

© О.К. Савушкина и соавт., 2021

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 577.151; 612.11; 616.895.4; 616.892.3

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-34-41>

## Оценка активности тромбоцитарной глутаматдегидрогеназы при депрессиях пожилого возраста

О.К. Савушкина, Е.Б. Терешкина, Т.А. Прохорова, И.С. Бокша, Т.П. Сафарова, О.Б. Яковлева, В.В. Корнилов, Е.С. Шипилова, Е.А. Воробьева, Г.Ш. Бурбаева

Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Ольга Константиновна Савушкина, [osavushkina1@yandex.ru](mailto:osavushkina1@yandex.ru)

### Резюме

**Цель исследования:** оценка активности тромбоцитарной глутаматдегидрогеназы (ГДГ) при депрессии пожилого возраста по сравнению с контрольной группой и выявление возможных корреляций с клиническими данными. **Пациенты и методы:** обследованы 42 пациента пожилого возраста (60–86 лет) с депрессивными эпизодами разных нозологических категорий по МКБ-10: однократным депрессивным эпизодом (F32.0, F32.1), в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР — F33.0, F33.1) и при биполярном аффективном расстройстве (БАР — F31.3). Определение активности ГДГ и оценка тяжести симптомов депрессии с использованием шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D-17) и шкалы Гамильтона для оценки тревоги (HARS) проводились до начала курса 28-дневной антидепрессивной терапии (0-й день) и на 28-й день курса терапии. **Результаты:** при сравнении с контрольной группой у пациентов с депрессией обнаружено достоверное снижение активности ГДГ ( $p < 0,0008$ ). При этом до лечения в подгруппах как РДР, так и БАР активность ГДГ была достоверно снижена по сравнению с контролем ( $p < 0,002$  и  $p < 0,004$ ), а после лечения пониженная активность ГДГ наблюдалась только у больных БАР ( $p < 0,002$ ). При сравнении с контрольной группой у пациентов-мужчин выявлено достоверное снижение активности ГДГ как до, так и после лечения ( $p < 0,017$  и  $p < 0,027$ ), а у женщин — только до лечения ( $p < 0,014$ ). **Заключение:** пониженная активность тромбоцитарной ГДГ при депрессиях позднего возраста может свидетельствовать о нарушении глутаматного метаболизма. Выявлены различия по полу в нормализации уровня активности ГДГ на фоне проводимой терапии: у мужчин уровень активности ГДГ за курс лечения не восстановился до контрольных значений. Повышение уровня ГДГ за 28-дневный курс терапии происходило только у больных РДР, но не у пациентов с БАР.

**Ключевые слова:** глутаматдегидрогеназа, тромбоциты, депрессивные расстройства, поздний возраст

**Для цитирования:** Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Бокша И.С., Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Корнилов В.В., Шипилова Е.С., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. Оценка активности тромбоцитарной глутаматдегидрогеназы при депрессиях пожилого возраста. *Психиатрия*. 2021;19(4):34–41. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-34-41>

### RESEARCH

UDC 577.151; 612.11; 616.895.4; 616.892.3

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-34-41>

## Evaluation of Platelet Glutamate Dehydrogenase Activity in Late-Life Depressions

O.K. Savushkina, E.B. Tereshkina, T.A. Prokhorova, I.S. Boksha, T.P. Safarova, O.B. Yakovleva, V.V. Kornilov, E.S. Shipilova, E.A. Vorobyeva, G.Sh. Burbaeva

Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Olga K. Savushkina, [osavushkina1@yandex.ru](mailto:osavushkina1@yandex.ru)

### Summary

**The aim** of the study is to evaluate the activity of platelet glutamate dehydrogenase (GDH) in late-life depression compared to the healthy control group and to reveal possible correlations with clinical data. **Patients and methods:** 42 elderly patients (60–86 years old) with depressive episodes of different nosological categories according to ICD-10 were examined: a single depressive episode (F32.0, F32.1), a depressive episode in recurrent depressive disorder (RDD — F33.0, F33.1) and a depressive episode in bipolar affective disorder (BD — F31.3). The activity of GDH and the severity of depression (using the Hamilton depressive scale, HAM-D-17, and the Hamilton scale for assessing anxiety, HARS) were evaluated twice: before the starting the course of antidepressant therapy (day 0) and on the 28<sup>th</sup> day of the treatment course. **Results:** patients showed a significant decrease in the activity of GDH compared to the control group ( $p < 0.0008$ ). Before the treatment, GDH activity was significantly reduced compared to the control in both RDD and BD ( $p < 0.002$  and  $p < 0.004$ ), whereas after the treatment, the decreased GDH activity was observed only in patients with BD ( $p < 0.002$ ). When compared with the control group, male patients showed a significant

decrease in GDH activity both before and after the treatment course ( $p < 0.017$  and  $p < 0.027$ ), whereas women patients showed the decrease only before the treatment ( $p < 0.014$ ). **Conclusion:** the decreased platelet GDH activity in elderly depressions may indicate an impairment of glutamate metabolism. Gender differences were revealed in the reversal of GDH activity level after the therapy: in men, the level of GDH activity did not recover to control values after the treatment course. An elevation in the level of GDH to control values over a 28-day course of therapy occurred only in patients with RDD, but not in patients with BD.

