

Хроническая боль, депрессия и когнитивные нарушения: тесные взаимосвязи

Н.В. Латышева^{1,2}, Е.Г. Филатова^{1,2}, Д.В. Осипова¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²Клиника головной боли и вегетативных расстройств им. акад. Александра Вейна; Россия, 125130 Москва, Старопетровский проезд, 10б

Контакты: Нина Владимировна Латышева ninalat@gmail.com

Более половины пациентов с хронической болью (ХБ) предъявляют жалобы на когнитивные нарушения (КН), которые снижают их трудоспособность и качество жизни. В статье представлен обзор исследований, продемонстрировавших объективные нарушения памяти, внимания, скорости мышления и исполнительной функции при ХБ. Также обсуждаются общие механизмы патогенеза КН и ХБ: нейропластичность в общих зонах головного мозга, нейромедиаторные и другие молекулярные механизмы. Представлен обзор общих патогенетических механизмов депрессии, ХБ и КН. Также приведено сравнение различных антидепрессантов в коррекции КН при депрессии и ХБ.

Ключевые слова: хроническая боль, депрессия, когнитивные нарушения, память, внимание

Для цитирования: Латышева Н.В., Филатова Е.Г., Осипова Д.В. Хроническая боль, депрессия и когнитивные нарушения: тесные взаимосвязи. *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(3):34–42.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-3-34-42

Chronic pain, depression and cognitive impairment: a close relationship

N. V. Latysheva^{1,2}, E. G. Filatova^{1,2}, D. V. Osipova¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²Alexander Vein Headache Clinic; 10b Staropetrovskiy Proezd, Moscow 125130, Russia

Over a half of chronic pain (CP) patients present with cognitive complaints, which increase their disability and impact quality of life. The paper reviews objective impairments in memory, attention, processing speed and executive function demonstrated in the CP population. The paper also reviews common pathology underlying cognitive impairment and CP: neuroplasticity in the shared brain areas, neurotransmitter and other molecular mechanisms. Common mechanisms in CP and depression precipitating cognitive impairment are also discussed. The paper also compares the potential of different antidepressants to improve cognitive functions in depression and CP.

Key words: chronic pain, depression, cognitive impairment, memory, attention

For citation: Latysheva N.V., Filatova E.G., Osipova D.V. Chronic pain, depression and cognitive impairment: a close relationship. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(3):34–42.

Введение

Хроническая боль (ХБ) — это боль, которая продолжается за пределами повреждения и длится более 3 мес. Она представляет собой сложное многофакторное состояние, которое оказывает существенное влияние на жизнь пациентов: физическое самочувствие, трудоспособность, настроение, социальную жизнь, сон, отдых и способность выполнять ежедневные дела [1]. Около 19 % взрослого населения страдают ХБ, которая ставит под серьезную угрозу их социально-трудовое функционирование и приводит к существенному снижению качества жизни [2]. Жалобы на ХБ составляют

около 20 % визитов к терапевту и врачу общей практики. Наиболее распространенной формой ХБ является хроническая боль в спине, также широко распространены головная боль (ГБ), боль в шее и суставах.

Помимо постоянной боли и сопутствующих эмоциональных и поведенческих нарушений серьезное снижение трудоспособности может быть также связанным с когнитивными нарушениями (КН). Так, N. Landrø и соавт. показали, что у 20 % пациентов с ХБ выявляются нейропсихологические проблемы, которые могут оказать существенное влияние на их способность выполнять работу, требующую повышенного внимания

[3]. У пациентов с генерализованной и нейропатической болью этот показатель был еще выше — у каждого 3-го пациента отмечено клинически значимое нарушение когнитивных функций.

Результаты многочисленных исследований показывают, что пациенты с различными видами ХБ часто предъявляют жалобы на нарушения памяти [4]. Распространенность когнитивных жалоб у пациентов с ХБ превышает таковую при других заболеваниях в общей практике. Нарушения памяти при ХБ проявляются в виде забывчивости, проблем с выполнением ежедневных дел и трудностей на работе. При этом на примере пациентов с остеоартритом показано, что нарушение исполнительной функции (ИФ), которая включает контроль внимания, рабочую память, планирование и другие функции, а не сама боль является основной причиной нарушения физического функционирования [5].

Виды когнитивных нарушений при хронической боли

Нарушения памяти у пациентов с ХБ проявляются в виде забывчивости, сложности вспомнить прочитанные книги и увиденные фильмы, проблемы с выполнением ежедневных дел и рабочих обязанностей.

При фибромиалгии — заболевании, являющемся классическим прототипом ХБ, — описан такой широко распространенный феномен, как фиброфог (фибротуман), который представляет собой сочетание КН, не всегда находящих подтверждение в объективных тестах. В то же время фибротуман оказывает значительное влияние на социально-трудовое функционирование [6]. P. Bertolucci и соавт. показали, что у 50–80 % пациентов с фибромиалгией отмечается объективное снижение рабочей памяти, концентрации внимания и ИФ [7]. V. Tesio и соавт. также продемонстрировали нарушения долговременной памяти и способности к переключению внимания при фибромиалгии, что свидетельствует о снижении скорости мышления и психомоторных реакций [8].

Эти данные были подтверждены в многочисленных работах, в которых удалось продемонстрировать наличие объективных умеренных нарушений рабочей памяти и внимания у пациентов с другими формами ХБ [4, 9]. В метаанализ С. Веггуман и соавт. [9] были включены 24 исследования пациентов с хронической неспецифической болью в нижней части спины, хлыстовой травмой шеи, фибромиалгией и ревматоидным артритом. Для оценки различных аспектов рабочей памяти разными авторами использовался огромный арсенал методов исследования, включая задачи *n*-назад, тест на запоминание цифр, тест PASAT, тест замены цифровых символов DSST, тест Стернберга и тест Струпа. Это означает, что более выраженные нарушения касаются процессов, требующих наибольшего уровня внимания. Сложности переключения

внимания также были отмечены в различных исследованиях у пациентов с ХБ [10].

