

© Яковлева О.Б., 2025  
 © Сафарова Т.П., 2025  
 © Савушкина О.К., 2025  
 © Прохорова Т.А., 2025

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК: 616.89; 616.895.4; 616.892.3;  
 616.89-008;577.151; 612.11

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-3-6-15>

## Клинические особенности депрессий позднего возраста с различными биохимическими паттернами активности ферментов энергетического, антиоксидантного и глутаматного обмена

Ольга Борисовна Яковлева, Татьяна Петровна Сафарова, Ольга Константиновна Савушкина, Татьяна Андреевна Прохорова

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Ольга Борисовна Яковлева, [yakob2003@mail.ru](mailto:yakob2003@mail.ru)

### Резюме

**Обоснование:** нарушение энергетического метаболизма, глутаматного и глутатионового обмена вносит различный вклад в развитие депрессий позднего возраста. **Цель исследования:** изучение клинических особенностей депрессий в группах больных позднего возраста, выделенных по активности тромбоцитарных ферментов энергетического и глутаматного метаболизма и антиоксидантной системы глутатиона. **Пациенты и методы:** в исследовании участвовали 52 госпитализированных пациента (40 женщин и 12 мужчин) 60–86 лет с депрессивным эпизодом рекуррентного депрессивного расстройства (РДР), биполярного аффективного расстройства (БАР) и единичным эпизодом депрессивного расстройства (ДЭ) по МКБ-10. В исследовании использовали клинический, психометрический, биохимический и статистический методы. До начала терапии проводили психометрические оценки с использованием шкалы депрессии и тревоги Гамильтона (HAM-D-17, HARS), краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) и осуществляли забор крови для определения активности цитохром *c*-оксидазы (ЦО), глутатионредуктазы (ГР), глутатион *S*-трансферазы (ГСТ) и глутаматдегидрогеназы (ГДГ). **Результаты:** у пациентов со снижением активности ферментов энергетического и антиоксидантного обмена (ЦО, ГР и ГСТ) отмечались преобладание неглубоких апатических депрессий «сезонного» характера с наличием легких когнитивных нарушений, более поздний возраст манифестации и высокая частота церебрально-сосудистой патологии. Пациенты с разнонаправленным изменением активности ферментов (повышение ЦО, снижение ГДГ и ГСТ) отличались ранним началом заболевания, большей его продолжительностью, более тяжелыми и сложными депрессиями с выраженным тревожным компонентом. У пациентов с активностью ферментов в границах возрастной нормы чаще наблюдались типичные тоскливые депрессии и отмечена наименьшая частота выраженной церебрально-сосудистой патологии. **Заключение:** установлена взаимосвязь клинических особенностей депрессий позднего возраста с изменениями активности ферментов энергетического, антиоксидантного и глутаматного обменов. Выявлено, что паттерны сниженной и разнонаправленной активности ферментов соответствуют клиническим параметрам поздно и рано манифестирующих депрессий. Таким образом, клиническая гетерогенность депрессий позднего возраста с разным возрастом начала заболевания тесно связана с различными биохимическими типами метаболизма.

**Ключевые слова:** депрессии, поздний возраст, клинические особенности, энергетический, антиоксидантный и глутаматный метаболизм

**Для цитирования:** Яковлева О.Б., Сафарова Т.П., Савушкина О.К., Прохорова Т.А. Клинические особенности депрессий позднего возраста с различными нейробиохимическими моделями ферментативной активности энергетического, антиоксидантного и глутаматного обмена. *Психиатрия*. 2025;23(3):6–15. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-3-6-15>

RESEARCH

УДК: 616.89; 616.895.4; 616.892.3; 616.89-008;577.151; 612.11

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-3-6-15>

## Clinical Features of Late-Life Depression with Different Biochemical Activity Patterns of Enzymes of Energy, Antioxidant and Glutamate Metabolism

Olga B. Yakovleva, Tatiana P. Safarova, Olga K. Savushkina, Tatyana A. Prokhorova

FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Olga B. Yakovleva [yakob2003@mail.ru](mailto:yakob2003@mail.ru)

### Summary

**Background:** impaired energy metabolism, glutamate and glutathione metabolism contribute differently to the development of late-life depression. **The aim** was to study the clinical features of depression in groups of elderly patients identified by the activity of platelet enzymes of energy and glutamate metabolism and the antioxidant system of glutathione. **Patients and Methods:**

the study included 52 hospitalized patients (40 women and 12 men) aged 60–86 years with a depressive episode of recurrent depressive disorder (RDD), bipolar disorder (BD) and a single depressive episode (DE) on ICD-10 criteria. The study used clinical, psychometric, biochemical and statistical methods. Psychometric assessments were performed before therapy using the Hamilton Depression and Anxiety Scale (HAMD-17, HARS) and the Mini-Mental State Examination (MMSE). At the same day blood samples were taken to determine the activity of cytochrome c-oxidase (COX), glutathione reductase (GR), glutathione S-transferase (GST), and glutamate dehydrogenase (GDH). **Results:** patients with decreased activity of energy and antioxidant metabolism enzymes (COX, GR, and GST) were characterized by a predominance of shallow apathetic depressions of a “seasonal” nature with mild cognitive impairment, a later age of manifestation, and a high frequency of cerebrovascular pathology. Patients with different changes in enzyme activity (increased COX, decreased GDH and GST) were characterized by an early onset of the disease, its longer duration, more severe and complex depressions with a pronounced anxiety component. Patients with enzyme activity within control values were more likely to have typical melancholy depressions and the lowest frequency of severe cerebrovascular pathology. **Conclusion:** a relationship was established between the clinical features of late-life depressions and changes in the activity of enzymes of energy, antioxidant, and glutamate metabolism. It was found that patterns of reduced and different enzyme activity correspond to the clinical parameters of late and early-onset depressions. Thus, clinical heterogeneity of late-life depressions is closely related to different biochemical types of metabolism.