**Keywords:** glutamate dehydrogenase, platelets, depressive disorders, late age

**For citation:** Savushkina O.K., Tereshkina E.B., Prokhorova T.A., Boksha I.S., Safarova T.P., Yakovleva O.B., Kornilov V.V., Shipilova E.S., Vorobyeva E.A., Burbaeva G.Sh. Evaluation of Platelet Glutamate Dehydrogenase Activity in Late-Life Depressions. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(4):34–41. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-34-41>

## ВВЕДЕНИЕ

Депрессии позднего возраста признаются одной из основных проблем гериатрической психиатрии из-за их высокой распространенности, трудностей терапии, обусловленных специфическими факторами старения, и необходимости высоких затрат общества на ведение таких больных. Гетерогенность депрессий в старости связана не только с наличием рано и поздно манифестирующих форм депрессивных расстройств, но и с патопластическим влиянием возрастных изменений, церебральных и хронических соматических заболеваний, а также множеством генетических, метаболических, эндокринных и нейробиологических факторов.

Появление новых типов антидепрессантов хотя и повысило безопасность терапии поздних депрессий, но не решило проблем, связанных с недостаточной эффективностью терапии, задержкой терапевтического ответа, низким качеством выхода из депрессии с повышенным риском рецидивирования.

Современные нейробиологические исследования показали, что в основе депрессии лежит не только снижение уровня моноаминов, но и дисфункция глутаматергической системы [1]. Нарушение функционирования глутаматергической системы вносит вклад в патогенез депрессии и, следовательно, может быть целью терапевтического воздействия антидепрессантов. Действительно, глутаматергическая гипотеза депрессии служит современной концепцией для разработки быстродействующих антидепрессантов [2–4].

Одним из ключевых ферментов метаболизма нейромедиатора глутамата в мозге является глутаматдегидрогеназа (ГДГ), катализирующая обратимую реакцию превращения глутамата в  $\alpha$ -кетоглутарат [5].

Предыдущие исследования [6], в том числе и наши [7], показали наличие этого фермента в тромбоцитах периферической крови. Обнаружено также, что изменения активности и концентрации ГДГ, зарегистрированные в тромбоцитах при эндогенных психозах, могут в определенной мере быть связанными с патопсихологическими показателями состояния больных и эффективностью фармакотерапии [8, 9]. Однако при депрессивных состояниях определение активности тромбоцитарной ГДГ ранее не производилось.

**Целью** настоящей работы является оценка активности ГДГ в тромбоцитах при депрессии пожилого возраста по сравнению с контрольной группой здоровых лиц и поиск возможных корреляций с клиническими данными.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено с соблюдением современных этических норм и правил биомедицинских исследований, утвержденных Хельсинкским соглашением Всемирной медицинской ассоциации (в редакциях 1975/2000 г.), и одобрено Этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 8 от 26.02.2019). Все обследованные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Клинико-биохимическое исследование проведено в период с января 2018 г. по январь 2021 г. на клинической базе отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ (руководитель проф. С.И. Гаврилова) и в лаборатории нейрохимии ФГБНУ НЦПЗ (руководитель проф. Г.Ш. Бурбаева).

Критерием включения в исследование было наличие у больных в возрасте 60 лет и старше депрессивного эпизода (ДЭ) легкой или умеренной выраженности. По классификации МКБ-10 депрессии отнесены к разным нозологическим категориям: однократный депрессивный эпизод (ДЭ, F32.0, F32.1), депрессивная фаза в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР, F33.0, F33.1) или биполярное аффективное расстройство (БАР, F31.3).

Критерии исключения: наличие иных психических заболеваний, первичных деменций разной этиологии, последствий травм головного мозга, наркотической зависимости, тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, а также аллергических реакций в анамнезе или выраженной множественной гиперчувствительности к медицинским препаратам.

Исследование проводилось с использованием клинического, психометрического, биохимического и статистического методов исследования.

