

## Изменения ферментативной активности антиоксидантного, энергетического и глутаматного обмена как предикторы эффективности и переносимости терапии депрессий позднего возраста

Ольга Борисовна Яковлева, Татьяна Петровна Сафарова, Ольга Константиновна Савушкина  
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

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

### Резюме

**Обоснование:** метаболические изменения, участвующие в патогенезе депрессий позднего возраста, связаны не только с клинической гетерогенностью депрессий, но и с ответом на антидепрессивную терапию и ее переносимостью. **Цель исследования:** изучение возможности использования моделей ферментативной активности энергетического, антиоксидантного и глутаматного обмена в качестве дополнительных биохимических предикторов эффективности и переносимости терапии депрессий позднего возраста. **Пациенты и методы:** клиническим, психометрическим и биохимическими методами обследованы 50 госпитализированных больных в возрасте 60 лет и старше с депрессивным эпизодом в рамках различных диагностических категорий по МКБ-10 (F33.0–F33.3; F31.3–F31.4; F32.0–F32.2). Все пациенты получали 28-дневную антидепрессивную терапию. Сравнивали эффективность и переносимость терапии у больных со «сниженным» антиоксидантным и энергетическим метаболизмом (44,2% случаев), с «разнонаправленной» ферментативной активностью со сниженным антиоксидантным и одновременно повышенным энергетическим и глутаматным обменом (21,2%) и с «нормальным» метаболизмом (34,6%). Показателями эффективности были: доля респондеров (50% снижение исходной оценки шкалы депрессии Гамильтона HAMD-17), изменение средней суммарной оценки шкалы HAMD-17 и количество случаев полного выхода из депрессии ( $\leq 7$  баллов по HAMD-17). Переносимость терапии оценивали по количеству, типу и тяжести побочных эффектов. Статистический анализ проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни и коэффициента  $\chi^2$ . **Результаты:** все пациенты с «нормальной» ферментативной активностью были респондерами с низкой частотой нежелательных эффектов терапии (25% случаев). У пациентов со «сниженным» метаболизмом отмечена высокая частота острых побочных эффектов (73,9%,  $p < 0,01$ ), среди больных с «разнонаправленным» метаболизмом преобладали случаи с низким показателем ответа на терапию (63,6%,  $p < 0,01$ ). Пациентам двух последних групп показана дополнительная терапия антиоксидантами и нейрометаболическими препаратами стимулирующего или сбалансированного действия. Пациентам с «разнонаправленным» метаболизмом также рекомендованы ГАМК-эргические препараты или «быстрые» антидепрессанты глутаматергического действия. **Заключение:** модели ферментативной активности антиоксидантного, энергетического и глутаматного обмена могут стать, наряду с клиническими характеристиками, дополнительными предикторами эффективности и переносимости антидепрессивной терапии. Определение показателей ферментативной активности может быть основой персонализированных показаний к назначению разных типов адьювантной нейрометаболической терапии у пациентов пожилого возраста с депрессивными расстройствами.

**Ключевые слова:** депрессии, поздний возраст, эффективность и переносимость антидепрессантов, энергетический, антиоксидантный и глутаматный метаболизм

**Для цитирования:** Яковлева О.Б., Сафарова Т.П., Савушкина О.К. Изменения ферментативной активности антиоксидантного, энергетического и глутаматного обмена как предикторы эффективности и переносимости терапии депрессий позднего возраста. *Психиатрия*. 2026;24(2):15–27. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2026-24-2-15-27>

### RESEARCH

UDC 616.89; 616.895.4; 616.892.3; 616.89-008; 577.151; 612.11

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2026-24-2-15-27>

## Changes in the enzymatic activity of antioxidant, energy and glutamate metabolism as predictors of the effectiveness and tolerability of therapy for late-life depression

Olga B. Yakovleva, Tatiana P. Safarova, Olga K. Savushkina  
FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

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

### Summary

**Background:** metabolic changes involved in the pathogenesis of late-life depression are associated not only with clinical heterogeneity of depressions, but also with responses to antidepressant therapy and its tolerability. **The Aim** was to study of the possibility of using models of enzymatic activity of energy, antioxidant and glutamate metabolism in late-life depression as additional biochemical predictors of the effectiveness and tolerability of antidepressant therapy. **Patients and Methods:** 50 hospitalized patients aged  $\geq 60$  years with a depressive episode of different diagnostic categories according to ICD-10 (F33.0–F33.3; F31.3–F31.4; F32.0–F32.2) who received 28-day antidepressant therapy were examined using clinical, psychometric and biochemical methods. The effectiveness and tolerability of therapy were compared in patients with “reduced” antioxidant and energy metabolism (44.2% of cases), with “multidirectional” enzymatic activity with reduced antioxidant, increased energy and glutamate metabolism (21.2%), and with “normal” metabolism (34.6%). The efficacy criteria were: response rate (50% reduction in baseline HAMD-17 score), change in mean HAMD-17 total score, and complete remission rate ( $\leq 7$  points on HAMD-17). Tolerability was assessed by the number, types and severity of side effects. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U test and the  $\chi^2$  coefficient. **Results:** all patients with “normal” enzymatic activity were responders with a low incidence of side effects (25% of cases). Patients with “reduced” metabolism had a high frequency of acute side effects (73.9%,  $p < 0.01$ ), while patients with “multidirectional” metabolism had a low degree of response to therapy (63.6%,  $p < 0.01$ ). Patients in the last two groups are recommended additional therapy with antioxidants and neurometabolic drugs with stimulating or balancing action. Patients with “multidirectional” metabolism are also indicated for GABA-ergic drugs or “fast” glutamatergic antidepressants. **Conclusion:** models of enzymatic activity of antioxidant, energy and glutamate metabolism may, along with clinical characteristics, be additional predictors of the effectiveness and tolerability of antidepressant therapy. Their definition can be the basis for personalized indications for the administration of different types of adjuvants neurometabolic therapy in elderly depressive patients.

**Keywords:** depression, late age, efficacy and tolerability of antidepressants, energy, antioxidant and glutamate metabolism

**For citation:** Yakovleva O.B., Safarova T.P., Savushkina O.K. Changes in the enzymatic activity of antioxidant, energy and glutamate metabolism as predictors of the effectiveness and tolerability of therapy for late-life depression. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2026;24(2):15–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2026-24-2-15-27>

### ВВЕДЕНИЕ

На фоне мировой тенденции к увеличению числа лиц пожилого и старческого возраста депрессии становятся одними из самых частых заболеваний этого возрастного периода. По данным метаанализов в популяции людей старше 60 лет они встречаются в 28,4–31,7% [1, 2]. Собственно эндогенные депрессии (депрессивные эпизоды) в старости составляют 13,3% с некоторыми различиями для мужчин (9,7%) и женщин (11,9%) [3]. По данным ВОЗ, депрессивные пациенты составляют до 40% среди всех психически больных позднего возраста [4]. Депрессии ухудшают качество жизни, ускоряют процессы старения, ухудшают течение коморбидных соматических заболеваний, увеличивают риск смертности (в том числе от суицидов) и развития деменции [5]. В связи с этим лечение депрессий является одной из основных проблем геронтопсихиатрии.