**Keywords:** depression, late age, clinical features, energy, antioxidant and glutamate metabolism

**For citation:** Yakovleva O.B., Safarova T.P., Savushkina O.K., Prokhorova T.A. Clinical Features of Late-Life Depression with Different Biochemical Activity Patterns of Enzymes of Energy, Antioxidant and Glutamate Metabolism. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2025;23(3):6–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-3-6-15>

## ВВЕДЕНИЕ

Депрессии являются одной из важнейших медико-социальных проблем в старости из-за их высокой распространенности (10–25%) и значительного увеличения нагрузки на социальные службы и медицинские учреждения [1–3]. Депрессии резко ухудшают качество жизни пожилых пациентов, утяжеляют течение коморбидной соматической патологии, ускоряют процессы старения, повышают риск развития деменции и смертности [4, 5].

Патогенетическими механизмами развития депрессий являются не только генетическая предрасположенность и дефицит моноаминов, но и увеличение уровня воспалительных цитокинов [6], оксидативный стресс [7], снижение энергетического обмена (митохондриального дыхания клеток) [8], дисфункция глутаматного обмена, приводящая к эксайтотоксичности [9]. Активация иммуно-воспалительной системы в сочетании с окислительным стрессом, снижением энергетического обмена и изменением функционирования глутаматной системы действуют синергически, запуская процесс нейропрогрессирования. В свою очередь, нейропрогрессирование включает снижение нейропластичности, редукцию нейрогенеза и апоптоз [10].

Антидепрессивная терапия позволяет запустить обратный механизм нейропрогрессирования, однако в позднем возрасте регенеративные процессы нейропластичности значительно осложняются многочисленными специфическими факторами старения. К ним относятся повышенная частота церебральных изменений сосудистого и нейродегенеративного генеза, коморбидная соматическая патология, приводящая к персистирующему хроническому воспалению, накопление свободных радикалов, разрушающих фосфолипидный слой нейрональных мембран со снижением энергетического метаболизма и процессов биосинтеза, и др. [11, 12]. Таким образом, в позднем возрасте депрессия у большинства больных развивается на фоне

уже имеющихся биохимических изменений. Разнообразное сочетание биологических факторов старения вносит определенный вклад в полиморфизм клинических проявлений депрессий позднего возраста.

Согласно данным научных публикаций, тромбоциты можно рассматривать в качестве модели для изучения ряда биохимических процессов в нейронах головного мозга [13]. Известно, что тромбоциты применяются как модель для обнаружения биомаркеров неврологических и нейродегенеративных заболеваний, а также в исследованиях влияния лекарственных препаратов на отдельные биохимические процессы [14]. Наши предыдущие исследования активности тромбоцитарных ферментов цитохром с-оксидазы (ЦО) (белковый комплекс митохондриальной дыхательной цепи), глутатионзависимых ферментов антиоксидантной системы глутатионредуктазы (ГР) и глутатион S-трансферазы (ГСТ), а также активности ключевого фермента глутаматного метаболизма — глутаматдегидрогеназы (ГДГ) выявили наличие особенностей энергетического, антиоксидантного и глутаматного обмена у депрессивных больных позднего возраста. Методом кластерного анализа были выделены три группы пациентов с депрессиями позднего возраста на основе разного уровня активности ферментов энергетического, глутаматного и глутатионового обмена [15–17]. Эти показатели статистически значимо отличались от аналогичных показателей ферментативной активности у участников исследования из группы контроля [18].

**Целью** настоящего исследования является изучение клинических особенностей депрессий в группах больных позднего возраста, выделенных по активности тромбоцитарных ферментов энергетического и глутаматного метаболизма и антиоксидантной системы глутатиона.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Клинико-биохимическое исследование было проведено совместно отделом гериатрической психиатрии

ФГБНУ НЦПЗ (руководитель — доктор медицинских наук И.В. Колыхалов) и лабораторией нейрохимии ФГБНУ НЦПЗ (руководитель — кандидат биологических наук О.К. Савушкина).

#### Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г., пересмотренной в 1975 и 2024 г., и одобрено Локальным Этическим комитетом НЦПЗ (Протокол №920 от 25.12.2023).

#### Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975, 2024. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Mental health research centre (protocol N 920 from 25.12.2023).

В исследовании участвовали 52 госпитализированных пациента с депрессией (40 женщин и 12 мужчин) в возрасте 60–86 лет (медиана — 66 лет [63; 71]).

*Критерии включения:* больные в возрасте 60 лет и старше с наличием депрессивного эпизода (ДЭ) от легкой до тяжелой степени выраженности в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР; F33.0–F33.3), биполярного аффективного расстройства (БАР; F31.3, F31.4) и единичного ДЭ (F32.0–F32.2) по классификации МКБ-10. Все пациенты были госпитализированы в клинические отделения отдела гериатрической психиатрии.

*Критерии невключения:* наличие иных психических заболеваний, деменций разной этиологии, травм головного мозга в анамнезе, наркотической и алкогольной зависимости, тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации.

В исследовании использовали клинический, психометрический, биохимический и статистический методы.

Психометрическую оценку состояния больных проводили до начала курса терапии с использованием 17-балльной депрессивной шкалы Гамильтона (Hamilton Depressive Rating Scale — HDRS-17), шкалы Гамильтона для оценки тревоги (Hamilton Anxiety Rating Scale — HARS) и краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE).

В тот же день отбирали образцы крови пациентов в вакутейнеры с 3,2% цитратом натрия и выделяли тромбоциты. Активность ферментов (ЦО, ГР, ГСТ и ГДГ) определялась спектрофотометрическими кинетическими методами с использованием планшетного спектрофотометра xMark (Bio-Rad, США), как описано ранее [15–17].

Метод кластеризации с выделением групп пациентов с разной активностью ферментов энергетического, антиоксидантного и глутаматного обмена описан в предшествующей статье [18].

Статистический анализ результатов исследования проводили в программе Statistica 10.0 с применением непараметрического анализа сравнения групп с использованием U-тест Манна-Уитни и частотных сравнений с использованием коэффициента  $\chi^2$ . Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По уровню ферментативной активности больные были распределены в три биохимических кластера.

