

АНОТАЦІЯ

Троян О.С. Когнітивні порушення у пацієнтів з великим депресивним розладом: клініко-нейробіологічні аспекти діагностики та лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина».

Робота виконана: Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», Запоріжжя, 2021.

Захист: Державна установа «Науково-дослідний інститут психіатрії Міністерства охорони здоров'я України», Київ, 2021.

Великий депресивний розлад (ВДР) є однією з найбільш важливих теоретичних та прикладних проблем сучасної психіатрії, зважаючи на його поширеність та соціально-економічні наслідки. ВДР посідає друге місце в структурі психічних захворювань, а соціально-економічний тягар, зумовлений ним, значною мірою пов'язаний зі втратою або зниженням продуктивності уражених осіб. Необхідність відновлення функціонування пацієнтів з ВДР на робочому місці, у соціумі та сім'ї спонукають до пошуку факторів, що негативно на нього впливають. Серед них визначне місце займає когнітивна дисфункція, яка поряд з афективними та соматичними симптомами є структурною ланкою клінічної картини ВДР. Вивчення специфіки когнітивних порушень при ВДР в українській популяції пацієнтів відсутні та є важливими. Це стосується і взаємозв'язків нейропсихологічних порушень з порушенням функціонування на робочому місці та в соціумі. Крім того, необхідне виявлення валідних біологічних маркерів когнітивних порушень при ВДР, яке могло би покращити їх діагностику та оцінку ефективності терапії.

Вищезазначені факти спонукали до проведення даного дослідження, метою якого було удосконалення діагностики та оптимізація фармакотерапії когнітивних

порушень у пацієнтів з ВДР на основі вивчення їх клінічної структури та нейробиологічних маркерів.

Для вирішення поставленої мети необхідно було розв'язати наступні задачі:

1. Виявити соціо-демографічні та анамнестичні фактори ризику та можливі протективні чинники когнітивної дисфункції у пацієнтів з ВДР.

2. Вивчити клінічну структуру когнітивного дефіциту при ВДР, його взаємозв'язки з психопатологічними проявами депресивного епізоду, вплив на різні ланки повсякденного функціонування пацієнтів.

3. Дослідити зміни низки нейробиологічних маркерів (мозкового нейротрофічного фактора (BDNF), інсуліноподібного фактора росту (IGF-1), адренокортикотропного гормону (АКТГ) та кортизолу сироватки) у пацієнтів із загостренням ВДР та їх взаємозв'язки зі структурою когнітивних порушень.

4. Провести порівняльний аналіз впливу фармакотерапії вортіоксетином та есциталопрамом на відновлення когнітивних, психопатологічних та функціональних параметрів депресивного епізоду, а також на динаміку виявлених біологічних маркерів.

5. На основі виявлених специфічних клінічних та нейробиологічних маркерів створити та впровадити клініко-параклінічний алгоритм діагностики та моніторингу ефективності терапії когнітивних порушень у пацієнтів з ВДР.

Дане дослідження включало два типи спостережень. Перший тип – «випадок-контроль», на етапі якого було порівняно соціо-демографічні, анамнестичні, клінічні та параклінічні характеристики групи здорових осіб із групою пацієнтів з ВДР. Другий тип – рандомізоване, відкрите, «active-comparator», паралельно-групове клінічне спостереження, метою якого було порівняти динаміку клінічних та параклінічних параметрів у пацієнтів з активним депресивним епізодом на тлі лікування гнучкими дозами вортіоксетину або есциталопраму (10-20 мг / добу) після восьми тижнів застосування препаратів.

Клінічна частина дослідження була організована на базі КУ «Обласна клінічна психіатрична лікарня» ЗОР, м. Запоріжжя. Додаткові обстеження (визначення рівня BDNF, IGF-1, кортизолу, АКТГ сироватки крові) здійснювали

у ліцензованих МОЗ України приватних медичних закладах: ТОВ «Діагностичний центр «Медлайф-Біо», ТОВ «Сінево», ТОВ «Інвітро». Термін виконання роботи: 2016 – 2019 роки.

Дослідження було схвалене комісією з питань етики ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» та виконано відповідно до етичних стандартів, закладених у Гельсінській декларації 1964 року та його пізніших поправках, а також зареєстровано на сайті ClinicalTrials.gov (номер NCT03187093). Пацієнти давали інформовану згоду на участь одразу, як були роз'яснені всі процедури дослідження. Дані заносилися до спеціального протоколу, а цифрова їх частина – до електронних таблиць “STATISTICA 7,0” та SPSS Statistics (IBM) v.20.0. for Windows для статистичної обробки.

