

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-3-80-89>

УДК 616.899; 616.894-053.8; 616.892; 616.89-00

Нейротрофины и нейротрофическая терапия (на модели церебролизина) в лечении пожилых больных с когнитивными расстройствами и депрессией. Часть 2

Гаврилова С.И., Сафарова Т.П.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Резюме

Обоснование: когнитивные нарушения и поздние депрессии, наряду с деменцией, относятся к наиболее распространенным психическим расстройствам в пожилом и старческом возрасте. В настоящее время все большее внимание уделяется превентивным терапевтическим подходам в лечении этих состояний и изучению лекарственных средств с мультимодальными нейропротективными и нейротрофическими свойствами, способствующими усилению так называемой эндогенной системы защиты и восстановления мозга, которая является своего рода барьером на пути начинающейся нейродегенерации. **Цель:** представить обзор отечественных и зарубежных современных исследований, посвященных изучению мультимодальных эффектов препарата церебролизин, обладающего нейротрофиноподобными свойствами, и результатам его применения в терапии когнитивных расстройств, не достигающих степени деменции, а также поздних депрессий. **Материал и методы:** по ключевым словам «поздний возраст, легкие когнитивные расстройства, депрессия, синдром мягкого когнитивного снижения (МСИ), терапия, церебролизин» проводился поиск научных статей в базах данных MEDLINE, PubMed за период 2000–2020 гг. **Заключение:** приведенные в обзоре данные свидетельствуют о том, что церебролизин, действуя как мультитаргетный препарат, влияет на молекулярные механизмы патогенеза додементных когнитивных расстройств и депрессий позднего возраста. Препарат обнаруживает нейротрофиноподобное действие, улучшает процессы нейропластичности и может способствовать усилению защиты и восстановления мозга при разного рода патологических воздействиях. Нейробиологические исследования и результаты пилотного проспективного исследования указывают на превентивный потенциал церебролизина в замедлении прогрессирования нейродегенеративного процесса альцгеймеровского типа. Приведенные в обзоре данные доказывают способность церебролизина повышать эффективность современной антидепрессивной терапии (антидепрессантов второго поколения) у больных пожилого возраста, предположительно, за счет потенцирования терапевтического эффекта антидепрессантов или за счет улучшения их переносимости, что позволяет безопасно использовать в пожилом и старческом возрасте более высокие дозы антидепрессивных препаратов.

Ключевые слова: нейротрофины; болезнь Альцгеймера; поздний возраст; амнестический тип синдрома мягкого когнитивного снижения; депрессия; терапия; церебролизин

Для цитирования: Гаврилова С.И., Сафарова Т.П. Нейротрофины и нейротрофическая терапия (на модели церебролизина) в лечении пожилых больных с когнитивными расстройствами и депрессией. Часть 2. *Психиатрия*. 2021; 19(3):80–89. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-3-80-89>

Конфликт интересов отсутствует

Neurotrophins and Neurotrophic Therapy (Based on the Cerebrolysin Model) in the Treatment of Elderly Patients with Cognitive Disorders and Depression. Part 2

Gavrilova S.I., Safarova T.P.

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation

REVIEW

Summary

Background: cognitive impairment and late depression, along with dementia, are the most common mental disorders in elderly and senile patients. Currently, more and more attention is being paid to preventive therapeutic approaches in the treatment of these conditions and to the study of drugs with multimodal neuroprotective and neurotrophic properties that contribute to the strengthening of the so-called endogenous system of protection and recovery of the brain, which is a kind of barrier to the incipient neurodegeneration. **Objective:** to present a review of domestic and foreign modern studies devoted to the study of the multimodal effects of the drug cerebrolysin, which has neurotrophin-like properties, and the results of its use in the treatment of cognitive disorders that do not reach the degree of dementia, as well as late depression. **Material and methods:** using the keywords "late age, mild cognitive disorders, depression, MCI syndrome, therapy, cerebrolysin", we searched for scientific articles in the MEDLINE and PubMed databases for the period 2000–2020. **Conclusion:** the data presented in the review showed that

cerebrolysin, acting as a multi-target drug, affects multiple molecular mechanisms of the pathogenesis of pre-dementia cognitive disorders and late-age depression. The drug detects a neurotrophin-like effect, improves the processes of neuroplasticity and can help enhance the protection and restoration of the brain under various pathological influences. Neurobiological studies and the results of a pilot prospective study indicate the preventive potential of cerebrolysin in preventing the development or slowing the progression of the neurodegenerative process of Alzheimer's type. In the studies presented in the review, the ability of cerebrolysin to increase the effectiveness of modern antidepressant therapy (with second-generation drugs) in the elderly has been shown, presumably by potentiating the therapeutic effect of antidepressants or by improving their tolerability, which makes it possible to safely use higher doses of antidepressants in the elderly and senile patients.

Keywords: neurotrophins; Alzheimer's disease; late age; amnesic type of mild cognitive impairment; depression; therapy; Cerebrolysin

For citation: Gavrilova S.I., Safarova T.P. Neurotrophins and Neurotrophic Therapy (Based on the Cerebrolysin Model) in the Treatment of Elderly Patients with Cognitive Disorders and Depression. Part 2. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021; 19(3):80–89. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-3-80-89>

There is no conflict of interests

ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА В ПРЕВЕНТИВНОЙ ТЕРАПИИ ДЕМЕНЦИИ

В связи с более чем скромными результатами лечения деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера (БА), все большее внимание уделяется превентивным терапевтическим подходам, включая применение на додементной стадии болезни различных видов нейротропной, вазоактивной, антиоксидантной, метаболической и других видов терапии. В последнее время попытки предотвратить переход синдрома мягкого когнитивного снижения (mild cognitive impairment, MCI) — симптоматической стадии БА — в деменцию предпринимались с помощью лекарственных подходов, направленных на предупреждение образования бета-амилоида или на его выведение из организма. Ни одно из клинических исследований такого рода не привело к регистрации препаратов превентивного воздействия.

Результаты ранее проведенных многочисленных клинических и биологических исследований показали, что в состав cerebrolysin входят пептиды, близкие по своей химической структуре к четырем естественным нейротрофинам. Это позволило предположить, что доказанные нейротрофические и нейротропные свойства cerebrolysin (см. часть 1 обзора) могут стать средством усиления системы эндогенной защиты и восстановления мозга, реализуемой через нейротрофины и способствующей восстановлению нейрональных структур, поврежденных развивающимся нейродегенеративным процессом.