Вместе с тем, эффективность и переносимость антидепрессивной терапии у пожилых пациентов, в отличие от больных молодого и среднего возраста, имеет существенные особенности и требует индивидуально-го подбора терапии [6].

По мнению многих исследователей, доля терапевтических ответов (доля респондеров) в позднем возрасте составляет 42,4–51,7% вне зависимости от типа антидепрессантов (SSRI, SSNRI, TCA, MAOI,  $\alpha 2$ -antagonist и др.) [6–8]. У пожилых больных также отмечается высокая частота «неполного» выхода из депрессии и повышенный риск рецидивирования [9].

Пожилые депрессивные пациенты хуже переносят психофармакотерапию из-за наличия у них возрастных структурно-функциональных изменений органов и систем. Ухудшение абсорбции, замедление

метаболизма в печени, снижение скорости кровотока, экскреции и др. вызывают изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов [10], приводя к повышению концентрации активного вещества в плазме крови с удлинением периода его полувыведения. Негативную роль играют возрастные церебральные изменения, в особенности мелкоочаговые подкорковые сосудистые нарушения и диффузные поражения белого вещества мозга [11, 12]. Соматическая поликоморбидность и полипрагмазия повышают риск нежелательного лекарственного взаимодействия [13].

Результатом сочетания этих факторов является повышенный риск развития побочных эффектов и осложнений психофармакотерапии депрессий позднего возраста, частота которых может достигать 60% [14]. Нежелательные эффекты в старости возникают на более низких дозах препаратов, предшествуют развитию терапевтического ответа и часто вызывают развитие более тяжелых и опасных осложнений. В частности, сосудистые побочные действия могут провоцировать коллапсы, падения, переломы, спутанность сознания и т.п. Усиливающаяся на фоне депрессии подкорковая дисфункция способствует развитию несвойственных антидепрессантам экстрапирамидных нарушений. Наконец, непереносимость пожилыми пациентами адекватных доз антидепрессантов может приводить к хронификации депрессий с развитием так называемой «псевдорезистентности» [15].

Проблема безопасности антидепрессивной терапии в старости настолько актуальна, что в практическом руководстве Отдела ветеранов Министерства обороны США (2022) по лечению депрессий в позднем возрасте при выборе антидепрессанта рекомендовано, прежде

всего, ориентироваться на профиль его побочных действий, коморбидную соматическую патологию и сопутствующую терапию [16].

Наши предшествующие исследования показали возможность увеличения эффективности и безопасности лечения депрессий позднего возраста за счет присоединения адъювантной нейрометаболической терапии, показаниями к которой было наличие у больных двух и более предикторов низкого терапевтического ответа (НТО): одинокого проживания, жалоб на ухудшение памяти и диффузных изменений белого вещества мозга на МРТ мозга [17]. Однако снижение эффективности антидепрессивной терапии связано не только с клиническими предикторами, но и со степенью выраженности разных биологических факторов, участвующих в патогенезе депрессии. К ним относятся повышение концентрации воспалительных цитокинов, окислительный стресс, дисфункция глутаматного обмена, изменение энергетического метаболизма, уровень BDNF (*brain-derived neurotrophic factor* — мозговой нейротрофический фактор) и нарушение нейрогенеза [18–24].

Ранее также было показано, что клиническое разнообразие депрессий позднего возраста тесно связано с нейробиологической гетерогенностью и изменениями ферментативной активности антиоксидантного (глутатионредуктазы — ГР и глутатион S-трансферазы — ГСТ), энергетического (цитохром с-оксидазы — ЦО) и глутаматного (глутаматдегидрогеназы — ГДГ) метаболизма [25, 26].

Биохимические модели депрессий позднего возраста могут определять ответ на терапию и ее переносимость, способствовать разграничению больных на группы с повышенным риском развития «псевдорезистентности» или резистентности к антидепрессивной терапии. Кроме того, определение метаболических моделей может способствовать персонализированному выбору типов нейрометаболических препаратов для повышения эффективности и безопасности проводимой антидепрессивной терапии.

**Цели исследования:** а) изучение возможности использования моделей ферментативной активности энергетического, антиоксидантного и глутаматного обменов при депрессиях позднего возраста в качестве дополнительных биохимических предикторов эффективности и переносимости антидепрессивной терапии; б) разработка рекомендаций использования данных биохимических моделей для персонализированного подбора типов адъювантной нейрометаболической терапии.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Открытое натуралистическое междисциплинарное клиничко-биохимическое исследование 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).

В исследование вошли 50 госпитализированных пациентов с депрессией (37 женщин и 13 мужчин) в возрасте 60–86 лет (медиана — 66 лет [63; 71]), полностью закончивших 28-дневный курс антидепрессивной терапии.

### Этические аспекты

Добровольное информированное согласие на участие в программе было подписано всеми пациентами. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2024 гг., 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 approved by Local Ethical Committee of Mental health research centre (protocol No. 920 from 25.12.2023).

**Критерии включения:** больные в возрасте 60 лет и старше с наличием депрессивного эпизода (ДЭ) от легкой до тяжелой степени тяжести в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР — F33.0–F33.3), биполярного аффективного расстройства (БАР — F31.3, F31.4) и однократного ДЭ (F32.0–F32.2) по классификации МКБ-10.

**Критерии невключения:** наличие иных психических заболеваний, деменции 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 пациентов проводили до начала курса терапии и на 28-й день лечения с использованием депрессивной шкалы Гамильтона (*Hamilton Depressive Rating Scale* — HAM-D-17) [27], шкалы Гамильтона для оценки тревоги (*Hamilton Anxiety Rating Scale* — HARS) [28] и краткой шкалы оценки психического статуса (*Mini-Mental State Examination* — MMSE) [29]. В эти же дни у больных производили заборы крови из локтевой вены в вакутейнеры с 3,2% цитратом натрия с последующим выделением тромбоцитов. Активность тромбоцитарных ферментов (ЦО, ГР, ГСТ и ГДГ) определяли спектрофотометрическими кинетическими методами с использованием планшетного спектрофотометра xMark (Bio-Rad, США) по ранее описанной методике [25].

Исследование носило натуралистический характер без влияния исследователя на выбор и проведение антидепрессивной терапии. Наиболее часто (18 человек — 36% случаев) назначали селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (эсциталопрам, флувоксамин, пароксетин). Почти с такой же частотой (15 человек — 30% случаев) использовали

селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и адреналина (СИОЗСН) (венлафаксин, дулоксетин). Назначение трициклических антидепрессантов (ТЦА) (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин) зарегистрировано у 6 пациентов (12%). Наконец, 11 пациентам (22% случаев) назначены другие типы антидепрессантов (миртазапин, миансерин, тразодон). Дозы препаратов были стандартными для позднего возраста с медианой среднесуточных доз в флуоксетиновом эквиваленте в 35,3 мг/с [20,7; 66,7] [30].

В качестве показателей эффективности использованы следующие параметры: доля респондеров (больных со снижением исходной суммарной оценки HAM-D-17 на 50% и более); изменение средней суммарной оценки шкалы депрессии и тревоги (HAM-D-17, HARS) по отношению к исходной, выраженное в процентах; качество выхода из депрессии к концу курса терапии (полная ремиссия —  $\leq 7$  баллов по шкале HAM-D-17) [31].

