

*На правах рукописи*

**Сафарова Татьяна Петровна**

**ЭНДОГЕННЫЕ ДЕПРЕССИИ ПОЗДНЕГО ВОЗРАСТА:  
ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ,  
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
(мультидисциплинарное исследование)**

3.1.17. «Психиатрия и наркология» (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья»

**Научный консультант:**

**доктор медицинских наук,  
профессор**

**Гаврилова Светлана Ивановна**

**Официальные оппоненты:**

**Кинкулькина Марина Аркадьевна** - член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), кафедра психиатрии и наркологии, заведующая.

**Незнанов Николай Григорьевич** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава РФ, директор.

**Шмуkler Александр Борисович**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава РФ, заместитель генерального директора по научной работе.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава РФ.

Защита состоится «22» апреля 2024 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.188.01 в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья» по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34 и на сайте ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» <http://www.ncpz.ru>

Автореферат разослан «\_\_» февраля 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

**Никифорова Ирина Юрьевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

В настоящее время увеличение продолжительности жизни привело к общему постарению населения. Во всем мире насчитывается около 700 миллионов человек в возрасте 65 лет и старше, ожидается, что к 2050 году их число увеличится в два раза [World Population Ageing, 2019]. По эпидемиологическим данным, третья часть лиц пожилого и старческого возраста страдает психическими расстройствами [Andreas S. et al., 2017]. Наиболее распространенными среди них являются депрессия и деменция [Гаврилова С.И., 2020]. Систематический обзор и метаанализ эпидемиологических исследований показал, что более трети людей пожилого и старческого возраста во всем мире (35,1%) страдает депрессией [Cai H. et al., 2023]. Уровень самоубийств среди депрессивных пожилых больных является одним из самых высоких по сравнению с другими возрастными группами, особенно среди мужчин [Kułak-Bejda A. et al., 2021; Beghi M. et al., 2021]. Депрессии признаются второй по значимости причиной, ведущей к инвалидности. Они приводят к резкому ухудшению качества жизни, утяжеляют течение и прогноз коморбидной соматической патологии, ухудшают комплаентность терапии, ускоряют процессы старения, повышают риск смертности и развития деменции [Смулевич А.Б., 2015; Каледа В.Г., 2021; Wei J. et al., 2019; Hutchinson A.D. et al., 2020; Wassink-Vossen S. et al., 2022; Lavretsky H., 2023].

Для депрессий пожилого и старческого возраста характерен полиморфизм психопатологической симптоматики, размытость и незавершенность клинической картины, стертый депрессивный аффект с частым отсутствием жалоб на сниженное настроение. Нередко депрессии протекают под маской различных соматических заболеваний: сердечно-сосудистых или церебрально-сосудистых, сопровождающихся разнообразными болевыми ощущениями. Все эти особенности поздних депрессий значительно затрудняют их своевременное распознавание [Гаврилова С.И., 2020; Иванец Н.Н. с соавт., 2020; Михайлова Н.М., 2020]. У большинства больных пожилого возраста (50-68%) депрессии сочетаются с сопутствующими соматическими и неврологическими заболеваниями. У больных с хронической соматической патологией депрессии развиваются в 2

раза чаще, по сравнению со здоровыми пожилыми людьми, при этом отмечается не только ухудшение течения соматических расстройств, но и утяжеление депрессии [Кинкулькина М.А. с соавт., 2021; Alexopoulos G.S., 2019; Hutchinson A.D. et al., 2020].

На фоне пандемии новой коронавирусной инфекции многие исследователи обратили внимание на негативное влияние ее последствий не только на физическое, но и на психическое здоровье населения [Барденштейн Л.М. с соавт., 2021; Бархатова А.Н. с соавт., 2023], прежде всего старших возрастных групп. Психоневрологические нарушения могут продолжаться в течение многих месяцев после выздоровления. Среди них особенно высока частота депрессии: в остром периоде заболевания депрессия встречалась у 45 % больных, а в отдаленные периоды после перенесенной инфекции депрессивные симптомы наблюдались у 11-31% пациентов [Deng J. et al., 2021]. Еще одним частым расстройством у таких больных являются когнитивные нарушения в виде трудностей сосредоточения внимания, нарушения памяти и исполнительных функций [Мосолов С.Н., 2021].

Депрессии у больных пожилого и старческого возраста нередко протекают на фоне церебральных изменений сосудистого и нейродегенеративного генеза и часто сочетаются с нарушением когнитивных функций. Подкорковые изменения белого вещества мозга в префронтальных и височных областях имеют среди них особое значение, так как приводят к нарушению лобно-подкорковых связей и развитию лимбической и фронто-стриальной дисфункции [Незнанов Н.Г. с соавт., 2023; Reynolds C.F. et al., 2019; Jellinger K.A., 2023]. Повышенная частота церебральных изменений у больных с поздними депрессиями является одной из причин снижения эффективности и переносимости антидепрессивной терапии.

