

Особенности патогенеза депрессий позднего возраста

Сафарова Т.П.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

НАУЧНЫЙ
ОБЗОР

Резюме

Цель: представить обзор отечественных и зарубежных современных исследований, освещающих особенности патогенеза депрессивных расстройств в позднем возрасте. **Материал и метод:** по ключевым словам «депрессии», «поздний возраст» «патогенез» проводился поиск научных статей в базах данных MEDLINE/PubMed за 2000–2020 гг. **Заключение:** несмотря на большое число гипотез патогенеза депрессий, они являются не взаимоисключающими, а скорее взаимодополняющими, что отражает системную многофакторную природу депрессивных расстройств, в первую очередь депрессий позднего возраста. Многие из этих гипотез тесно связаны между собой. Правомерно предположить, что депрессия в позднем возрасте — это гетерогенный клинический синдром с множественной этиологией депрессивных расстройств и вовлечения различных патогенетических механизмов. Изучение особенностей патогенеза депрессивных расстройств в позднем возрасте позволяет выявить важные и перспективные области для дальнейших исследований с целью разработки персонализированных терапевтических подходов и выделения предикторов терапевтического ответа. Подбор адекватной психофармакотерапии в этой возрастной группе особенно актуален по отношению к часто рецидивирующим и резистентным к терапии депрессиям, что является факторами неблагоприятного прогноза заболевания в целом.

Ключевые слова: депрессивные расстройства; поздний возраст; патогенез.

Для цитирования: Сафарова Т.П. Особенности патогенеза депрессий позднего возраста. *Психиатрия*. 2020;18(1):41–49. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-41-49>.

Конфликт интересов отсутствует

Features of the Pathogenesis of Late-Life Depression

Safarova T.P.

FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia

REVIEW

Summary

Objective: to present a review of domestic and foreign modern studies highlighting the features of the pathogenesis of depressive disorders in late age. **Material and method:** using the keywords «depression», «late age», «pathogenesis», scientific articles were searched in the MEDLINE/PubMed databases for the period 2000–2020. **Conclusion:** Despite the large number of hypotheses regarding the pathogenesis of depression, they are not mutually exclusive, but rather complementary, which reflects the systemic multifactorial nature of depressive disorders, primarily late-age depression. However, many of these hypotheses are closely related. It is likely to suggest that late-life depression is a heterogeneous clinical syndrome with multiple etiologies of depressive disorders, and the involvement of various pathogenetic mechanisms. The study of the pathogenesis of depressive disorders in late life reveals important and promising areas for further research in order to develop personalized therapeutic approaches and identify predictors of therapeutic response. Selection of adequate psychopharmacotherapy in this age group is especially relevant in relation to often recurrent and therapy-resistant depressions, which are factors of unfavorable prognosis of the disease as a whole.

Keywords: depressive disorders; old age; pathogenesis.

For citation: Safarova T.P. Features of the Pathogenesis of Late-Life Depression. *Psychiatry*. 2020;18(1):41–49. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-1-41-49>.

There is no conflict of interests

В настоящее время существует множество теорий патогенеза депрессий, но ни одна из них полностью не объясняет механизм их формирования. В обзоре речь идет преимущественно о патогенезе эндогенных депрессий, хотя в позднем возрасте в патогенетические механизмы депрессивных расстройств могут быть

вовлечены различные биологические механизмы: психогенные, соматогенные, органические.

Первой теорией, описывающей возможный патогенез депрессивных расстройств, была моноаминовая. Согласно этой теории, одним из ведущих механизмов развития депрессии является дефицит одного из трех

основных биогенных аминов в ЦНС: норадреналина, дофамина и особенно серотонина. Эта теория является основой для создания основных классов антидепрессантов и объясняет биологические механизмы их действия [1].

Действие антидепрессантов обеспечивается их регуляторным влиянием на содержание моноаминергических нейротрансмиттеров в синаптической щели и в пресинаптических структурах, а также на число и чувствительность постсинаптических рецепторов. Основным недостатком моноаминовой теории является то, что она не объясняет причину дефицита моноаминов в ЦНС и не соотносится с отсроченным действием антидепрессантов. Это послужило основанием для поиска новых концепций, которые полностью бы объясняли механизмы формирования депрессивных расстройств.

В последние годы было установлено, что патогенетические механизмы депрессии связаны не только с нарушениями моноаминергической синаптической передачи, дисфункцией нейроэндокринных систем и т.д., но и с нарушениями циркадианной системы, характеризующейся дезорганизацией эндогенных (внутренних) ритмов организма [2].

К настоящему времени одной из концепций развития депрессивных расстройств является хронобиологическая, основывающаяся на том, что депрессивные состояния нередко сопровождаются десинхронизацией биологических ритмов, которые представляют собой периодические колебания в функциях организма. Одними из биологических ритмов организма являются циркадианные ритмы, соответствующие колебаниям в рамках примерно 24-часового периода.

Нарушения циркадных ритмов могут изменять целый ряд основных биологических процессов, таких как сон-бодрствование, высвобождение гормонов, температура тела (уплощение суточных колебаний температуры), и другие важные физические функции. При изучении патофизиологических показателей при депрессиях, отражающих нарушения циркадианного ритма сон-бодрствование, был обнаружен целый ряд биохимических отклонений. Среди них — снижение ночной концентрации мелатонина в плазме крови, нарушение периодичности колебаний концентраций пролактина, кортизола, тиреостимулирующего гормона и многое другое [3].