У пациентов Кластера 1 (23 человека — 44,2%) по сравнению с контрольной группой выявлены статистически значимые снижения уровня активности ферментов энергетического обмена (снижение активности ЦО на 11%) и антиоксидантной системы глутатиона (снижение активности ГР на 15% и ГСТ на 29%) на фоне близкой к норме активности фермента глутаматного метаболизма.

У пациентов Кластера 2 (11 человек — 21,2%) отмечались повышение активности ЦО на 61%, снижение активности ГСТ на 31%, близкая к норме активность ГР и значимое снижение на 50% активности ГДГ.

У депрессивных пожилых больных, составивших Кластер 3 (18 человек — 34,6%), активность ферментов не отличалась от соответствующих значений возрастной нормы.

Более подробные результаты сравнительного анализа активности ферментов у больных всех трех кластеров и контрольной группы также были описаны в предшествующей статье [18].

Таким образом, у 2/3 пожилых депрессивных больных (34 человека — 65,4%), обнаружено изменение уровня активности изученных ферментов. Наиболее выраженные отклонения отмечены в Кластере 2.

Клинико-демографические характеристики пациентов трех выделенных биохимических кластеров приведены в табл. 1.

Пациенты не отличались по возрасту, диагностическим категориям аффективных расстройств, уровню когнитивной деятельности и количеству соматических заболеваний, приходящихся на одного больного. Группы больных трех кластеров также не имели значимых различий по частоте гипертонической болезни, кардиальной патологии и сахарного диабета. Во всех группах существенно преобладали женщины, однако в Кластере 2 доля мужчин мало отличалась от доли женщин. Таким образом, группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям и могли быть использованы для проведения дальнейшего сравнительного анализа.

Сравнительный анализ показал, что пожилые депрессивные пациенты с разными типами изменения активности тромбоцитарных ферментов (три биохимических кластера) имели значимые различия в клинических особенностях депрессий, параметрах течения заболевания и выраженности коморбидной церебрально-сосудистой патологии (табл. 2).

**Таблица 1.** Клинико-демографические характеристики пожилых депрессивных больных из трех биохимических кластеров с разными уровнями ферментативной активности  
**Table 1** Clinical and demographic characteristics of elderly depressed patients of three biochemical clusters with different levels of enzymatic activity

Активности ферментов/Enzymatic activities Параметры/Parameters	Сниженные/ Decreased (Кластер 1/Cluster 1) n = 23	Разнонаправленные/ Different (Кластер 2/Cluster 2) n = 11	Нормальные/Normal (Кластер 3/Cluster 3) n = 18
Мужчины/male, абс (%) Женщины/female, абс (%)	3 (13%) 20 (87%)	5 (45,5%) 6 (54,5%)	4 (22,2%) 14 (77,8%)
Диагнозы/Diagnoses: ДЭ/ DE, абс (%) РДР/ RDD, абс (%) БАР/ BD, абс (%)	3 (13,0%) 16 (69,6%) 4 (17,4%)	1 (9,1%) 6 (54,5%) 4 (36,4%)	1 (5,6%) 10 (55,6%) 7 (38,9%)
Возраст больных (лет)/Age (years)	67 [62;71]	64 [60;72]	67 [65;68]
Уровень когнитивного функционирования (сумма баллов MMSE)/ Cognitive functions (total scores of MMSE), M [Q25; Q75]	27 [25; 28]	27 [26; 29]	28 [27; 29]
Количество соматических заболеваний на 1 больного/Number of somatic diseases per patient, M [Q25; Q75]	4 [3; 5]	5 [4; 5]	5 [4; 6]
Гипертоническая болезнь/Hypertension, абс (%)	19 (82,6%)	7 (63,7%)	16 (88,9%)
Кардиоваскулярная патология/Cardiovascular Pathology, абс (%)	9 (39,1%)	7 (63,7%)	7 (38,8%)
Диабет/Diabetes, абс (%)	4 (17,3%)	3 (27,3%)	6 (33,3%)

Примечание: MMSE — краткая шкала оценки психического статуса, M [Q25; Q75] — Медиана и квартили.  
 Notes: MMSE — Mini-Mental State Examination, M [Q25; Q75] — Median and quartiles.

У пациентов Кластера 1 со сниженной активностью ферментов энергетического и глутатионового метаболизма наблюдались более легкие депрессии (суммарная оценка HAMD-17 — M 22 балла [21; 24],  $p < 0,05$ ) с наименее выраженным тревожным компонентом (суммарная оценка HARS — M 18 баллов [14; 23],  $p < 0,05$ ), по сравнению с Кластером 2. У большинства больных (69,6%) отмечались апатические депрессии, частота которых была значимо выше, чем у пациентов Кластера 2 (9,1%,  $p < 0,05$ ) и Кластера 3 (5,6%,  $p < 0,001$ ). Тревожные депрессии в Кластере 1 наблюдались почти в 3 раза реже, чем у пациентов Кластера 2 (21,7% и 72,7%,  $p < 0,05$ ). У больных Кластера 1 в 2 раза чаще, чем в Кластере 3, встречалась церебрально-сосудистая недостаточность (ЦСН) II–III степени (соответственно в 69,6% и 33,3%;  $p < 0,05$ ), сопровождавшаяся проявлениями в виде акинетико-ригидного синдрома (соответственно в 43,5% и 11,1%,  $p < 0,05$ ). Длительность заболевания у больных Кластера 1 была короче, чем в двух других кластерах, значимо отличаясь от Кластера 2 (M 12 лет [2; 33] и M 40 лет [7; 42] соответственно,  $p < 0,05$ ).

Больные Кластера 2 значимо отличались от пациентов Кластера 1 более тяжелыми депрессиями (суммарная оценка HAMD-17 — 24 балла [23; 25],  $p < 0,05$ ). Тяжесть тревожных расстройств у пациентов Кластера 2 (суммарная оценка HARS — 23 балла [22; 25]) была значимо выше, чем в двух других кластерах ( $p < 0,05$ ). В этих случаях преобладали сложные тревожные (72,7%) и тревожно-бредовые депрессии (18,2%), частота которых была значимо выше, чем в Кластере 1 ( $p < 0,05$ ). Частота ЦСН II и III степени и акинетико-ригидного синдрома была больше, чем у больных Кластера 3, но без статистической значимости (соответственно

54,5% и 36,4%). Пациенты Кластера 2 также характеризовались наибольшей длительностью заболевания (M 40 лет [7; 42]), значимо отличавшейся от таковой у пациентов Кластера 1 ( $p < 0,05$ ).