Несмотря на активное развитие психофармакологии и появление широкого арсенала современных антидепрессантов, терапия депрессивных расстройств в позднем возрасте вызывает значительные трудности, а ее эффективность составляет 48% [Кuo С.У. et al, 2021]. У пожилых больных нежелательные эффекты препаратов нередко возникают на низких дозах и появляются раньше терапевтического ответа [Nelson J.C., 2019; Brender R. et al., 2021]. Учитывая высокую частоту и неблагоприятные последствия

депрессий в позднем возрасте, особую актуальность приобретает совершенствование методов их терапии.

Помимо общеизвестных клинических предикторов низкого ответа на антидепрессивную терапию (личностные характеристики больных, клинические особенности депрессий, ситуационно-реактивные моменты и др.), существенное значение при поздних депрессиях имеют такие специфические возрастные факторы, как коморбидная соматическая (особенно сосудистая) патология и церебральные органические изменения с когнитивной дисфункцией [Alexopoulos G.S., 2019; Zhao Y. et al., 2023]. Нарушение когнитивного функционирования, сочетающееся с депрессией, при отсутствии адекватной терапии обнаруживает тенденцию к прогрессированию вплоть до развития деменции [Лобзин В.Ю. с соавт., 2020].

В настоящее время к патогенетическим механизмам развития депрессии относят не только генетическую предрасположенность и дефицит моноаминов, но также гиперкортизолемию, снижение нейропластичности, увеличение уровня воспалительных цитокинов и оксидативный стресс [Клюшник Т.П., с соавт., 2021; Шмуклер А.Б. с соавт., 2020; Касьянов Е.Д. с соавт., 2022; Куо С.У. et al., 2021; Jellinger K.A., 2023].

При депрессиях активация иммунновоспалительной системы и оксидативный стресс действуют синергически, запуская процесс нейродегенерации, включающий снижение нейропластичности, редукцию нейрогенеза и усиление апоптоза. Вследствие этого особое значение придается изучению нейроиммунологических и нейрохимических маркеров депрессии и возможности их использования в качестве предикторов эффективности антидепрессивной терапии и прогноза дальнейшего течения заболевания [Bondy E. et al., 2021; Pitsillou E. et al., 2020].

Воспаление и метаболическая дисрегуляция, являющиеся следствием возрастных физиологических изменений, также обнаруживают непосредственную связь с развитием депрессивного расстройства. Например, связь между метаболическим синдромом и депрессией объясняют иммунновоспалительными изменениями, которые присутствуют в обоих состояниях [Martinac M. et al., 2017; Köhler C.A. et al., 2017].

У больных с депрессией установлены выраженные морфологические изменения вещества головного мозга: уменьшение объемов гиппокампов,

ростральной орбитофронтальной и префронтальной коры, коры лобной и височной областей, базальных ганглиев [Katsuki A. et al., 2020; Marawi T. et al., 2023]. У таких больных отмечается снижение мозгового нейротрофического фактора. Именно с этим, а также с нарушением метаболизма фосфолипидов, Р субстанции и других нейрокининов и чувствительности глутаматных рецепторов связывают развитие структурных изменений головного мозга, непосредственно связанных с депрессией. Существенным открытием последних лет стало доказательство того, что деструктивные процессы, происходящие на клеточном уровне при депрессии, частично обратимы под воздействием нейротрофических и/или нейропротективных препаратов. Репарацию ткани мозга и восстановление его функций связывают с феноменом нейропластичности [Brüchle W. et al., 2021].

Исходя из современных представлений о патогенетических механизмах депрессии, можно ожидать, что повышение эффективности лечения депрессивных расстройств может быть достигнуто путем комплексной терапии, включающей наряду с антидепрессантами, препараты с непосредственным нейропротективным и нейротрофическим действием. Этот подход представляется особенно актуальным в отношении депрессий у пожилых пациентов, у которых, совместно с депрессивными расстройствами, выявляются признаки нерезко выраженной «возрастной» церебральной патологии (нейродегенеративной, церебрально-сосудистой).

Отсутствие надежных клинических и/или биологических показателей прогноза течения заболевания и терапевтического ответа на антидепрессивную терапию обуславливает необходимость дальнейшего поиска клинко-биологических механизмов, лежащих в основе развития поздних депрессий, с целью выявления и уточнения разных аспектов их патогенеза и разработки возможных клинических и параклинических (нейробиологических) предикторов индивидуальной эффективности терапии у конкретных пациентов для создания персонализированных подходов к психофармакотерапии и оптимизации лечения этих социально-значимых заболеваний.