При виконанні роботи застосовувалися анамнестичний, психопатологічний та нейропсихологічний методи, оцінка порушень функціонування, імуноферментний та статистичний методи. Для виявлення ВДР, а також оцінки його вираженості застосовували критерії діагностики DSM-5, шкали оцінки депресії (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, Patient Health Questionnaire – 9) та шкалу тяжкості загального клінічного стану (Clinical Global Impairment Scale). З метою оцінки наявності когнітивних порушень використовували опитувальник суб'єктивної оцінки когнітивних порушень та об'єктивне нейропсихологічне тестування, що включало тести для оцінювання вербальної пам'яті (Rey Auditory Verbal Learning Test), уваги (Trail Making Test-B) та виконавчих функцій (Digit Symbol Substitution Test). Для визначення наявності порушень функціонування застосовували шкалу недієздатності Шихана. Всі використані діагностичні інструментарії показали свою валідність та надійність у пацієнтів з ВДР. Для визначення сироваткових концентрацій низки можливих біомаркерів (BDNF, IGF-1, АКТГ, кортизолу сироватки) ВДР використовували імуноферментний метод ELISA. Для статистичної обробки даних були використані пакети прикладних програм “Statistica 7” for Windows та SPSS Statistics (IBM) v.20.0.

У дослідження були включені 205 осіб віком від 18 до 65 років (130 – пацієнти з ВДР за відповідними критеріями DSM-5, 75 – здорові особи групи контролю) На першому етапі обстежену когорту розділили на дві групи, в залежності від наявності ВДР. На другому етапі пацієнти з ВДР були розподілені на групи відповідно до призначеної фармакотерапії (вортіоксетин або есциталопрам 10-20 мг/добу).

На першому етапі, відсутність достовірних вікових, гендерних та освітніх відмінностей, а також різниці в рівні працевлаштування та сімейного стану між групами порівняння дозволили урівняти вплив даних факторів на досліджувані клініко-параклінічні характеристики.

За результатами дослідження встановлено, що вираженість суб'єктивних когнітивних порушень достовірно відрізняє групу ВДР від групи контролю. Вони виявляються в 93 % пацієнтів в активній фазі ВДР.

Розширено уяви про роль когнітивних порушень при ВДР. Виявлено, що когнітивна дисфункція є ключовим проявом депресивного епізоду, який за значенням не поступається його патогномонічним характеристикам (гіпотимії та ангедонії). Вона має місце в кожній віковій категорії пацієнтів, не зважаючи на загальну тенденцію погіршення когнітивних показників з віком.

Отримані дані про специфіку когнітивної дисфункції при ВДР. Когнітивні порушення при активному депресивному епізоді представлені патогенетично пов'язаними розладами оперативної пам'яті, довільної уваги та виконавчих функцій, які разом з гіпотимією, ангедонією, тривожними проявами та негативними когнітивними дисторсіями формують єдиний когнітивно-емоційний синдромокомплекс.

Встановлено специфіку взаємозв'язків між вираженістю ВДР та когнітивними порушеннями. Ступінь когнітивного дефіциту в різних доменах має неоднакові взаємини із загальною тяжкістю депресії. Розлади уваги закономірно поглиблюються зі збільшенням виразності депресивного епізоду. Порушення оперативної пам'яті достовірно наростають лише у пацієнтів з тяжким

депресивним епізодом. Тяжкість виконавчої дисфункції однакова на всіх рівнях вираженості депресивного епізоду.

Визначені порогові рівні результатів виконання когнітивних тестів для дискримінації пацієнтів з ВДР від здорових осіб у різних вікових категоріях, що мають гарні показники сенситивності та специфічності, що дозволяє використовувати їх для визначення когнітивних порушень при ВДР в українській популяції.

Оцінено внесок когнітивної дисфункції у порушення функціонування пацієнтів з ВДР. Когнітивні порушення є основним предиктором зниження робочого функціонування ($\beta = 0,24, p = 0,01$). Поряд з ключовими симптомами депресивного епізоду (ангедонією та гіпотимією) вони також визначають рівень загального ($\beta = 0,20, p = 0,003$) та соціального ($\beta = 0,19, p = 0,02$) функціонування. Головним когнітивним синдромом, що негативно впливає на робоче, соціальне, сімейне та загальне функціонування пацієнтів з ВДР, є погіршення оперативної пам'яті. Зниження виконавчих функцій робить додатковий внесок у порушення робочого функціонування.