Психометрическая оценка состояния больных проводилась до начала курса терапии (0-й день) и на 28-й день лечения с использованием шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D-17) и шкалы Гамильтона для оценки тревоги (HARS). Эффективность терапии определялась по изменению суммарных оценок по HAM-D-17 и HARS до и после окончания курса терапии. Для оценки когнитивной деятельности больных применялся краткий тест оценки когнитивного статуса (MMSE).

В исследовании приняли участие 42 пациента в возрасте от 60 до 86 лет (33 женщины и девять мужчин, доля мужчин 21%) с большим ДЭ. Медиана возраста и квартили М [Q25; Q75] составили 66 лет [63; 71 год]. Нозологически у трех больных (7%) был диагностирован

**Таблица 1.** Клинические данные обследованных групп  
**Table 1.** Clinical data of the examined groups

Исследуемые показатели/Research parameters	Пациенты с депрессией, до лечения/Patients with depression, before treatment (n = 42)	Пациенты с депрессией, после лечения/Patients with depression, after treatment (n = 36)
Тяжесть депрессии (сумма баллов HAMD-17)/Depression severity (HAMD-17 total score)	23 [21, 24]	8 [6, 10]
Выраженность тревоги (сумма баллов HARS)/Anxiety (HARS total score)	23 [19, 25]	7 [6, 9]
Уровень когнитивной деятельности (MMSE)/Cognitive functions (MMSE score)	27 [26; 29]	нет данных/nd

Примечание. Данные представлены как медиана и квартили, М [Q25; Q75]/Data are given as Median and quartiles, M [Q25; Q75].

однократный ДЭ, у 28 больных (67%) — ДЭ в рамках РДР, у 11 больных (26%) — ДЭ в рамках БАР.

Возраст манифестации заболевания у больных составлял от 17 до 81 года с медианным значением  $M = 40,5$  года [30,0; 55,0 лет]. Преобладали случаи с длительным течением заболевания ( $M = 23$  года [7; 40 лет]).

На основании суммарной оценки HAMD-17 у большинства больных отмечались депрессии средней степени тяжести с  $M = 23$  балла [21; 24 балла]. У 30 человек наблюдались депрессии средней и тяжелой степени, у 12 человек — легкие депрессии (суммарная оценка HAMD-17 от 16 до 21 балла).

У большинства больных (34 человека, 81%) длительность депрессии до начала включения в исследование не превышала 6 мес. с  $M = 3$  мес. [2; 5], однако у 8 (19%) больных отмечались затяжные ( $\geq 6$  мес.) депрессии.

Уровень когнитивной деятельности больных не выходил за рамки возрастной нормы и составлял по суммарной оценке MMSE до начала исследования  $M = 27$  баллов [26; 29]. Все обследуемые больные имели поликоморбидную соматическую отягощенность сопутствующими заболеваниями с  $M = 4$  заболевания [3; 5].

Клинические характеристики обследованных групп пациентов представлены в табл. 1.

Активная 28-дневная терапия больных проводилась антидепрессантами новых поколений групп СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), СИОЗСН (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина — венлафаксин, дулоксетин) и ИОЗСАС (ингибиторы обратного захвата серотонина/антагонисты серотонина — тразодон). Дозы препаратов были стандартными для данной возрастной группы.

Заборы крови для определения уровня активности ГДГ у больных проводились дважды — до начала курса фармакотерапии и на 28-й день лечения. Шесть пациентов отказались от повторного взятия крови на анализ.

Контрольную группу составили 29 человек (19 женщин и 10 мужчин, доля мужчин 34,5%) в возрасте от 52 до 81 года с  $M = 58$  лет [54; 62 года] без психической патологии. В группе контроля ферментативную активность ГДГ определяли однократно.

*Выделение тромбоцитов, определение активности ГДГ*

Кровь из локтевой вены обследуемых собирали в вакутейнеры с цитратом натрия и обрабатывали в течение не более чем 2 ч после забора крови. Из образцов крови выделяли тромбоциты, к суспензии добавляли 50% объема глицерина и хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ ; перед определением активности ГДГ готовили экстракт тромбоцитов, как описано ранее [10].

Активность ГДГ определяли спектрофотометрическим кинетическим методом с использованием планшетного спектрофотометра xMark (Bio-Rad) по скорости снижения поглощения НАД $\times$ Н при 340 нм по методу [11] с модификациями, как описано ранее [8]. Концентрация белка определялась методом Лоури с использованием набора реагентов Bio-Rad DC Protein Assay (США) и бычьего сывороточного альбумина (Sigma-Aldrich, США) в качестве белкового стандарта. После определения концентрации белка рассчитывали удельную активность ГДГ (ЕД/мг).