### **Степень разработки темы исследования**

Несмотря на активное развитие психофармакологии, эффективность антидепрессивной терапии у больных пожилого и старческого возраста до сих

пор остается ниже, чем в молодом и среднем возрасте. Уровня респондеров достигают только 48%, а уровня ремиссии - 33,7% больных, что свидетельствует о необходимости улучшения лечения депрессий в позднем возрасте на основе поиска новых технологических подходов [Кюо С.У. et al., 2021]. Показания к назначению антидепрессивной терапии определяются как клиническими особенностями депрессии, так и спектром психофармакологического действия антидепрессанта. Однако в позднем возрасте эффективность терапии антидепрессантами различных групп не обнаруживает значимых различий [Pericaud A. et al., 2022]. Проблемами, ограничивающими успешность психофармакотерапии у пожилых больных, остаются повышенный риск развития нежелательных явлений, медленное развитие терапевтического ответа и высокая частота «неполных» ремиссий.

Вариабельность многочисленных факторов старения (органические церебральные изменения, когнитивная дисфункция, коморбидная соматическая патология, возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики и др.), в разной степени выраженных у отдельных пожилых больных, приводят к значительной гетерогенности гериатрических депрессий и трудностям при проведении психофармакотерапии [Кинкулькина М.А. с соавт., 2021; Masse-Sibille C. et al., 2018]. Необходимо, кроме того, отметить, что многие авторы отмечают патоморфоз клинических проявлений депрессивных состояний [Аведисова А.С. с соавт., 2013; Тиганов А.С., 2015; Краснов В.Н. с соавт., 2023]. Это вновь ставит вопрос о необходимости совершенствования психопатологических аспектов депрессий позднего возраста и разработки их типологии, адекватной для проведения мультидисциплинарных исследований, направленных на создание новых терапевтических подходов и методов прогнозирования дальнейшего течения эндогенных депрессий в позднем возрасте.

На сегодняшний день наши знания в области разработки проблемы предикции терапевтического ответа и прогноза дальнейшего течения заболевания в этой группе пациентов остаются достаточно ограниченными и требуют дальнейшего изучения.

В последние годы быстро развивающейся областью здравоохранения является персонализированная медицина. Она основывается на интегративном, координированном и индивидуализированном для каждого

больного подходе к анализу условий возникновения, течения заболевания и прогнозирования терапевтического ответа. Разработка мультимодальных критериев в определении терапевтического подхода к каждому конкретному больному включает не только понимание патогенетических механизмов развития болезни, но и определение маркеров риска его развития, показателей активности болезненного процесса и определение мишеней фармакотерапии, а также рассмотрение с этой точки зрения прогноза эффективности терапии [Кибитов А.О. с соавт, 2022; Fernandes B.S. et al., 2017].

В настоящее время мировая тенденция перехода к персонализированной терапии психических болезней требует идентификации у больных предикторов терапевтического ответа [Fernandes B.S. et al., 2017; Fuh S.C. et al., 2023]. У больных молодого и среднего возраста уже накоплены значительные данные по потенциальным предикторам терапевтического ответа на антидепрессанты. К ним относятся клинические, нейробиологические, нейрокогнитивные и генетические параметры. К наиболее многообещающим из них относятся фармакогеномная вариабельность и биологические маркеры воспаления [Voegeli G. et al., 2017; Uher R. et al., 2014; Perlman K. et al., 2019]. Персонифицированные мультимодальные подходы в определении особенностей течения, прогноза и выбора наиболее адекватных терапевтических методов в настоящее время остаются мало разработанным направлением исследований.

При этом не вызывает сомнений чрезвычайная актуальность и приоритетность таких исследований в условиях «постарения» населения. 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 [Woods A.G. et al., 2019; Kuo C.Y. et al., 2021].

Таким образом, неоднозначность прогностической значимости как отдельных симптомов, так и психопатологической структуры депрессий позднего возраста для предикции терапевтического ответа и прогноза дальнейшего течения, а также недостаточная разработанность существующих терапевтических рекомендаций обосновали необходимость настоящего мультидисциплинарного исследования.

Одним из возможных путей решения указанных проблем может стать разработка персонифицированных мультидисциплинарных подходов к диагностике и терапии эндогенных депрессий позднего возраста, с выделением их клинико-биологических диагностических и прогностических маркеров, а также предикторов терапевтического ответа, которые могут стать основой для выбора индивидуальных терапевтических стратегий.

### **Цель работы**

Совершенствование систематики, разработка прогноза течения и персонифицированных подходов к терапии эндогенных депрессий позднего возраста на основе клинико-биологических характеристик заболевания.