Пациенты Кластера 3 с близкими к возрастной норме уровнями ферментативной активности не различались по тяжести депрессии и уровню тревожных расстройств от двух других кластеров и занимали срединное положение между ними. Именно у больных данного кластера встречались классические тоскливые и тоскливо-заторможенные депрессии, свойственные пациентам среднего возраста (22,3%,  $p < 0,05$ ). Наиболее важным результатом оказалось отсутствие выраженной церебрально-сосудистой патологии у большинства больных Кластера 3 (33,3%), а также меньшая частота акинетико-ригидного синдрома по сравнению с пациентами Кластера 1 ( $p < 0,05$ ).

Хотя сравнение некоторых других параметров не выявило достоверных межгрупповых различий, мы решили их проанализировать для более полного понимания клинических характеристик выделенных групп. Пациенты Кластера 1 характеризовались более поздним возрастом манифестации аффективно-заболевания (M 52 [36; 61]), по сравнению с ранним началом у больных Кластера 2 (M 32 [19; 59]), с тенденцией к достоверности различий ( $p = 0,05$ ). В Кластере 1 в 2 раза чаще встречались сезонные депрессии, чем у больных Кластера 2 (соответственно в 60,9% и 27,3%). Также у пациентов Кластера 1 оказалась более высокая частота рецидивирования за последний год (2 фазы/год), по сравнению с больными двух других кластеров, при одинаковом общем количестве перенесенных фаз во всех группах.

**Таблица 2.** Сравнение клинических параметров депрессий позднего возраста больных трех биохимических кластеров с разными уровнями ферментативной активности  
**Table 2** Comparison of clinical parameters of late-life depression in groups of patients with different levels of enzymatic activity (in three clusters)

Активности ферментов/ Enzymatic Activities Параметры/Parameters	Сниженные/ Decreased Кластер 1/ Cluster 1 n = 23	Разнона- правленные/ Different Direction Кла- стер 2/Cluster 2 n = 11	Нормальные/ Normal Кластер 3/ Cluster 3 n = 18	Значимость различий между кластерами/ Significance of Differences Between Clusters
Тяжесть депрессии (сумма баллов HAMD-17)/Depression severity (HAMD-17 total score)•	22 [21; 24]*	24 [23; 25]	23 [21; 24]	$p^{1-2} < 0,05$
Тяжесть тревоги (сумма баллов HARS)/ Anxiety severity (HARS total score) •	18 [14; 23]	23 [22; 25] *	18,5 [17; 22]	$p^{1-2} < 0,05$ $p^{2-3} < 0,05$
Типы депрессий/Depression type: Апатические/Apathetic, абс (%) Тоскливые/Melancholic, абс (%) Тревожные/Anxiety, абс (%) Сенестопатические/Senestopathic, абс (%) Бредовые/Delusional, абс (%)	16 (69,6%)† — 5 (21,7%) 2 (8,7%) — —	1 (9,1%) — 8 (72,7%) † — 2 (18,2%) †	1 (5,6%) 6 (22,3%) † 10 (55,6%) 1 (5,6%) —	$p^{1-2} < 0,05$ ; $p^{1-3} < 0,001$ $p^{1-3} < 0,005$ $p^{2-3} < 0,05$ $p^{1-2} < 0,005$ na- $p^{1-2} < 0,05$
Церебро-сосудистая недостаточность (ЦСН) II–III * степени/Cerebrovascular insufficiency (CVI) II–III degree, абс (%)	16 (69,6%) †	6 (54,5%)	6 (33,3%)	$p^{1-3} < 0,05$
Хронический акинето-ригидный синдром /Chronic akinetic rigid syndrome, абс (%)	10 (43,5%) †	4 (36,4%)	2 (11,1%)	$p^{1-3} < 0,05$
Длительность заболевания/Duration of disease•	12 [2; 33] *	40 [7; 42]	19,7 [12;36]	$p^{1-2} < 0,05$
Возраст манифестации/Age of onset•	52 [36;61]	32 [19;59]	45 [35;55]	$p^{1-2} = 0,05$
Сезонные депрессии/Seasonal depressions, абс (%)•	14 (60,9%)	3 (27,3%)	9 (50%)	$p^{1-2} = 0,06$
Общее число фаз/ Total number of phases•	5 [3; 16]	6 [4; 21]	6 [4; 13]	$p > 0,05$
Число фаз за последний год/Number of phases in the last year•	2 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	$p > 0,05$
Когнитивные нарушения (MMSE $\leq$ 27)/Cognitive impairment (MMSE $\leq$ 27), абс (%)	15 (65,2%)	6 (54,5%)	8 (44,4%)	$p > 0,05$

Примечание: x — градация тяжести ЦСН по классификации Б.А. Константинова и Ю.В. Белова (1996) (I степень — бессимптомная, II — с преходящими нарушениями, III — хроническая прогрессирующая сосудистая недостаточность без инсультов, IV — инсульты); • — Медиана и квартили, M [Q25; Q75]; \* — сравнение межгрупповых средних показателей с использованием коэффициента U теста Манна-Уитни; † — сравнение межгрупповых частотных показателей с использованием коэффициента  $\chi^2$ .

Note: x — gradation of the severity of CVI according to the classification of B.A. Konstantinov and Yu.V. Belov (1996) (I degree — asymptomatic, II — with transient disturbances, III — chronic progressive vascular insufficiency without strokes, IV — strokes); • — Median and quartiles, M [Q25; Q75]; \* — comparison of intergroup averages using the U coefficient of the Mann-Whitney test; † — comparison of intergroup frequency indicators using the  $\chi^2$  coefficient.

Наконец, у пациентов Кластера 1 чаще всего (в 65,2% случаев) встречались легкие когнитивные нарушения (MMSE  $\leq$  27 баллов).