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Проверка гипотезы о нормальном распределении данных активности ГДГ в обследованных группах проводилась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Для оценки достоверности различий, изменений параметров и связей между ними применялись U-тест Манна–Уитни, вычисление коэффициентов ранговых корреляций Спирмена ( $R$ ). Различия и корреляции считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Как в группе здорового контроля, так и в группе пациентов данные активности ГДГ не подчинялись закону нормального распределения, что подтверждено проверкой на нормальность распределения тестом Шапиро–Уилка ( $p < 0,01$ ), поэтому были использованы непараметрические методы исследования.

Хотя контрольная группа и группа больных депрессией различались по возрасту, при определении ранговых коэффициентов корреляции Спирмена не было выявлено достоверной корреляции активности тромбоцитарной ГДГ с возрастом ни в контрольной

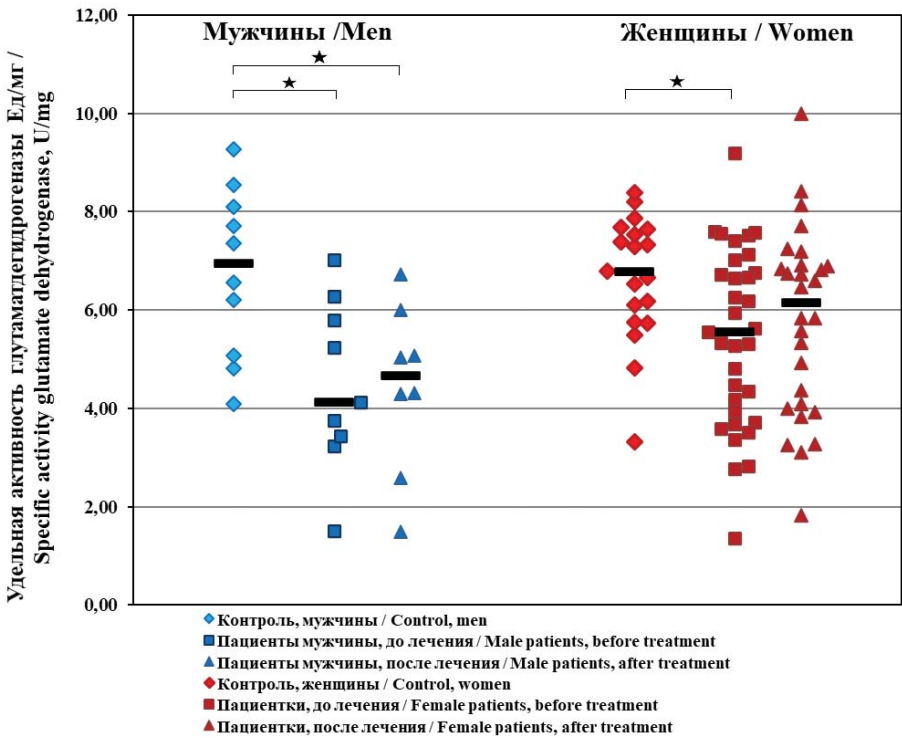
**Таблица 2.** Активность тромбоцитарной глутаматдегидрогеназы в контрольной группе здоровых и при депрессии до и после курса терапии  
**Table 2.** Platelet glutamate dehydrogenase activity in the control group and in patients with depression before and after the treatment course

Исследуемый показатель/Research parameter	Контрольная группа/Control group	Пациенты с депрессией/Patients with depression	
	n = 29	до лечения/before treatment (n = 42)	после лечения/after treatment (n = 36)
Активность ГДГ, ЕД/мг/Activity GDH, U/mg	6,79 [5,76, 7,69]	5,32 [3,71, 6,73]*	5,70 [4,05, 6,83]*

Примечание. Данные представлены как медиана и квартили, М [Q25; Q75]; \*достоверные различия между контрольной группой и группой пациентов,  $p < 0,001$ /Data are given as Median and quartiles, M [Q25; Q75]; \*significant changes between the control group and the patient group,  $p < 0.001$ .