### **На разрешение были поставлены следующие задачи:**

1. Изучение клинико-психопатологической и нозологической структуры невыборочной когорты пожилых больных с эндогенными депрессиями, госпитализировавшихся в отделение гериатрической психиатрии за период с 2014 по 2021гг.
2. Выявление клинико-биологических коррелятов краткосрочных и отдаленных исходов депрессий в позднем возрасте.
3. Определение групп риска неблагоприятного течения эндогенных депрессий позднего возраста.
4. Проведение сравнительного анализа эффективности различных видов психофармакотерапии у больных с депрессиями позднего возраста.
5. Разработка рациональных методик, направленных на оптимизацию антидепрессивной терапии у больных с поздними эндогенными депрессиями.
6. Определение предикторов терапевтического ответа на антидепрессивную терапию у больных пожилого и старческого возраста.
7. Разработка алгоритма применения персонифицированной терапии у больных с эндогенными депрессиями позднего возраста.

### **Научная новизна исследования**

В исследовании впервые разработана типология депрессий позднего возраста с применением бинарной модели, основанной на превалировании в их структуре психопатологических расстройств, относящихся к категориям негативной и позитивной аффективности [Смулевич А.Б. с соавт., 1997; Смулевич А.Б., 2003]. Усовершенствованы представления о клинико-

психопатологической структуре эндогенных депрессий позднего возраста с учетом современного патоморфоза их клинических проявлений. Установлен полиморфизм их психопатологической симптоматики, включающий сочетание депрессивных расстройств с тревожными, сенесто-ипохондрическими, диссомническими и когнитивными нарушениями.

В исследовании впервые выявлены нейропсихологические особенности когнитивной деятельности пациентов с эндогенными депрессиями позднего возраста: ухудшение нейродинамических параметров психической активности, отражающее снижение функций подкорковых областей мозга, а также симптомы со стороны заднелобных и теменно-височных структур головного мозга. В отличие от предшествующих работ [Балашова Е.Ю. с соавт., 2022], в исследовании впервые выявлены значимые различия в когнитивном функционировании больных с позитивной и негативной аффективностью. У пожилых больных с преобладанием негативной аффективности выявлена сочетанная дисфункция со стороны лобных, подкорковых и височных структур преимущественно левого полушария. У больных из группы с позитивной аффективностью когнитивный статус характеризовался преимущественно недостаточностью со стороны подкорковых структур мозга. Выявленные особенности важно учитывать при проведении индивидуального и группового когнитивного тренинга.

Впервые при исследовании депрессий позднего возраста применен мультидисциплинарный подход, позволивший получить новые данные о патогенезе поздних депрессий, разработать предикторы течения и терапевтического ответа при эндогенных депрессиях позднего возраста с учетом совокупного взаимовлияния ряда клинических, биологических и нейропсихологических параметров, в то время как в ранее проведенных исследованиях изучались лишь отдельные аспекты этой проблемы [Jellinger К.А., 2023]. В последнее время внимание исследователей направлено на изучение роли дисрегуляции иммунной системы и системного воспаления в патогенезе депрессий. В исследовании, в отличие от других работ, [Köhler С.А. et al., 2017; Huang X. et al., 2021; Kuo С.У. et al., 2021] впервые выделены клинико-биологические иммунофенотипы эндогенных депрессий позднего возраста, отличающиеся как уровнем иммунологических маркеров, так и клинико-психопатологическими характеристиками больных.

В отличие от исследований, в которых изучались отдельные аспекты патогенеза депрессий позднего возраста [Rozing M.P. et al., 2019; Huang Y. et al., 2021; Sonsin-Diaz N. et al., 2020; Fried E.I. et al., 2020; Osimo E.F. et al., 2020; Veltman E.M. et al., 2018] в настоящей работе впервые выделены и систематизированы клинико- иммунологические характеристики пожилых депрессивных больных, которые могут служить дополнительным прогностически значимым клинико-биологическим маркером течения, краткосрочных и отдаленных исходов заболевания, в том числе прогностическими маркерами последующего когнитивного снижения и качества терапевтического ответа,

В связи с неудовлетворительной эффективностью антидепрессивной терапии у значительной части пожилых пациентов, основное внимание исследователей направлено на поиск безопасных и эффективных методов аугментации антидепрессивной терапии [Beyer J.L. et al., 2018; Alexopoulos G.S., 2019; Brender R. et al., 2021]. В работе изучены особенности проведения и эффективность психофармакотерапии в невыборочном госпитальном контингенте больных пожилого и старческого возраста с эндогенными депрессивными расстройствами. В отличие от других исследований [Nuñez N.A. et al., 2022; Maruf A.A. et al., 2022; Lenze E.J. et al., 2023; Kverno K.S. et al., 2021], впервые разработаны новые мультимодальные терапевтические подходы, повышающие эффективность и безопасность антидепрессивной терапии у больных позднего возраста с депрессивными расстройствами. Впервые разработаны методики аугментации антидепрессивной терапии, основанные на применении мультимодального подхода с использованием антидепрессантов нового поколения и препаратов с нейропротективными, нейротрофическими и нейрометаболическими свойствами.