Вместе с тем следует отметить, что тревожные депрессии, хотя и с разной частотой, наблюдались во всех выделенных биохимических группах больных, что может свидетельствовать о разной патогенетической природе тревожных расстройств.

Таким образом, установлена взаимосвязь изменений активности ферментов энергетического, антиоксидантного и глутаматного обменов с феноменологией и течением депрессий позднего возраста.

Больные со сниженной активностью ферментов энергетического и глутатионового метаболизма характеризовались более поздним возрастом манифестации, наибольшей отягощенностью церебрально-сосудистой патологией с симптомами паркинсонизма, преобладанием неглубоких апатических депрессий «сезонного» характера с легкими когнитивными нарушениями и частым рецидивированием.

Пациенты с разнонаправленным изменением активности изученных тромбоцитарных ферментов отличались ранним началом заболевания и его наибольшей продолжительностью, преобладанием более тяжелых и сложных по психопатологической структуре депрессий с выраженным тревожным компонентом и частой ЦСН.

У пациентов с условно «нормальным» метаболизмом чаще отмечались проявления типичного депрессивного синдрома с наименьшей частотой выраженной церебрально-сосудистой патологии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

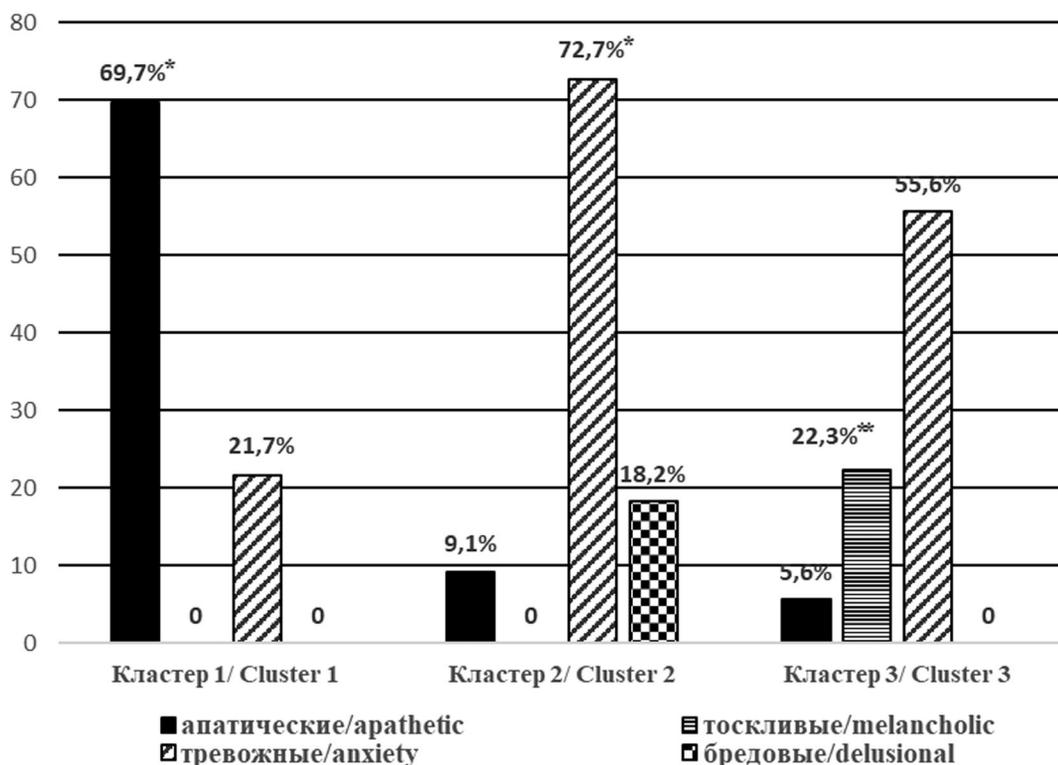
Исследование показало, что только у трети обследованных больных (34,6%) показатели энергетического, глутаматного и глутатионового метаболизма не отличались от показателей условной возрастной нормы. Такие больные отличались низкой частотой выраженной церебрально-сосудистой патологии (33,3%

случаев) и значительным разнообразием психопатологических типов депрессий. Причем только у больных данной группы встречались классические тоскливые депрессии.

У большинства пожилых депрессивных больных (65,4% случаев) активность ферментов отличалась от группы контроля, а разная степень изменения активности ферментов соответствовала разным клиническим особенностям заболевания. По-видимому, хотя в развитии депрессий участвуют все известные патогенетические механизмы (оксидативный стресс, нарушения энергетического и глутаматного обменов), степень их участия неравномерна. Установлено, что больные со сниженной ферментативной активностью и с разнонаправленным изменением активности тромбоцитарных ферментов по своим клиническим характеристикам более всего соответствуют категориям пациентов с поздно и рано манифестирующими депрессиями, сохраняющими рецидивирование в позднем возрасте.

В нашем исследовании у большей части обследованных больных (44,2% случаев) отмечалась сниженная активность ферментов энергетического метаболизма и антиоксидантной защиты (сниженная активность ЦО, ГР и ГСТ). Данные больные отличались от пациентов двух других групп большей частотой ЦСН

II–III степени (69,6%) с наличием хронического акинетико-ригидного синдрома. У большинства больных (в 69,6% случаев) отмечались неглубокие апатические депрессии с частым наличием легких когнитивных расстройств (65,9% случаев). Известно, что апатия является проявлением как эндогенных, так и органических депрессий при множестве неврологических заболеваний разной этиологии (инсульт, посттравматическое поражение головного мозга, нейродегенеративные заболевания). По данным научных публикаций, в позднем возрасте эндогенные апатические депрессии встречаются в 30–38% случаев, что совпадает и с нашими результатами (34,6% от всех обследованных больных). При этом выраженность апатии, а не тяжесть самой депрессии, коррелирует с дезадаптацией и несостоятельностью больных [19, 20]. К дифференциально-диагностическим отличиям эндогенных апатических депрессий от органических относят наличие в их структуре ангедонии и соматических (меланхолических) признаков депрессии [21]. Клинические и нейровизуализационные исследования установили связь между апато-ангедонической симптоматикой депрессии и уровнем когнитивного функционирования. Анализ симптомов депрессии (по опросам пациентов и клиницистов) выделил в отдельный кластер апатию, ангедонию и когнитивные нарушения [22, 23]. Проведенная