С целью проверки этой гипотезы в трех российских центрах — ФГБНУ НЦПЗ (директор проф. Т.П. Ключник), на кафедре неврологии Военно-медицинской академии (зав. кафедрой проф. М.М. Одинак) и на кафедре психиатрии, неврологии и нейрохирургии Нижегородского медицинского университета (зав. кафедрой — проф. А.В. Густов) — было предпринято трехлетнее сравнительное проспективное клиническое исследование, направленное на изучение способности cerebrolysin отсрочить развитие деменции у пожилых пациентов с амнестическим типом синдрома мягкого когнитивного снижения (аМКС) [1].

Исследование выполнялось в соответствии с единым протоколом после проведения во всех трех

центрах тренинга по выполнению тестовой оценки когнитивных функций больных с помощью стандартного набора нейропсихологических тестов и клинических шкал. Согласно протоколу в исследование включали лиц в возрасте 55–85 лет, с оценкой по шкале MMSE > 26 баллов, соответствующей международным критериям диагностики синдрома аМКС [2], и оценкой 0,5 по шкале тяжести деменции [3]. 110 пациентов случайным образом распределили в две группы. Больные одной группы дважды в год на протяжении трех лет получали 4-недельные курсы инфузий cerebrolysin (20 инфузий по 30 мл cerebrolysin в 100 мл физиологического раствора). Пациенты другой группы получали с той же периодичностью курсовую 4-недельную терапию кавинтоном по 15 мг в день. Результаты сравнения тестовых оценок пациентов из обеих групп не выявили значимых различий между ними по исходным когнитивным параметрам, за исключением результатов двух когнитивных тестов. Группы также значительно не различались по половозрастному составу и по распределению пациентов с генетическим фактором риска по БА — генотипом ApoE4(+).

Для первичной оценки эффективности терапии использовали показатель трехлетней конверсии синдрома аМКС в деменцию. К окончанию исследования в группе пациентов, получавших cerebrolysin, этот показатель оказался в 3,5 раза ниже, нежели в группе принимавших кавинтон (соответственно 3,6 и 12,7%).

В качестве вторичных показателей эффективности рассматривали различия в терапевтическом результате (по разнице между посттерапевтической и исходной оценками по когнитивным тестам и шкалам).

В результате проведенного анализа было обнаружено, что к окончанию исследования показатели терапевтического эффекта в группе cerebrolysin оказались значительно лучшими по сравнению с исходными оценками по 9 из 14 применявшихся тестов и шкал, тогда как в группе кавинтона по 7 из 14 тестов был установлен негативный терапевтический ответ.

Дополнительно была исследована зависимость превентивного терапевтического ответа от генотипа ApoE4(+), носительство которого является фактором риска развития БА [4]. Оказалось, что лица с генотипом ApoE4(+) из группы cerebrolysin в 2,5 раза

реже переходили на стадию деменции по сравнению с носителями этого генотипа из группы кавинтона. При проведении исследования не было обнаружено различий в частоте и выраженности нежелательных эффектов терапии.

Таким образом, по мнению авторов, результаты проведенного исследования свидетельствуют о потенциальной способности инфузионной терапии церебролизином замедлять, а, возможно, и останавливать прогрессирование когнитивного дефицита и формирование деменции. Однако авторы подчеркивают необходимость проведения более масштабных клинических исследований в этой области. Ввиду отсутствия в мировых базах данных проспективных исследований церебролизина, аналогичных по длительности и дизайну, провести сравнение превентивных эффектов препарата не представляется возможным.

ПРОГНОЗ ПРЕВЕНТИВНОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЦЕРЕБРОЛИЗИНА

В связи с определенными трудностями в реализации превентивной терапии деменции с помощью церебролизина (из-за необходимости инвазивного введения препарата) представлялось чрезвычайно важным установить биомаркеры, которые могли бы прогнозировать долговременные эффекты этого вида превентивной терапии, с тем чтобы выделить целевую группу пациентов с прогнозируемым превентивным эффектом препарата.

С этой целью провели исследование предполагаемого биомаркера эффективности терапии — уровня аутоантител к функционально значимому белку нейрона мозга — рецептору нейротрофинов р75 [5].

Известно, что в норме рецептор нейротрофинов р75 играет важную роль в регуляции клеточного метаболизма, а при развитии патологии запускает клеточную гибель [6]. Уровень белка р75 резко повышается у пациентов с диагнозом БА [7]. В ранее проведенном экспериментальном исследовании [8] было показано, что иммунизация синтетическим фрагментом рецептора нейротрофинов р75 предотвращает потерю памяти и снижает уровень бета-амилоида у мышей с экспериментально созданной альцгеймеровской нейропатологией. Поэтому уровень аутоантител к этому рецептору был выбран в качестве возможного прогностического маркера эффективности лечения когнитивных нарушений.

Для проверки этого предположения в группе пациентов с синдромом аМСИ было проведено изучение уровня аутоантител к рецептору нейротрофинов р75 до начала и после проведения курсовой терапии церебролизином. Оценка динамики когнитивного функционирования пролеченных пациентов проводилась четыре раза: до начала терапии, сразу после ее окончания, а также через 6 и 22 нед. после завершения лечения.

К моменту завершения курсовой терапии отмечалось улучшение состояния больных по шкале общего

клинического впечатления, которое сохранялось через 6 и 22 нед. после завершения лечения. Кроме того, в эти сроки по большинству тестов установлено улучшение показателей когнитивного функционирования больных.

После окончания терапии больные были разделены на две группы в зависимости от выраженности клинического эффекта. В 1-ю группу вошли больные, лечившиеся церебролизином с выраженным терапевтическим эффектом. Во 2-ю группу были включены больные с минимальным эффектом терапии или без изменения состояния. Пациенты этих двух групп к началу исследования значимо не различались по результатам выполнения большинства когнитивных тестов, а также по числу носителей генотипа АР0Е4(+).

Однако эти группы исходно значимо отличались по уровню естественных антител к короткому пептидному фрагменту рецептора нейротрофинов р75. Этот показатель был значимо более высоким в 1-й группе больных по сравнению со 2-й группой. Через 22 нед. лечения были выявлены значимые различия между группами по тестам ММSE и тесту на запоминание 10 слов в пользу 1-й группы.