В рамках хронобиологической концепции большое место в патогенезе депрессии отводится нарушениям сна. Раннее выявление и лечение нарушений сна некоторые исследователи рассматривают как способ профилактики рекуррентной депрессии [4], а также предикции рецидива заболевания [5]. Подтверждением этого служат данные эпидемиологических исследований, свидетельствующие о том, что более чем у 80% взрослых, страдающих депрессией, присутствуют нарушения сна [6]. У пожилых людей бессонница является наиболее распространенной жалобой [7], и частота ее возрастает с увеличением возраста [8]. Нарушения

сна не только сопровождают депрессию, но и являются мощным стрессогенным фактором, особенно, при необходимости социальной активности пациента. Нарушения циркадных ритмов и депрессивные расстройства рассматривают как два главных взаимосвязанных изменения, характерных для пожилого возраста [9].

В рамках биоритмологической теории депрессии был разработан первый мелатонинергический антидепрессант агомелатин (вальдоксан), который восстанавливает циркадные ритмы и приводит к нормализации структуры сна: у больных с депрессией увеличивается длительность фазы медленного сна без изменения продолжительности и количества фаз быстрого сна, изменяется выраженность депрессивной симптоматики в течение суток, что приводит к нивелированию аффективного расстройства [10, 11].

Большинство современных теорий патогенеза депрессий основывается на патофизиологической роли стресса, который является одним из триггерных механизмов развития депрессивных расстройств [12, 13]. Основным компонентом физиологической реакции организма на стресс является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Активация в результате воздействия стресса центральных структур мозга приводит к выработке гормонов коры надпочечников — глюкокортикоидов («гормонов стресса»). Последние способны воздействовать на структуры мозга, ответственные за эмоционально-стрессовую реакцию (префронтальная кора и гиппокамп), и нарушать процессы нейропластичности. Хроническое воздействие психотравмирующих событий приводит к хронической активации механизмов защиты и адаптации мозга с последующим их истощением.

Поздний возраст отличается накоплением депримирующих негативных жизненных событий, оказывающих стрессогенное воздействие. Среди причин, вызывающих психогенные расстройства в позднем возрасте, наряду с соматическими заболеваниями, изменениями жизненного стереотипа особое место занимают обусловленные возрастом потери, переживание одиночества [14]. Смерть близкого человека, в первую очередь утрата эмоционально значимого лица, рассматривается как необратимый и невосполнимый дистресс. При этом в позднем возрасте речь идет о воздействии стресса как на психическую, так и на соматическую сферу больного. Отсюда многоплановый характер реагирования больных, повышающий возможные риски для здоровья, в том числе и смертности, для пожилых и старых людей [15]. По мнению Р. Anderson [16], во многих проведенных в Европе и США исследованиях показана повышенная смертность среди лиц пожилого возраста, перенесших смерть близкого человека. Обнаружено почти 3-кратное увеличение самоубийств среди вдовцов, увеличение на 21% частоты ненасильственной смерти у мужчин и на 17% у женщин в первые месяцы после потери близкого человека. В популярном исследовании пожилых людей, страдающих депрессивным расстройством, обнаружено, что 48%

оказывались под влиянием по крайней мере одного тяжелого жизненного события в период, предшествующий развитию заболевания В контрольной группе пожилых без признаков депрессии оказалось только 23% лиц, перенесших подобные тяжелые стрессогенные события [17].

В работах В.В. Корнилова была установлена связь между патологической реакцией горя и депрессией, развившейся после утраты эмоционально значимого лица, с последующим ускоренным развитием когнитивных нарушений и деменции (вследствие нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга) [18, 19].

Высказывается предположение, что следующая за чрезмерным или хроническим стрессом длительная редукция процесса нейрогенеза может вызывать повреждение гиппокампальной пластичности и способствовать развитию когнитивных симптомов при депрессии [20].

Роль иммунной системы в патогенезе депрессий и теория нарушения нейрональной пластичности

Процессы нейропластичности тесно связаны с нарушениями в иммунной системе и с процессами нейровоспаления. Основным направлением в изучении связи депрессии и иммунных нарушений стала цитокиновая гипотеза. Посредством цитокинов происходит регуляция воспаления, специфического и неспецифического иммунного ответов. Их продукция в иммунной системе оказывает влияние на нервную систему [13]. В настоящее время анализ иммунных механизмов развития психических заболеваний является предметом активного научного интереса. Прежде всего, рассматривается роль воспалительных реакций как неспецифического патофизиологического механизма хронических неинфекционных заболеваний, в том числе и психических. В качестве воспалительных маркеров рассматривают молекулы цитокинов (интерлейкины — IL-1 β , -2, -6, -8), факторов некроза опухоли α (ФНО- α), а также белки острой фазы воспаления, повышенное содержание которых выявляется в крови пациентов с эндогенными психическими расстройствами (шизофренией, шизоаффективным расстройством и депрессией) [21, 22].