**Рис. 1.** Основные клинические типы депрессий позднего возраста в группах больных с разными биохимическими паттернами активности ферментов

Примечание: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

**Fig. 1** Main clinical types of late-life depression in groups of patients with different biochemical patterns of enzymatic activity

Note: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) показала, что общей базой для развития апатии и когнитивных нарушений (в особенности снижения исполнительных функций) при депрессиях являются дисфункция в области передней поясной извилины префронтальной коры мозга и вентрального стриатума [24]. Представляются важными данные о наличии у больных со сниженной активностью ферментов энергетического метаболизма и антиоксидантной защиты особенностей течения в виде более позднего возраста манифестации, большей частоты рецидивирования (до 2 фаз за предшествующий год) и «сезонного» характера развития депрессий.

По своим клиническим параметрам депрессии в группе пожилых больных со сниженной активностью ферментов энергетического метаболизма (ЦО) и антиоксидантной защиты (ГР и ГСТ) имели сходство с категорией депрессий с поздней манифестацией. Поздно манифестирующие депрессии характеризуются меньшей генетической предрасположенностью, значительной отягощенностью факторами сосудистого риска (особенно церебрально-васкулярной патологией), специфической клинической картиной, фронто-стриальной когнитивной дисфункцией, наличием диффузных и мелкоочаговых изменений подкоркового вещества головного мозга или признаков атрофии, плохим ответом на психофармакотерапию с тенденцией к хронификации или частому рецидивированию депрессий [11, 25, 26]. Существует «васкулярная гипотеза депрессии», утверждающая, что микроангиопатия и диффузное поражение подкоркового белого вещества мозга провоцируют, усиливают и поддерживают депрессивную симптоматику [27]. На основании клинических особенностей и накопленных нейробиологических данных [26] вновь возобновилась дискуссия о включении поздно манифестирующих депрессий в отдельную категорию аффективных расстройств в современных классификациях психических болезней (DSM-5 и ICD-11).

У меньшей доли пациентов (21,2% от всей группы) наблюдались разнонаправленные изменения активности тромбоцитарных ферментов (снижение активности ГСТ, повышенная активность ЦО и сниженная — ГДГ, предполагающая повышение уровня глутамата). Особенности течения заболевания данной группы были ранняя манифестация и большая продолжительность. У половины пациентов встречалась церебрально-сосудистая патология, однако ее частота и тяжесть не отличалась от двух других групп. Для больных были характерны более тяжелые и сложные по своей психопатологической структуре депрессии с выраженным тревожным компонентом (тревожно-ажитированные и тревожно-бредовые депрессии).

Основным биохимическим механизмом развития таких депрессий является, по-видимому, дисфункция глутаматного обмена, соответствующая «глутаматной гипотезе депрессий». Согласно данной гипотезе, при депрессии и тревожных расстройствах средовые

стрессовые события вызывают резкий выброс глутамата в лимбико/кортикальных областях мозга, эксайтотоксичность с последующим каскадом нейропластических изменений (снижение нейрогенеза, ветвистости дендритов и плотности синаптических шипиков, потеря глии и др.) [28, 29].

Следует отметить, что интерпретация результатов исследования носит ограниченный характер из-за небольшого размера выборки (52 пациента). Это не позволило провести адекватное сравнение ферментативной активности при поздних депрессиях у больных с БАР и РДР. Случаи с БАР распределились по разным кластерам без статистически значимых различий в их частоте. Возможно, это частично связано с изменением полярности в старости с тенденцией к преобладанию депрессивных фаз над маниакальными [30]. При этом у рано заболевших больных гораздо чаще отмечается переход течения от БАР I к БАР II и даже к униполярным депрессиям [31]. Вторым значимым ограничением является отсутствие нейровизуализационных методов обследования, изначально не включенных в протокол исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование выявило взаимосвязь клинических особенностей депрессий позднего возраста с изменениями активности ферментов энергетического, антиоксидантного и глутаматного обмена.

Установлено, что у больных со сниженной активностью тромбоцитарных ферментов отмечалось преобладание неглубоких апатических депрессий «сезонного» характера с легкими когнитивными нарушениями, частое рецидивирование, более поздний возраст манифестации заболевания и наибольшая отягощенность церебрососудистой патологией. Пациенты с разнонаправленным изменением активности ферментов отличались более тяжелыми и сложными по психопатологической структуре депрессиями с выраженным тревожным компонентом, ранним началом и наибольшей продолжительностью аффективного заболевания.

По своим клиническим параметрам депрессии у больных со сниженной ферментативной активностью и с разнонаправленным изменением активности тромбоцитарных ферментов соответствуют категориям поздно и рано манифестирующих депрессий позднего возраста. Таким образом, клиническая гетерогенность депрессий позднего возраста тесно связана, наряду с другими факторами, с разными биохимическими паттернами активности ферментов энергетического, антиоксидантного и глутаматного обменов.