Безопасность терапии оценивали по количеству острых (возникших в течение данного курса терапии) и хронических (отмечавшихся до включения в исследование на фоне длительного приема психофармакотерапии) побочных действий антидепрессантов, их типам и выраженности. Острые побочные действия были разделены на 3 категории: сосудистые (головокружение, головные боли, ортостатизм и др.), экстрапирамидные (тремор, скованность, ригидность мышц, дискинезии и др.) и антихолинергические (сухость во рту, запоры, нечеткость зрения, затруднение мочеиспускания и др.). Несмотря на преобладание в терапии больных антидепрессантов СИОЗС и СИОЗСН, серотонинергические побочные эффекты встречались крайне редко и не были выделены в специальную группу анализа. Хронические экстрапирамидные расстройства включали хронический тремор, акинетико-ригидный синдром и позднюю дискинезию и, скорее всего, имели смешанную лекарственную и церебрально-сосудистую этиологию.

Статистическая обработка результатов проводилась в программе Statistica 10.0 с применением непараметрического анализа с использованием U-критерия Манна-Уитни и коэффициента  $\chi^2$ . Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Данная работа является продолжением общего исследования активности ферментов антиоксидантного, энергетического и глутаматного обмена у депрессивных больных пожилого возраста, проводившегося на одной и той же выборке пациентов. На его первом этапе с помощью непараметрического кластерного анализа в программе Statistica 8.0 (StatSoft) по исследуемым биохимическим признакам методом k-средних в результате двух итераций были выделены 3 группы (кластера) больных с разными биохимическими моделями депрессий [25]. Кластер 1 (Кл. 1) (44,2% случаев) составляли пациенты со «сниженным» метаболизмом антиоксидантного и энергетического обмена в виде снижения ( $\downarrow$ ) активности глутатионредуктазы (ГР),  $\downarrow$ глутатион S-трансферазы (ГСТ),  $\downarrow$ цитохром с-оксидазы

(ЦО) и нормальной активностью глутаматдегидрогеназы (ГДГ). В кластере 2 (Кл. 2) (21,2% больных) входили пациенты с «разнонаправленной» ферментативной активностью или метаболизмом «напряжения» со снижением антиоксидантного обмена ( $\downarrow$ ГР,  $\downarrow$ ГСТ), повышением энергетического ( $\uparrow$ ЦО) и выраженным снижением активности ГДГ, предполагающим повышение глутаматного метаболизма. Кластер 3 (Кл. 3) (34,6% случаев) включал больных с условно «нормальным» метаболизмом и активностью ферментов, близких к показателям контрольной группы. На втором этапе исследования был проведен подробный анализ клинических особенностей больных трех биохимических кластеров, результаты которого можно считать характеристикой материала настоящего исследования [26].

Пациенты всех трех кластеров не имели значимых различий по гендерному составу, возрасту, диагностическим категориям депрессий, соматической отягощенности (среднему числу заболеваний, приходящихся на одного больного), тяжести депрессий (средней сумме баллов HAM-D-17) и уровню когнитивной деятельности (средней сумме баллов MMSE). Во всех кластерах преобладали женщины, медианный возраст варьировался от 64 до 67 лет. Наиболее частыми были депрессии в рамках РДР. Среднее число соматических заболеваний, приходящееся на одного больного, составило 4–5 заболеваний. Медианная сумма баллов HAM-D-17 до начала лечения составила 23–24 балла. Уровень когнитивной деятельности был в пределах нормы (27–28 баллов по MMSE).

Типы антидепрессантов и их дозировки в флуоксетиновом эквиваленте также не имели статистически значимых различий у пациентов разных кластеров (табл. 1). В Кл. 1 и Кл. 3 приблизительно две трети больных получали антидепрессанты из группы СИОЗС и СИОЗСН. В Кл. 2 несколько чаще использовали ТЦА, различия не были значимы. Антидепрессанты других категорий (миртазапин, миансерин, тразодон) применяли у 17,4–27,2% больных без статистических различий между кластерами.

Вместе с тем, пациенты трех кластеров значимо отличались по другим клиническим характеристикам (табл. 1).

У больных Кл. 1 со «сниженным» метаболизмом отмечено преобладание неглубоких апатических депрессий, более поздний возраст начала заболевания, его короткая продолжительность с частым рецидивированием и выраженная отягощенность церебрально-сосудистой патологией. Пациенты Кл. 2 с «разнонаправленным» метаболизмом отличались более тяжелыми и сложными по психопатологической структуре депрессиями с выраженным тревожным компонентом, ранним началом заболевания и его наибольшей продолжительностью. У пациентов Кл. 3 с условно «нормальным» метаболизмом отмечен полиморфизм клинических типов депрессий с наличием в том числе и классических меланхолических депрессий в отсутствие выраженной церебрально-сосудистой патологии.

**Таблица 1.** Клинические характеристики пожилых депрессивных больных трех биохимических кластеров с разными моделями ферментативной активности  
**Table 1** Clinical characteristics of elderly depressed patients of three biochemical clusters with different patterns of enzymatic activity

Кластеры/Clusters Параметры/Parameters	Кластер 1/Cluster1 n = 23	Кластер 2/Cluster 2 n = 11	Кластер 3/Cluster3 n = 16
Сумма баллов HARS/HARS total score*	<b>20 [14; 23]†</b>	<b>23 [22; 25] †</b>	22,5 [19; 24]
Тип депрессии/depression type:			
апатические/apathetic	<b>16–69,6%*</b>	<b>1–9,1%*</b>	–
тоскливые/melancholic	–	–	<b>5–31,3%*</b>
тревожные/anxiety	<b>5–21,7%*</b>	<b>8–72,7%*</b>	9–56,3%
сенестопатические/senestopathic	2–8,7%	–	2–12,5%
бредовые/delusional	–	<b>2–18,2%*</b>	–
Возраст манифестации/age of onset*	<b>50 [40;61]</b>	<b>32 [19;59]</b>	42,5 [35;53]
Длительность заболевания (годы)/duration of disease (years) *	<b>16 [6; 33]†</b>	<b>40 [7; 42]</b>	23,5 [12;36]
Число фаз/number of phases*	5 [3; 15]	6 [4; 21]	6,5 [4; 13]
Частота фаз/frequency of phases*	0,6 [0,2; 1,2]	0,3 [0,2; 0,8]	0,3 [0,2; 0,8]
Церебрально-сосудистая недостаточность II–III степени/ Cerebrovascular insufficiency II–III degree*	<b>17–74%*</b>	6–54,5%	<b>6–33,3%*</b>
Типы антидепрессантов/Antidepressant types:			
СИОЗС/SSRI	8–34,8%	4–36,4%	6–37,5%
СИОЗСН/SNR	8–34,8%	2–18,2%	5–31,3%
ТЦА/ТСА	3–13,0%	2–18,2%	1–6,2%
Другие/Another	4–17,4%	3–27,2%	4–25,0%
Дозировки антидепрессантов в флуоксетинном эквиваленте/ doses of AD in fluoxetine equivalent*	44,4 мг [20,7; 67]	34,3 мг [14,9; 55,8]	30,7 мг [21,5; 54,5]

Примечания: \* — медиана и квартили, M [Q25; Q75]; \* — градация тяжести ЦСН по классификации Б.А. Константинова и Ю.В. Белова (1966); I — бессимптомная, II — с преходящими нарушениями, III — хроническая прогрессирующая без инсультов, IV — с инсультами; † —  $p < 0,05$  — показатель с использованием коэффициента U Манна–Уитни; \* —  $p < 0,05$  — сравнение частотных показателей с использованием коэффициента  $\chi^2$ ; значимые различия выделены полужирным.