группе ( $R = 0,07$ ,  $p = 0,73$ ), ни в группе больных ( $R = 0,08$ ,  $p = 0,63$ ), что делает возможным сравнение этих групп. Сравнение активности ГДГ выявило достоверные межгрупповые различия контрольной группы и пациентов до и после курса терапии (U-тест Манна–Уитни,  $p < 0,0008$  и  $p < 0,007$  соответственно) (табл. 2). При сравнении активности тромбоцитарной ГДГ у мужчин и женщин внутри контрольной группы и внутри группы пациентов в целом достоверных различий активности между полами не выявлено ( $p > 0,1$ ). Однако если активность ГДГ у женщин до лечения была достоверно ниже контрольных значений ( $p = 0,014$ ), то по окончании терапии она перестала

отличаться от контроля ( $p = 0,085$ ). У мужчин выявлено достоверное снижение активности ГДГ как до, так и после лечения ( $p = 0,017$  и  $p = 0,027$  соответственно) по сравнению с контрольной группой (рис. 1). Активность ГДГ была проанализирована у пациентов с депрессиями разной нозологической принадлежности (подгруппы БАР, РДР, ДЭ). Анализ активности ГДГ до лечения U-тестом Манна–Уитни показал достоверное снижение активности ГДГ по сравнению с контрольной группой как в общей группе больных, так и у пациентов с РДР и БАР ( $p < 0,002$  и  $p < 0,004$ ). После лечения сниженная активность ГДГ наблюдалась только у больных БАР



**Рис. 1.** Активность глутаматдегидрогеназы (ГДГ) у мужчин и женщин в группе контроля (ромбы), в группе пациентов до начала курса терапии (квадраты) и после курса терапии (треугольники); горизонтальные черные линии медианы для групп. По оси ординат — удельная активность ГДГ (ЕД/мг). \*Достоверные изменения между контрольной группой и группой пациентов,  $p < 0,05$   
**Fig. 1.** Glutamate dehydrogenase (GDH) activity in men and women in the control group (rhombuses), in the group of patients before the treatment course (squares), after the treatment course (triangles); horizontal black lines — medians for the groups. On the ordinate axis — the specific activity of GDH (U/mg). \* Significant differences between the control group and the patient group,  $p < 0.05$

( $p < 0,002$ ), а у пациентов с РДР активность приближалась к значениям в контрольной группе (рис. 2). Из-за малочисленности подгруппы больные с однократным ДЭ были исключены из этого анализа, и значения активности ГДГ для них не показаны на рис. 2.

Подгруппы пациентов с диагнозами БАР и РДР были сбалансированы по соотношению представителей полов: среди пациентов с БАР 18% мужчин, с РДР — 21% мужчин. Сравнение активности ГДГ у мужчин и женщин внутри подгруппы РДР, как и БАР, достоверных различий не выявило. Сравнение активности ГДГ у женщин из подгрупп РДР, БАР и ДЭ методом Краскела–Уоллиса достоверных различий не показало.

Сравнение активности между мужчинами с диагнозами БАР, РДР, ДЭ не проводилось из-за малочисленности мужчин во всех подгруппах.

В результате терапии у пациентов в целом отмечено достоверное снижение суммы баллов по HAMD-17 и по HARS (тест Вилкоксона,  $p < 0,01$ ), но достоверных корреляций базового уровня активности ГДГ с общими клиническими оценками состояния пациентов как до, так и после проведенной терапии выявлено не было.

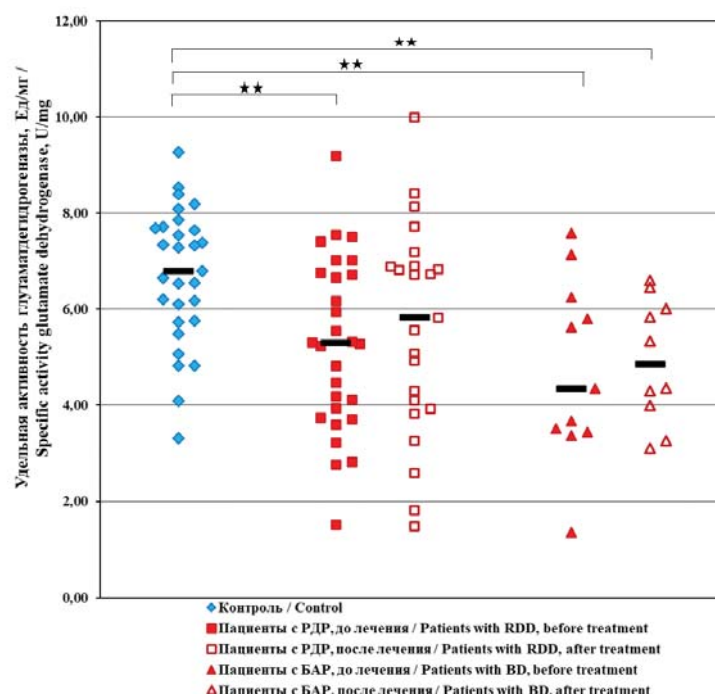
## ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на накопленные данные, патогенез депрессии во многом еще остается неясным. В литературе описана связь метаболических изменений со

стороны глутаматной системы в мозге с психологическими и поведенческими изменениями — как у пациентов с депрессией, так и при моделировании на лабораторных животных — поведения, напоминающего депрессию. Так, в случае нокаута гена, кодирующего субъединицу GluD1-KO ионотропного глутаматного рецептора  $\delta$ -типа, у животных наблюдается депрессивноподобное поведение [12]. Кроме того, широко известны антидепрессивные эффекты кетамина, антагониста глутаматных рецепторов NMDA типа. Также обнаружены нарушения скорости захвата глутамата тромбоцитами [13] и изменения концентрации глутамата в сыворотке крови при биполярном расстройстве [14]. Все эти данные указывают на участие глутаматной системы в патогенезе депрессии.