Чрезвычайно важным направлением исследований в настоящее время является поиск предикторов терапевтического ответа на антидепрессивную терапию. В отношении больных среднего возраста накоплены значительные данные по потенциальным предикторам терапевтического ответа на антидепрессанты [Perlman K. et al., 2019]. Особую важность имеет поиск предикторов низкого ответа на антидепрессивную терапию у больных с депрессиями в позднем возрасте. Этот важный вопрос привлекает внимание исследователей, однако остается мало разработанным [Tunvirachaisakul C. et

al., 2018]. В настоящем исследовании выделены клинические и биологические предикторы низкого терапевтического ответа на антидепрессивную терапию у депрессивных больных пожилого и старческого возраста, имеющие прогностическую ценность. Кроме того, впервые разработаны алгоритмы определения показаний к применению персонифицированной терапии депрессий позднего возраста с целью повышения ее эффективности и безопасности в наиболее сложных для терапии случаях.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Сформулированные в диссертационном исследовании методологические принципы в дальнейшем могут быть использованы как в научной, так и в практической деятельности врачей. Полученные в диссертационной работе данные существенно расширяют теоретические знания в отношении понимания этиологии и патогенеза депрессивных расстройств в рамках эндогенной аффективной патологии у лиц пожилого и старческого возраста. Разработанные терапевтические методики будут способствовать оптимизации оказания помощи стационарным больным позднего возраста с депрессивными расстройствами. Разработка рациональной мультимодальной терапии у данного контингента больных позволит достигать более выраженного и быстрого терапевтического ответа, имеющего особое практическое значение для сокращения сроков пребывания в стационаре пожилых больных с эндогенными депрессиями и для уменьшения финансовых затрат на их стационарное лечение.

### **Методология и методы исследования**

Исследование выполнено в период с октября 2014 по декабрь 2021 гг. в отделе гериатрической психиатрии (руководитель – д.м.н., проф. С.И. Гаврилова, с октября 2023 г. руководитель – д.м.н. И.В. Колыхалов) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор – д.м.н., проф. Т.П. Ключник). Общая численность обследованных составила 333 больных в возрасте 60 лет и старше, проходивших стационарное лечение в геронтопсихиатрической клинике ФГБНУ НЦПЗ по поводу депрессивного эпизода в рамках эндогенной аффективной патологии (F 31, F 32, F 33) по классификации МКБ-10. Средняя длительность стационарного наблюдения составила 60 дней, а последующего катamnестического наблюдения в катamnестической когорте пациентов – 3 года. Исследование проводилось с

использованием клинико-психопатологического, клинико-катамнестического, психометрического, статистического, нейропсихологического (совместно с в.н.с. отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ, кандидатом психологических наук И. Ф. Рощиной), а также совместно с соответствующими лабораториями ФГБНУ НЦПЗ клинико-иммунологического и нейровизуализационного методов. Формирование выборок осуществлялось в соответствии с критериями включения и невключения.

### **Критерии включения**

В работу были включены больные в возрасте 60 лет и старше, поступавшие в геронтопсихиатрический стационар в связи с актуальной депрессивной симптоматикой в рамках диагностических рубрик F 31, F 32, F 33 по классификации МКБ-10.

### **Критерии невключения**

Наличие у больных депрессивных состояний, обусловленных острыми и хроническими (в стадии декомпенсации) соматическими, инфекционными или органическими заболеваниями головного мозга, наличие деменции различной этиологии и иных психических заболеваний.

Исследование соответствовало Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренному варианту 2000 г. и было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 208 от 27.01.2014). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Клинико-психопатологическая картина эндогенных депрессий у больных пожилого и старческого возраста отличается полиморфизмом психопатологической симптоматики и сочетанием аффективных расстройств с симптомами неаффективного ряда (тревожными, ипохондрическими и когнитивными нарушениями).
2. В исследовании впервые разработана типология депрессий позднего возраста с применением бинарной модели, основанной на превалировании в их структуре психопатологических расстройств, относящихся к категориям негативной и позитивной аффективности [Смулевич А.Б. с соавт., 1997; Смулевич А.Б., 2003].

3. Клинико-биологическое исследование пациентов с эндогенными депрессиями позднего возраста обнаружило существование двух иммунофенотипов (А и В): «иммунологическая картина» группы иммунофенотипа А (с повышенной активностью ЛЭ и ингибитора -  $\alpha 1$ -ПИ) соответствовала сбалансированному иммунному ответу, направленному на восстановление гомеостаза. Иммунофенотип В характеризовался сниженной активностью ЛЭ и ее ингибитора -  $\alpha 1$ -ПИ, что соответствовало дисбалансу протеазно-ингибиторной системы.