Помимо нарушения памяти и внимания при ХБ на первый план выходят нарушения ИФ. ИФ обеспечивается работой префронтальной коры (ПФК). A. Arkagian и соавт. показали, что у пациентов с ХБ значимое для качества жизни нарушение ИФ отмечается чаще, чем в популяции [11]. Клинически значимое нарушение ИФ выявлено по всем ее аспектам и особенно выражено в сфере контроля эмоций, принятия решений и рабочей памяти [12]. Помимо нарушения ИФ, K. Ferreira и соавт. также продемонстрировали снижение показателя по Монреальской шкале оценки когнитивных функций MoCA (Montreal Cognitive Assessment) и тесту внимания Струпа у пациентов с ХБ [13].

В то же время КН при ХБ отличаются от таковых при деменции. Фактически многие пациенты испытывают дефицит одной или большего числа когнитивных функций, таких как память, внимание, ИФ. Кроме того, в отдельных работах были показаны умеренно выраженные нарушения в языковой сфере по шкале MoCA [14] и трудности с названием имен при фибромиалгии [15]. Эти нарушения не достигают степени деменции, не нарушая способности к самообслуживанию, и соответствуют синдрому умеренных КН.

В целом подавляющее большинство исследователей свидетельствуют о наличии КН у пациентов с различными видами ХБ, что доказано с использованием разнообразных валидизированных психометрических тестов. Более того, серьезные функциональные сложности возникают даже у некоторых пациентов при кажущемся отсутствии КН в обычных тестах. Так, D. Veldhuijzen и соавт. продемонстрировали сложности с вождением автомобиля у пациентов с ХБ, показавших нормальные результаты в тестах памяти и внимания [16]. У таких пациентов отрицательное влияние боли становится очевидным при повышении трудности заданий, а основные нарушения касаются ИФ высокого уровня [11].

Общие патогенетические механизмы хронической боли и когнитивных нарушений

Существует несколько теорий, которые могли бы объяснить генез КН при ХБ. Гипотеза отвлечения внимания говорит о том, что постоянная боль требует больших ресурсов внимания, «отвлекая» их на себя и оставляя меньшее количество когнитивных ресурсов для других задач [17]. Однако корреляция интенсивности боли с выраженностью КН отмечается относительно редко. Возможно, что у пациентов с ХБ наблюдаются нарушения распределения ресурсов внимания и склонность уделять особое внимание информации, связанной с текущей или возможной болью.

Однако данная теория не может объяснить наличие истинных КН у пациентов с ХБ. В то же время в этой группе пациентов выявлены значительные

структурные изменения в головном мозге. Данная дезадаптивная нейропластичность касается не только отделов с исключительно ноцицептивной и антиноцицептивной функцией, но и структур, отвечающих также за когнитивные функции. В частности, многими авторами показано снижение объема дорсолатеральной ПФК [18–20]. Объем серого вещества в коре головного мозга у пациентов с ХБ снижен на 5–11 %, что соответствует 10–20 годам нормального старения. Более того, степень потери серого вещества коррелировала с длительностью ХБ [19].

Снижение объема серого вещества в лобных, поясных и инсулярных отделах мозга, наблюдаемое при ХБ, также может лежать в основе КН у этих пациентов. R. Lueding и соавт. продемонстрировали корреляцию нарушений рабочей памяти с объемом серого вещества в лобных отделах и передней поясной извилине (ППИ) у пациентов с фибромиалгией [21]. При мигрени также показаны уменьшение объема серого вещества во фронтальных и париетальных отделах головного мозга и его связь со снижением ИФ [22].

Помимо структурных ряд авторов отмечают наличие функциональных изменений при ХБ, которые могут иметь отношение к развитию КН. Так, при различных болевых синдромах, включая ХБ в спине, комплексный регионарный болевой синдром, остеоартроз коленного сустава и фибромиалгию, описано повышение межнейронных связей в инсулярных отделах мозга [23, 24]. Снижение связей выявлено в лимбических отделах мозга, фронтальной коре, прекунеусе, парагиппокампальной области/ППИ [24]. Кроме того, было показано, что при ХБ нарушается нейрогенез в гипоталамусе [25]. В сочетании со снижением функциональных связей в кортиколимбических отделах мозга (особенно в префронтальных отделах, миндалевидном теле (МТ) и *nucleus accumbens*) эти изменения предрасполагают к развитию когнитивных расстройств у пациентов с ХБ [26].

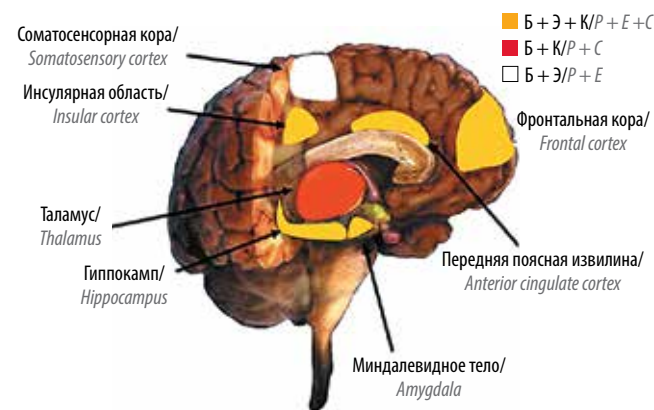
ППИ выполняет функции реле, соединяющего нейроны лобной коры, таламуса и МТ. Имея связи с другими лимбическими и кортикальными структурами, такими как передняя инсулярная область, базальные ганглии, лобно-теменные отделы коры, ППИ играет ведущую роль в восприятии, исполнительном контроле внимания, эмоциях, социальной когниции, подготовке и исполнении ответного действия. Также доказана роль ППИ в обработке болевой информации [27]. Обсуждается также роль ППИ при депрессии, а визуализационные исследования выявили снижение активности дорзальных отделов ППИ, гиперактивность ее вентральных отделов и снижение ее объема [28]. При ХБ в ППИ выявлены функциональные изменения с повышением выделения глутамата на пресинаптическом уровне.