Вивчені зміни нейробиологічних маркерів IGF-1 та BDNF у хворих з активним депресивним епізодом. Ці зміни з високою чутливістю та специфічністю вказують на діагноз загострення ВДР, а також об'єктивізують порушення низки когнітивних доменів. Продемонстровано, що сироватковий рівень IGF-1 достовірно підвищується в загальній популяції пацієнтів з активним депресивним епізодом (пороговий рівень дискримінації зі здоровими особами $> 178,00$ нг/мл, чутливість 83 %, специфічність 71 %), а також в окремих вікових когортах до 55 років (18-24 років – > 210 нг/мл, чутливість 88 %, специфічність 71 %; 25-34 років – > 186 нг/мл, чутливість 86 %, специфічність 69 %; 35-44 років – > 178 нг/мл, чутливість 84 %, специфічність 100 %; 45-54 років – > 176 нг/мл, чутливість 85 %, специфічність 75 %), незважаючи на тенденцію до зниження периферичного IGF-1 з віком. Ступінь підвищення IGF-1 найбільш тісно пов'язаний з тяжкістю ($r_s = 0,48-0,51, p < 0,05$) та тривалістю депресивного епізоду ($r_s = 0,42, p < 0,05$), а також з виразністю когнітивних порушень ($\beta = 0,51, p < 0,05$)

переважно у виконавчому домені ($\beta = -0,21 - -0,38, p < 0,05$). Кореляції периферичної гіперекспресії IGF-1 з розладами когніцій порівняні або переважають взаємозв'язки цього нейротрофіну з ключовими клінічними проявами депресивного епізоду.

Виявлено, що сироватковий рівень BDNF достовірно знижується у пацієнтів з активним депресивним епізодом (пороговий рівень дискримінації зі здоровими особами < 763 пг/мл, чутливість 81 %, специфічність 73 %). Ступінь зниження периферичного BDNF переважно пов'язаний з тяжкістю ($r_s = -0,42 - -0,43, p < 0,05$) та тривалістю депресивного епізоду ($r_s = -0,36, p < 0,05$), а також виразністю порушень доменів уваги ($\beta = -0,30, p < 0,05$) та оперативної пам'яті ($\beta = 0,28, p < 0,05$).

Суттєве диференціально-діагностичне значення у відокремленні пацієнтів з депресивним епізодом від здорових осіб має поєднане використання показників BDNF та IGF-1 сироватки, яке перевищує дискримінаційні можливості BDNF та IGF-1 нарізно.

Проаналізований вплив терапії вортиоксетином та есциталопрамом на когнітивну дисфункцію та функціонування пацієнтів з ВДР. Когнітивні розлади та функціональні порушення в осіб з ВДР достовірно покращуються, поряд із регресом загальної тяжкості депресивного епізоду, на тлі фармакотерапії вортиоксетином та есциталопрамом. Застосування вортиоксетину приводить до статистично суттєвішого підвищення когнітивних та функціональних показників у порівнянні з прийомом есциталопраму.

Продемонстровано, що зменшення когнітивної дисфункції є ключовим фактором, що впливає на відновлення загального функціонування ($\beta = 0,44, p = 0,008$) та одним із основних чинників (разом з гіпотимією та тривогою), що поліпшують функціонування на робочому місці ($\beta = 0,35, p = 0,03$). Покращення оперативної пам'яті відіграє ключову роль у відновленні робочого ($\beta = -0,33, p = 0,03$) та соціального функціонування ($\beta = -0,32, p = 0,03$), показників уваги – сімейного функціонування ($\beta = 0,28, p = 0,04$), а виконавчих функцій – загального функціонування ($\beta = -0,34, p = 0,02$).

Вивчений вплив фармакотерапії на концентрацію IGF-1 та BDNF сироватки крові. Показано, що рівні IGF-1 та BDNF нормалізуються на тлі прийому вортіоксетину та есциталопраму впродовж восьми тижнів. При цьому, концентрація IGF-1 достовірно знижується до рівня здорових осіб (176,6 (63,7) нг/мл vs 165,9 (55,7) нг/мл, $p = 0,38$), а концентрація BDNF підвищується до показників, які перевищують середні значення здорових індивідуумів (905,3 (59,6) нг/мл vs 853,0 (93,9) нг/мл, $p = 0,01$).