4. Выделенные иммунофенотипы коррелируют с клиническими особенностями депрессий: в группе больных с иммунофенотипом А преобладали пациенты с позитивной аффективностью (со сложными депрессиями, коморбидными с тревожными и сенесто-ипохондрическими нарушениями). В группе больных с иммунофенотипом В преобладали пациенты с негативной аффективностью (с затяжными апатико-динамическими депрессиями), с более ранней манифестацией, большей продолжительностью заболевания, с неполными ремиссиями и большей отягощенностью сердечно-сосудистыми заболеваниями.

5. Установлено, что особенности клинического течения и исхода заболевания коррелируют с клинико-биологическими параметрами и определяют как краткосрочный прогноз, так и качество вариантов исходов на более отдаленных этапах катамнестического наблюдения. Более благоприятное течение заболевания с формированием ремиссий высокого качества на раннем и более позднем этапах наблюдения отмечалось у больных с иммунофенотипом А. У больных с иммунофенотипом В преобладало неблагоприятное течение заболевания с формированием ремиссий низкого качества (с резидуальными депрессивными расстройствами, развитием на их фоне повторных депрессивных фаз и/или хронификацией депрессии), а также прогрессирующим когнитивным дефицитом и развитием деменции на отдаленном этапе катамнестического наблюдения.

6. На основании выявленных закономерностей течения и профиля клинико-биологических маркеров разработаны методики оптимизации антидепрессивной терапии у больных пожилого и старческого возраста с применением мультимодальной терапии, сочетающей комплексное использование антидепрессантов нового поколения и препаратов с

нейропротективными, нейротрофическими и нейрометаболическими свойствами, что обеспечивает прокогнитивный эффект и повышает безопасность терапии.

7. Установлены предикторы низкого терапевтического ответа (НТО) на антидепрессивную терапию в пожилом возрасте: неблагоприятные социальные условия (одинокое проживание), наличие МРТ/КТ признаков лейкоараиозиса и субклинические нарушения памяти у больных. Для пациентов, имеющих предикторы НТО, разработаны персонализированные показания к назначению мультимодальной антидепрессивной терапии: обязательным показанием к назначению мультимодальной терапии является наличие у пожилых депрессивных больных 2-х и более предикторов НТО. Включение в терапевтическую схему любого из исследованных в работе нейропротективных препаратов приводит к значимому повышению эффективности лечения по сравнению с контрольной группой.

**Достоверность научных положений и выводов** обеспечивается тщательным изучением репрезентативного клинического материала (333 больных со средней длительностью периода стационарного наблюдения 60 дней и длительностью катамнестического наблюдения - 3 года), адекватностью и комплексностью применяемых методов исследования, а также их соответствием поставленным задачам с последующей оценкой достоверности полученных результатов с помощью статистического метода. Результаты проведенного исследования соответствуют области специальности «Психиатрия и наркология».

**Основные положения и результаты диссертационного исследования** были представлены на 24th European Congress of Psychiatry 12-15 March 2016, Madrid; WPA Inter Zonal Congress 3-6 of May, 2017, Vilnius; Lithuania; 3rd EAN Congress 24-27 June 2017, Amsterdam, The Netherlands; XI Международном конгрессе «Нейрореабилитация» 14 - 15 марта 2019г., Москва; III Международном форуме по когнитивным нейронаукам, 11–12 декабря 2020г., Екатеринбург; XVII съезде психиатров России совместно с международным Конгрессом Всемирной психиатрической ассоциации «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению», 15–18 мая 2021 года, Санкт-Петербург; XXVII Международной научно-практической конференции «Пожилкой

больной. Качество жизни», 3-4 октября 2022 г., Москва; Международной конференции «Ананьевские чтения–2022: 60 лет социальной психологии в СПбГУ: от истоков — к новым достижениям и инновациям», 18-21 октября 2022г., Санкт-Петербург; 32th European Congress of Psychiatry, 6-9 April 2022 in Budapest, Hungary; XXIY Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», 2023; XXVIII Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни», 2-3 октября 2023 г., Москва.

### **Публикации результатов исследования**

Основные положения диссертационной работы, результаты и выводы отражены в 87 публикациях, из них – 29 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (в том числе 23 опубликованы в журналах, индексируемых в базе данных Scopus); в главе «Аффективные расстройства», разделе «Депрессия» в «Руководстве по гериатрической психиатрии» под редакцией проф. С.И. Гавриловой; также в методических рекомендациях: «Комплексная терапия депрессий позднего возраста с использованием комбинированного антидепрессивного, нейропротективного и нейротрофического подхода. Технология лечения», «Комплексная терапия патологической реакции горя в позднем возрасте. Технология лечения».