Важнейшим клеточным элементом врожденного иммунитета, участвующими в реализации воспаления и фагоцитоза, является продуцируемая нейтрофилами лейкоцитарная эластаза (ЛЭ). При развитии воспалительных реакций нейтрофилы крови направляются к очагу инфекции или деструкции ткани по градиенту концентрации хемотаксических факторов, происходит их адгезия на сосудистых эндотелиальных клетках и выброс во внеклеточное пространство ряда протеолитических ферментов и цитотоксических соединений, содержащихся в их азурофильных гранулах, в том числе и ЛЭ. Показано, что при патологическом процессе в мозге ЛЭ способна нарушать проницаемость гематоэнцефалического барьера [23]. α_1 -протеиназный ингибитор (α_1 -ПИ) — острофазный белок, синтезирующийся печенью и способствующий ограничению протеолити-

ческой активности ЛЭ. Патологический процесс в мозге может быть связан также с активацией приобретенного иммунитета, вследствие чего происходит повышение уровня аутоантител сыворотки крови к нейроантигенам [24]. В дальнейшем исследовались отдельные иммунологические показатели как врожденного, так и приобретенного иммунитета с целью изучения их вовлеченности в генез эндогенной депрессии [25]. В исследованиях был выявлен ряд иммунологических показателей, коррелирующих с такими клиническими характеристиками, как острота и тяжесть патологического процесса при эндогенных, в том числе аффективных психозах [26]. Так, было показано, что активность протеолитического фермента лейкоцитарной эластазы, выбрасывающегося во внеклеточное пространство при активации нейтрофилов различными неспецифическими стимулами, в том числе эндогенными, тесно связана с остротой болезненного процесса при эндогенных аффективных психозах в разных возрастных группах. Уровень α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) — белка, ограничивающего протеолитическую активность ЛЭ и играющего одну из главных ролей в регуляции воспалительных реакций, изучение маркеров воспаления при мягком когнитивном снижении (МКС) и деменции при болезни Альцгеймера показало связь выраженности когнитивного снижения и степени деменции с активностью ЛЭ [27].

Ранее нейробиологические маркеры большого депрессивного расстройства изучались у больных, находящихся в состоянии большого депрессивного эпизода по сравнению с ремиссией. В настоящее время пристальное внимание уделяется изучению накопления маркеров болезни в зависимости от длительности заболевания и числа перенесенных фаз. Основное внимание уделяется изменениям маркеров болезни, участвующих в реорганизации нервной системы в повторных фазах. Это маркеры, связанные с иммунной активацией, окислительным стрессом и хроническим воздействием глюкокортикоидов. В совокупности эти изменения указывают на дисбаланс в иммунной системе с увеличением активации микроглии и снижением астроглиальной активации и, вероятно, развитие внеклеточной глутаматной дисрегуляции. Многие из этих дисбалансов связаны с процессами, обусловленными повышенным окислительным стрессом, апоптозом и нейродегенерацией [28].

Существует теория о связи процессов воспаления с поздневозрастными депрессиями. Эта теория основывается на том, что старение приводит к нарушению периферических иммунных реакций и периферического иммунитета центральной нервной системы. Такие иммунные реакции могут приводить к нарушениям в функционировании эмоциональных и когнитивных сетей, имеющих отношение к развитию депрессии. Сопутствующие соматические заболевания, связанные с иммунной дисрегуляцией, также могут способствовать развитию поздних депрессий [29, 30].

Существует гипотеза, **связывающая** дисфункциональный метаболизм глюкозы в головном мозге с развитием нейродегенеративных изменений и хронической депрессией. Такие нарушения могут вызвать начало болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний. Эта гипотеза может быть изложена следующим образом: хроническое воспаление слабой степени и обусловленное стрессом повышение уровня глюкокортикоидов вызывает нечувствительность к рецептору инсулина и снижает доступность глюкозы, необходимой для оптимальной функции нейронов. Активация триптофан-кинуренинового пути провоспалительными цитокинами и увеличение циркулирующих глюкокортикоидов при депрессии приводят к увеличению синтеза диabetогенных метаболитов кинуренина, которые ингибируют активность инсулина. Транспорт глюкозы в астроциты и нейроны нарушается, способствуя тем самым нарушению метаболизма. Структурное разрушение митохондрий при депрессии снижает синтез высокоэнергетических фосфатов, которые поддерживают функцию нейронов. Такие долговременные изменения в мозге могут способствовать нейродегенеративным изменениям, наблюдаемым у пациентов с хронической депрессией, и, возможно, могут способствовать увеличению распространенности болезни Альцгеймера у этих больных [31–34].

Мозг является динамичным органом, в котором дегенерация и регенерация находятся в непрерывном процессе. Нейродегенерация — это неспецифический термин. Дегенерация может варьироваться от обширной гибели нейронов и уменьшения вещества головного мозга до различных степеней дегенерации в тонких нейрональных структурах, таких как дендриты, шипы и аксоны, без гибели нейронов. Напротив, нейрогенез мозга взрослого человека, как было показано, происходит в тех участках мозга, которые важны для поведенческих эффектов антидепрессантов [35–37]. Существуют и доказательства нейрогенеза в мозге взрослого человека [38, 39].

Нейропластичность — термин, подразумевающий способность мозга и нервной системы структурно и функционально изменяться, подвергаться реорганизации в ответ на факторы внешней или внутренней среды [40]. Нейрональная пластичность реализуется на клеточном уровне путем модификации роста дендритов и аксонов, реорганизацией и образованием новых синапсов, удлинением дендритов, разрастанием аксонов и даже нейрогенезом, т.е. с образованием новых нервных элементов из так называемых «стволовых» клеток зубчатой извилины.