МТ отвечает за поведенческое и вегетативное сопровождение эмоций, а ПФК, особенно ее медиаль-

ные и орбитальные отделы, — за когнитивные аспекты эмоциональных реакций. Однако в последние годы было показано, что МТ, орбитофронтальная кора и ППИ имеют общие функции и тесно взаимосвязаны [29]. На рисунке показано совпадение анатомических структур, отвечающих за боль, эмоции и когнитивные функции.

Помимо атрофических и функциональных изменений в общих анатомических структурах ХБ и КН объединяют общие молекулярные и нейрохимические механизмы. В частности, было показано, что провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 6, интерлейкин 1 β и фактор некроза опухоли α , могут напрямую модулировать активность нейронов в головном мозге и нейрогенез в гиппокампе [30]. Увеличение синтеза провоспалительных цитокинов описано многими авторами при депрессии [31]. Эти вещества стимулируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и снижают синтез серотонина путем повышения активности индоламин-2,3-диоксигеназы. Хорошо известно, что провоспалительные цитокины играют роль в формировании феномена центральной сенситизации в процессе хронизации боли, а уровень противовоспалительных цитокинов при ХБ значительно снижен [32].

Различные нейротрансмиттеры также участвуют в происхождении боли и когнитивных функциях. При ХБ происходят изменения в нейромедиаторных системах в зонах мозга, отвечающих за когнитивные функции [20]. Доказана также роль моноаминов в обеспечении внимания. Одним из основных медиаторов, обеспечивающих функцию обучения и памяти, является глутамат. NMDA-рецепторы, на которые действует глутамат, также участвуют в развитии центральной сенситизации и феномена взвинчивания, которые лежат в основе хронизации боли. γ -Аминомасляная кислота (ГАМК) блокирует выброс других медиаторов, замедляя передачу сенсорных сигналов. ГАМК также замедляет когнитивные процессы.



Общая анатомия структур, отвечающих за боль, эмоции и когнитивные нарушения. Б — боль; Э — эмоции; К — когнитивные функции
 General anatomy of structures responsible for pain, emotions, and cognitive disorders. P — pain; E — emotions; C — cognitive functions

Среди всех рецепторов серотонина, наиболее изученными в плане влияния на когнитивные функции являются рецепторы 5-НТЗ. Эти рецепторы в основном локализованы на ГАМКергических нейронах в ПФК, где они участвуют в регуляции холинергических, дофаминергических и глутаматергических путей, а также в гиппокампе [33]. Антагонист 5-НТЗ рецепторов ондансетрон улучшает обучаемость и память в животных моделях КН. Новый антидепрессант вортиоксетин (Бринтелликс), обладающий антагонистическим действием на 5-НТЗ рецепторы, — единственный антидепрессант, напрямую улучшающий когнитивные функции [34].

Ацетилхолин также играет существенную роль в обеспечении когнитивных функций. Однако в последние годы появляются данные о том, что этот медиатор тоже обладает антиноцицептивными функциями, действуя как на спинальном, так и на супраспинальном уровнях (ПФК, МТ, инсулярные отделы, ППИ) [35].

В течение последних лет результаты более 20 исследований показали наличие структурных изменений головного мозга. Во всех исследованиях продемонстрировано, что у пациентов с ХБ изменения в сером веществе обнаруживаются в строго определенных зонах мозга, участвующих в обработке боли: поясная извилина, орбитофронтальная кора, инсулярные отделы и дорзальная часть ствола. Также изменения выявлены в таламусе, дорсолатеральной ПФК, базальных ганглиях и гиппокампе. В этих отделах наблюдается атрофия и потеря серого вещества. Кроме того, выраженность этих изменений коррелирует с длительностью болевого синдрома [19]. Поскольку большая часть данных отделов головного мозга также участвует в когнитивных функциях, становится понятно, что ХБ и КН тесно взаимосвязаны.

Деадаптивная нейропластичность хорошо изучена на примере хронической мигрени. В частности, было показано, что на фоне повторяющихся приступов боли происходит накопление железа в отделах, отвечающих за центральную обработку болевой информации: околосреднем сером веществе (ОСВ), бледном шаре, красном ядре и скорлупе [36]. Благодаря широким связям со структурами ноцицептивных и антиноцицептивных систем нарушения в структуре ОСВ могут приводить к нарушениям в тригеминоvascularной системе и гипервозбудимости корковых отделов мозга и дальнейшему учащению приступов ГБ.

С. Mainero и соавт. показали, что повторные приступы мигрени также усиливают функциональные связи между ОСВ и другими отделами мозга, включая ПФК, ППИ и МТ, нарушая их функцию и повышая возбудимость [37]. Кроме того, было продемонстрировано снижение объема серого вещества в этих структурах [38]. Данные изменения могут лежать в основе КН, выявленных у пациентов с хронической мигренью [14].

При самой тяжелой форме ГБ — лекарственно-индуцированной — на фоне хронической мигрени также описано значительное снижение объема серого вещества в структурах, отвечающих за обработку болевой информации и когнитивные функции (ПФК, ППИ, инсулярная область и прекунеус), а также повышение объема серого вещества в ОСВ, таламусе и стриатуме [39]. Многие из этих изменений коррелируют с частотой и длительностью анамнеза ГБ [40]. У пациентов с лекарственно-индуцированной ГБ также описаны существенные нарушения ИФ (принятие решения) [41].