Запропонований діагностичний алгоритм, що дозволяє покроково виявляти наявність, виразність та специфіку (переважне ураження різних клінічних доменів) когнітивної дисфункції у структурі ВДР. Запропонована панель нейропсихологічних тестів та біологічних маркерів зі встановленими в українській популяції пацієнтів пороговими значеннями дозволяє надійно ($p < 0,03$) відокремлювати пацієнтів з когнітивними порушеннями на тлі активного депресивного епізоду та оцінювати ефективність терапевтичних впливів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше запропонована інтегративна концепція діагностики когнітивних порушень при ВДР (алгоритм, критерії та тести), що поєднує нейропсихологічні параметри і зміни біологічних маркерів. Отримали подальший розвиток уяви про роль когнітивних порушень як структурної складової ВДР. Показано, що вплив когнітивної дисфункції на тяжкість депресивного епізоду та ступінь порушень функціонування пацієнтів не поступається впливу його ключових характеристик. Вперше описано особливості динаміки розладів у різних когнітивних доменах в залежності від загальної тяжкості епізоду депресії. Так, розлади уваги закономірно поглиблюються зі збільшенням виразності депресивного епізоду; порушення оперативної пам'яті достовірно наростають лише в пацієнтів з тяжким депресивним епізодом; тяжкість виконавчої дисфункції однакова на всіх рівнях вираженості депресивного епізоду. Вперше показано, що когнітивні порушення в активній фазі ВДР представлені патогенетично пов'язаними розладами оперативної пам'яті, довільної уваги та виконавчих функцій, які разом з гіпотимією, ангедонією, тривожними проявами та негативними когнітивними дисторсіями формують єдиний когнітивно-емоційний

синдромакомплекс. Вперше оцінено значення та специфіку когнітивних порушень поряд з іншими симптомами депресії на різні аспекти функціонування в українській популяції пацієнтів з ВДР. Встановлено, що нейрокогнітивні порушення є основним предиктором зниження робочого функціонування, а також поряд з ключовими симптомами депресивного епізоду визначають рівень загального та соціального функціонування. Головним когнітивним синдромом, що негативно впливає на робоче, соціальне, сімейне та загальне функціонування пацієнтів з ВДР, є погіршення оперативної пам'яті. Зниження виконавчих функцій робить додатковий внесок у порушення робочого функціонування. Вперше досліджено діагностичну значимість підвищення сироваткового рівня IGF-1 для відокремлення пацієнтів з активним депресивним епізоом від здорових осіб як в загальній популяції, так і в окремих вікових когортах. Вперше показано, що кореляції периферичної гіперекспресії IGF-1 з розладами когніцій порівняні або переважають взаємозв'язки цього нейротрофіну з ключовими клінічними проявами депресивного епізоду. Отримали подальший розвиток уяви про маркерну роль сироваткових рівнів BDNF для діагностики загострення ВДР та тяжкості когнітивних порушень у його клінічній структурі. Встановлено, що достовірне зниження концентрації BDNF сироватк є маркером активної фази ВДР, а нормалізація цього показника вказує на ефективність лікувальних впливів. Ступінь зниження BDNF переважно пов'язаний з тяжкістю та тривалістю депресивного епізоду, а також виразністю порушень доменів уваги та оперативної пам'яті. Вперше встановлено, що поєднане використання показників BDNF та IGF-1 сироватки забезпечує більш точну диференціацію пацієнтів з депресивним епізодом від здорових осіб, ніж BDNF та IGF-1 нарізно. Отримали подальший розвиток уяви про ефективність антидепресантної терапії на когнітивні функції при ВДР. Показано, що когнітивні розлади та функціональні порушення в осіб з ВДР достовірно покращуються, поряд із регресом загальної тяжкості депресивного епізоду, на тлі фармакотерапії вортіоксетином та есциталопрамом. В той же час, продемонстровано, що застосування вортіоксетину приводить до статистично суттєвішого підвищення когнітивних та функціональних показників у порівнянні з

прийомом есциталопраму. Вперше показано, що позитивна динаміка когнітивних порушень на тлі лікування в пацієнтів з ВДР має ключовий вплив на відновлення загального функціонування та є одним з найважливіших факторів відновлення функціонування на робочому місці. Вперше продемонстровано, що прийом вортіоксетину та есциталопраму впродовж восьми тижнів нормалізує сироваткові рівні IGF-1 та BDNF.

Практичне значення одержаних результатів. Запропонований клініко-параклінічний алгоритм діагностики когнітивних порушень при ВДР, заснований на виявлених у дослідженні особливостях їх клінічної структури, отриманих дискримінаційних числових параметрах психометричних тестів та показників низки нейробиологічних маркерів, дозволяє з високою чутливістю та специфічністю виявляти вказані розлади та моніторувати ефективність їх терапії.

Ключові слова: великий депресивний розлад, когнітивні порушення, нейробиологічні маркери, IGF-1, BDNF.