Notes: \* — Median and quartiles, M [Q25; Q75]; \* — gradation of the severity of CVI according to the classification of B.A. Konstantinov and Y.V. Belov (1966): I — asymptomatic, II — with transient disturbances, III — chronic progressive without strokes, IV — with strokes; † —  $p < 0,05$  — comparison of intergroup parameters using the Mann–Whitney U coefficient; \* —  $p < 0,05$  — comparison of intergroup frequency parameters using the  $\chi^2$  coefficient; significant are bold.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Эффективность психофармакотерапии пожилых депрессивных больных трех биохимических кластеров

Анализ выявил различия в показателях эффективности терапии у больных трех биохимических кластеров (табл. 2).

Наиболее успешными по всем показателям эффективности терапии оказались больные с «нормальным» метаболизмом (Кл. 3). К окончанию курса лечения у всех больных отмечалась 50% редукция депрессивной симптоматики, то есть 100% респондеров. Высоким оказался и уровень улучшения с медианным значением изменения средних суммарных оценок HAMD-17 к 28 дню терапии в 66,8% [58,3; 75,4]. В 43,7% случаев выход из депрессии был полным с формированием терапевтической ремиссии (средние суммарные оценки HAMD-17  $\leq 7$  баллов).

В отличие от пациентов Кл. 3, у больных первых двух кластеров обнаружена более низкая эффективность антидепрессивной терапии.

В группе больных с «разнонаправленной» ферментативной активностью или метаболизмом «напряжения» (Кл. 2) отмечены наиболее низкие показатели эффективности терапии. Число респондеров было

значимо меньше, чем у пациентов Кл. 3 (63,6% vs 100% соответственно,  $p < 0,01$ ). Общее улучшение (медианное значение изменения средних суммарных оценок HAMD-17) составило 58,3% [46,6; 68,0] по сравнению с 66,8% [68,3; 75,4] у пациентов Кл. 3 без значимости различий ( $p = 0,063$ ). К концу курса терапии только у 18,2% пациентов констатирован полный выход из депрессии, что было почти в 2 раза реже, чем у больных двух других кластеров.

Показатели эффективности антидепрессивной терапии у больных Кл. 1 со «сниженным» метаболизмом занимали среднее положение между оценками терапии у пациентов двух других кластеров. Они были несколько ниже, чем у пациентов Кл. 3, но выше, чем в Кл. 2, хотя различия не имели статистической значимости. Доля респондеров среди пациентов Кл. 1 составила 82,6%, изменение средних суммарных оценок HAMD-17 отмечено в 63,6%, а полный выход из депрессии наблюдался в 34,8% случаев (рис. 1).

Таким образом, у пациентов Кл. 3 с уровнями активности ферментов, достоверно не отличимыми от контроля, терапевтический ответ был наиболее быстрым и выраженным. В отличие от этого, у пациентов с измененной ферментативной активностью (сниженной или разнонаправленной) наблюдалась низкая эффективность терапии. Особенно это касалось пациентов Кл. 2

**Таблица 2.** Сравнение показателей эффективности 28-дневного курса терапии депрессий позднего возраста у больных трех биохимических кластеров**Table 2** Comparison of the effectiveness parameters of 28-day therapy for late-life depression in patients of three biochemical clusters

Кластеры/clusters Параметры/parameters	Кл. 1/Cl.1 n = 23	Кл. 2/Cl.2 n = 11	Кл. 3/Cl.3 n = 16	Значимость различий/ significance of differences
Доля респондеров/responder rates	19–82,6%	<b>7–63,6%**</b>	<b>16–100%**</b>	$p^{2-3} < 0,01$
Изменение средних суммарных оценок HAMD-17/mean total score change of HAMD-17	63,6% [55; 73,9]	58,3% [46,6; 68,0]	66,8% [58,3; 75,4]	$P > 0,05$
Полный выход из депрессии/complete outcome of depression	8–34,8%	2–18,2%	7–43,7%	$p > 0,05$
Проживание в одиночестве/living alone	12–52,2%	5–45,5%	5–31,3%	$p > 0,05$
Жалобы на снижение памяти/memory impairment complaints	17–73,9%	5–45,5%	9–56,3%	$p > 0,05$
Наличие 2 предикторов НТО/2 predictors of LTR	<b>10–43,5%*</b>	3–27,3%	<b>1–6,3%*</b>	$p^{1-3} < 0,05$

Примечание: \* — сравнение межгрупповых частотных показателей с использованием коэффициента  $\chi^2$ ; значимые различия выделены полужирным.

Note: \* — comparison of intergroup frequency parameters using the  $\chi^2$  coefficient; significant are bold.

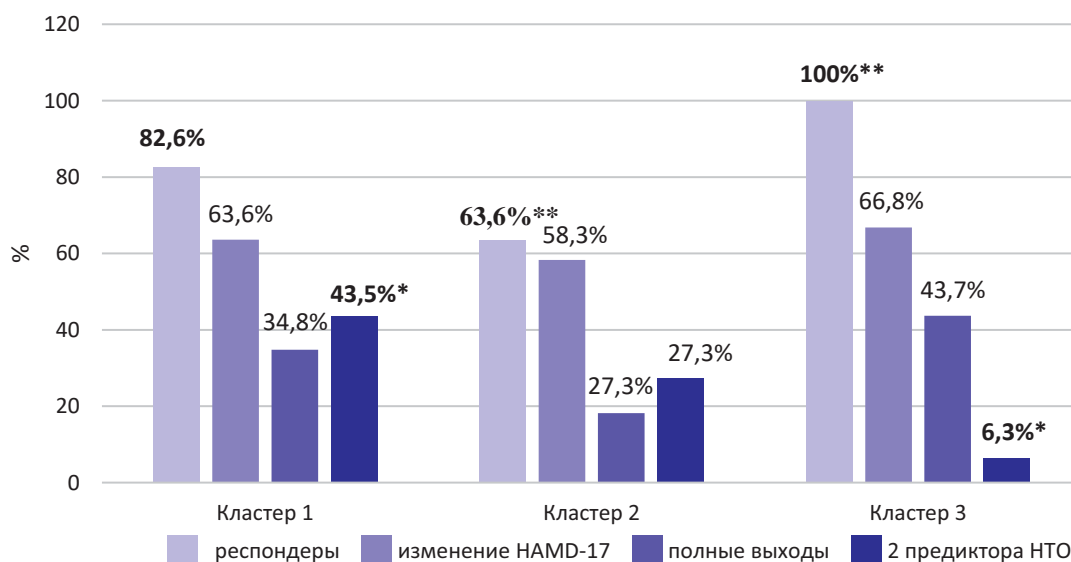
с разнонаправленной ферментативной активностью, отличавшихся наиболее низкими показателями эффективности терапии с достоверным различием с Кл. 3 по доле респондеров.