В последние годы активно исследуется наличие структурных и функциональных изменений в головном мозге у больных депрессиями посредством разнообразных нейровизуализационных методик: магнитно-резонансной томографии (МРТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием 18F-фтордезоксиглюкозы. Благодаря новым технологиям было доказано, что при аффективных нарушениях

и ряде других психических расстройств происходят выраженные морфологические изменения нервной ткани, причем не только на ультрамикроскопическом уровне (в виде атрофии синапсов и шипиков, укорочения дендритов, гибели части нейронов), но и на макроструктурном уровне (в виде уменьшения объема ряда мозговых структур). Одной из последних теорий развития депрессий стала теория нарушения нейрональной пластичности, согласно которой депрессия может быть связана с нарушением структурной и функциональной пластичности клеток нейрональной сети, образованной нейронами префронтальной коры, коры поясной извилины, миндалины и гиппокампа. Нейроморфологические и нейровизуализационные исследования головного мозга выявили у депрессивных пациентов уменьшение объема гиппокампа, роstralной орбитофронтальной и префронтальной коры, коры переднего отдела поясной и зубчатой извилины, базальных ганглиев. Их причиной является уменьшение количества нейрональных синапсов, дендритов и аксонов, их толщины, длины и ветвистости [41–43].

Подавление процессов нейропластичности, являющееся одной из биологических концепций патогенеза депрессии, приводит к усилению процессов элиминации нейронов путем апоптоза. Апоптоз включает разнообразные внутриклеточные механизмы в виде увеличения «вязкости» липидного слоя клеточных мембран, снижения плотности и функциональной активности нейрорецепторов, оксидативного стресса, эксайтотоксичности с повреждением митохондриальной транспортной цепи [44]. Эти процессы особенно выражены у больных позднего возраста, поскольку физиологическое старение само по себе сопровождается усилением образования свободных радикалов, увеличением «вязкости» в нейрональных мембранах, снижением энергетического метаболизма и процессов биосинтеза в клетке.

Ген нейротрофического фактора мозга (*BDNF*) в норме поддерживает жизнеспособность нейронов головного мозга, но в условиях стресса экспрессия гена *BDNF* может быть подавлена. Стресс может вызывать снижение концентрации серотонина, а также приводить сначала к повышению, а затем к истощению концентрации норадреналина и дофамина. Эти изменения концентрации моноаминов вместе с дефицитом *BDNF* могут приводить к апоптозу и атрофии нейронов гиппокампа и других областей мозга, таких как префронтальная кора.

Кроме того, предполагается, что морфологические изменения при депрессиях являются следствием цитотоксического действия ряда агентов, прежде всего возбуждающих аминокислот (глутамат, NMDA), а также кальция. Этим деструктивным процессам способствуют повышенное содержание кортикостероидов (главным образом кортизола), характерное для состояний дистресса и депрессии, дефицит основного тормозного нейротрансмиттера ЦНС — гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), гипогликемия, частичная ишемия

нервной ткани, вызванная нарушениями системного или локального мозгового кровотока.

Доказательство вклада нарушений процессов нейрональной пластичности в патогенез депрессии дало основание некоторым авторам признать большое депрессивное расстройство умеренно выраженным нейродегенеративным заболеванием [45].

В некоторых работах было показано, что депрессия является частым предшественником болезни Альцгеймера и выявляется у больных до того, как когнитивные симптомы становятся очевидными [46, 47], а умеренные когнитивные нарушения при депрессии увеличивают риск развития деменции как минимум в два раза [48]. Однако связь между большой депрессией и деменцией сложна. Например, депрессивные симптомы могут сопровождать болезнь Альцгеймера, особенно на ранних стадиях заболевания [47], а те больные, у кого в анамнезе встречаются большие депрессии, более склонны к развитию болезни Альцгеймера [50]. Эти данные позволили авторам выдвинуть гипотезу о том, что депрессия может быть предиктором или фактором риска развития болезни Альцгеймера [50, 51]. В работе Грейс и Масляя суммированы возможные молекулярные механизмы нейродегенерации при болезни Альцгеймера, многие из которых частично совпадают с теми, которые возникают при большой депрессии [52].

В обзоре А. Halaris, В. Leonard [28] рассматриваются некоторые биологические факторы, которые способствуют прогрессирующей дисфункции головного мозга в пожилом возрасте вследствие длительного нейровоспаления слабой степени тяжести при депрессивных эпизодах. Известно, что хроническое воспаление ускоряет апоптоз нейронов и астроцитов, что может быть причиной дисфункции головного мозга. Кроме того, некоторые провоспалительные цитокины активируют нейротоксические производные пути триптофан-кинуренин. Это приводит к синтезу глутаматного агониста NMDA, хинолиновой кислоты и метаболитов кинуренина, которые инициируют окислительный стресс и резистентность к рецептору инсулина. Как следствие этих изменений в сочетании со структурным и функциональным дефектом в митохондриях мозга нарушается транспорт глюкозы в мозг. Из-за последующего снижения метаболической энергии, необходимой для поддержания функции мозга, клетки мозга преждевременно умирают. Эти изменения могут обеспечить связь между хроническим воспалением, с одной стороны, и депрессией и деменцией — с другой, по крайней мере, у некоторых больных.

В настоящее время хорошо известна прогрессирующая природа нейродегенеративных процессов у больных, страдающих болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона. Лечение этих заболеваний может замедлить дегенеративный процесс в лучшем случае на несколько лет [51], восстановление первоначальной функции мозга обычно считается невозможным. При других заболеваниях головного мозга, таких как биполярное аффективное расстройство и рекуррентное де-

прессивное расстройство, вопросы нейродегенерации, регенерации и нейропротекции представляют большой интерес в течение многих лет.