SUMMARY

Troyan O.S. Cognitive impairment in patients with major depressive disorder: clinical and neurobiological aspects of diagnosis and treatment. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for obtaining a scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of 22 “Healthcare”, specialty 222 “Medicine”.

The work was performed in: State Institution “Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine”, Zaporizhia, 2021.

Defense: State Institution “Research Institute of Psychiatry Ministry of Health of Ukraine”, Kyiv, 2021.

Major Depressive Disorder (MDD) is one of the most important theoretical and applied problems of modern psychiatry, given its prevalence and socio-economic consequences. MDD ranks second in the structure of mental disorders; the socio-economic burden caused by it is largely related to the loss or decline in the productivity of those affected. The need to restore functioning of patients with MDD in the workplace, society, and family encourages the search for factors that negatively affect it. Among them, cognitive dysfunction plays a prominent role, which is a structural part of the clinical picture of MDD, along with affective and somatic symptoms. Studies of the specifics of cognitive impairment in MDD in the Ukrainian population are absent and important. This also applies to the relationships between impairments in cognitive domains and functioning. Moreover, there is a lack of valid biological markers of cognitive impairment in MDD that could improve its diagnosis and evaluation of the effectiveness of therapy.

The above mentioned facts prompted this study, in which we aimed to improve the diagnosis and optimize pharmacotherapy of cognitive impairment in patients with MDD based on the exploration of their clinical structure and neurobiological markers.

To achieve this aim it was necessary to solve the following tasks:

1. To identify socio-demographic and anamnestic risk factors and possible protective factors of cognitive dysfunction in MDD patients.

2. To study the clinical structure of cognitive deficits in MDD, its relationships with the psychopathological manifestations of a depressive episode, the impact on various aspects of the daily functioning of patients.

3. To investigate changes in a number of neurobiological markers (brain-derived neurotrophic factor (BDNF), insulin-like growth factor (IGF-1), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and serum cortisol) in patients with exacerbation of MDD and their relationships with cognitive impairment.

4. To carry out a comparative analysis of the efficacy of pharmacotherapy with vortioxetine and escitalopram on the restoration of cognitive, psychopathological, and functional parameters of the depressive episode, as well as on the dynamics of the identified biological markers.

5. Based on the identified specific clinical and neurobiological markers to create and implement a clinical and paraclinical algorithm for the diagnosis and monitoring of the effectiveness of treatment of cognitive impairment in patients with MDD.

This study included two types of observations. The first type – “case-control”, at the stage of which were compared socio-demographic, anamnestic, clinical, and paraclinical characteristics of a group of healthy individuals with a group of patients with MDD. The second type was a randomized, open-labeled, “active-comparator”, parallel-group clinical observation, which aimed to compare the dynamics of clinical and paraclinical parameters in MDD patients after eight weeks of treatment with flexible doses of vortioxetine or escitalopram (10-20 mg / day).

The clinical part of the study was organized in Zaporizhzhia Regional Clinical Psychiatric Hospital. Additional examinations (evaluations of serum BDNF, IGF-1, cortisol, and ACTH) were performed in private medical institutions licensed by the Ministry of Health of Ukraine: Medlife-Bio Diagnostic Center LLC, Sinevo LLC, Invitro LLC. The study was performed in 2016 - 2019.

The study was approved by the ZMAPO ethics committee and performed following the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later

amendments, as well as registered on ClinicalTrials.gov (NCT03187093). All participants gave written informed consent after study procedures were explained and before participation. The data were entered into a special protocol, and their digital part – in the spreadsheets “STATISTICA 7.0” and SPSS Statistics (IBM) v.20.0. for Windows for further statistical processing.

Anamnestic, psychopathological and neuropsychological methods, assessment of dysfunction, enzyme-linked immunosorbent assay and statistical method were used in the work. To detect MDD and assess its severity DSM-5 diagnostic criteria, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, Patient Health Questionnaire – 9, and the Clinical Global Impairment Scale were used. A subjective assessment of cognitive impairment and objective neuropsychological testing, which included tests to assess verbal memory (Rey Auditory Verbal Learning Test), attention (Trail Making Test-B), and executive function (Digit Symbol Substitution Test), were used to evaluate the presence of cognitive impairment. The Sheehan Disability Scale scale was used to determine the presence of dysruptions of functioning. All used diagnostic tools have shown their validity and reliability in patients with MDD. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the serum concentrations of a number of possible biomarkers (BDNF, IGF-1, ACTH, serum cortisol). Statistica 7 for Windows and SPSS Statistics (IBM) v.20.0 application packages were used for statistical data processing.