В нашей работе обнаружено, что у пожилых больных с депрессией до и после лечения антидепрессантами при сравнении с лицами контрольной группы наблюдается достоверно сниженная активность тромбоцитарной ГДГ. Этот факт подтверждает нарушение глутаматного метаболизма при депрессиях. Отметим, что снижение активности тромбоцитарной ГДГ было выявлено и при шизофрении при сравнении с контролем [8], что свидетельствует об общих чертах патогенеза этих заболеваний.

Эффективность терапии антидепрессантами групп СИОЗС, ИОЗСАС и СИОЗСН депрессивных больных позднего возраста в настоящей работе оказалась высокой. Поиск связей эффективности терапии с активностью



**Рис. 2.** Активность глутаматдегидрогеназы (ГДГ) в группе контроля (ромбы) и в подгруппах пациентов с РДР (квадраты) и БАР (треугольники); горизонтальные черные линии — медианы для групп. По оси ординат — удельная активность ГДГ (Ед/мг). \*\*Достоверные различия между контрольной группой и группой пациентов,  $p < 0,01$

**Fig. 2.** Glutamate dehydrogenase (GDH) activity in the control group (rhombuses) and in subgroups of patients with RDD (squares) and BD (triangles); the horizontal black lines are the medians for the groups. On the ordinate axis — specific activity of GDH (U/mg). \*\*Significant differences between the control group and the patient group,  $p < 0.01$

ГДГ достоверных корреляций не выявил. В то же время обнаружено, что проведенный 28-дневный курс антидепрессивной терапии оказывал различное влияние на активность тромбоцитарной ГДГ в разных подгруппах больных. Так, до лечения у женщин и мужчин выявлялась сниженная по отношению к контролю активность ГДГ. После лечения активность ГДГ у женщин переставала отличаться от контрольных значений, в то время как у мужчин сохранялись достоверные различия с контролем в активности ГДГ и после лечения. То есть установлены гендерные различия в изменениях уровня ГДГ на фоне проводимой терапии антидепрессантами с более длительным сохранением дисфункции этого фермента у мужчин. Полученные результаты согласуются с данными литературы о половом диморфизме как метаболизма глутамата, так и течения депрессии [15, 16].

В нашей работе показано, что до лечения сниженная активность тромбоцитарной ГДГ наблюдалась у депрессивных больных как с БАР, так и с РДР. Из-за малого количества мужчин в подгруппах с БАР, РДР и ДЭ их статистическое сравнение друг с другом было невозможно, поэтому в дальнейшем представляет интерес изучение расширенных подгрупп пациентов — как мужчин, так и женщин — с депрессиями с разными нозологиями.

После лечения повышение активности ГДГ до диапазона контрольных значений отмечалось только в подгруппе больных РДР, в то время как у пациентов с БАР она оставалась сниженной. Это наблюдение может свидетельствовать о различных механизмах контроля активности тромбоцитарной ГДГ в разных подгруппах пациентов с депрессией и требует дальнейшего изучения.

Хорошо известно, что коморбидные соматические заболевания являются одним из важнейших факторов, влияющих на этиологию, патогенез и течение депрессий позднего возраста. В нашем исследовании практически все депрессивные пациенты имели поликоморбидную соматическую отягощенность соматическими заболеваниями с  $M = 4$  заболевания [3; 5]. В связи с этим резонно было бы предположить вероятность влияния на активность тромбоцитарной ГДГ не только депрессивного расстройства, но и множественной соматической патологии. Проведенный нами анализ не выявил статистически значимых взаимосвязей между активностью тромбоцитарной ГДГ и количеством сопутствующих соматических заболеваний или наличия их декомпенсации в текущей депрессии. Возможно, это связано с небольшим размером выборки депрессивных больных (42 человека), а также с трудностями подбора группы сравнения с сопоставимой соматической отягощенностью в рамках пилотного исследования. Тем не менее возможность потенциального влияния поликоморбидной соматической патологии на активность тромбоцитарной ГДГ у пожилых депрессивных больных остается открытым и требует дальнейшего исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдаемый факт снижения активности тромбоцитарной ГДГ при депрессиях позднего возраста подтверждает имеющиеся в литературе данные о нарушении глутаматного метаболизма при депрессии. Активная 4-недельная терапия антидепрессантами групп СИОЗС, ИОЗСАС и СИОЗСН эффективно редуцировала депрессивную симптоматику, но связи активности ГДГ с эффективностью терапии больных не выявлено. При этом отмечено, что уровень активности ГДГ после курса терапии у мужчин, в отличие от женщин, не повысился до контрольных значений.