Ряд психотропных препаратов (антидепрессанты, атипичные антипсихотики) и электросудорожная терапия вызывают активацию нейрогенеза у животных. В работе Эрнста и соавт. [54] показано мощное воздействие традиционных антидепрессантов на индукцию нейрогенеза у крыс, но эти препараты не способны восстановить потерю памяти и когнитивный дефицит у больных, страдающих нейродегенеративными заболеваниями, например болезнью Альцгеймера. У больных, которых лечат антидепрессантами, когнитивные нарушения часто остаются и после улучшения настроения. Некоторые авторы связывают возможное антидегенеративное действие этих препаратов не с нейрогенезом, а с другими механизмами действиями антидепрессантов, такими как активация глиальных клеток с увеличением концентрации серотонина (5-HT) [55–57].

Существует «сосудистая» гипотеза депрессий, которая связана с сердечно-сосудистыми факторами риска и цереброваскулярной болезнью [58–60]. Аргументом в пользу концепции «сосудистой» депрессии являются МРТ-находки у пациентов с поздним дебютом депрессии. С помощью нейровизуализационных методик обнаружено два вида структурных поражений мозга у пациентов с депрессией преимущественно пожилого возраста. Во-первых, было обращено внимание на более частую встречаемость поражения глубинного белого вещества (зоны гиперинтенсивности сигнала от белого вещества в T2-режиме МРТ) головного мозга у пожилых пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми сверстниками соответствующего возраста. Во-вторых, пациенты с депрессией позднего возраста имеют более выраженную атрофию мозга, особенно лобных долей [60].

Субкортикальные изменения по типу снижения плотности белого вещества головного мозга у пожилых больных с депрессией описаны и другими авторами [61, 62]. Больные с депрессией имеют несколько зон более выраженного поражения белого вещества, в частности верхний продольный пучок, лобно-затылочный пучок, наружную капсулу и нижний продольный пучок. Эти зоны находятся под областями мозга, связанными с когнитивными и эмоциональными функциями. Отмечена взаимосвязь выраженности гиперинтенсивности белого вещества с нарушением исполнительных функций, памяти и скорости протекания психических процессов. Предполагается, что стратегическая локализация очагов гиперинтенсивности белого вещества может играть определяющую роль в развитии депрессий позднего возраста. С описанными выше морфологическими изменениями связывают склонность депрессии к персистенции и развитию когнитивных нарушений [63]. Связанное с возрастом изменение белого вещества головного мозга коррелирует с гипертонией, эти изменения также могут быть

ассоциированы с разными заболеваниями, такими как мигрень, транзиторные ишемические атаки, ишемические инсульты и болезнь Альцгеймера. Следовательно, структурное повреждение головного мозга ишемического происхождения можно рассматривать как фактор, подтверждающий гипотезу, согласно которой в основе некоторых депрессий лежит цереброваскулярное заболевание.

Накопление данных о наличии гипергомоцистеинемии у депрессивных больных и участие гомоцистеина в синтезе нейротрансмиттеров привели к формированию гомоцистеиновой гипотезы депрессии [64]. Гомоцистеин является промежуточным продуктом метаболизма метионина, играющего важную роль в обменных процессах ЦНС (метилование белков, липидов, ДНК и РНК) и синтезе нейротрансмиттеров (серотонина, норадреналина и дофамина). Было выявлено, что уровень гомоцистеина у больных депрессией выше, чем у здоровых людей. Установлено, что уровень гомоцистеина зависит от возраста больных и его концентрация достоверно выше у пациентов старческого возраста [65, 66]. Повышенный риск летальности имеют от 20 до 50% больных, у которых депрессия сочетается с повышением уровня гомоцистеина.

Таким образом, несмотря на большое число гипотез относительно патогенеза депрессии, они являются не взаимоисключающими, а скорее взаимодополняющими, что отражает системную многофакторную природу депрессивных расстройств, в первую очередь позднего возраста депрессий. При этом многие из этих гипотез тесно связаны между собой. Можно предположить, что депрессия в позднем возрасте — это гетерогенный клинический синдром с множественной этиологией депрессивных расстройств, которые имеют разный прогноз из-за вовлечения различных патогенетических механизмов.