Наши предшествующие исследования [17] показали, что наличие у депрессивных пациентов позднего возраста двух и более предикторов низкого терапевтического ответа (НТО) в виде одинокого проживания, жалоб на ухудшение памяти и признаков лейкоареоза на КТ (или диффузных изменений белого вещества мозга на МРТ) являются показаниями к назначению адьювантной нейрометаболической терапии.

В данном исследовании нейровизуализационные обследования не входили в протокол, МРТ головного мозга была проведена только у 37 пациентов. Вследствие этого рассматривали наличие у больных только

двух предикторов НТО в виде одинокого проживания и жалоб на ухудшение памяти. Сочетание этих двух предикторов НТО значительно чаще встречалось у пациентов первых двух кластеров по сравнению с больными Кл. 3 (43,5%, 27,3% и 6,3% соответственно), при этом различия между Кл. 1 и Кл. 3 достигли статистической значимости ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). Следовательно, пациенты Кл. 1 и Кл. 2 имели показания к назначению нейропротективной терапии, а характеристики их ферментативной активности позволяют дифференцированно подойти к выбору разных типов таких препаратов.

Таким образом, установлено, что наличие у депрессивных больных пожилого возраста «разнонаправленного» метаболизма или метаболизма «напряжения» можно рассматривать в качестве дополнительного

**Рис. 1.** Сравнение показателей эффективности антидепрессивной терапии пожилых депрессивных больных трех биохимических кластеров

Примечания: \* — значимость различий при  $p < 0,05$ ; \*\* — при  $p < 0,01$ ; значимые различия выделены полужирным.

**Fig. 1** Comparison of the efficacy rates of antidepressant therapy in elderly depressive patients of three biochemical clusters

Notes: \* — significant  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; significant are bold.

**Таблица 3.** Сравнение переносимости антидепрессивной терапии пожилыми депрессивными пациентами трех биохимических кластеров

**Table 3** Comparison of therapy tolerability in elderly depressive patients of three biochemical clusters

Кластеры/Clusters Параметры/Parameters	Кл. 1/Cl. 1 n = 23	Кл. 2/Cl. 2 n = 11	Кл. 3/Cl.3 n = 16	Значимость различий/ significance of differences
Общее число хронических экстрапирамидных нарушений/total number of chronic extrapyramidal disorders	<b>13–56,5%</b>	5–45,7%	<b>4–25%</b>	$p^{1-3} = 0,05$
Хронический акинето-ригидный синдром/chronic akineto-rigid syndrome: легкий/mild умеренный/moderate	<b>11–47,8%*</b> 6–26,1% <b>5–21,7%</b>	4–36,4% 4–36,4% —	<b>2–12,5%*</b> 2–12,5% —	$p^{1-3} < 0,05$
хронический тремор/chronic tremor: легкий/mild умеренный/moderate	<b>10–43,5%*</b> 6–26,1% <b>4–17,4%</b>	4–36,4% 3–27,3% <b>1–9,1%</b>	<b>2–12,5%*</b> 2–12,5% —	$p^{1-3} < 0,05$
Поздняя дискинезия/tardive dyskinesia	4–17,4%	2–18,2%	2–12,5%	$p > 0,05$
Общее количество острых побочных действий/total number of acute side effects	<b>17–73,9%**</b>	6–54,6%	<b>4–25,0%**</b>	$p^{1-3} < 0,01$
Острые экстрапирамидные или усиление хронических/acute or worsening of chronic extrapyramidal disorders: легкие/mild умеренные/moderate	<b>12–52,2%*</b> 11–47,8% 1–4,4%	3–27,3% 2–18,2% 1–9,1%	<b>3–18,7%*</b> 2–12,5% 1–6,2%	$p^{1-3} < 0,05$
Острые сосудистые побочные действия/acute vascular side effects: легкие/mild умеренные/moderate	<b>11–47,8%</b> 7–30,4% <b>4–17,4%</b>	3–27,3% 3–27,3% —	<b>3–18,7%</b> 3–18,7% —	$p^{1-3} = 0,06$
Острые антихолинергические побочные действия/acute anticholinergic side effects: легкие/mild умеренные/moderate	2–8,7% 2–8,7% —	2–18,2% 2–18,2% —	1–6,3% 1–6,3% —	$p > 0,05$

Примечание: \* — сравнение межгрупповых частотных показателей с использованием коэффициента  $\chi^2$ ; значимые различия выделены полужирным.

Note: \* — comparison of intergroup frequency indices using the  $\chi^2$  coefficient; significant are bold.

биохимического предиктора низкого терапевтического ответа.

**Переносимость антидепрессивной терапии у больных трех биохимических кластеров.**

Пациенты трех биохимических кластеров отличались по количеству, типам и тяжести побочных действий проводимой психофармакотерапии (табл. 3).

Еще до начала актуального курса терапии у многих пожилых депрессивных больных регистрировали хронические экстрапирамидные расстройства, носившие смешанный сосудисто-лекарственный характер и затруднявшие проведение психофармакотерапии. Частота таких расстройств была почти в 2 раза выше у пациентов первых двух кластеров с тенденцией к достоверности различий между Кл. 1 и Кл. 3 (56% и 25% случаев,  $p = 0,05$ ). Учитывая клинические характеристики этих больных, можно предположить, что у пациентов Кл. 1 они были больше связаны с наличием выраженной церебрально-сосудистой патологии, а у больных Кл. 2 — с наибольшей длительностью заболевания и терапии. В первых двух кластерах более чем в 2 раза чаще отмечался акинетико-ригидный синдром (47,8% и 36,4%) и тремор (43,5 и 36,4%) со статистическим различием между Кл. 1 и Кл. 3 (12,5%,  $p > 0,05$ ). В Кл. 1 у 21,7% больных с акинетико-ригидным синдромом и у 17,4% с тремором экстрапирамидные расстройства были средней тяжести и требовали специфического лечения. Значительно реже во всех трех

группах наблюдали позднюю дискинезию (12,5–18,2%) без значимых различий между кластерами.

Таким образом, у пациентов первых двух кластеров, особенно со сниженным метаболизмом, изначально была пониженной толерантность к психофармакотерапии за счет наличия у них признаков смешанного паркинсонизма.

Острые побочные действия в процессе антидепрессивной терапии наблюдались гораздо чаще хронических.

Самым благополучным в отношении острых нежелательных эффектов кластером оказался Кл. 3, в котором частота острых побочных действий составила 25%, причем практически все они были легкой степени и не требовали коррекции терапии.