Полученные результаты позволяют выявить новые подходы к изучению патогенеза, феноменологии и течения депрессий позднего возраста на основе исследований активности ферментов энергетического, глутаматного и глутатионового обменов.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Horackova K, Kopecek M, Machů V, Kagstrom A, Aarland D, Motlova LB, Cermakova P. Prevalence of late-life depression and gap in mental health service use across European regions. *Eur Psychiatry*. 2019;(57):19–25. doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.12.002 Epub 2019 Jan 15. PMID: 30658276.
- Craig Nelson J. Management of Late-Life Depression. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:389–413. doi: 10.1007/164\_2018\_170 PMID: 30294764.
- Wassink-Vossen S, Oude Voshaar RC, Naarding P, Colard RM. Effectiveness of late-life depression interventions on functional limitations: A systematic review. *Int J Ment Health Nurs*. 2022;31(4):823–842. doi: 10.1111/inm.12982 Epub 2022 Feb 9. PMID: 35142015; PMCID: PMC9302653.
- Liegert P, Pabst A, Conrad I, van den Bussche H, Eisele M, Hajek A, Hesel K, Kleineidam L, Weyerer S, Werle J, Pentzek M, Weeg D, Mösch E, Wiese B, Oey A, Wagner M, Maier W, König HH, Riedel-Heller SG, Scherer M, Luppa M. The effect of depressive symptoms on quality of life and its different facets in the oldest age population: evidence from the AgeQualiDe prospective cohort study. *Qual Life Res*. 2024;33(2):387–398. doi: 10.1007/s11136-023-03526-7 Epub 2023 Oct 28. PMID: 37897642; PMCID: PMC10850022.
- Maier A, Durrant-Finn C, Pabst A, Löbner M, Eisele M, Brettschneider C, Hesel K, Kleineidam L, Weyerer S, Werle J, Pentzek M, Fuchs A, Weeg D, Mösch E, Wiese B, Oey A, van den Bussche H, König HH, Wagner M, Maier W, Riedel-Heller SG, Scherer M, Luppa M. Incidence and risk factors of depressive symptoms in the highest age groups and competing mortality risk. Evidence from the AgeCoDe-AgeQualiDe prospective cohort study. *J Affect Disord*. 2022;308:494–501. doi: 10.1016/j.jad.2022.04.081 Epub 2022 Apr 20. PMID: 35460748.
- Bakunina N, Pariante CM, Zunszain PA. Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression. *Immunology*. 2015;144(3):365–373. doi: 10.1111/imm.12443 Epub 2015 Jan 10. PMID: 25580634; PMCID: PMC4557673.
- Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(3):676–692. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.05.004 Epub 2010 May 12. PMID: 20471444.
- Holper L, Ben-Shachar D, Mann JJ. Multivariate meta-analyses of mitochondrial complex I and IV in major depressive disorder, bipolar disorder, schizophrenia, Alzheimer disease, and Parkinson disease. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44(5):837–849. doi: 10.1038/s41386-018-0090-0 Epub 2018 May 16. PMID: 29855563; PMCID: PMC6461987.
- Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):63–77. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.036 Epub 2011 Aug 3. PMID: 21827775; PMCID: PMC3205453.
- Rădulescu I, Drăgoi AM, Trifu SC, Cristea MB. Neuroplasticity and depression: Rewiring the brain's networks through pharmacological therapy (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(4):1131. doi: 10.3892/etm.2021.10565 Epub 2021 Aug 5. PMID: 34504581; PMCID: PMC8383338.
- Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):188. doi: 10.1038/s41398-019-0514-6 PMID: 31383842; PMCID: PMC6683149.
- Kuo CY, Lin CH, Lane HY. Molecular Basis of Late-Life Depression. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7421. doi: 10.3390/ijms22147421 PMID: 34299040; PMCID: PMC8303929.
- Canobbio I. Blood platelets: Circulating mirrors of neurons? *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(4):564–565. doi: 10.1002/rth2.12254 PMID: 31624775; PMCID: PMC6781913.
- Bouhaddou N, Mabrouk M, Atifi F, Bouyahya A, Zaid Y. The link between BDNF and platelets in neurological disorders. *Heliyon*. 2024;10(21):e39278. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e39278 PMID: 39568824; PMCID: PMC11577193.
- Савушкина ОК, Терешкина ЕБ, Прохорова ТА, Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Шипилова ЕС, Бурбаева ГШ. Тромбоцитарные глутатионредуктаза и глутатион-S-трансфераза у больных с депрессиями в пожилом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(9):79–84. doi: 10.17116/jnevro202112109179
- Savushkina OK, Tereshkina EB, Prokhorova TA, Safarova TP, Yakovleva OB, Shipilova ES, Burbaeva GSh. Platelet glutathione reductase and glutathione-S-transferase in elderly patients with depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(9):79–84. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202112109179
- Прохорова ТА, Савушкина ОК, Бокша ИС, Терешкина ЕБ, Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Корнилов ВВ, Шипилова ЕС, Воробьева ЕА, Бурбаева ГШ. Связь активности тромбоцитарной цитохром с-оксидазы с отдельными клиническими параметрами депрессии у больных пожилого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(3):86–92. doi: 10.17116/jnevro202112103186
- Prokhorova TA, Savushkina OK, Boksha IS, Tereshkina EB, Safarova TP, Yakovleva OB, Kornilov VV, Shipilova ES, Vorobyeva EA, Burbaeva GSh. The link of platelet cytochrome C-oxidase activity with some clinical parameters of depression in elderly patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*.