Эти дезадаптивные нейропластические изменения обычно обратимы после успешного лечения. Так, в работе S. Gwilym и соавт. показано полное восстановление объема дорсолатеральной ПФК после операции по поводу остеоартроза тазобедренного сустава [42]. В.А. Головачева и соавт. продемонстрировали уменьшение выраженности КН у пациентов с хронической ежедневной ГБ на фоне комплексного лечения [43]. Поскольку такие изменения в головном мозге частично обратимы после излечения болевого синдрома, они, по-видимому, являются следствием постоянной дисфункции ноцицептивных структур и центральной сенситизации, лежащей в основе ХБ любой локализации.

В то же время эти изменения обратимы только до определенной, не до конца изученной на данный момент, степени. Например, выраженность КН при мигрени коррелирует с ее частотой [44]. Процесс восстановления нейронов также затруднен у пациентов с длительным анамнезом ХБ. Показано, что объем орбитофронтальной коры может служить предиктором успешности лечения ХБ [39]. При этом отмечается отрицательная корреляция длительности анамнеза ГБ с объемом серого вещества в лобной коре, прекунеусе и гиппокампе [45]. Кроме того, при наиболее устойчивых к лечению болевых синдромах, например при лекарственно-индуцированной ГБ, гипометаболизм орбитофронтальной коры может сохраняться даже после успешной детоксикации (отмены злоупотребляемых анальгетиков) [46].

Таким образом, ХБ и КН имеют целый ряд общих патогенетических механизмов:

- конкуренция за когнитивные ресурсы, например внимание;
- нейропластические изменения в головном мозге;
- нейрохимические нарушения.

ХБ использует когнитивные ресурсы, изменяет нейропластичность и влияет на активность различных химических веществ и нейромедиаторов. Эти процессы протекают в сложной сети взаимосвязанных отделов головного мозга, также обеспечивающих когнитивные функции, что приводит к формированию устойчивых КН у пациентов с ХБ. Деадаптивная нейропластичность, которая лежит в основе ХБ и сопутствующих КН, обычно обратима после успешного лечения. Однако у многих пациентов отмечено сохранение нейропластических изменений (снижение

метаболизма) в ПФК даже после наступления клинического улучшения. Это может лежать в основе развития стойких КН у таких пациентов.

Взаимосвязь между хронической болью, депрессией и когнитивными нарушениями

Когнитивный дефицит — как субъективный, так и объективный — относительно подробно изучен при большой депрессии, а его наличие у пациентов с депрессией считается доказанным [47, 48]. Хорошо известно, что такие нарушения также высококоморбидны с ХБ. Аффективные нарушения, а также сопутствующие нарушения сна могут быть причиной когнитивных проблем у пациентов с ХБ.

КН, описанные как сниженная способность к сосредоточению и вниманию, являются критерием диагноза депрессивного эпизода в современных классификациях DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5) и МКБ-10 (Международная классификация болезней 10-го пересмотра). КН при депрессии затрагивают такие функции, как внимание, ИФ, скорость обработки информации и память [49]. На фоне лечения антидепрессантами обычно происходит улучшение когнитивных функций, однако у большого числа пациентов эти симптомы сохраняются и после достижения ремиссии самой депрессии [50], нарушая социальное и трудовое функционирование.

В связи с этим некоторые авторы высказывают предположения о нейротоксическом характере депрессии. Так, недавно проведенный метаанализ показал, что снижение объема гиппокампа отмечается у пациентов с длительностью депрессии >1 года и имеющих >1 депрессивного эпизода в анамнезе [51]. В другом метаанализе также была продемонстрирована взаимосвязь между числом депрессивных эпизодов и выраженностью снижения объема гиппокампа [52]. Снижение объема серого вещества при депрессии также описано в лобной и орбитофронтальной коре, поясной извилине и стриатуме [53]. Сегодня даже высказываются предположения о том, что рекуррентная депрессия является фактором риска мягких КН и деменции [54]. Таким образом, рекуррентная депрессия рассматривается как прогрессирующее нейротоксическое заболевание.

Хроническое воздействие эндогенных глюкокортикоидов оказывает особое отрицательное влияние на клетки гиппокампа [49]. Длительное воздействие стресса приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Гиперстимуляция глюкокортикоидных рецепторов приводит к гиперактивации глутаматергических NMDA-рецепторов [55]. Эти процессы активируют синтез активных форм кислорода и снижают синтез фактора роста нервов (brain-derived neurotrophic factor — BDNF), который защищает структуру и функцию нейронов. Большое число авторов подтвердили значимую роль реактивных форм

кислорода в прогрессировании КН при рекуррентной депрессии [49]. Это в итоге приводит к апоптозу и гибели клеток гиппокампа. ПФК также крайне чувствительна к стрессу. Синтез глюкокортикоидов приводит к нейродегенеративным изменениям в ПФК [56]. Кроме того, избыточный выброс глюкокортикоидов в надпочечниках повышает синтез провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α и интерлейкин β) [57]. Это может также оказать нейротоксическое влияние на нервную систему, а экспериментальный антагонист глюкокортикоидных рецепторов RU-486 улучшает когнитивные функции при биполярном расстройстве [58].

Однако наличие депрессии не может полностью объяснить присутствие КН у пациентов с ХБ. В частности, в своих исследованиях V. Tesio и соавт. и A. Arkarian и соавт. не продемонстрировали взаимосвязи между субъективными КН и симптомами депрессии и тревоги [8, 11]. В работе B. Dick и соавт. также было показано, что КН не связаны с депрессией, тревогой и интенсивностью боли [59]. K. Ferreira и соавт. отметили, что наличие ХБ является независимым прогностическим фактором снижения когнитивных функций и не зависит от наличия коморбидных заболеваний, включая депрессию, тревогу и качество сна [13].