Наиболее низкая переносимость психофармакотерапии наблюдалась у больных Кл. 1 с частотой возникновения острых побочных эффектов в 73,9%, значимо отличавшейся от этого показателя в Кл. 3 (25%,  $p < 0,01$ ). Наиболее часто встречались экстрапирамидные нарушения в виде утяжеления хронических или возникновения новых (у 52,2% больных) с достоверным различием с Кл. 3 (18,7%,  $p < 0,01$ ). Острые сосудистые побочные действия также отмечались почти в 2,5 раза чаще, чем в Кл. 3, с тенденцией к достоверности различий (47,8% и 18,7%,  $p = 0,06$ ), причем в 17,4% они были средней тяжести и требовали

коррекции терапии. Реже всего наблюдались острые легкие антихолинергические побочные действия.

У пациентов Кл. 2 частота побочных действий была в 2 раза выше, чем в Кл. 3, но без статистических различий как в целом (54,6% и 25%), так и по отдельным типам побочных действий. Несколько чаще встречались острые антихолинергические побочные действия (18,2%), что можно объяснить большей частотой использования ТЦА у больных данного кластера.

В целом можно сказать, что наличие у пожилых депрессивных больных «сниженного» метаболизма является предиктором плохой переносимости антидепрессивной терапии с угрозой развития «псевдорезистентности».

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в нашем исследовании доли респондеров, или степени ответов на терапию (response rate), во всех трех группах больных оказались более высокими, чем приводимые в литературе данные (42,4%; –51,7%) [6–8]. По-видимому, это связано с выборкой госпитализированных больных и натуралистическим характером исследования с широким выбором антидепрессантов и их дозировок. Для депрессий позднего возраста имеет значение не только ответ на терапию, но и качество выхода из депрессии и склонность к быстрому рецидивированию, оценку которых наше короткое 28-недельное исследование не позволяло провести. Использование в последние годы показателя степени ответов на терапию в качестве основного критерия эффективности, крайне удобное для проведения метаанализов, привело к нивелированию возрастных различий. В частности, степень ответов на терапию в метаанализах эффективности терапии больших депрессий в зрелом возрасте [32] и в старости [6] практически не отличались друг от друга (53% против 50,7%). Одним из объяснений таких данных некоторые исследователи считают неадекватность использования хронологического, а не биологического возраста пациентов, определение которого достаточно сложно [33]. По мнению других исследователей, фармакокинетические и фармакодинамические изменения в старости, приводящие к увеличению концентрации активного вещества в крови, повышают не только риск развития осложнений, но и собственно эффективность терапии [10].

Проведенное нами исследование показало, что отнюдь не все пожилые депрессивные больные характеризуются низким уровнем ответа на антидепрессивную терапию и ее плохой переносимостью. Установлено, что эти параметры зависели от типа изменений антиоксидантного, энергетического и глутаматного обменов.

Примерно треть обследованных больных (34,6%) с отсутствием метаболических нарушений демонстрировали высокую степень терапевтических ответов и хорошую переносимость психофармакотерапии. Эти пациенты характеризовались полиморфизмом

клинических типов депрессий с более частой встречаемостью типичного меланхолического синдрома, наименьшей частотой церебрально-сосудистой патологии и практическим отсутствием сочетания двух клинических предикторов НТО (проживания в одиночестве и жалоб на ухудшение памяти). Вследствие этого их лечение не требовало назначения дополнительной нейрометаболической терапии.

У оставшихся 2/3 больных изменения активности ферментов энергетического, антиоксидантного и глутаматного обмена сопровождались снижением эффективности или безопасности антидепрессивной терапии в зависимости от типа метаболических нарушений.

У большинства больных (44,2%) выявлялся «сниженный» метаболизм или метаболизм «кисотошения» (снижение активности ферментов антиоксидантного (↓ГР, ↓ГСТ) и энергетического обменов (↓ЦО)), являвшийся предиктором плохой переносимости психофармакотерапии с нерезко сниженной эффективностью лечения. Острые побочные действия препаратов развивались у большинства больных (73,9% случаев) данной группы, причем в половине случаев (56,5%) отмечалась изначально сниженная толерантность к лечению за счет наличия хронических экстрапирамидных нарушений. Степень ответов на терапию была ниже, чем у пациентов с «нормальным» метаболизмом (82,6% и 100% случаев), однако различия не были значимыми. Клинически данные больные характеризовались неглубокими апатическими депрессиями, поздним началом заболевания, частым рецидивированием и наибольшей отягощенностью церебрально-сосудистой патологии. Снижение эффективности терапии пациентов данной группы, скорее всего, было связано с плохой переносимостью психофармакотерапии и наличием или угрозой развития «псевдорезистентности».

«Разнонаправленная» ферментативная активность или метаболизм «напряжения» (снижение антиоксидантного обмена (↓ГР, ↓ГСТ), повышение энергетического обмена (↑ЦО) и резкое снижение активности ГДГ, предполагающее повышение глутаматного метаболизма) встречались у наименьшего числа обследованной группы больных (21,2%). У них отмечалась наиболее низкая эффективность терапии с умеренно сниженной переносимостью лечения. Степень терапевтических ответов была значимо ниже, чем у пациентов с «нормальным» метаболизмом (63,6% против 100% соответственно), улучшение по шкале HAMD-17 составило 58,3%, а доля полных выходов — всего 18,2%. Побочные действия психотропной терапии встречались чаще, чем у пациентов с «нормальным» метаболизмом, но различия не были достоверны. У пациентов преобладали более тяжелые и сложные по психопатологической структуре депрессии с выраженным тревожным компонентом, раннее начало заболевания и его наибольшая продолжительность. Таким образом, наличие у пациентов «разнонаправленной» ферментативной активности или метаболизма «напряжения» можно рассматривать как биологический предиктор

**Таблица 4.** Клинико-биохимические корреляты выбора типов адьювантной нейрометаболической терапии пожилых депрессивных больных

**Table 4** Clinical and biochemical correlates of the choice of types of adjuvants neurometabolic therapy for elderly depressive patients

Кластеры/Clusters Параметры/Parameters	Кластер 1/Cluster 1 n = 23	Кластер 2/Cluster 2 n = 11	Кластер 3/Cluster 3 n = 16
Тип метаболизма	<i>Сниженный:</i> ↓ антиоксидантный (↓ГСТ, ↓ГР) ↓ энергетический (↓ЦО) N глутаматный (ГДГ)	<i>Разнонаправленный:</i> ↓ антиоксидантный (↓ГСТ, ↓ГР) ↑ энергетический (↑ЦО) ↑ глутаматный (↓ГДГ)	<i>Нормальный:</i> N антиоксидантный (ГСТ, ГР) N энергетический (ЦО) N глутаматный (ГДГ)
Клинические особенности:	<ul style="list-style-type: none"> <li>– апатико-адинамические депрессии;</li> <li>– поздняя манифестация;</li> <li>– короткая длительность заболевания с частыми фазами;</li> <li>– преобладание церебрососудистой патологии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– тревожные и тревожно-бредовые депрессии;</li> <li>– ранняя манифестация;</li> <li>– большая длительность заболевания с редкими фазами;</li> <li>– частая церебрососудистая патология</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– полиморфизм клинических типов депрессий;</li> <li>– разный возраст манифестации;</li> <li>– разная длительность заболевания;</li> <li>– редкая церебрососудистая патология</li> </ul>
Наличие 2 предикторов НТО	++	+	±
Эффективность АД	Сниженная	<b>Низкая</b>	<b>Высокая</b>
Переносимость АД	<b>Низкая</b>	Сниженная	<b>Хорошая</b>
Типы нейрометаболической терапии	Антиоксиданты Ноотропы Нейрометаболические препараты стимулирующего действия	Антиоксиданты Нейрометаболические препараты сбалансированного действия ГАМК- и глутаматергические препараты	—

снижения терапевтического ответа, а самих больных отнести к группе риска развития собственно резистентных депрессий.