- 2021;121(3):86–92. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202112103186
17. Савушкина ОК, Терешкина ЕБ, Прохорова ТА, Бокша ИС, Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Корнилов ВВ, Шпилова ЕС, Воробьева ЕА, Бурбаева ГШ. Оценка активности тромбоцитарной глутаматдегидрогеназы при депрессиях пожилого возраста. *Психиатрия*. 2021;19(4):34–41. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-4-34-41  
Savushkina OK, Tereshkina EB, Prokhorova TA, Boksha IS, Safarova TP, Yakovleva OB, Kornilov VV, Shipilova ES, Vorobyeva EA, Burbaeva GSh. Evaluation of Platelet Glutamate Dehydrogenase Activity in Late-Life Depressions. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(4):34–41. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-4-34-41
  18. Савушкина ОК, Бокша ИС, Прохорова ТА, Терешкина ЕБ, Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Корнилов ВВ, Шпилова ЕС, Воробьева ЕА, Бурбаева ГШ. Выделение подгрупп пациентов с депрессиями позднего возраста на основе определения активности ферментов энергетического, глутаматного и глутатионового обмена в крови. *Российский психиатрический журнал*. 2021;(5):29–39. doi: 10.47877/1560-957X-2021-10504  
Savushkina OK, Boksha IS, Prokhorova TA, Tereshkina EB, Safarova TP, Yakovleva OB, Kornilov VV, Shipilova ES, Vorob'eva EA, Burbaeva GSH. Revealing subgroups of patients with late-onset depression basing on measurements of blood energy-, glutamate- and glutathione metabolism enzymatic activities *Russian journal of psychiatry*. 2021;(5):29–39. (In Russ.). doi: 10.47877/1560-957X-2021-10504
  19. Yuen GS, Bhutani S, Lucas BJ, Gunning FM, AbdelMalak B, Seirup JK, Klimstra SA, Alexopoulos GS. Apathy in late-life depression: common, persistent, and disabling. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015;23(5):488–94. doi: 10.1016/j.jagp.2014.06.005 Epub 2014 Jun 26. PMID: 25047306; PMCID: PMC4277500.
  20. Montoya-Murillo G, Ibarretxe-Bilbao N, Peña J, Ojeda N. The impact of apathy on cognitive performance in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019;34(5):657–665. doi: 10.1002/gps.5062 Epub 2019 Feb 28. PMID: 30672026; PMCID: PMC6594084.
  21. Cooper JA, Arulpragasam AR, Treadway MT. Anhedonia in depression: biological mechanisms and computational models. *Curr Opin Behav Sci*. 2018;22:128–135. doi: 10.1016/j.cobeha.2018.01.024 PMID: 29503842; PMCID: PMC5828520.
  22. Vares EA, Salum GA, Spanemberg L, Caldieraro MA, Fleck MP. Depression Dimensions: Integrating Clinical Signs and Symptoms from the Perspectives of Clinicians and Patients. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136037. doi: 10.1371/journal.pone.0136037
  23. Петелин ДС, Байрамова СП, Сорокина ОЮ, Нийноя ИНВ, Локшина АБ, Волель БА. Апатия, ангедония и когнитивная дисфункция: общие симптомы депрессии и неврологической патологии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):96–102. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-96-102  
Petelin DS, Bajramova SP, Sorokina OYu, Niinoja INV, Lokshina AB, Volel BA. Apathy, anhedonia and cognitive dysfunction: common symptoms of depression and neurological disorders *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):96–102. (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-96-102
  24. Fahed M, Steffens DC. Apathy: Neurobiology, Assessment and Treatment. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2021;19(2):181–189. doi: 10.9758/cpn.2021.19.2.181 PMID: 33888648; PMCID: PMC8077060.
  25. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*. 2013;18(9):963–74. doi: 10.1038/mp.2013.20 Epub 2013 Feb 26. PMID: 23439482; PMCID: PMC3674224.
  26. Jellinger KA. The heterogeneity of late-life depression and its pathobiology: a brain network dysfunction disorder. *J Neural Transm (Vienna)*. 2023;130(8):1057–1076. doi: 10.1007/s00702-023-02648-z Epub 2023 May 5. PMID: 37145167; PMCID: PMC10162005.
  27. Kim YK, Han KM. Neural substrates for late-life depression: A selective review of structural neuroimaging studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;104:110010. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110010 Epub 2020 Jun 13. PMID: 32544600.
  28. Lee MT, Peng WH, Kan HW, Wu CC, Wang DW, Ho YC. Neurobiology of Depression: Chronic Stress Alters the Glutamatergic System in the Brain-Focusing on AMPA Receptor. *Biomedicines*. 2022;10(5):1005. doi: 10.3390/biomedicines10051005 PMID: 35625742; PMCID: PMC9138646.
  29. McIntyre RS, Jain R. Glutamatergic Modulators for Major Depression from Theory to Clinical Use. *CNS Drugs*. 2024 Aug 16. doi: 10.1007/s40263-024-01114-y Epub ahead of print. PMID: 39150594.
  30. Шпилова ЕС. Клинические особенности биполярного аффективного расстройства у госпитализированных больных позднего возраста. *Психиатрия*. 2019;17(2):6–15. doi: 10.30629/2618-6667-2019-17-2-6-15  
Shipilova ES. Clinical Features of Bipolar Disorder in Elderly In-Patients. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)* 2019;7(2):6–15. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2019-17-2-6-15
  31. Coryell W, Fiedorowicz J, Solomon D, Endicott J. Age transitions in the course of bipolar I disorder. *Psychol Med*. 2009;39(8):1247–52. doi: 10.1017/S0033291709005534 Epub 2009 Apr 1. PMID: 19335937; PMCID: PMC3551474.

**Сведения об авторах**

*Ольга Борисовна Яковлева*, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, группа психозов позднего возраста, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

yakob2003@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2653-0427>

*Татьяна Петровна Сафарова*, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы психозов позднего возраста, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

saftatiana@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3509-1622>

*Ольга Константиновна Савушкина*, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории нейрхимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

3800@1090393.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5996-6606>

*Татьяна Андреевна Прохорова*, научный сотрудник, лаборатория нейрхимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

3805@1090393.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3574-2165>

**Information about the authors**

*Olga B. Yakovleva*, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, the Late Life Psychosis Group, Department of Geriatric Psychiatry, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia

yakob2003@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2653-0427>

*Tatiana P. Safarova*, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Late Life Psychosis Group, Department of Geriatric Psychiatry, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia

saftatiana@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3509-1622>

*Olga K. Savushkina*, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Head of the Laboratory of Neurochemistry, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia

3800@1090393.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5996-6606>

*Tatyana A. Prokhorova*, Researcher, Laboratory of Neurochemistry, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia

3805@1090393.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3574-2165>

**Вклад авторов**

*Яковлева О.Б.* — концептуализация, сбор данных, методология, анализ, создание рукописи и редактирование;

*Сафарова Т.П.* — администрирование проекта, методология, создание рукописи и редактирование;

*Савушкина О.К.* — администрирование проекта, методология, анализ и редактирование;

*Прохорова Т.А.* — администрирование проекта, сбор данных и редактирование.

**Authors' contributions**

*Olga B. Yakovleva* — conception, data acquisition, methodology, analysis, writing the original draft and editing;

*Tatiana P. Safarova* — project administration, methodology, review and editing;

*Olga K. Savushkina* — project administration, methodology, data acquisition, review and editing;

*Tatyana A. Prokhorova* — project administration, data acquisition, review and editing.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

Дата поступления 16.10.2024 Received 16.10.2024	Дата рецензирования 18.12.2024 Revised 18.12.2024	Дата принятия к публикации 24.03.2025 Accepted for publication 24.03.2025
--	--	--