Изучение особенностей патогенеза депрессивных расстройств в позднем возрасте позволяет выявить важные и перспективные области для дальнейших исследований с целью разработки персонализированных терапевтических подходов и выделения предикторов терапевтического ответа. Вопросы поиска предикторов терапевтического ответа у депрессивных больных позднего возраста разработаны недостаточно. Подбор адекватной психофармакотерапии в этой возрастной группе особенно актуален по отношению к часто рецидивирующим и резистентным к терапии депрессиям, что является фактором неблагоприятного прогноза заболевания в целом [67, 68].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мосолов СН. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):29–40. Mosolov SN. Modern biological hypotheses of recurrent depression (review). *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(11):29–40. (In Russ).
2. Kasper S, Laigle L, Bayl OF. Superior antidepressant efficacy of agomelatine vs sertraline: a randomised, double-blind study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2008;18(4):336.
3. Koenigsberg HW, Teicher MH, Mitropoulou V, Navalta C, New AS, Trestman R, Siever LJ. 24-h monitoring of plasma norepinephrine, MHPG, cortisol, growth hormone and prolactin in depression. *J. Psychiat. Res.* 2004;(38):503–511.
4. Lam RW. Addressing circadian rhythm disturbances in depressed patients. *J. Psychopharmacol.* 2008;22(7):13–8. DOI:10.1177/0269881108092591.
5. Mendlewicz J. Sleep disturbances: core symptoms of major depressive disorder rather than associated or comorbid disorders. *World J. Biol. Psychiat.* 2009;10(4):269–75. DOI:10.3109/15622970802503086.
6. Mendlewicz J. Addressing circadian rhythm disturbances in depressed patients. *J. Psychopharmacol.* 2008;22(7):13–18. DOI:10.1177/0269881108092591.
7. Buysse DJ. Insomnia, depression, and aging: Assessing sleep and mood interactions in older adults. *Geriatrics.* 2004;59(2):47–51.
8. Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, Walsh J. National Sleep Foundation: Sleep in America Poll: 2002. *J. Psychosom. Res.* 2004;56(5):497–502.
9. Costa I, Carvalho H, Fernandes L. Aging, circadian rhythms and depressive disorders: a review. *Am. J. Neurodegener. Dis.* 2013;2(4):228–246.
10. Иванов СВ. Вальдоксан (агомелатин) при терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня в амбулаторной и госпитальной практике (результаты Российского мультицентрового исследования ХРОНОС). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2009;(6):14–17. Ivanov SV. Valdoxan (agomelatine) in the treatment of moderate and severe depressions of a non-psychotic level in outpatient and hospital practice (results of the Russian multicenter study CHRONOS). *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2009;(6):14–17. (In Russ.).
11. Калын ЯБ, Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Шешенин ВС, Корнилов ВВ, Шипилова ЕС, Гаврилова СИ. Опыт применения агомелатина (вальдоксан) в геронтопсихиатрическом стационаре для лечения пожилых больных с депрессией. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2015;115(11):55–62. Kalyn YB, Safarova TP, Yakovleva OB, Sheshenin VS, Kornilov VV, Shipilova ES, Gavrilova SI. Experience with agomelatine (valdoxane) in a gerontopsychiatric hospital for the treatment of elderly patients with depression. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(11):55–62. (In Russ.).
12. Hammen C. Stress and depression. *Ann. Rev. Clin. Psychol.* 2005;(1):293–319. DOI:10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143938
13. Незнанов НГ, Мазо ГЭ, Козлова СН. Патологические аспекты формирования депрессии в кн.

- Смулевич АБ. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. 4-е издание. М. 2015;78–105. Neznanov NG, Mazo GE, Kozlova SN. Pathophysiological aspects of formation of depression in the book Smulevich AB. Depression in mental and somatic diseases. 4th edition. M. 2015;78–105. (In Russ.).
14. Незнанов НГ, Круглов ЛС. Предпосылки биопсихосоциальной детерминированности психопатологической симптоматики у пациентов позднего возраста. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2015;(4):3–9. Neznanov NG., Kruglov LS. The background of the biopsychosocial reasons of psychopathological symptoms peculiarities in old age patients. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2015;(4):3–9. (In Russ.).
 15. Кекелидзе ЗИ. Руководство по психиатрии чрезвычайных ситуаций. 2-е изд. М., 2011;(1):280–300. Kekelidze ZI. Guide to emergency psychiatry. 2nd ed. M., 2011;(1):280–300. (In Russ.).
 16. Anderson P. Bereavement Associated With Early Mortality Risk. *Lancet*. 2007;(370):1829–1839.
 17. Murphy E. Social origins of depression in old age. *British Journal of Psychiatry*. 1982;141:135–142. DOI:10.1192/bjp.141.2.135.
 18. Корнилов ВВ. Патологическая реакция горя в позднем возрасте с исходом в аффективное расстройство. *Психиатрия*. 2017;2(74):10–23. Kornilov VV. Pathological reaction of grief at a late age with the outcome in affective disorder. *Psychiatry*. 2017;2(74):10–23 (In Russ.).
 19. Корнилов ВВ. Роль патологической реакции горя в развитии деменции позднего возраста. *Психиатрия*. 2018;1(77):5–15. Kornilov VV. The role of the pathological reaction of grief in the development of late-stage dementia. *Psychiatry*. 2018;1(77):5–15. (In Russ.).
 20. Lucassen PJ, Stumpel MW, Wang Q, Aronica E. Decreased numbers of progenitor cells but no response to antidepressant drugs in the hippocampus of elderly depressed patients. *Neuropharmacology*. 2010;58:940–949. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.01.012
 21. Зозуля СА, Олейчик ИВ, Андросова ЛВ, Отман ИН, Сарманова ЗВ, Столяров СА, Бизяева АС, Юнилайнен ОА, Ключник ТП. Мониторинг течения эндогенных психозов по иммунологическим показателям. *Ж. психическое здоровье*. 2017;(1):11–18. Zozulya SA, Oleichik IV, Androsova LV, Otman IN, Sarmanova ZV, Stolyarov SA, Bizyaeva AS, Unilainen OA, Klyushnik TP. Monitoring the course of endogenous psychosis by immunological parameters. *J. Mental Health*. 2017;(1):11–18. (In Russ.).
 22. Ключник ТП., Зозуля СА., Олейчик ИВ. Маркеры активации иммунной системы в мониторинге течения эндогенных психических заболеваний. В кн. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение под редакцией академика РАН НА Бохана, профессора СА Ивановой. Новосибирск. Издательство СО РАН. 2017;34–46. Klyushnik TP, Zozulya SA, Oleichik IV. Markers of immune system activation in monitoring the course of endogenous mental diseases. V kn. *Biologicheskie marker shizofrenii: poisk i klinicheskoe primenenie pod redaktsiei akademika RAN NA Bokhana, professor SA Ivanovoi*. Novosibirsk. Izdatel'stvo SO RAN. 2017;34–46. (In Russ.).
 23. Armao D, Kornfeld M, Estrada EY, Grossetete M, Rosenberg GA. Neutral proteases and disruption of the blood-brain barrier in rat. *Brain Research*. 1997;767(2):259–264.
 24. Ключник ТП, Лидеман РР. Аутоиммунные механизмы в генезе нарушений развития нервной системы. *Вестник Российской академии мед. наук*. 2001;(7):32–34. Klyushnik TP, Lideman PP. Autoimmune mechanisms in the Genesis of disorders of the nervous system. *Vestnik Rossijskoj akademii med. nauk*. 2001;(7):32–34. (In Russ.).
 25. Maes M, Kubera M, Mihailova I. Increased autoimmune responses against auto-epitopes modified by oxidative and nitrosative damage in depression: implications for the pathways to chronic depression and neuroprogression. *J. Affect. Disord*. 2013;149(1–3):23–29. DOI:10.1016/j.jad.2012.06.039.
 26. Ключник ТП, Сирыченко ТМ, Сарманова ЗВ. Иммунологические реакции при различных формах психической патологии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2009;109(4):55–58. Klyushnik TP, Siryachenko TM, Sarmanova ZV. Immunological reactions in various forms of mental pathology. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;109(4):55–58. (In Russ.).
 27. Ключник ТП, Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Колыхалов ИВ, Зозуля СА, Дупин АМ. Системные воспалительные маркеры при возрастном когнитивном снижении и болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017;117(7):74–79. Klyushnik TP, Androsova LV, Mikhailova NM, Kolykhalov IV, Zozulya SA, Dupin AM. Systemic inflammatory markers with age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(7):74–79. (In Russ.).
 28. Halaris A, Leonard BE (eds.): *Mod Trends Pharmacopsychiatry. Neuroprogression in Psychiatric Disorders*. Basel, Karger, 2017;(31):56–66. DOI :10.1159/000470807.
 29. Alexopoulos GS., Morimoto SS. The inflammation hypothesis in geriatric depression. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2011;(26):1109–1118. DOI: 10.1002/gps.2672.
 30. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Translational Psychiatry*. 2019;(9):1–16. DOI: 10.1038/s41398-019-0514-6.58.