Поскольку больные с измененной ферментативной активностью значительно чаще имели сочетание двух предикторов НТО, они имели показания к назначению нейропротективной и нейрометаболической терапии [17, 34]. Причем характеристики ферментативной активности больных позволяют дифференцированно подойти к выбору разных типов таких препаратов (табл. 4).

Для пациентов со «сниженным» метаболизмом нейропротекторная и нейрометаболическая терапия необходима прежде всего для преодоления низкой переносимости психотропной терапии и снижения риска развития «псевдорезистентности». Им рекомендованы антиоксиданты (этилметилгидроксипиридина сукцинат, витамин Е, коэнзим Q10 и др.) и нейрометаболические препараты стимулирующего действия (ноотропил, цитиколин, церебролизин и др.) [34]. Такие препараты значительно улучшают толерантность больных к психофармакотерапии, снижая выраженность хронических и уменьшая риск развития острых побочных действий, и приводят к повышению эффективности антидепрессивной терапии.

Для больных с «разнонаправленной» ферментативной активностью со снижением антиоксидантной защиты, повышением энергетического и глутаматного обмена (↓ГДГ) также рекомендованы антиоксиданты и нейрометаболические препараты сбалансированного действия (например, актовегин) [34].

Для повышения эффективности лечения больным данной группы также необходима терапия, влияющая на патогенетические механизмы развития депрессий

в виде ГАМК- или глутаматергических препаратов. Повышение эффективности терапии больных с преобладанием психопатологически сложных депрессий с выраженным тревожным и тревожно-ажитированным компонентом возможно либо за счет добавления ГАМК-ергических препаратов, воздействующих на тормозную нейротрансмиссию (фенибут, габапентин, ламотриджин, вальпроевая кислота), либо глутаматергических препаратов. Использование бензодиазепинов, обладающих непосредственно глутаматергической активностью, нежелательно в старости из-за выраженного седативного эффекта. Таким больным, по-видимому, показаны «быстрые» антидепрессанты глутаматергического действия на основе кетамина. Являясь антагонистами NMDA-рецепторов, они вызывают повышение концентрации глутамата в межклеточной области, стимулируя AMPA-рецепторы и увеличивая выработку BDNF (мозгового нейротрофического фактора) с последующим повышением нейропластичности [35–37]. Два таких препарата, Spravato (интраназальный esketamine) [38] и Auvelity, или AXS-05 (комбинация dextromethorphan + bupropion) [39] были одобрены FDA в 2019 и 2022 г. для лечения резистентных депрессий и уже вышли на рынок в США. Поскольку в нашем исследовании пациенты с «разнонаправленным» метаболизмом характеризовались наиболее низкой эффективностью терапии с угрозой развития резистентности, их также можно рассматривать в качестве целевой ниши для использования «быстрых» антидепрессантов.

К ограничениям проведенного исследования можно отнести незначительный объем выборки пациентов, затрудняющий широкую интерпретацию полученных результатов, а также отсутствие нейровизуализационных

методов обследования, изначально не включенных в протокол исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая гетерогенность, ответы на психофармакотерапию и ее переносимость у депрессивных больных пожилого возраста тесно связаны с нейробиологической гетерогенностью и изменениями антиоксидантного, энергетического и глутаматного обменов.

Пациенты с «нормальной» ферментативной активностью отличались быстрым и выраженным терапевтическим ответом с хорошей переносимостью психофармакотерапии и не требовали назначения дополнительной нейрометаболической терапии.

Для больных со «сниженным» метаболизмом антиоксидантного и энергетического обменов, отличавшихся преобладанием апатико-динамических депрессий, поздним началом заболевания, высокой отягощенностью церебрососудистой патологией и низкой переносимостью психофармакотерапии, рекомендована дополнительная терапия антиоксидантами и нейрометаболическими препаратами стимулирующего действия для повышения толерантности и преодоления угрозы развития «псевдорезистентности».

У больных с «разнонаправленным» метаболизмом (снижением антиоксидантного и повышением энергетического и глутаматного обменов), преобладанием сложных по психопатологической структуре тревожных депрессий, ранним началом заболевания, его большей продолжительностью и низкой степенью ответов на терапию, преодоление тенденции к резистентности требует не только адъювантной антиоксидантной и нейрометаболической терапии, но и добавления ГАМК- или глутаматергических препаратов, влияющих на патогенетические механизмы развития депрессии.

Таким образом, оценка активности ферментов энергетического, глутаматного обменов и антиоксидантной системы глутатиона открывает новый подход не только в области предикции эффективности и переносимости лечения депрессивных больных позднего возраста, но и в разработке персонифицированных показаний к назначению типов нейрометаболической терапии.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Hu T, Zhao X, Wu M, Li Z, Luo L, Yang C, Yang F. Prevalence of depression in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2022;311:114511. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114511
- Zenebe Y, Akele B, W/Selassie M, Necho M. Prevalence and determinants of depression among old age: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gen Psychiatry.* 2021;20(1):55. doi: 10.1186/s12991-021-00375-x
- Abdoli N, Salari N, Darvishi N, Jafarpour S, Solaymani M, Mohammadi M, Shohaimi S. The global prevalence of major depressive disorder (MDD) among the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;132:1067–1073. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.10.041
- Organization WH. The mental health of older adults: fact Sheet. World Health Organization Media Centre <http://www.who.int/mediacenter/factsheets/fs381/en/> Published December. 2017;12
- Nelson JC. Management of Late-Life Depression. In: *Handb Exp Pharmacol.* 2019;250:389–413. doi: 10.1007/164\_2018\_170
- Gutsmiedl K, Krause M, Bighelli I, Schneider-Thoma J, Leucht S. How well do elderly patients with major depressive disorder respond to antidepressants: a systematic review and single-group meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2020;20:102. doi: 10.1186/s12888-020-02514-2
- Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N, Ameral VE, Nelson JC, Papakostas GI. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *Clin Psychiatry.* 2011; 72(12):1660–8. doi: 10.4088/JCP.10r06531
- Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Efficacy of treatment in older depressed patients: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. *J Affect Disord.* 2012;141(2–3):103–15. doi: 10.1016/j.jad.2012.02.036
- Walaszek A. Optimizing the treatment of late-life depression. *Am J Psychiatry.* 2024;181:7–10. doi: 10.1176/appi.ajp.20230919
- Sultana J, Spina E, Trifirò G. Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(6):883–92. doi: 10.1517/17425255.2015.1021684
- Alexopoulos GS, Murphy CF, Gunning-Dixon FM, Laitoussakis V, Kanellopoulos D, Klimstra S, Lim KO, Hoptman MJ. Microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression. *Am J Psychiatry.* 2008;165(2):238–44. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07050744
- 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
- Ostin DW, Datto CJ, Kallan MJ, Katz IR, Edell WS, TenHave T. Association between medical comorbidity and treatment outcomes in late-life depression. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(5):823–8. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50206.X
- Концевой ВА, Андрусенко МП, Звенигородская ЮВ, Кострикина ИВ. Эпидемиологический подход к изучению осложнений психофармакотерапии в позднем возрасте. *Синанс.*1993;4:69–81. Kontsevov VA, Andrusenko MP, Zvenigorodskaya YV, Kostrikin IV. An Epidemiological Approach