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования были внедрены в практическую работу в ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. Н.А. Алексеева департамента здравоохранения г. Москвы», в ГБУЗ "Психиатрическая больница № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы", в филиал № 4 ГБУЗ «Психиатрическая больница № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы, в ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина» департамента здравоохранения г. Москвы и в практическую работу клиники ФГБНУ НЦПЗ.

**Апробация диссертации** состоялась 21 сентября 2023 года на межотделенческой конференции ФГБНУ НЦПЗ.

### **Личный вклад автора в работу**

Все этапы диссертационной работы выполнены лично автором. Автором разработан дизайн исследования, проведен анализ методологической основы, как теоретической, так и практической – с последующим созданием базы

проведения работы. Лично автором сформулированы цель и задачи исследования, критерии включения и невключения. Автором производился набор больных в соответствии с целями и задачами исследования, набор выборок больных для параклинических исследований, а также и обследование больных, вошедших в группу катамнестического наблюдения. Автором проводилось клинико-психопатологическое и психометрическое обследование пациентов, обработка и анализ полученных результатов, в том числе с использованием статистического метода для установления степени достоверности полученных данных.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 315 страницах текста (основной текст – 275 страниц) и содержит введение, 7 глав, заключение, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшего развития темы, список используемых сокращений, список цитированной литературы из 436 источников (из них 129 отечественных, 307 иностранных). Диссертация содержит 16 рисунков и 44 таблицы.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Изучение клинико-психопатологических особенностей невыборочной когорты стационарных больных пожилого и старческого возраста с эндогенными депрессивными расстройствами показало преобладание пациентов с депрессивным эпизодом (ДЭ) в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) (F33.0 - F33.3) (227 человек - 68,1%), депрессивная фаза в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР) (F31.3 - F31.4) отмечалась у четверти больных (86 человек - 25,9%) и у 20 больных (6,0%) был диагностирован однократный ДЭ (F32.0). По критериям МКБ-10 у 246 больных (73,9%) депрессия соответствовала депрессивному эпизоду средней степени тяжести, у 64 (19,2%) - легкому депрессивному эпизоду и у 23 больных (6,9%) – тяжелому депрессивному эпизоду. Средняя тяжесть депрессивных расстройств, оцениваемая по шкале HAMD-17, составила  $22,86 \pm 3,14$  баллов. Тревожный компонент депрессии по шкале HARS составил в среднем по группе  $20,07 \pm 4,48$  баллов, что соответствует средней выраженности. Среднегрупповой показатель уровня когнитивной деятельности по шкале MMSE составил  $26,95 \pm 1,9$  баллов.

Анализ психопатологической структуры депрессий в обследованной когорте больных выявил преобладание характерных для позднего возраста психопатологических состояний, в структуре которых доминировали тревожные и тревожно-тоскливые расстройства (152 человека - 45,7% случаев), депрессии с преобладанием апатических нарушений встречались у 101 больного – 30,3%. Сложные по своей психопатологической структуре депрессии с превалированием сенесто-ипохондрических нарушений отмечались у 39 человек – 11,7%, адинамические депрессии – у 34 больных – 10,2%, бредовые депрессии - у 7 человек - 2,1% случаев. Характерной особенностью депрессий позднего возраста являлось наличие в их структуре диссомнических, тревожных и ипохондрических расстройств, которые отмечались, соответственно, в 100%, 94,6% и 93,1% случаев, а также субклинических когнитивных нарушений: субъективные когнитивные нарушения (жалобы на снижение памяти) - у 64,3% больных, в 3,3 % случаев когнитивные расстройства были квалифицированы как депрессивная псевдодеменция. В работе впервые в психиатрии позднего возраста была применена типология депрессий, основанная на бинарной модели депрессий, адаптированной А.Б. Смулевичем [Смулевич А.Б. 1997; 2003]. Выделены клинические группы больных с преобладанием негативной и позитивной аффективности. В группу с превалированием негативной аффективности были отнесены депрессии апатической (101 больной – 30,3%) и адинамической (34 больных – 10,2%) структуры, в целом они наблюдались у 135 человек (40,5%). В группу позитивной аффективности вошли депрессии с преобладанием тревожного и /или тревожно-тоскливого компонента, сенесто-ипохондрические и бредовые депрессии. Такие депрессии отмечались у 198 человек (59,5%).