The study included 205 people aged 18 to 65 years (130 – patients with MDD according to the DSM-5 criteria, 75 - healthy individuals of the control group) In the first stage, the surveyed cohort was divided into two groups, depending on the MDD status. In the second stage, MDD patients were divided into groups according to the prescribed pharmacotherapy (vortioxetine or escitalopram 10-20 mg / day).

The absence of significant age, gender and educational differences, as well as differences in the level of employment and marital status between the comparison groups, allowed us to equalize the influence of these factors on the studied clinical and paraclinical characteristics.

According to the results of the study, it was found that the severity of the subjective cognitive impairment significantly distinguishes MDD patients from healthy controls. It is present in 93% of patients with an active phase of MDD.

The concept of the role of cognitive impairment in MDD was expanded. It was demonstrated that cognitive dysfunction is an important manifestation of a depressive episode, which is not inferior in importance to its key characteristics. It is present in each age group of patients, despite the general trend of cognitive decline with aging.

Data on the specifics of cognitive impairment in MDD were obtained. In an active depressive episode, cognitive impairment is presented by pathogenetically related disruptions of working memory, voluntary attention, and executive functions, which together with hypothymia, anhedonia, anxiety, and negative cognitive distortions form a single cognitive-emotional syndrome.

The relationships between the severity of MDD and cognitive impairments were analyzed. The degree of cognitive impairment in different domains has different associations with the overall severity of depression. Disruptions in attention deepen with the severity of a depressive episode. Memory impairment is significantly more prominent only in patients with a severe depressive episode. Executive dysfunction is the same at all levels of severity of a depressive episode.

The influence of cognitive dysfunction on functioning was assessed. Cognitive impairments are the main predictor of decreased functioning ($\beta = 0.24$, $p = 0.01$) and along with the key symptoms of depressive episode (anhedonia and hypothymia) determine the level of overall ($\beta = 0.20$, $p = 0.003$) and social ($\beta = 0.19$, $p = 0.02$) functioning. The main cognitive syndrome that negatively affects work, social, family, and general functioning of patients with MDD is the deterioration of working memory. Reduction in executive functions makes an additional contribution to the disruption of functioning at work.

Changes in neurobiological markers IGF-1 and BDNF in patients with an active depressive episode were studied. Serum IGF-1 levels are significantly elevated in the whole group of patients with an active depressive episode (cut-off level > 178.00 ng/ml, sensitivity 83 %, specificity 71 %), as well as in selected age cohorts

under 55 years (18-24 years – cut-off level > 210 ng/ml, sensitivity 88 %, specificity 71 %, 25-34 years– cut-off level > 186 ng/ml, sensitivity 86 %, specificity 69 %, 35-44 years – cut-off level > 178 ng/ml, sensitivity 84 %, specificity 100 %, 45-54 years – cut-off level > 176 ng/ml, sensitivity 85 %, specificity 75 %), despite the tendency of a decrease in peripheral IGF-1 concentrations with age. The degree of an increase in serum IGF-1 is closely associated with the severity ($r_s = 0.48 - 0.51$, $p < 0.05$) and duration of depressive episode ($r_s = 0.42$, $p < 0.05$), as well as with the severity of cognitive impairment ($\beta = 0.51$, $p < 0.05$), mainly in the executive domain ($\beta = -0.21 - -0.38$, $p < 0.05$). The correlation of peripheral IGF-1 overexpression with cognitive impairment is comparable to or predominates the relationships of this neurotrophin with the key clinical manifestations of depressive episode.

It was obtained that serum BDNF levels are significantly reduced in patients with an active depressive episode (cut-off level < 763 pg/ml, sensitivity 81 %, specificity 73 %). The degree of reduction of peripheral BDNF is mainly associated with the severity ($r_s = -0.42 - -0.43$, $p < 0.05$) and duration of depressive episode ($r_s = -0.36$, $p < 0.05$), as well as the severity of impairments in the domains of attention ($\beta = -0.30$, $p < 0.05$) and working memory ($\beta = 0.28$, $p < 0.05$). The combination of serum BDNF and IGF-1 provides a more accurate differentiation of MDD patients from healthy individuals, which exceeds the discriminatory ability of BDNF and IGF-1 separately.

The effectiveness of vortioxetine and escitalopram treatments on cognitive dysfunction and functioning MDD patients was analyzed. Cognitive and functional impairments in individuals with MDD are significantly improved, along with regression of the overall severity of depressive episode, during pharmacotherapy with vortioxetine and escitalopram. The use of vortioxetine as compared to escitalopram lead to a statistically more significant improvement in cognitive and functional parameters.