В 1-й группе, в отличие от 2-й, после лечения было выявлено значимое снижение уровня антител к фрагменту 155–164 рецептора р75 по сравнению с исходным уровнем. Таким образом, было показано, что у больных аМСИ, имеющих повышенный уровень аутоантител к фрагменту р75, после проведения терапии церебролизином он достоверно понижается.

На этом основании авторами было предложено рассматривать уровень антител к фрагменту 155–164 рецептора нейротрофинов р75 как потенциальный биомаркер долговременной терапевтической динамики когнитивного функционирования при проведении нейротрофической терапии. Однако, по мнению авторов исследования, результаты исследования следует рассматривать как предварительные из-за небольшой группы обследованных больных.

РОЛЬ ИММУНОТРОПНЫХ И НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА В ПРЕВЕНТИВНОЙ ТЕРАПИИ ДЕМЕНЦИИ

Учитывая плейотропный эффект церебролизина, обусловленный его многокомпонентным составом, включающим содержание фрагментов нейротрофических факторов (которые могут оказывать не только нейротропное, но и иммунотропное действие), можно предположить наличие у препарата влияния на иммунокомпетентные клетки.

В группе больных аМСИ было проведено пилотное исследование для изучения терапевтического действия церебролизина. Изучалась терапевтическая динамика когнитивного состояния пациентов, параметров клинического анализа крови, в том числе показателей гуморального иммунитета, некоторых маркеров системного воспаления и сыровоточного уровня

нейротрофических факторов — инсулиноподобных факторов роста IGF-1 и IGF-2 [9].

В исследование включали пожилых больных, соответствующих критериям диагностики аМСИ (оценка по MMSE составила ≥ 27 баллов). Средний возраст больных составил $72,6 \pm 3,2$ года [10]. Всем больным провели один курс терапии церебролизином: 20 внутривенных инфузий по 30 мл с постепенным наращиванием дозы препарата в течение первых четырех дней. Динамика психического состояния больных оценивалась с помощью психометрических шкал, кроме того, проводилась регистрация лабораторных показателей через 10 и 26 нед. и через 6 и 22 нед. после окончания терапии.

Эффективность терапии определяли по шкале CGI (шкала общего клинического впечатления) и по дополнительной батарее шкал и тестов. Исследование лабораторных показателей включало клинический анализ крови, показатели гуморального иммунитета (общий уровень иммуноглобулинов А, М, G), сывороточного уровня С-реактивного белка (СРБ), кортизола и инсулиноподобных факторов роста IGF-1 и IGF-2.

Выраженное улучшение когнитивного функционирования по сравнению с начальным уровнем было установлено у половины больных к 26-й неделе исследования (т.е. через 22 нед. после лечения), у остальных отмечалось минимальное улучшение или отсутствие эффекта. Обнаружено влияние терапии церебролизином на ряд показателей клинического анализа крови. Так, после курса терапии церебролизином (через 26 нед.) у больных достоверно, но в пределах нормы выросло число эритроцитов. У больных с длительным (до 26 нед.) эффектом от лечения повышение числа эритроцитов имело высокую достоверность ($p = 0,0004$) по сравнению с пациентами без длительного эффекта ($p = 0,03$).

Представление об участии системного воспаления в инициации и поддержании активации микроглии и нейровоспалении находило подтверждение в повышении уровня СРБ до начала лечения у большинства больных аМСИ (до $14,2$ мг/л при норме от 0 до 5 мг/л). В процессе терапии у больных, независимо от клинического эффекта, было отмечено существенное снижение содержания СРБ и нормализация уровня кортизола.

Таким образом, в исследовании была установлена благоприятная динамика показателей кислородтранспортной способности крови и уменьшение выраженности лабораторных признаков системного воспаления (независимо от влияния препарата на когнитивные функции). Влияние на кислородтранспортную функцию крови оказалось более выраженным у больных с более высоким терапевтическим эффектом.

Влияние терапии на показатели гуморального иммунитета выражалось в умеренном повышении общего уровня иммуноглобулина IgA, снижении уровня IgM и в меньшей степени IgG. Через 26 нед. после лечения отмечались достоверное повышение уровня IgA ($p = 0,005$), незначимое снижение IgM ($p = 0,01$) и тенденция к снижению уровня IgG. Следует отметить

отсутствие значимой связи между эффектом терапии и изменениями показателей гуморального иммунитета.

Оценка уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) значимо не менялась и не имела достоверной связи с клиническим эффектом лечения. Уровень IGF-26 через 10 нед. повышался у большинства пациентов ($p = 0,049$). Причем у больных, имевших аллель ApoE4+, наблюдалась тенденция к более низкому, чем в среднем, начальному уровню IGF-2. У этих больных через 10 нед. уровень IGF-2 повысился. Увеличение содержания IGF-2, по данным литературы, ассоциировано с нейропротективным действием [11].

Таким образом, исследование продемонстрировало уменьшение лабораторных признаков системного воспаления и улучшение показателей кислородтранспортной способности крови, что ассоциировалось с более выраженным эффектом от лечения церебролизином и могло быть связано с противовоспалительным действием препарата. Кроме того, у больных аМСИ было подтверждено наличие пролонгированного терапевтического эффекта церебролизина, что свидетельствует об актуальности дальнейшего изучения препарата в качестве кандидата для проведения превентивной терапии деменции у лиц с синдромом аМСИ.

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИЙ

Достижения нейробиологических наук обозначили новые направления в изучении патогенеза и терапии поздних депрессий. В настоящее время одной из ведущих теорий этиологии и патогенеза депрессивных расстройств рассматривается развитие дефицитарности нейротрофической регуляции процессов нейрогенеза и нейропластичности, синаптогенеза и синаптической пластичности, снижение секреции различных нейротрофических факторов [12, 13]. У депрессивных больных, особенно при длительно текущих хронических депрессивных состояниях, обнаружено уменьшение количества аксонов, дендритов, их толщины, длины и ветвистости. Эти процессы приводят к уменьшению коры переднего отдела поясной и зубчатой извилины, ростральной орбитофронтальной и префронтальной коры, базальных ганглиев и к уменьшению объема гиппокампа [14–16].

