammation, and major depressive disorder: Extending Social Signal Transduction Theory of Depression to account for sex differences in mood disorders // *Psychopharmacology*. 2019. Vol. 236. Is. 10. P. 3063–3079. DOI: 10.1007/s00213-019-05326-9.
28. Li D., Li Y., Chen Y., Li H., She Y., Zhang X., Chen S., Chen W., Qiu G., Huang H. Neuroprotection of reduced thyroid hormone with increased estrogen and progesterone in postpartum depression // *Biosci Rep*. 2019. Vol. 39. Is. 9. P. BSR20182382. DOI:10.21203/rs.3.rs-290018/v1.

29. Zarate S., Stevnsner T., Gredilla R. Role of estrogen and other sex hormones in brain aging. Neuroprotection and DNA repair // *Front Aging Neurosci.* 2017. Vol. 9. P. 430. DOI:10.3389/fnagi.2017.00430.
30. Graham B.M., Denson T.F., Barnett J., Calderwood C., Grisham J.R.. Sex hormones are Associated With Rumination and Interact With Emotion Regulation Strategy Choice to Predict Negative Affect in Women Following a Sad Mood Induction // *Front Psychol.* 2018. Vol. 9. P. 937. DOI:10.3389/fpsyg.2018.00937.
31. Cao X.J., Huang X.C., Wang X. Effectiveness of Chinese herbal medicine granules and traditional Chinese medicine-based psychotherapy for perimenopausal depression in Chinese women: a randomized controlled trial // *Menopause.* 2019. Vol. 26. Is. 10. P. 1193–203. DOI: 10.1097/GME.0000000000001380.
32. Lener M.S., Niciu M.J., Ballard E.D., Park M., Park L.T., Nugent A.C., Zarate C.A. Jr. Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine. *Biol Psychiatry.* 2017. Vol. 81. Is. 10. P. 886–897. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.05.005.
33. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Паркинсонизм: современные представления. Тюмень, 2015. 173 с.
34. Зотов П.Б., Аксельров М.А., Аксельров П.М., Ахметьянов М.А., Бирюков Р.А., Братчик В.Е., Василькова Т.Н., Вельчева А.И., Вешкурцева И.М., Галеева О.В., Гапон Л.И., Гарагашева Е.П., Голенков А.В., Григорьева И.В., Гурбо О.П., Евдокимов В.Н., Елистратова И.Н., Емельянова В.А., Ермакова А.А., Ермакова П.А., Жмуров В.А., Жмуров Д.В., Жмурова Е.А., Зенкевич А.А., Игумнов С.А., Исмагуллин Ф.У., Кичерова О.А., Кляшев С.М., Кляшева Ю.М., Кокоталкин А.А., Лукьянов В.В., Любов Е.Б., Ляпина М.В., Мальчевский В.А., Минин А.С., Минаев С.В., Мищенко Т.А., Назаров Н.С., Нелаева А.А., Ощепков В.Н., Петелина Т.И., Петров И.М., Петрова Ю.А., Пономарева М.Н., Разин М.П., Рейхерт Л.И., Связян В.В., Скрябин Е.Г., Станько Э.П., Столяр А.В., Фролова О.И., Хрупа Д.А., Шаповалов В.В., Швецов И.В., Шень Н.П., Южакова А.Е., Ярославская Е.И., Нелаева Ю.В. «Качество жизни» в клинической практике. Тюмень, 2022. 352 с.