31. Benarroch EE. Brain glucose transporters: implications for neurologic diseases. *Neurology*. 2014;15:1374–1379. DOI : 10.1212/wnl.0000000000000328.
32. 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.
33. Wang SJ, Tu PC, Hsieh JC: Prefrontal glucose metabolism in medication-resistant major depression. *Br. J. Psychiatry*. 2015;206(4):316–323. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.140434.
34. Myint AM. Kynurenines: From the perspective of major psychiatric disorders. *FEBS J*. 2012;(279):1375–1385. DOI:10.1111/j.1742-4658.2012.08551.
35. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R: Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*. 2003(301):805–809.
36. Kheirbek MA, Hen R. Add neurons, subtract anxiety. *Article in Scientific American*. 2014.311(1):62–67.
37. Miller BR, Hen R. The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety. *Curr. Opin. Neurobiol*. 2015;(30):51–58. DOI: 10.1016/j.conb.2014.08.012.
38. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB, Bostrom E, Westerlund I, Vial C, Buchholz BA, Possnert G, Mash DC, Druid H, Frisen J. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*. 2013;(156):1219–1227. DOI:10.1016/j.cell.2013.05.002
39. Bergmann O, Spalding KL, Frisen J: Adult neurogenesis in humans. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2015. (7):018994. DOI: 10.1101/cshperspect.a018994.
40. Fossati P, Radtchenko A, Boyer P. Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2004;14(5):503–510. DOI:10.1016/j.euroneuro.2004.09.001.
41. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(8):1516–1518. DOI.org/10.1176/appi.ajp.160.8.1516
42. 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.
43. 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.
44. Hanson ND, Owens MJ, Nemeroff CB. Depression, antidepressants, and neurogenesis: a critical reappraisal. *Neuropsychopharmacology*. 2011;(36):2589–260230. https://DOI.org/10.1038/npp.2011.220.
45. Афтanas ЛИ. Депрессия и нейродегенерация: новые стратегии диагностики и терапии. *Наука из первых рук*. 2017;(1):41–49.
46. Geerlings MI, Schoevers RA, Beckman AT Depression and risk of cognitive decline and Alzheimer's disease. Results of two prospective community based studies in the Netherlands. *Br. J. Psychiatry*. 2000;(176):568–575.
47. Visser PJ, Verhey FR, Ponds RW. Distinction between preclinical Alzheimer's disease and depression. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2000;(48):479–484.
48. Modrego PJ, Fernandez J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of the Alzheimer type. *Arch. Neurol*. 2004;(61):1290–1293.
49. Benoit M, Berrut G, Doussaint S. Apathy and depression in mild Alzheimer's disease: a cross-sectional study using diagnostic criteria. *J. Alzheimers Dis*. 2012;31(2):325–334. DOI:10.3233/JAD-2012-112003.
50. Harwood DG, Barker WW, Ownby RL, Duara R. Association between premorbid history of depression and current depression in Alzheimer's disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol*. 1999;12(2):72–75. DOI: 10.1177/089198879901200206.
51. Green RC, Cupples LA, Kurz A. Depression as a risk factor for Alzheimer's disease: the MIRAGE study. *Arch. Neurol*. 2003;60(5):753–759. DOI.org/10.1001/archneur.60.5.753.
52. Crews L, Masliah E. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Hum. Mol. Genetics*. 2010;19(R1):R12–20. DOI: 10.1093/hmg/ddq160.
53. Cortes F, Portet F, Touchon J, Vellas B. Six and 18-month changes in mild to moderate Alzheimer's patients treated with acetylcholinesterase inhibitors: what can we learn for clinical outcomes of therapeutic trials? *J. Nutr. Health Aging*. 2007;11(4):330–337.
54. Ernst A, Frisen J. Adult neurogenesis in humans — common and unique traits in mammals. *PLoS Biol*. 2015;13:e1002045. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002045.
55. Chung YC, Kim SR, Jin BK. Paroxetine prevents loss of nigrostriatal dopaminergic neurons by inhibiting brain inflammation and oxidative stress in an experimental model of PD disease. *J. Immunol*. 2010;(185):1230–1237.
56. Ubhi K, Inglis C, Mante M, Patrick C, Adame A, Spencer B, Rockenstein E, May V, Winkler J, Masliah E. Fluoxetine ameliorates behavioral and neuropathological deficits in a transgenic model mouse of α -synucleinopathy. *Exp. Neurol*. 2012;(234):405–416.
57. Handa J, Sekiguchi M, Krupkova O, Konno S. The effect of serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine on the intervertebral disk-related radiculopathy in rats *Eur. Spine J*. 2016;25(3):877–887. DOI: 10.1007/s00586-015-4239-9.
58. Круглов ЛС, Мешандин ИА. Поздневозрастная депрессия у больных с церебрально-сосудистыми нарушениями: особенности клинической картины