Такие морфологические изменения при депрессии, по предположению авторов, могут быть следствием цитотоксического действия возбуждающих аминокислот: глутамата, NMDA, а также кальция. Кроме того, при депрессии происходит повышение содержания кортизола, возникает дефицит гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) — основного тормозного нейротрансмиттера ЦНС, отмечается частичная ишемия нервной ткани, вызванная нарушениями системного или локального мозгового кровотока [17]. Нейротрофические факторы, согласно нейротрофической теории, являются одним из ведущих механизмов в этиологии депрессии [18]. Они

синтезируются в клетках нервной ткани и оказывают влияние на процессы, происходящие в нейронах. Любые повреждения ткани мозга приводят к ответу на патологическое воздействие сохранившихся нейронов и, таким образом, активируются процессы нейропластичности [12, 13, 19]. В настоящее время также установлена связь между депрессией и нарушением метаболизма глюкозы [20, 21]. По данным нейровизуализационных исследований, отмечающийся в головном мозге при хронической депрессии дисфункциональный метаболизм глюкозы связан с развитием нейродегенеративных изменений в гиппокампе, префронтальной коре, лимбической системе [22]. Нечувствительность к рецептору инсулина и снижение доступности глюкозы, необходимой для оптимальной функции нейронов, может возникать вследствие обусловленного стрессом повышения уровня глюкокортикоидов и хронического воспаления. Такие долговременные изменения в мозге могут приводить к развитию нейродегенеративных процессов, которые наблюдаются как у пациентов с хронической депрессией, так и у пациентов с болезнью Альцгеймера. На некоторую общность патогенеза депрессий и болезни Альцгеймера может указывать и наличие в том и в другом случае признаков нейровоспаления [23–26].

Установлено, что при длительно текущих депрессивных состояниях, особенно у пожилых и соматически ослабленных больных, развивается реактивный воспалительный глиоз, который может приводить к поражению белого вещества головного мозга и нарушениям связанности разных областей мозга между собой из-за повреждения нервных пучков белого вещества [27]. У больных депрессией отмечено поражение белого вещества головного мозга, преимущественно в области наружной капсулы, верхнего и нижнего продольного пучка и лобно-затылочного пучка. Локализация очагов поражения белого вещества, предположительно, может играть определяющую роль в развитии депрессий позднего возраста. В настоящее время установлена связь между нарушением исполнительных функций, памяти, скорости протекания психических процессов с поражением белого вещества головного мозга. С этими морфологическими изменениями связывают тенденцию к развитию когнитивных нарушений и персистированию депрессии [28]. Этим явлениям придают большое значение и в механизмах хронификации депрессивных состояний, и в развитии терапевтической резистентности [29–31].

В настоящее время существует мнение, что терапевтический эффект антидепрессантов обусловлен не столько повышением концентраций моноаминов в синаптической щели, сколько постепенно развивающимися вторичными изменениями в виде нормализации чувствительности моноаминовых рецепторов, снижения патологически повышенной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, усиления секреции нейротрофических факторов. В результате этих процессов происходит усиление нейрогенеза, предотвращение апоптоза нервных клеток, снижение

воспалительной активности нейроглии и секреции воспалительных цитокинов. С этим связывают постепенное развитие терапевтического эффекта антидепрессантов [23, 30].

Особенно снижен нейротрофический потенциал у больных пожилого и старческого возраста, у больных с хроническими депрессивными состояниями, с сопутствующей церебральной сосудистой патологией [32]. Эти изменения частично обратимы при своевременном лечении, например, антидепрессантами. Однако лечение таких больных только антидепрессантами зачастую не приводит к полной нормализации секреции нейротрофических факторов и к полному восстановлению процессов нейрогенеза. Это может частично объяснять нередко наблюдаемую именно среди этих групп больных резистентность к антидепрессивной терапии.

Эти данные стали предпосылкой для верификации гипотезы о целесообразности применения при лечении депрессий сочетания антидепрессантов с препаратами нейрометаболического, нейропротективного и нейротрофического действия. Несколько таких исследований было выполнено на моделях комплексной антидепрессивной терапии в сочетании с церебролизином. В последние десятилетия в ряде научных исследований сообщается об успешном применении церебролизина в сочетании с антидепрессантами при лечении эндогенных депрессий. В работах Г.П. Пантелеевой и соавт. [33, 34] приведены результаты сравнения эффективности и безопасности антидепрессивной монотерапии и антидепрессивной терапии в сочетании с церебролизином в лечении эндогенных депрессий. В результате исследования авторы пришли к выводу о том, что эффективность применения антидепрессивной терапии в сочетании с внутривенным капельным введением церебролизина значительно выше по сравнению с эффективностью монотерапии антидепрессантами. Показатели выхода в ремиссию были в два раза выше в группе, получавшей сочетанную терапию, чем в контрольной группе, и этот эффект оказался наиболее выраженным у больных, принимавших церебролизин в дозе 20 мл/сут. Отмечено наличие активирующих эффектов церебролизина, что необходимо при лечении эндогенной депрессии преимущественно апатоадинамической структуры. В случаях резистентности к антидепрессивной терапии включение инфузионной терапии церебролизином приводило к усилению эффекта антидепрессантов и способствовало преодолению резистентности. Более выраженный терапевтический эффект в этих случаях отмечался также при применении церебролизина в более высокой дозе — 20 мл/сут. Кроме того, авторы отметили лучшую переносимость антидепрессивной терапии при включении церебролизина в схему лечения эндогенных депрессий: количество побочных эффектов терапии при этом сокращалось более чем в два раза по сравнению с контрольной группой.

Особый интерес представляют исследования, посвященные применению церебролизина у депрессивных больных пожилого и старческого возраста [35].

Более поздняя серия исследований по применению церебролизина при лечении депрессий выполнена в клинике гериатрической психиатрии НЦПЗ [36, 37].

Сравнение эффективности и безопасности монотерапии антидепрессантом двойного действия (ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина) венлафаксином и терапии тем же антидепрессантом в сочетании с церебролизинном проведено у депрессивных больных пожилого возраста. Всего было пролечено 40 больных в возрасте от 60 до 79 лет (средний возраст $67,14 \pm 5,73$) с диагнозом большого депрессивного эпизода легкой и умеренной степени выраженности: однократный депрессивный эпизод (ДЭ) — два человека, депрессия в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) — 29 человек, депрессивная фаза в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР) — девять человек. Больные были распределены в две терапевтические подгруппы по 20 человек в каждой. В 1-й подгруппе больные получали монотерапию венлафаксином (75–150 мг/сут). Во 2-й — комбинированную терапию венлафаксином в сочетании с инфузионной терапией церебролизинном по 20 внутривенных капельных инфузий (20,0 мл в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия).