It was demonstrated that enhanced cognitive dysfunction is a key factor influencing the restoration of general functioning ($\beta = 0.44$, $p = 0.008$) and one of the main factors (along with hypothymia and anxiety) that ameliorate workplace functioning ($\beta = 0.35$, $p = 0.03$). Improvements in working memory play a crucial role in restoring work ($\beta = -0.33$, $p = 0.03$) and social functioning ($\beta = -0.32$, $p = 0.03$), improvements in

attention – family functioning ($\beta = 0.28, p = 0.04$), and improvements in executive functions – general functioning ($\beta = -0.34, p = 0.02$).

Serum IGF-1 and BDNF levels normalise after eight weeks of treatment with vortioxetine and escitalopram. The concentration of serum IGF-1 significantly decreases to the level of healthy individuals (176.6 (63.7) ng/ml vs 165.9 (55.7) ng/ml, $p = 0.38$), whereas the concentration of serum BDNF increases to the level that exceeds the average value of BDNF in HC (905.3 (59.6) ng/ml vs 853.0 (93.9) ng/ml, $p = 0.01$).

A diagnostic algorithm was proposed that allows to diagnose step by step the presence, severity, and specificity (predominant lesions in different clinical domains) of cognitive dysfunction in the structure of MDD. The proposed panel of neuropsychological tests and biological markers with established thresholds in the Ukrainian patient population allows to reliably ($p < 0.03$) separate patients with cognitive impairments during an active depressive episode and evaluate the effectiveness of treatment.

The scientific novelty of the obtained results. For the first time, an integrative concept for the diagnosis of cognitive impairment in MDD (algorithm, criteria and tests) was proposed, which combines neuropsychological parameters and changes in biological markers. The idea of the role of cognitive disorders as a structural component of MDD was further developed. It was shown that the influence of cognitive impairment on the severity of the depressive episode and the degree of dysfunction of patients is not inferior to the influence of its key characteristics. For the first time, the features of the dynamics of disorders in different cognitive domains depending on the overall severity of the episode of depression were described. Thus, attention disorders deepen with the increasing severity of a depressive episode; memory impairment increases significantly only in patients with a severe depressive episode; the severity of executive dysfunction is the same at all levels of depressive episode. It was shown for the first time that cognitive impairment in the active phase of MDD is represented by pathogenetically related disorders of working memory, voluntary attention and executive functions, which together with hypothyria, anhedonia, anxiety, and negative cognitive distortions form a single cognitive-emotional syndrome. For the first time, the significance and specificity

of cognitive impairments, along with other symptoms of depression, were assessed for various aspects of functioning in the Ukrainian population of patients with MDD. It was established that neurocognitive impairments are the main predictor of decreased work functioning, and along with the key symptoms of a depressive episode determine the level of general and social functioning. The main cognitive syndrome that negatively affects the work, social, family and general functioning of patients with MDD is the deterioration of working memory. The reduction of executive functions makes an additional contribution to the disruption of work functioning. For the first time, the diagnostic significance of elevated serum IGF-1 levels for the separation of patients with active depressive episodes from healthy individuals in both the general population and different age cohorts was investigated. For the first time, the correlations of peripheral hyperexpression of IGF-1 with cognitive dysfunction was shown to be comparable to or predominant in the relationship of this neurotrophin with key clinical manifestations of a depressive episode. The idea of the marker role of serum BDNF levels for the diagnosis of exacerbation of MDD and the severity of cognitive impairment in its clinical structure was further developed. It was found that a significant decrease in the concentration of BDNF serum is a marker of the active phase of MDD, and the normalization of BDNF indicates the effectiveness of treatment. The degree of BDNF reduction is mainly related to the severity and duration of depressive episode, as well as the severity of attention deficit and memory problems. For the first time, the combination of serum BDNF and IGF-1 has been shown to provide a more accurate differentiation of patients with a depressive episode from healthy individuals than BDNF and IGF-1 separately. The idea of the effectiveness of antidepressant therapy on cognitive functions in MDD was further developed. Cognitive and functional impairments in individuals with MDD were significantly improved, along with regression of the overall severity of the depressive episode, with pharmacotherapy with vortioxetine and escitalopram. At the same time, it was obtained that the use of vortioxetine leads to a statistically significant higher increase in cognitive and functional parameters compared with escitalopram. For the first time, it was shown that the positive dynamics of cognitive impairment during treatment in patients with MDD has a key impact on the restoration of overall functioning and is one

of the most important factors in the restoration of functioning in the workplace. For the first time, it was demonstrated that both treatments with vortioxetine and escitalopram (for eight weeks) normalize serum IGF-1 and BDNF levels.