- и терапевтической динамики. *Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2011(1):18–22.
- Kruglov LS, Meshchanin IA. late-age depression in patients with cerebral vascular disorders: features of the clinical picture and therapeutic dynamics. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2011(1):18–22. (In Russ.).
59. Lyness JM. The cerebrovascular model of depression in late life. *CNS Spectr*. 2002;7(10):712–715.
60. Steffens DC, Bosworth HB, Provenzale JM, MacFall JR. Subcortical white matter lesions and functional impairment in geriatric depression. *Depress Anxiety*. 2002;15(1):23–28. DOI: 10.1002/da.1081.
61. Van Straaten ICW, Scheltens P. Imaging abnormalities and depression in the elderly. *Medicographia*. 2003;(25):68–71.
62. Taylor WD, MacFall JR, Payne ME, McQuoid DR, Steffens DC, Provenzale JM, Krishnan KR. Greater MRI lesion volumes in elderly depressed subjects than in control subjects. *Psychiatry Res*. 2005;(139):1–7.
63. Jacobsen JSt, Reinhart P, Pangalos MN. Current concepts in therapeutic strategies targeting cognitive decline and disease modification in alzheimer's disease. *The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*. 2005;(2):612–626. DOI: 10.1602/neurorx.2.4.612.
64. Folstein M, Liu T, Peter I. The Homocysteine Hypothesis of Depression. *Am. J. Psychiatry*. 2007;(164):861–886.
65. Яковлева ОБ, Сафарова ТП, Мирошниченко ИИ, Платова АИ. Гомоцистеин при депрессиях позднего возраста. *Психиатрия*. 2015;(2):29–36.
- Yakovleva OB, Safarova TP, Miroshnichenko II, Platova AI. Homocysteine in later age depressions. *Psychiatry*. 2015;(2):29–36. (In Russ.).
66. Мирошниченко ИИ, Платова АИ, Сафарова ТП, Яковлева ОБ. Количественное определение гомоцистеина посредством тандемной хромато-масс-спектрометрии с химической ионизацией. *Биомедицинская химия*. 2014;60(2):235–245.
- Miroshnichenko II, Platova AI, Safarova TP, Yakovleva OB. Quantitative determination of homocysteine by tandem chromatography-mass spectrometry with chemical ionization. *Biomedical chemistry*. 2014;60(2):235–245. (In Russ.).
67. Woods AG, Wormwood KL, Iosifescu DV, Murrrough J, Darie CC. Protein Biomarkers in Major Depressive Disorder: An Update. Advancements of Mass Spectrometry in Biomedical Research. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019;(1140):585–600. DOI.org/10.1007/978-3-030-15950-4_35.
68. Masse-Sibille C, Djamila B, Julie G, Emmanuel H, Pierre V, Gilles Ch. Predictors of Response and Remission to Antidepressants in Geriatric Depression: A Systematic Review. *J. Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2018;31(6):283–302. DOI: 10.1177/0891988718807099.

Сведения об авторе

Сафарова Татьяна Петровна, кандидат медицинских наук, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-3509-1622>
E-mail: saftatiana@mail.ru

Information about the author

Tatyana P. Safarova, PhD, MD, Cand. of Sci. (Med.), Geriatric Psychiatry Department, FSBSI «Mental Health Research Centre», Moscow, Russia. <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 14.10.2019
Received 14.10.2019

Дата рецензии 04.01.2020
Revised 04.01.2020

Дата принятия 22.01.2020
Accepted for publication 22.01.2020