Состояние больных оценивалось до начала лечения, на 28-й и 56-й дни терапии. Для оценки динамики психического состояния больных использовали шкалу Гамильтона для оценки депрессивных и тревожных расстройств (HAM-D-17, HARS), шкалу оценки когнитивного статуса (MMSE) и тест запоминания 10 слов. Оценка побочных явлений терапии проводилась с помощью шкалы оценки побочных эффектов (SARS).

К окончанию курса лечения показатели эффективности терапии (степень выраженности и скорость развития терапевтического эффекта) оказались выше в группе больных, получавших сочетанную терапию венлафаксином и церебролизинном, по сравнению с больными, получавшими монотерапию венлафаксином: к 28-му дню терапии редукция показателей по шкале HAM-D-17 составила соответственно 59,55 и 39,11% ($p < 0,05$). К окончанию курсовой терапии у больных, получающих комбинированную терапию, эти показатели оставались более высокими (хотя различия и не достигали уровня статистической значимости). У больных, получавших комбинированную терапию, когнитивные функции улучшились как через месяц терапии (28,8 vs 27,0 баллов по шкале MMSE соответственно; $p < 0,05$), так и через два месяца (28,7 vs 27,6 балла) (хотя в течение 2-го месяца терапия церебролизинном не проводилась). В исследовании была показана более высокая эффективность и лучшая переносимость комплексной терапии по сравнению с монотерапией (большая выраженность и скорость развития терапевтического ответа, а также меньшая частота развития нежелательных явлений терапии).

В другом аналогичном исследовании у депрессивных больных геронтопсихиатрического отделения НЦПЗ было проведено сравнение эффективности

и безопасности антидепрессивной монотерапии и комбинированной терапии антидепрессантом в сочетании с церебролизинном или карницетином [38]. Дизайн исследования был аналогичен предыдущему. Больные (40 человек) распределялись в две группы по 20 пациентов в каждой. В течение двух месяцев назначалась монотерапия венлафаксином или комбинированная антидепрессивная терапия с включением церебролизина или карницетина. Показано, что у больных, пролеченных комбинированной антидепрессивной терапией, отмечался более быстрый и выраженный терапевтический эффект, что подтверждалось более ранней (уже к 4-й неделе) и значимой редукцией депрессивной и тревожной симптоматики ($p < 0,001$), большим числом респондеров, лучшим качеством терапевтической ремиссии и более выраженным улучшением когнитивного функционирования. Сравнительный анализ эффективности разных нейротропиков (церебролизина или карницетина) не выявил статистически значимых различий в динамике редукции депрессивных и тревожных расстройств. Сделан вывод о том, что у больных пожилого и старческого возраста проведение комбинированной антидепрессивной терапии (с включением церебролизина или карницетина) позволяет повысить качество терапевтического ответа и сократить сроки госпитализации больных в геронтопсихиатрическом стационаре.

По данным литературы, у большинства больных с позднегозрелыми депрессиями депрессивные расстройства сочетаются с поликоморбидной соматической и неврологической патологией, которая встречается у 50–68% больных и, в свою очередь, требует проведения той или иной терапии [39, 40].

Согласно данным С. Катона и соавт. [41], у пожилых больных с сопутствующими неврологическими и соматическими заболеваниями депрессии встречаются в два раза чаще, чем у здоровых пожилых людей. Авторы приходят к выводу о том, что депрессивные расстройства чаще возникают на фоне хронического течения неврологических и соматических заболеваний. Считается, что наличие депрессии ухудшает как течение, так и прогноз сопутствующих заболеваний [42]. Соматические заболевания, в свою очередь, также оказывают отрицательное влияние на течение и прогноз депрессивных расстройств. По данным E.S. Paykel и соавт. [43], ослабленное соматическое здоровье и сопутствующие хронические заболевания служат негативным прогностическими признаком, повышающим вероятность возникновения новых депрессивных эпизодов в течение года. Кроме того, пожилые депрессивные больные с сопутствующей соматической и неврологической патологией более чувствительны к развитию побочных эффектов и осложнений при проведении психофармакотерапии.

Положительное влияние терапии церебролизинном на астенодепрессивные расстройства в структуре мягкой и умеренной деменции также установлено при лечении БА [44].

По данным литературы, почти у трети больных, перенесших инсульт, развиваются депрессии [45]. Наиболее часто их развитие приходится на первые полгода после перенесенного инсульта. В последующем, через 2–3 года, их частота постепенно снижается. Наличие депрессии после перенесенного инсульта уменьшает выживаемость больных, ухудшает эффективность реабилитации из-за снижения мотивации к восстановлению нарушенных функций, существенно ухудшает качество жизни и оказывается фактором риска развития деменции. В этой связи своевременное лечение депрессивных состояний является весьма актуальной проблемой.

В работе Т.И. Лариковой и соавт. [46] показана общность патогенеза инсульта и депрессивных расстройств, что отражается в дефиците нейротрофической системы, приводящем к повреждению и гибели клеток головного мозга. В той же работе авторы продемонстрировали более высокую эффективность и безопасность терапии постинсультных депрессий флувоксамином в сочетании с церебролизином по сравнению с монотерапией флувоксамином. В группе больных, пролеченных комбинацией препаратов, отмечалась более быстрая и выраженная редукция апатодинамических и астенических симптомов, часто присутствующих в структуре постинсультных депрессий, а также более быстрое восстановление когнитивного функционирования больных.