Влияние других факторов на выраженность и наличие когнитивных расстройств также неоднозначно. Интенсивность боли в большинстве исследований представляется не имеющей существенного значения для развития когнитивных расстройств [8]. Другие авторы отметили, что выраженность когнитивных расстройств у пациентов с ХБ не зависит также от возраста, пола и уровня образования [60, 61]. Так, показано, что, несмотря на то, что у пожилых пациентов степень выраженности когнитивных расстройств выше, чем у молодых, эти когнитивные расстройства были также более выражены по сравнению с лицами той же возрастной группы, не страдающими ХБ [10].

Таким образом, у большой доли пациентов с ХБ отмечаются субъективные и объективные КН, которые оказывают существенное влияние на социальное и трудовое функционирование. В большей степени эти КН у таких пациентов являются отражением коморбидной депрессии, которая очень часто игнорируется неврологами. В то же время аффективные нарушения играют важную, но не единственную роль в развитии КН у пациентов с ХБ. Большое значение в происхождении КН имеют патологические процессы в ноцицептивных и антиноцицептивных системах, лежащих в основе хронизации боли.

Влияние антидепрессантов на патофизиологические механизмы когнитивных нарушений

Точное понимание тесных анатомических и функциональных взаимосвязей между процессами, лежащими в основе депрессии, ХБ и КН, имеет важное

значение для терапии. На протяжении многих лет появляются данные о том, что препараты, традиционно называемые антидепрессантами, имеют гораздо более широкий спектр действия. Некоторые антидепрессанты обладают уникальными свойствами, в разной мере сочетая антидепрессивное, анальгетическое и прокогнитивное действия.

Антиноцицептивные функции антидепрессантов связаны с увеличением содержания серотонина и норадреналина в нисходящих противоболевых системах. При этом антиноцицептивным действием обладает стимуляция только серотониновых рецепторов 5-HT_{1A} и 5-HT₂, но не 5-HT₃ [62]. Помимо собственного антиноцицептивного действия, норадреналин модулирует выделение субстанции P. Эта молекула играет важную роль в генезе центральной сенситизации, а ее содержание также повышено у пациентов с депрессией [30]. В основе центральной сенситизации находится активация глутаматных NMDA-рецепторов. Дофамин также имеет важное значение в генезе ХБ — в модуляции боли участвуют рецепторы D₂.

Помимо описанных выше нейромедиаторных изменений, в развитии депрессии, ХБ и КН важную роль играют нейропластические процессы в головном мозге. Длительный прием антидепрессантов способствует адаптивной нейропластичности несколькими путями. Во-первых, увеличение моноаминовых нейромедиаторов и их действие на постсинаптические рецепторы приводят к активации аденилатциклазы, превращению аденозинтрифосфата в циклический аденозинмонофосфат и активации CRE-связывающего белка [63]. В результате происходит экспрессия многих белков, обеспечивающих нейропластичность гиппокампа, таких как BDNF и GluR1-субъединиц AMPA-рецепторов.

Кроме того, антидепрессанты могут инактивировать NMDA-рецепторы, что приведет к повышению экспрессии BDNF [30]. Также антидепрессанты повышают экспрессию GluR1-субъединиц AMPA-рецепторов и усиливают их функцию, что также вызывает экзцитоз BDNF. Это приводит к защитной нейропластичности в гиппокампе, ПФК и МТ. Антидепрессанты также напрямую усиливают синаптогенез нейронов гиппокампа и межнейронные взаимосвязи, блокируют эффект стресса и усиливают нейрогенез в гиппокампе путем активации рецепторов HT_{1A} [64].

Однако, как и антиноцицептивный эффект, воздействие на когнитивные функции у антидепрессантов существенно различается. Так, в ходе крупного проспективного исследования С. Shilyansky и соавт. продемонстрировали отсутствие улучшения по всем аспектам когнитивных функций (внимание, ИФ, когнитивная гибкость, вербальная память, рабочая память, скорость принятия решения, скорость обработки информации и скорость психомоторных реакций) на фоне лечения эсциталопрамом, сертралином и венлафоксином МВ на протяжении 8 нед даже

у пациентов, у которых наблюдалась ремиссия депрессивной симптоматики [65].

Ввиду общности патофизиологических процессов, лежащих в основе депрессии, ХБ и КН, особую роль приобретает новый мультимодальный антидепрессант вортиоксетин. В отличие от селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), препарат является антагонистом рецепторов HT₃, что приводит к отмене блокирующего влияния ГАМК и увеличению выделения глутамата в ПФК и гиппокампе. Под действием вортиоксетина также повышается выделение ацетилхолина, гистамина и дофамина [66], что положительно сказывается на когнитивных функциях. Кроме того, обладая более селективным действием на серотониновые рецепторы (антагонизм HT₃), по сравнению с СИОЗС, препарат может иметь более выраженное антиноцицептивное действие при ХБ.

В отличие от СИОЗС, вортиоксетин повышает выделение глутамата, блокируя супрессию активности пирамидных нейронов ПФК и гиппокампа под влиянием серотонина, что приводит к увеличению их активности и усилению длительной потенциации, нейрональной пластичности и формированию воспоминаний. Этот механизм может объяснить прямой прокогнитивный эффект, которым вортиоксетин обладает в дополнение к антидепрессантному действию. В частности, в отличие от эсциталопрама и дулоксетина, вортиоксетин повышает активность лобной коры благодаря антагонизму к рецепторам 5-HT₇ и 5-HT₃ и агонизму к рецепторам 5-HT_{1A} [67]. При этом воздействие вортиоксетина на глутаматные пути не приводит к чрезмерному повышению его выделения (как это происходит при стрессе). Под действием вортиоксетина происходят только повышение функции нейронов и развитие антидепрессантного и прокогнитивного действия за счет непрямого усиления глутаматергической передачи в ключевых зонах мозга, отвечающих за когнитивные функции. В исследованиях было показано, что лечение вортиоксетинном не приводит к повышению внеклеточного содержания глутамата в вентральном отделе гиппокампа и ПФК [66].