Обнаружено, что в подгруппе пациентов с РДР активность ГДГ после курса терапии изменилась и достигла уровня контрольных значений, тогда как в подгруппе пациентов с БАР этого не произошло. Эти данные могут быть признаком сохраняющейся нестабильности терапевтической ремиссии при депрессивной фазе БАР, требующей дополнительной терапии, в том числе направленной на глутаматную систему.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.036>
2. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*. 2016;22(3):238–249. <https://doi.org/10.1038/nm.4050>
3. Witkin JM, Knutson DE, Rodriguez GJ, Shi S. Rapid-Acting Antidepressants. *Curr Pharm Des*. 2018;24(22):2556–2563. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180730104707>
4. Мосолов СН, Федорова ЕЮ. Новый взгляд на патогенез депрессии: возможно ли появление быстродействующих антидепрессантов? *Современная терапия психических расстройств*. 2020;3:2–10. <https://doi.org/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? *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2020;3:2–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.79.58.001>
5. Smith HQ, Li C, Stanley CA, Smith TJ. Glutamate dehydrogenase, a complex enzyme at a crucial metabolic branch point. *Neurochem Res*. 2019;44(1):117–132. <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2428-0>
6. Vasta V, Meacci E, Farnararo M, Bruni P. Glutamine transport and enzymatic activities involved in glutaminolysis in human platelets. *Biochim Biophys Acta*. 1995;1243(1):43–48. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(94\)00118-h](https://doi.org/10.1016/0304-4165(94)00118-h)

7. Burbaeva GSh, Boksha IS, Tereshkina EB, Savushkina OK, Turishcheva MS, Starodubtseva LI, Brusov OS, Morozova MA. Effect of olanzapine treatment on platelet glutamine synthetase-like protein and glutamate dehydrogenase immunoreactivity in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2006;7(2):75–81. <https://doi.org/10.1080/15622970510029957>
8. Прохорова ТА, Бокша ИС, Савушкина ОК, Терешкина ЕБ, Воробьева ЕА, Помыткин АН, Каледа ВГ, Бурбаева ГШ. Активность тромбоцитарной глутаматдегидрогеназы у больных с эндогенными психозами. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2016;116(3):44–48. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161163144-48>  
Prokhorova TA, Boksha IS, Savushkina OK, Tereshkina EB, Vorobyeva EA, Pomytkin AN, Kaleda VG, Burbaeva GS. Glutamate dehydrogenase activity in platelets of patients with endogenous psychosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(3):44–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20161163144-48>
9. Savushkina OK, Tereshkina EB, Prokhorova TA, Boksha IS, Burminskii DS, Vorobyeva EA, Morozova MA, Burbaeva GS. Platelet glutamate dehydrogenase activity and efficacy of antipsychotic therapy in patients with schizophrenia. *J Med Biochem*. 2020;39(1):54–59. <https://doi.org/10.2478/jomb-2019-0018>
10. Терешкина ЕБ, Савушкина ОК, Бокша ИС, Прохорова ТА, Воробьева ЕА, Омельченко МА, Помыткин АН, Каледа ВГ, Бурбаева ГШ. Глутатионредуктаза и глутатион-S-трансфераза в форменных элементах крови при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019;119(2):61–65. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911902161>  
Tereshkina EB, Savushkina OK, Boksha IS, Prokhorova TA, Vorobyeva EA, Omel'chenko MA, Pomytkin AN, Kaleda VG, Burbaeva GS. Glutathione reductase and glutathione-S-transferase in blood cells in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(2):61–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911902161>
11. Fisher HF. L-Glutamate dehydrogenase from bovine liver. *Methods Enzymol*. 1985;113:16–27. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(85\)13006-5](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(85)13006-5)
12. Nakamoto C, Kawamura M, Nakatsukasa E, Natsume R, Takao K, Watanabe M, Abe M, Takeuchi T, Sakimura K. GluD1 knockout mice with a pure C57BL/6N background show impaired fear memory, social interaction, and enhanced depressive-like behavior. *PLoS One*. 2020;15(2):e0229288. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229288>
13. do Nascimento CA, Nogueira CW, Borges VC, Rocha JB. Changes in [(3)H]-glutamate uptake into platelets from patients with bipolar I disorder. *Psychiatry Res*. 2006;141(3):343–377. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.08.023>
14. Серёгин АА, Смирнова ЛП, Дмитриева ЕМ, Васильева СН, Семке АВ, Иванова СА. Глутамат в сыворотке крови больных расстройствами шизофренического спектра и биполярным аффективным расстройством. *Психиатрия*. 2020;18(3):22–31. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-22-31>
15. Seregin AA, Smirnova LP, Dmitrieva EM, Vasil'eva SN, Semke AV, Ivanova SA. Glutamate level's in blood serum of patients with schisophrenic spectrum and bipolar affective disorder. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatryia)*. 2020;18(3):22–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-22-31>
16. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. *Neuron*. 2019;102(1):75–90. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013>
17. Seney ML, Huo Z, Cahill K, French L, Puralewski R, Zhang J, Logan RW, Tseng G, Lewis DA, Sibille E. Opposite molecular signatures of depression in men and women. *Biol Psychiatry*. 2018;84(1):18–27. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.01.017>