В обзоре Р. А. Беккера и Ю. В. Быкова [31] приведена доказательная база целесообразности включения церебролизина в схему лечения не только депрессивных расстройств, но и других психических заболеваний: в частности тревожных состояний (особенно при генерализованном тревожном расстройстве), посттравматическом стрессовом расстройстве и других связанных со стрессом психических нарушениях. Авторы показали, что церебролизин эффективен также при резистентности, недостаточной эффективности и плохой переносимости психотропной терапии, проявляя свойства корректора побочных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенные в обзоре данные свидетельствуют, что церебролизин действует как мультитаргетный препарат, влияя на множественные молекулярные механизмы патогенеза деменций и депрессий позднего возраста. Препарат обнаруживает нейротрофиноподобное действие, улучшая процессы нейропластичности и восстановления при различных патофизиологических воздействиях. Нейробиологические исследования и результаты пилотного проспективного исследования указывают на превентивный потенциал церебролизина в предупреждении развития или в замедлении прогрессирования начальных проявлений нейродегенеративного процесса. Клинические данные, приведенные в обзоре, свидетельствуют также о безопасности и эффективности препарата в лечении пациентов БА на стадии мягкой/умеренной деменции, а применение комбинированной терапии

БА ингибиторами холинэстеразы и церебролизином позволяет повысить эффективность холинергической терапии, в том числе даже на стадии выраженной деменции. Предварительные данные, кроме того, указывают на наличие болезнью-модифицирующих эффектов препарата на продвинутых стадиях БА, а также на способность церебролизина повышать эффективность антидепрессивной терапии у пожилых больных.

Вместе с тем до сих пор нет полного определения фармакологического профиля препарата, в частности понимания взаимодействия нейротрофических рецепторов в его состав, с нейротрофическими рецепторами в мозге. Недавние исследования обнаружили новые направления фармакологического действия церебролизина в отношении воспалительных и нейротрофических факторов, участвующих в патогенезе нейродегенеративных процессов и депрессий. Будущие исследования могут предоставить убедительные доказательства этих биологических эффектов церебролизина, особенно касающихся его влияния на такие специфические биомаркеры БА, как бета-амилоид и тау-протеин.

Имеющиеся клинические данные о превентивном антидементном эффекте церебролизина, по крайней мере, об отсрочивании формирования деменции, обусловленной БА, у пациентов с додементными когнитивными нарушениями должны найти свое подтверждение в больших долговременных клинических испытаниях, которые пока отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гаврилова СИ, Колыхалов ИВ, Федорова ЯБ, Селезнева НД, Калын ЯБ, Рошина ИФ, Одинак ММ, Емелин АЮ, Кашин АВ, Густов АВ, Антипенко ЕА, Коршунов ЮА, Давыдов ТА, Месслер Г. Возможности превентивной терапии болезни Альцгеймера: результаты 3-летнего проспективного открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности курсовой терапии церебролизином и кавинтоном у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 110(1):62–69. GavriloVA SI, Kolykhalov IV, Fedorova IaB, Selezneva ND, Kalyn IaB, Roshchina IF, Odinak MM, Emelin AIu, Kashin AV, Gustov AV, Antipenko EA, Korshunova IuA, Davydova TA, Messler G. Possibilities of preventive treatment of Alzheimer's disease: results of the 3-year open prospective comparative study on efficacy and safety of the course therapy with cerebrolysin and cavinton in elderly patients with the syndrome of mild cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii iImeni SS Korsakova*. 2010; 110(1):62–69. (In Russ.).
2. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale (GDS). An instrument for the assessment of primary degenerative dementia (PDD). *Am. J. Psychiatry*. 1982; 139:1136–1139. doi: 10.1176/ajp.139.9.1136

3. Morris JC. The Clinical dementia rating (CDR). Current version and scoring rules. *Neurology*. 1993; 43:2412–2414. doi: 10.1212/wnl.43.11.2412-a
4. Коровайцева ГИ, Щербатых ТВ, Селезнева НД, Гаврилова СИ, Голимбет ВЕ, Воскресенская НИ, Рогов ЕИ. Генетическая ассоциация между аллелями гена аполипопротеина Е (АПОЕ) и различными формами болезни Альцгеймера. *Генетика*. 2001; 37(4):529–533. DOI.org/10.1023/A:1016610727938
Korovaytseva GI, Shcherbatykh TV, Selezneva ND, Gavrilova SI, Golimbet VE, Voskresenskaya NI, Rogov EI. Genetic association between alleles of the apolipoprotein E (ApoE) gene and various forms of Alzheimer's disease. *Genetics*. 2001; 37(4):529–533. (In Russ.). DOI.org/10.1023/A:1016610727938
5. Sharma HS, Sharma A, Mossler H, Muresanu DF. Neuroprotective effects of cerebrolysin, a combination of different active fragments of neurotrophic factors and peptides on the whole body hyperthermia-induced neurotoxicity: modulatory roles of co-morbidity factors and nanoparticle intoxication. *Int. Rev. Neurobiol.* 2012; 102:249–276. doi: 10.1016/B978-0-12-386986-9.00010-7
6. Troy CM, Friedman JE, Friedman WJ. Mechanisms of p75-mediated death of hippocampal neurons. Role of caspases. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(37):34295–302. doi: 10.1074/jbc.M205167200
7. Chakravarthy V, Ménard M, Ito S, Gaudet C, Dal Prà I, Armato U, Whitfield J. Hippocampal membrane-associated p75NTR levels are increased in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2012; 30:675–684. doi: 10.3233/JAD-2012-120115
8. Вольпина ОМ, Медвинская НИ, Камынина АВ, Запорожская ЯВ, Александрова ИЮ, Короев ДО, Самохин АН, Волкова ТД, Арсеньев АС, Бобкова НВ. Иммунизация синтетическим фрагментом рецептора нейротрофилов p75 предотвращает потерю пространственной памяти и снижает уровень бета-амилоида у мышей с экспериментально индуцированной формой болезни Альцгеймера. *Биоорганическая химия*. 2014; 40(4):451–457. doi: 10.7868/S0132342314040150
Volpina OM, Medvinskaya NI, Kamynina AV, Zaporizhskaya YaV, Alexandrova IYu, Koroev DO, Samokhin AN, Volkova TD, Arsenyev AS, Bobkova NV. Immunization with a synthetic fragment of the neurotrophin receptor p75 prevents loss of spatial memory and reduces the level of beta-amyloid in mice with an experimentally induced form of Alzheimer's disease. *Bioorganic Chemistry*. 2014; 40(4):451–457. (In Russ.). doi: 10.7868/S0132342314040150
9. Гаврилова СИ, Вольпина ОМ, Колыхалов ИВ, Федорова ЯБ, Селезнева НД, Пономарева ЕВ, Короев ДО, Камынина АВ. Терапевтический мониторинг и прогноз эффективности нейротрофической терапии у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017; 117(8):27–38. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178127-38>
Gavrilova SI, Volpina OM, Kolykhalov IV, Fedorova YaB, Selezneva ND, Ponomareva EV, Koroev DO, Kamynina AV. Therapeutic monitoring and prediction of the efficacy of neurotrophic treatment in patients with amnestic type of mild cognitive impairment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017; 117(8):27–38. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178127-38>
10. Малашенкова ИК, Хайлов НА, Крынский СА, Огурцов ДП, Селезнева НД, Федорова ЯБ, Пономарева ЕВ, Колыхалов ИВ, Гаврилова СИ, Дидковский НА. Эффекты нейротрофической терапии на системное воспаление, уровни BDNF, IGF-2 и Nt-4 при синдроме мягкого когнитивного снижения. *Медицинская иммунология*. 2017; 19(5):289.
Malashenkova IK, Khaylov NA, Krinsky SA, Ogurtsov DP, Selezneva ND, Fedorova YaB., Ponomareva EV, Kolykhalov IV, Gavrilova SI, Didkovsky NA. Effects of neurotrophic therapy on systemic inflammation, levels of BDNF, IGF-2 and Nt-4 in mild cognitive decline syndrome. *Medical immunology*. 2017; 19(5):289. (In Russ.).
11. Chen DY, Stern SA, Garcia-Osta A, Saunier-Rebori B, Pollonini G, Bambah-Mukku D, Blitzer RD, Alberini CM. A critical role for IGF-II in memory consolidation and enhancement. *Nature*. 2011; 469(7331):491–497. doi: 10.1038/nature09667.
12. Гусев ЕИ, Боголепова АН. Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств. *Трудный пациент*. 2010; 10(8):37.
Gusev EI, Bogolepova AN. The role of neuroplasticity processes in the development of depressive disorders. *A difficult patient*. 2010; 10(8):3–7. (In Russ.).
13. Marrone DF, Le Boutillier JC, Petit TL. Changes in synaptic ultrastructure during reactive synaptogenesis in the rat dentate gyrus. *Brain Research*. 2004; 1005:124–136. doi: 10.1016/j.brainres.2004.01.041
14. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am. J. Psychiatry*. 2003; 160(8):1516–1518. doi.org/10.1176/appi.ajp.160.8.1516
15. Kays JL, Hurley RA, Taber KH. The dynamic Brain: Neuroplasticity and Mental Health. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2012; 24(2):118–124. doi.org/10.1176/appi.neuropsych.12050109
16. Bennett MR. The prefrontal-limbic network in depression: a core pathology of synapse regression. *Progress Neurobiology*. 2011; 93(4):457–467. doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.01.001
17. Galts CPC, Bettio LEB, Jewett DC, Yang CC, Brocardo PS, Rodrigues ALS, Thacker JS, Gil-Mohapel J. Depression in neurodegenerative diseases: Common mechanisms and current treatment options. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019; 102:56–84. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.002
18. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J. Neurosci.*