В отличие от СИОЗС, которые повышают, в основном, 5-HT, вортиоксетин также увеличивает уровни гистамина, норадреналина и дофамина, что способствует его прокогнитивному действию и усиливает антиноцицептивное. Норадреналин играет существенную роль в когнитивных функциях и внимании, а его антиноцицептивное действие доказано и, возможно, превышает эффект серотонина. Также было показано, что, в отличие от флуоксетина, вортиоксетин активизирует экспрессию генов, обеспечивающих нейропластичность [68]. В экспериментальных моделях препарат также усиливает пролиферацию клеток гиппокампа быстрее, чем флуоксетин.

Такое уникальное, отличное от всех остальных антидепрессантов мультимодальное действие приводит

к осязаемым клиническим преимуществам. Так, в новом сетевом метаанализе В. Ваупе и соавт. показали, что, в отличие от всех остальных классов антидепрессантов, терапия вортиоксетином приводит к статистически значимому улучшению когнитивных функций [34].

Таким образом, длительный прием антидепрессантов обладает защитным действием для головного мозга. Однако в ситуации тесной патогенетической взаимосвязи ХБ, депрессии и КН особую роль играет препарат вортиоксетин, так как он может оказать положительное действие на уровень депрессии, механизмы ХБ и обладает доказанным прокогнитивным эффектом при существенно лучшей переносимости по сравнению с препаратами, традиционно используемыми в лечении ХБ.

Заключение

Более половины пациентов с ХБ предъявляют жалобы на КН, которые снижают их трудоспособность и качество жизни. Нарушения памяти, внимания, скорости мышления и ИФ при ХБ существуют объективно и достаточно хорошо изучены. КН и ХБ имеют общие механизмы патогенеза: нейропластичность в общих зонах головного мозга, нейромедиаторные и другие молекулярные механизмы. Депрессия, которая высококоморбидна всем типам ХБ, также является существенным фактором, приводящим к развитию КН. Необходимы дальнейшие исследования факторов, способствующих развитию ХБ и сопутствующих КН, а также изучение обратимости КН на фоне лечения ХБ и депрессии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Prefontaine K., Rochette A. A literature review on chronic pain: the daily overcoming of a complex problem. *Br J Occupat Ther* 2013;76(6):280–6. DOI: 10.4276/030802213x13706169932905.
- Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10(4):287–333. DOI: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009. PMID: 16095934.
- Landrø N., Fors E., Våpenstad L. et al. The extent of neurocognitive dysfunction in a multidisciplinary pain centre population. Is there a relation between reported and tested neuropsychological functioning? *Pain* 2013;154(7):972–7. DOI: 10.1016/j.pain.2013.01.013. PMID: 23473784.
- Mazza S., Frot M., Rey A. A comprehensive literature review of chronic pain and memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;87(Pt B):183–92. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.08.006. PMID: 28797640.
- Morone N., Abebe K., Morrow L. et al. Pain and decreased cognitive function negatively impact physical functioning in older adults with knee osteoarthritis. *Pain Med* 2014;15(9):1481–7. DOI: 10.1111/pme.12483. PMID: 25040845.
- Bell T., Trost Z., Buelow M. et al. Meta-analysis of cognitive performance in fibromyalgia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2018;40(7):698–714. DOI: 10.1080/13803395.2017.1422699. PMID: 29388512.
- Bertolucci P., de Oliveira F. Cognitive impairment in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17(7):344. DOI: 10.1007/s11916-013-0344-9. PMID: 23709236.
- Tesio V., Torta D., Colonna F. et al. Are fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(1):143–50. DOI: 10.1002/acr.22403. PMID: 25047247.
- Berryman C., Stanton T.R., Bowering J. et al. Evidence for working memory deficits in chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2013;154(8):1181–96. DOI: 10.1016/j.pain.2013.03.002. PMID: 23707355.
- Moriarty O., Ruane N., O’Gorman D. et al. Cognitive impairment in patients with chronic neuropathic or radicular pain: an interaction of pain and age. *Front Behav Neurosci* 2017;11:100. DOI: 10.3389/fnbeh.2017.00100. PMID: 28659771.
- Apkarian A., Sosa Y., Krauss B. et al. Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. *Pain* 2004;108(1–2):129–36. DOI: 10.1016/j.pain.2003.12.015. PMID: 15109516.
- Baker K., Gibson S., Georgiou-Karistianis N. et al. Everyday executive functioning in chronic pain: specific deficits in working memory and emotion control, predicted by mood, medications, and pain interference. *Clin J Pain* 2016;32(8):673–80. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000313. PMID: 26626294.
- Ferreira K., Oliver G., Thomaz D. et al. Cognitive deficits in chronic pain patients, in a brief screening test, are independent of comorbidities and medication use. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74(5):361–6. DOI: 10.1590/0004-282X20160071. PMID: 27191230.
- Латышева Н.В., Филатова Е.Г., Осипова Д.В. Нарушения памяти и внимания у пациентов с хронической мигренью. *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(2):10–6. [Latysheva N.V., Filatova E.G., Osipova D.V. Memory and attention deficit in chronic migraine. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(2):10–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-10-16.
- Leavitt F., Katz R. Speed of mental operations in fibromyalgia: a selective naming speed deficit. *J Clin Rheumatol* 2008;14(4):214–8. DOI: 10.1097/rhu.0b013e31817a2472. PMID: 18636019.
- Veldhuijzen D., van Wijck A., Wille F. et al. Effect of chronic nonmalignant pain on highway driving performance. *Pain* 2006;122(1–2):28–35. DOI: 10.1016/j.pain.2005.12.019. PMID: 16495013.
- Eccleston C. Chronic pain and attention: a cognitive approach. *Br J Clin Psychol* 1994;33(Pt 4):535–47. DOI: 10.1111/j.2044-8260.1994.tb01150.x. PMID: 7874045.
- Baliki M., Schnitzer T., Bauer W., Apkarian A.V. Brain morphological signatures for chronic pain. *PLoS One* 2011;6(10):e26010. DOI: 10.1371/journal.pone.0026010. PMID: 22022493.
- Apkarian A., Sosa Y., Sonty S. et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 2004;24(46):10410–5. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2541-04.2004. PMID: 15548656.
- Moriarty O., McGuire B., Finn D. The effect of pain on cognitive function:

- a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol* 2011;93(3):385–404. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2011.01.002. PMID: 21216272.
21. Luerding R., Weigand T., Bogdahn U. et al. Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain* 2008;131(Pt 12):3222–31. DOI: 10.1093/brain/awn229. PMID: 18819988.
 22. Foti M., Lo Buono V., Corallo F. et al. Neuropsychological assessment in migraine patients: a descriptive review on cognitive implications. *Neurol Sci* 2017;38(4):553–62. DOI: 10.1007/s10072-017-2814-z. PMID: 28101762.
 23. Baliki M., Petre B., Torbey S. et al. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci* 2012;15(8):1117–9. DOI: 10.1038/nn.3153. PMID: 22751038.
 24. Fallon N., Chiu Y., Nurmikko T., Stancak A. Functional connectivity with the default mode network is altered in fibromyalgia patients. *PLoS One* 2016;11(7):e0159198. DOI: 10.1371/journal.pone.0159198. PMID: 27442504.
 25. Grilli M. Chronic pain and adult hippocampal neurogenesis: translational implications from preclinical studies. *J Pain Res* 2017;10:2281–6. DOI: 10.2147/JPR.S146399. PMID: 29033604.
 26. Vachon-Preseau E., Tetreault P., Petre B. et al. Corticolimbic anatomical characteristics predetermine risk for chronic pain. *Brain* 2016;139(Pt 7):1958–70. DOI: 10.1093/brain/aww100. PMID: 27190016.
 27. Barthas F., Sellmeijer J., Hugel S. et al. The anterior cingulate cortex is a critical hub for pain-induced depression. *Biol Psychiatry* 2015;77(3):236–45. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.08.004. PMID: 25433903.
 28. Ebert D., Ebmeier K. The role of the cingulate gyrus in depression: from functional anatomy to neurochemistry. *Biol Psychiatry* 1996;39(12):1044–50. DOI: 10.1016/0006-3223(95)00320-7. PMID: 8780840.
 29. Salzman C., Fusi S. Emotion, cognition, and mental state representation in amygdala and prefrontal cortex. *Annu Rev Neurosci* 2010;33:173–202. DOI: 10.1146/annurev.neuro.051508.135256. PMID: 20331363.
 30. Nekovarova T., Yamamotova A., Vales K. et al. Common mechanisms of pain and depression: are antidepressants also analgesics? *Frontiers in Behavioral Neurosci* 2014;8:99. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00099. PMID: 24723864.
 31. Bai Y., Chiou W., Su T. et al. Proinflammatory cytokine associated with somatic and pain symptoms in depression. *J Affect Disord* 2014;155:28–34. DOI: 10.1016/j.jad.2013.10.019. PMID: 24176538.
 32. Uçeyler N., Valenza R., Stock M. et al. Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2656–64. DOI: 10.1002/art.22026. PMID: 16871547.
 33. Cowen P., Sherwood A. The role of serotonin in cognitive function: evidence from recent studies and implications for understanding depression. *J Psychopharmacol* 2013;27(7):575–83. DOI: 10.1177/0269881113482531. PMID: 23535352.
 34. Baune B., Brignone M., Larsen K. A network meta-analysis comparing effects of various antidepressant classes on the digit symbol substitution test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2018;21(2):97–107. DOI: 10.1093/ijnp/pyx070. PMID: 29053849.
 35. Naser P., Kuner R. Molecular, cellular and circuit basis of cholinergic modulation of pain. *Neurosci* 2018;387:135–48. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.08.049. PMID: 28890048.
 36. Aurora S., Brin M.F. Chronic migraine: an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache* 2017;57(1):109–25. DOI: 10.1111/head.12999. PMID: 27910097.
 37. Mainero C., Boshyan J., Hadjikhani N. Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Ann Neurol* 2011;70(5):838–45. DOI: 10.1002/ana.22537. PMID: 22162064.
 38. Kim J., Suh S., Seol H. et al. Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study. *Cephalalgia* 2008;28(6):598–604. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2008.01550.x. PMID: 18422725.
 39. Riederer F., Marti M., Luechinger R. et al. Grey matter changes associated with medication-overuse headache: correlations with disease related disability and anxiety. *World J Biol Psychiatry* 2012;13(7):517–25. DOI: 10.3109/15622975.2012.665175. PMID: 22746999.
 40. Lai T., Wang S. Neuroimaging findings in patients with medication overuse headache. *Curr Pain Headache Rep* 2018;22(1):1. DOI: 10.1007/s11916-018-0661-0. PMID: 29340793.
 41. Biagianni B., Grazzi L., Gambini O. et al. Decision-making deficit in chronic migraine patients with medication overuse. *Neurol Sci* 2012;33 Suppl 1: S151–5. DOI: 10.1007/s10072-012-1071-4. PMID: 22644192.
 42. Gwilym S., Filippini N., Douaud G. et al. Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study. *Arthritis Rheum* 2010;62(10):2930–40. DOI: 10.1002/art.27585. PMID: 20518076.
 43. Головачева В.А., Парфенов В.А., Головачева А.А. Когнитивные жалобы и нарушения у пациентов с хронической ежедневной головной болью. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2017;9(4):55–9. [Golovacheva V.A., Parfenov V.A., Golovacheva A.A. Cognitive complaints and disorders in patients with chronic daily headache. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2017;9(4):55–9. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-4-55-59.
 44. Costa A., Sansalone A., Squillace A. et al. Self-referred cognitive impairment in migraine patients. *J Headache Pain* 2015;16:A149. DOI: 10.1186/1129-2377-16-S1-A149. PMID: 28132239.
 45. Lai T., Protsenko E., Cheng Y. et al. Neural plasticity in common forms of chronic headaches. *Neural Plast* 2015;2015:205985. DOI: 10.1155/2015/205985. PMID: 26366304.
 46. Fumal A., Laureys S., Di Clemente L. et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain* 2006;129(2):543–50. DOI: 10.1093/brain/awh691. PMID: 16330505.
 47. Lam R., Kennedy S., McIntyre R. et al. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. *Can J Psychiatry* 2014;59(12):649–54. DOI: 10.1177/070674371405901206. PMID: 25702365.
 48. McIntyre R., Soczynska J., Woldeyohannes H. et al. The impact of cognitive impairment on perceived workforce performance: results from the International Mood Disorders Collaborative Project. *Compr Psychiatry* 2015;56:279–82. DOI: 10.1016/j.comppsy.2014.08.051. PMID: 25439523.
 49. Carvalho A., Miskowiak K., Hyphantis T. et al. Cognitive dysfunction in depression – pathophysiology and novel targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014;13(10):1819–35.