#### Сведения об авторах

Ольга Константиновна Савушкина, кандидат биологических наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5996-6606>

osavushkina1@yandex.ru

Елена Борисовна Терешкина, кандидат биологических наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4784-8995>

tereshkina.el@yandex.ru

Татьяна Андреевна Прохорова, научный сотрудник, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3574-2165>

gnidra@mail.ru

Ирина Сергеевна Бокша, доктор биологических наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1369-8658>

boksha\_irina@mail.ru

*Татьяна Петровна Сафарова*, кандидат медицинских наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3509-1622>

[saftatiana@mail.ru](mailto:saftatiana@mail.ru)

*Ольга Борисовна Яковлева*, кандидат медицинских наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2653-0427>

[yakob2003@mail.ru](mailto:yakob2003@mail.ru)

*Владимир Владимирович Корнилов*, кандидат медицинских наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3562-8976>

[kornilov-74@mail.ru](mailto:kornilov-74@mail.ru)

*Елена Сергеевна Шипилова*, научный сотрудник, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1774-6100>

[elenium-r@mail.ru](mailto:elenium-r@mail.ru)

*Елена Анатольевна Воробьева*, кандидат биологических наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5766-0910>

[vaa-vea-@yandex.ru](mailto:vaa-vea-@yandex.ru)

*Гулнур Шингожиевна Бурбаева*, профессор, доктор биологических наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7744-533X>

[gburb@mail.ru](mailto:gburb@mail.ru)

### **Information about the authors**

*Olga K. Savushkina*, Cand. of Sci. (Biol.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5996-6606>

[osavushkina1@yandex.ru](mailto:osavushkina1@yandex.ru)

*Elena B. Tereshkina*, Cand. of Sci. (Biol.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4784-8995>

[tereshkina.el@yandex.ru](mailto:tereshkina.el@yandex.ru)

*Tatyana A. Prokhorova*, Researcher, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3574-2165>

[gnidra@mail.ru](mailto:gnidra@mail.ru)

*Irina S. Boksha*, Dr. of Sci. (Biol.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1369-8658>

[boksha\\_irina@mail.ru](mailto:boksha_irina@mail.ru)

*Tatiana P. Safarova*, Cand. of Sci. (Med.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-3509-1622>

[saftatiana@mail.ru](mailto:saftatiana@mail.ru)

*Olga B. Yakovleva*, Cand. of Sci. (Med.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2653-0427>

[yakob2003@mail.ru](mailto:yakob2003@mail.ru)

*Vladimir V. Kornilov*, Cand. of Sci. (Med.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3562-8976>

[kornilov-74@mail.ru](mailto:kornilov-74@mail.ru)

*Elena S. Shipilova*, Researcher, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1774-6100>

[elenium-r@mail.ru](mailto:elenium-r@mail.ru)

*Elena A. Vorobyeva*, Cand. of Sci. (Biol.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5766-0910>

[vaa-vea-@yandex.ru](mailto:vaa-vea-@yandex.ru)

*Gulnur Sh. Burbaeva*, Professor, Dr. of Sci. (Biol.), Mental Health Research Centre, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-7744-533X>

[gburb@mail.ru](mailto:gburb@mail.ru)

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*There is no conflict of interests.*

Дата поступления 13.04.2021  
Received 13.04.2021

Дата рецензии 19.05.2021  
Revised 19.05.2021

Дата принятия 14.09.2021  
Accepted for publication 14.09.2021