- 2002; 22:3251–3261. <https://doi.org/10.15690/vramn1107>
19. Castrén E, Vöikar V, Rantamäki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2007; 7(1):18–21. Epub 2006 Oct 17. PMID: 17049922. doi: 10.1016/j.coph.2006.08.009
 20. Lang UE, Borgwardt S. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies. *Cell. Physiol. Biochem.* 2013; 31(6):761–777. doi: 10.1159/000350094
 21. Kimbrell TA, Ketter TA, George MS, Little JT, Benson BE, Willis MW, Herscovitch P, Post RM. Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. *Biol. Psychiatry.* 2002; 51(3):237–252. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01216-1
 22. Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol. Psychiatry.* 2000; 48:813–829. doi: 10.1016/s0006-3223(00)01020-9
 23. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Cambridge university press, 2013.
 24. Benarroch EE. Brain glucose transporters: implications for neurologic diseases. *Neurology.* 2014; 15:1374–1379. doi: 10.1212/wnl.0000000000000328
 25. Mergenthaler P, Lindauer L, Dienel GA, Meisel A. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends Neurosci.* 2013; 36:587–597. doi: 10.1016/j.tins.2013.07.001
 26. Li CT, Su TP, Wang SJ, Tu PC, Hsieh JC. Prefrontal glucose metabolism in medication-resistant major depression. *Br. J. Psychiatry.* 2015; 206:316–323. doi: 10.1192/bjp.bp.113.140434
 27. Taylor WD, MacFall JR, Payne ME, McQuoid DR, Steffens DC, Provenzale JM, Krishnan RR. Greater MRI lesion volumes in elderly depressed subjects than in control subjects. *Psychiat. Res.* 2005; 139:1–7. doi: 10.1016/j.psychres.2004.08.004
 28. Jacobsen JS, Reinhart P, Pangalos MN. Current concepts in therapeutic strategies targeting cognitive decline and disease modification in Alzheimer's disease. *NeuroRx.* 2005; 2(4):612–626. doi: 10.1602/neurorx.2.4.612. PMID: 16489369; PMCID: PMC1201319
 29. Мазо ГЭ, Незнанов НГ. Терапевтически резистентные депрессии. Санкт-Петербург. 2012:448. Maso GE., Neznanov NG. Therapeutically resistant depressions. Saint Petersburg. 2012:448. (In Russ.).
 30. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan, Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (2 Volume Set). 10th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2017:4997.
 31. Беккер РА, Быков ЮВ. Церебролизин® в психиатрии: механизмы действия и терапевтический эффект (обзор литературы). *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2020; 22(3):32–48. Becker RA, Bykov YuV. Cerebrolysin® in psychiatry: mechanisms of action and therapeutic effect (Literature review). *Psychiatry and psychopharmacotherapy.* 2020; 22(3):32–48. (In Russ.).
 32. Зуйкова НЛ, Израелян АЮ., Гушанская ЕВ, Медведев ВЭ. Церебролизин в терапии депрессий. *Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина.* 2013; 01:41–46. Zuykova NL, Israelyan AYU, Gushanskaya EV, Medvedev VE. Cerebrolysin in the therapy of depression. *Psychiatry and psychopharmacotherapy named after P.B. Gannushkin.* 2013; 01:41–46. (In Russ.).
 33. Пантелеева ГП, Артюх ВВ, Крылова ЕС, Деменева АА, Дикая, ТИ, Олейчик ИВ, Никифорова ИЮ, Бебуришвили АА. Церебролизин® как средство оптимизации психофармакотерапии эндогенных депрессий. *Психиатрия.* 2008; 4–6:70–84. Panteleeva GP, Artyukh VV, Krylova ES, Demeneva AA, Dikaya TI, Oleychik IV, Nikiforova IYu, Beburishvili AA. Cerebrolysin® as a means of optimizing the psychopharmacotherapy of endogenous depression. *Psychiatry.* 2008; 4–6:70–84. (In Russ.).
 34. Пантелеева ГП, Артюх ВВ, Крылова ЕС, Деменева АА, Дикая ТИ, Олейчик ИВ, Никифорова ИЮ, Бебуришвили АА. Оптимизация психофармакотерапии эндогенных депрессий с помощью препарата церебролизин. *Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина.* 2012; 14(1):24–30. Panteleeva GP, Artyukh VV, Krylova ES, Demeneva AA, Dikaya TI, Oleychik IV, Nikiforova IYu, Beburishvili AA. Optimization of psychopharmacotherapy of endogenous depressions using the drug cerebrolysin. *Psychiatry and psychopharmacotherapy named after P.B. Gannushkin.* 2012; 14(1):24–30. (In Russ.).
 35. Богдан АН, Морозов ПВ, Сейку ЮВ. Ноотропные препараты в комплексной патогенетически обоснованной терапии депрессий (обзор литературы). *Психические расстройства в общей медицине.* 2011; 3–4:46–51. Bogdan AN, Morozov PV, Seiku YuV. Nootropic drugs in the complex pathogenetically based therapy of depression (literature review). *Mental disorders in general medicine.* 2011; 3–4:46–51. (In Russ.).
 36. Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Гаврилова СИ. Оптимизация терапии депрессий у больных пожилого возраста в условиях психиатрического стационара. *Современная терапия психических расстройств.* 2019; (1):21–28. doi: 10.21265/PSYPH.2019.21.31.003 Safarova TP, Yakovleva OB, Gavrilova SI. Treatment Optimization of Depression in Elderly Patients in a Psychiatric Hospital. *Modern therapy of mental disorders.* 2019; (1):21–28. (In Russ.). doi: 10.21265/PSYPH.2019.21.31.003
 37. Калын ЯБ, Сафарова ТП, Шешенин ВС, Гаврилова СИ. Сравнительная эффективность и безопасность антидепрессивной моно- и мультимодальной терапии у пожилых больных депрессией (опыт клинического применения в геронтопсихиатрическом стационаре). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2014; 114;2(6):20–29. Kalyn JB, Safarova TP, Sheshenin VS, Gavrilova SI. Comparative efficacy and safety of antidepressant mono- and multimodal therapy in elderly patients