- to the Study of Complications of Psychopharmacotherapy in Late Age. *Synapse*. 1993;4:69–81. (In Russ.).
15. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):188. doi: 10.1038/s41398-019-0514-6
  16. McQuaid JR, Buelt A, Capaldi V, Fuller M, Issa F, Lang AE, Hoge C, Oslin DW, Sall J, Wiechers IR, Williams S. The Management of Major Depressive Disorder: Synopsis of the 2022 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2022;175(10):1440–1451. doi: 10.7326/M22-1603 Epub 2022 Sep 20. PMID: 36122380.
  17. Яковлева ОБ, Сафарова ТП, Гаврилова СИ. Персонализированный подход к лечению депрессий у пациентов пожилого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9–2):68–77. doi: 10.17116/jnevro2019119  
Yakovleva OB, Safarova TP, Gavrilova SI. Personalized approach to the treatment of depression in elderly patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(9–2):68–77. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2019119
  18. 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):676–92. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.05.004
  19. Diniz BS, Mendes-Silva AP, Silva LB, Bertola L, Vieira MC, Ferreira JD, Nicolau M, Bristot G, da Rosa ED, Teixeira AL, Kapczinski F. Oxidative stress markers imbalance in late-life depression. *J Psychiatr Res*. 2018;102:29–33. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.02.023
  20. 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
  21. Teixeira AL, Barbosa IG, Bauer ME, de Miranda AS. Immunopsychiatry of late life depression: role of ageing-related immune/inflammatory processes in the development and progression of depression. *Acta Neuropsychiatr*. 2025;37:e67. doi: 10.1017/neu.2025.10019
  22. 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
  23. 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
  24. Kuo C-Y, Lin C-H, Lane H-Y. Molecular Basis of Late-Life Depression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(14):7421. doi: 10.3390/ijms22147421
  25. 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, Vorobyeva EA, Burbaeva GSh. Revealing subgroups of patients with late-life depression basing on the measurements of blood energy-, glutamate- and glutathione metabolism enzymatic activities. *Russian Psychiatric Journal*. 2021;5:29–39. (In Russ.). doi: 10.47877/1560-957X-2021-10504
  26. Яковлева ОБ, Сафарова ТП, Савушкина ОК, Прохорова ТА. Клинические особенности депрессий позднего возраста с разными нейробиохимическими моделями ферментативной активности энергетического, антиоксидантного и глутаматного обмена. *Психиатрия*. 2025;23(3):6–15. doi: 10.30629/2618-6667-2015-23-3-6-15  
Yakovleva OB, Safarova TP, Savushkina OK, Prokhorova TA. 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.). doi: 10.30629/2618-6667-2015-23-3-6-15
  27. Hamilton MA. Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56–62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56
  28. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32:50–55. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb 00467.x
  29. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental status”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
  30. Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR, Ogawa Y, Takeshima N, Cipriani A, Barbui C, Leucht S, Furukawa TA. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2015;180:179–84. doi: 10.1016/j.jad.2015.03.021
  31. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, Rush AJ, Weissman MM. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(9):851–855. doi: 10.1001/archpsyc.1991.01810330075011
  32. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH,

- Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10128):1357–1366. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7 Epub 2018 Feb 21. PMID: 29477251; PMCID: PMC5889788.
33. Brown PJ, Wall MM, Chen C, Levine ME, Yaffe K, Roose SP, Rutherford BR. Biological Age, Not Chronological Age, Is Associated with Late-Life Depression. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(10):1370–1376. doi: 10.1093/gerona/glx162
34. Яковлева ОБ, Сафарова ТП, Гаврилова СИ. Дифференцированный подход к выбору нейропротекторных препаратов при проведении комплексной антидепрессивной терапии депрессивных больных пожилого возраста в условиях стационара. *Современная терапия психических расстройств*. 2022;4:34–42. doi: 10.21265/PSYCH.2022.56.11.005 Yakovleva OB, Safarova TP, Gavrilova SI. A differentiated approach to the choice of a neuroprotective drugs during complex antidepressant therapy of elderly depressive patients in a hospital setting. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2022;4:34–42. (In Russ.). doi: 10.21265/PSYCH.2022.56.11.005
35. Kadriu B, Musazzi L, Henter ID, Graves M, Popoli M, Zarate CA Jr. Glutamatergic Neurotransmission: Pathway to Developing Novel Rapid-Acting Antidepressant Treatments. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(2):119–135. doi: 10.1093/ijnp/pyy094
36. Мосолов СН, Федорова ЕЮ. Новый взгляд на патогенез депрессии: возможно ли появление быстродействующих антидепрессантов? *Современная терапия психических расстройств*. 2020;(3):2–10. doi: 10.21265/PSYPH.2020.79.58.001 Mosolov SN, Fedorova EYu. A Fresh Approach to the Pathogenesis of Depression: Is the Appearance of Rapid Acting Antidepressants Possible? *Current Therapy of Mental Disorders*. 2020;(3):2–10. (In Russ.). doi: 10.21265/PSYPH.2020.79.58.001
37. McIntyre RS, R. Jain. Glutamatergic Modulators for Major Depression from Theory to Clinical Use. *CNS Drugs*. 2024;38(11):869–890. doi: 10.1007/s40263-024-01114-y
38. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, Sanacora G, Murrrough JW, Berk M, Brietzke E, Dodd S, Gorwood P, Ho R, Iosifescu DV, Lopez Jaramillo C, Kasper S, Kratiuk K, Lee JG, Lee Y, Lui LMW, Mansur RB, Papakostas GI, Subramaniapillai M, Thase M, Vieta E, Young AH, Zarate CA Jr, Stahl S. Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment resistant depression: an international expert opinion on the available evidence and implementation. *Am J Psychiatry*. 2021;178(5):383–99. doi: 10.1176/appi.ajp. 2020. 20081 251
39. Tabuteau H, Jones A, Anderson A, Jacobson M, Iosifescu DV. Effect of AXS-05 (Dextromethorphan-Bupropion) in Major Depressive Disorder: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2022;179(7):490–499. doi: 10.1176/appi.ajp.21080800

#### 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>

#### Information about the authors

Olga B. Yakovleva, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, 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>

**Вклад авторов**

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

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

*Савушкина О.К.* — администрирование проекта, методология, сбор данных и редактирование.

**Authors contribution**

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

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

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

**Конфликт интересов/Conflict of interests**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*The authors declare no conflicts of interests.*

Дата поступления 09.12.2025 Received 09.12.2025	Дата рецензирования 19.01.2026 Revised 19.01.2026	Дата принятия к публикации 27.01.2026 Accepted for publication 27.01.2026
--	--	--