- DOI: 10.2174/1871527313666141130203627.
PMID: 25470397.
50. Yamamoto T., Shimada H. Cognitive dysfunctions after recovery from major depressive episodes. *Appl Neuropsychol Adult* 2012;19(3):183–91. DOI: 10.1080/09084282.2011.643959. PMID: 23373604.
51. McKinnon M., Yucel K., Nazarov A. et al. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34(1):41–54. PMID: 19125212.
52. Videbech P., Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004;161(11):1957–66. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.11.1957. PMID: 15514393.
53. Arnone D., McIntosh A., Ebmeier K. et al. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22(1):1–16. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.05.003. PMID: 21723712.
54. Gao Y., Huang C., Zhao K. et al. Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013;28(5):441–9. DOI: 10.1002/gps.3845. PMID: 22815126.
55. Gould E., McEwen B., Tanapat P. et al. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J Neurosci* 1997;17(7):2492–8. DOI: 10.1523/jneurosci.17-07-02492.1997. PMID: 9065509.
56. Dias-Ferreira E., Sousa J., Melo I. et al. Chronic stress causes frontostriatal reorganization and affects decision-making. *Science* 2009;325(5940):621–5. DOI: 10.1126/science.1171203. PMID: 19644122.
57. Heiser P, Lanquillon S, Krieg J. Differential modulation of cytokine production in major depressive disorder by cortisol and dexamethasone. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(12):860–70. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2008.07.003. PMID: 18775652.
58. Young A.H. The effects of HPA axis function on cognition and its implications for the pathophysiology of bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2014; 22(6):331–3. DOI: 10.1097/HRP.000000000000020. PMID: 25377604.
59. Dick B., Eccleston C., Crombez G. Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and musculoskeletal pain patients. *Arthritis Rheum* 2002;47(6):639–44. DOI: 10.1002/art.10800. PMID: 12522838
60. Мелкумова К.А., Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Особенности когнитивных функций у пациентов с хронической болью в спине. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2009;109(11):20–4. [Melkumova K.A., Podchufarova E.V., Yakhno N.N. Peculiarities of cognitive functions in patients with chronic back pain. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2009;109(11):20–4. (In Russ.)].
61. Nadar M., Jasem Z., Manee F. The cognitive functions in adults with chronic pain: a comparative study. *Pain Res Manag* 2016;2016:5719380. DOI: 10.1155/2016/5719380. PMID: 28127233.
62. Campbell L., Clauw D., Keefe F. Persistent pain and depression: a biopsychosocial perspective. *Biol Psychiatry* 2003;54(3):399–409. DOI: 10.1016/S0006-3223(03)00545-6. PMID: 12893114.
63. Liu B., Liu J., Wang M. et al. From serotonin to neuroplasticity: evolution of theories for major depressive disorder. *Front Cell Neurosci* 2017;11:305. DOI: 10.3389/fncel.2017.00305. PMID: 29033793.
64. Santarelli L., Saxe M., Gross C. et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003;301(5634):805–9. DOI: 10.1126/science.1083328. PMID: 12907793.
65. Shilyansky C., Williams L., Gyurak A. et al. Effect of antidepressant treatment on cognitive impairments associated with depression: a randomised longitudinal study. *Lancet Psychiatry* 2016;3(5):425–35. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)00012-2. PMID: 26995298.
66. Pehrson A., Cremers T., Bety C. et al. Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters – a rat microdialysis and electrophysiology study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(2):133–45. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.04.006. PMID: 22612991.
67. Stahl S. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): modifying serotonin's downstream effects on glutamate and GABA (gamma amino butyric acid) release. *CNS Spectrums* 2015;20(4):331–6. DOI: 10.1017/S1092852915000334. PMID: 26062900.
68. Sanchez C., Asin K., Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther* 2015; 145:43–57. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.07.001. PMID: 25016186.

Вклад авторов

Н.В. Латышева: поиск и обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 Е.Г. Филатова: рецензирование текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
 Д.В. Осипова: поиск и обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

N.V. Latysheva: search and reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 E.G. Filatova: reviewing the text of the article, reviewing of publications of the article's theme;
 D.V. Osipova: search and reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.В. Латышева/N.V. Latysheva: <https://orcid.org/0000-0001-9600-5540>
 Е.Г. Филатова/E.G. Filatova: <https://orcid.org/0000-0001-9978-4180>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 13.08.2018. **Принята к публикации:** 19.09.2018.

Article received: 13.08.2018. **Accepted for publication:** 19.09.2018.