- with depression (a clinical experience in a psychogeriatric hospital). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014; 114;2(6):20–29. (In Russ.).
38. Сафарова ТП, Гаврилова СИ. Применение нейропротекторов в терапии депрессий позднего возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(10–2):47–54. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010247>.
Safarova TP, Gavrilova SI. The use of neuroprotectors in the treatment of late-life depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020; 120(10–2):47–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010247>
39. Gunn JM, Ayton DR, Densley K, Pallant JF, Chondros P, Herrman HE. The association between chronic illness, multimorbidity and depressive symptoms in an Australian primary care cohort. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2012; 47(2):84–175. doi: 10.1007/s00127-010-0330-z
40. 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
41. Katona C, Livingston G. How well do antidepressants work in older people? A systematic review of Number Needed to Treat. *J. Affect. Disord.* 2002; 69(1–3):47–52. doi: 10.1016/S0165-0327(00)00332-3. PMID: 12103451
42. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: Медицинское информационное агентство. 2015:640.
Smulevich AB Depression with somatic and mental illness. M.: Medical Informational Agency. 2015:640. (In Russ.).
43. Paykel ES, Brugha T, Fryers T. Size and burden of depressive disorders in Europe. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005; 15(4):411–423. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.04.008
44. Селезнева НД, Гаврилова СИ, Герасимов НП, Жариков ГА, Калын ЯБ, Колыхалов ИВ, Коровайцева ГИ, Рогоаев ЕИ, Рощина ИФ. Сравнительная эффективность холинергической, глутаматергической и нейропротективной терапии при болезни Альцгеймера. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2002; 4(6):215–218. Selezneva ND, Gavrilova SI, Gerasimov NP, Zharikov GA, Kalyn YaB, Kolykhalov IV, Korovaytseva GI, Rogaev EI, Roshchina IF. Comparative effectiveness of cholinergic, glutamatergic and neuroprotective therapy in Alzheimer's disease. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2002; 4(6):215–218. (In Russ.).
45. Петрова ЕА, Концевой ВА, Савина МА, Назаров ОС, Скворцова ВИ. Депрессивные расстройства у больных с церебральным инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2009; 109(2):4–9. Petrova EA, Kontseva VA, Savina MA, Nazarov OS, Skvortsova VI. Depressive disorders in patients with cerebral stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2009; 109(2):4–9. (In Russ.).
46. Ларикова ТИ, Луканин АН, Ужегова ИВ, Яковец ЮЕ. Возможности комплексной терапии при реабилитации инсульта. *Русский медицинский журнал*. 2007; 8:1155–1159. Larikova TI, Lukanin AN, Uzhegova IV, Yakovets YuE. Possibilities of complex therapy in stroke rehabilitation. *Russian Medical Journal*. 2007; 8:1155–1159. (In Russ.).

Сведения об авторах

Гаврилова Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-6683-0240>

E-mail: sigavrilova@yandex.ru

Сафарова Татьяна Петровна, кандидат медицинских наук, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-3509-1622>

E-mail: saftatiana@mail.ru

Information about the authors

Svetlana I. Gavrilova, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department, Department of Geriatric Psychiatry, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6683-0240>

E-mail: sigavrilova@yandex.ru

Tatiana P. Safarova, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-3509-1622>

E-mail: saftatiana@mail.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Сафарова Татьяна Петровна/Tatyana P. Safarova

E-mail: saftatiana@mail.ru

Дата поступления 30.03.2021
Received 30.03.2021

Дата рецензии 24.05.2021
Revised 24.05.2021

Дата принятия 07.06.2021
Accepted for publication 07.06.2021