The practical significance of the obtained results. A clinical and paraclinical algorithm for the diagnosis of cognitive impairment in MDD patients was proposed, which is based on the identified in the study features of its clinical structure, the obtained discriminant numerical parameters of psychometric tests and indicators of a number of neurobiological markers. This algorithm allows with high sensitivity and specificity to detect cognitive dysfunction and to monitor the efficacy of its therapy.

Key words: major depressive disorder, cognitive impairment, neurobiological markers, IGF-1, BDNF.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Levada OA, Troyan AS. Cognitive-functional relationships in major depressive disorder: Crucial data from a Ukrainian open-label study of vortioxetine versus escitalopram. *J Affect Disord.* 2019 May;250:114-22. **(Нідерланди, індексація у Scopus, Web of Science, журнал рангу Q 1)** Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження, проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, брала участь у написанні статті.

2. Levada OA, Troyan AS, Pinchuk IY. Serum insulin-like growth factor-1 as a potential marker for MDD diagnosis, its clinical characteristics, and treatment efficacy validation: data from an open-label vortioxetine study. *BMC Psychiatry.* 2020 May;20:208. **(Великобританія, індексація у Scopus, Web of Science, журнал рангу Q 1)** Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження, проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, брала участь у написанні статті.

3. Troyan AS, Levada OA. The Diagnostic Value of the Combination of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and Insulin-Like Growth Factor-1 for Major Depressive Disorder Diagnosis and Treatment Efficacy. *Front Psychiatry.* 2020 Aug;11:800. **(Швейцарія, індексація у Scopus, Web of Science, журнал рангу Q 1)** Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження, проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, брала участь у написанні статті.

4. Troyan AS, Levada OA. Age-adjusted normative data and discriminative validity of cognitive tests in the Ukrainian adult patients with major depressive disorder. *Modern medical technologies.* 2021;2(49):4-14. **(Фахове видання МОН України)** Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі

дослідження, проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, брала участь у написанні статті.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Troian O, Levada O. P.018 Vortioxetine vs escitalopram regarding cognitive and functional recovery in the Ukrainian cohort of patients with major depressive disorder: An 8-week study. Eur Neuropsychopharmacol. 2019 Dec;29:S32. **(Нідерланди, індексація у Web of Science, журнал рангу Q 1)** Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження, проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, написано тези, оформлено постер та здійснено постерну презентацію на конгресі.

6. Troian O, Levada O. P.317 Serum insulin-like growth factor-1 levels in patients with major depressive disorder and change after two months` vortioxetine treatment. Eur Neuropsychopharmacol. 2020 Feb;31(1):S58-S59. **(Нідерланди, індексація у Web of Science, журнал рангу Q 1)** Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження, проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, написано тези, оформлено постер та здійснено постерну презентацію на конгресі.

7. Troian O, Levada O. P.745 Vortioxetine treatment elevates serum BDNF levels in MDD patients along with the improvement of cognitive and emotional characteristics. Eur Neuropsychopharmacol. 2020 Nov;40:S422-S423. **(Нідерланди, індексація у Web of Science, журнал рангу Q 1)** Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження, проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, написано тези, оформлено постер та здійснено постерну презентацію на конгресі.

8. Troyan AS, Levada OA. Associations between cognitions and functional decline in patients with major depressive disorder. Archives of psychiatry. 2019;25: 114-5. Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі

дослідження, проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, написано тези, здійснено виступ на конференції.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

9. Levada OA, Troyan AS. Insulin-like growth factor-1: a possible marker for emotional and cognitive disturbances, and treatment effectiveness in major depressive disorder. *Ann Gen Psychiatry*. 2017 Oct;16:38. **(Великобританія, індексація у Scopus, Web of Science, журнал рангу Q 2)** *Дисертант приймав участь у аналізі літературних джерел для огляду, написанні статті.*

10. Levada OA, Troyan AS. Major Depressive Disorder and Accelerated Aging from a Peripheral IGF-1 Overexpression Perspective. *Med Hypotheses*. 2020 Jan;138:109610. **(США, індексація у Scopus, Web of Science, журнал рангу Q 3)** *Дисертант приймав участь у аналізі наукових праць для гіпотези, написанні статті.*

11. Левада ОА, Троян АС. Когнитивные нарушения у пациентов с большим депрессивным расстройством: современные подходы к диагностике и новые возможности лечения. *Нейроnews*. 2016;1(75):9-12. *Дисертант приймав участь у відборі літературних джерел для огляду, їх аналізі*