Сравнение гендерного распределения больных из разных нозологических групп (РДР и БАР) показало статистически значимое преобладание женщин среди больных с РДР (80,1 и 59,3%) и мужчин среди больных с БАР (19,90 и 40,7% соответственно,  $p < 0,05$ ). Длительность течения заболевания и число перенесенных фаз были значимо больше ( $p < 0,001$ ) у больных с БАР по сравнению с больными РДР. Так, у больных с РДР медианное значение длительности заболевания составило 14 лет, а у больных с БАР – 25 лет. Медианное значение числа перенесенных фаз было вдвое

большим у больных с БАР (8 фаз [5, 15]) по сравнению с больными РДР (4 фазы [3, 7]). У больных с РДР в 34,5% случаев (по сравнению с больными БАР – 25,6% случаев) встречалось течение заболевания с формированием неполных ремиссий с сохранением резидуальных депрессивных расстройств (без статистически значимых различий). Континуальное течение заболевания отмечалось только у больных с БАР (7% случаев). Характерными возрастными особенностями больных с поздней манифестацией заболевания (после 65 лет) являлись затяжные депрессивные состояния (6 месяцев и более), которые встречались в 31,2% случаев ( $p < 0.05$ ), тогда как у больных с более ранней манифестацией заболевания (до 49 лет и от 50 до 64 лет) их доля составила 17,6% и 18,2% соответственно. Случаи бредовых депрессий встречались только в группе больных 65 лет и старше,  $p < 0.05$ . В работе был показан полиморфизм психопатологической симптоматики депрессивных эпизодов в позднем возрасте: сочетание собственно депрессивных расстройств с психопатологическими нарушениями недепрессивного ряда (тревожными, соматоформными, ипохондрическими, когнитивными).

Следует отметить, что для всей обследованной группы больных было характерно развитие депрессий на фоне нерезко выраженных структурных церебральных изменений головного мозга и сопутствующей соматической патологии, как правило, множественной. МРТ/КТ было выполнено у 285 из 333 больных. Практически у всех пациентов (281 человек – 98,6%) отмечались те или иные структурные церебральные отклонения на МРТ/КТ головного мозга. Отклонения не были выявлены только у 4 человек (1,4%). У обследованных больных только атрофические изменения головного мозга отмечались у 88 человек (31,3%), только сосудистые – у 14 человек (5,0% случаев). У большинства обследованных атрофические и сосудистые изменения носили сочетанный характер (179 человек – 63,7%). У больных обследуемой группы выявлялась свойственная поздним депрессиям соматическая полиморбидность. Так, более чем у половины больных (223 больных - 67%) наблюдались 4 и более коморбидных соматических заболеваний.

Актуальной научной задачей, необходимой для разработки дифференцированных подходов к диагностике и терапии депрессий позднего возраста является поиск принципиально новых патофизиологических

механизмов развития заболевания и, прежде всего, его нейроиммунологических характеристик и показателей эндогенной системы защиты и восстановления мозговых функций. В работе проведена оценка ряда иммунологических показателей у пожилых больных с эндогенной депрессией и проанализирована их возможная связь с клинико-психопатологической структурой депрессий. В когорте обследованных больных установлен значительный разброс изучаемых иммунологических показателей как в сторону превышения средних значений, так и их снижения по отношению к контролю: ЛЭ - от 150 до 291,6 нмоль/мин\*мл ( $205 \pm 30,5$ ),  $\alpha 1$ -ПИ – от 35,2 до 59,0 ИЕ/мл ( $46,4 \pm 5,5$ ), S-100B – от 0,5 до 1,2 ед.опт.пл. ( $0,77 \pm 0,17$ ) и ОБМ – от 0,5 до 1,1 ед.опт.пл. ( $0,69 \pm 0,13$ ). Для группы контроля были характерны следующие среднегрупповые значения: ЛЭ –  $213,1 \pm 17,1$  нмоль/мин\*мл;  $\alpha 1$ -ПИ –  $37,8 \pm 5,8$  ИЕ/мл; S-100B –  $0,65 \pm 0,13$  ед.опт.пл., ОБМ -  $0,73 \pm 0,12$  ед.опт.пл. С помощью кластерного анализа удалось выявить два основных иммунофенотипа, характеризующих поздние депрессии.

Пациенты с иммунофенотипом А характеризовались значимым повышением активности как ЛЭ (235 нмоль/мин\*мл), так и  $\alpha 1$ -ПИ (48.9 ИЕ/мл) по отношению к иммунофенотипу В, который характеризовался снижением активности как ЛЭ (186.29 нмоль/мин\*мл) так и  $\alpha 1$ -ПИ (44.9 ИЕ/мл),  $p < 0.001$ . Уровни аутоантител к S-100B и ОБМ между двумя кластерами статистически значимо не отличались. Как показал анализ клинических параметров, характеризующих эти иммунофенотипы, в группе больных с иммунофенотипом А значимо преобладали пациенты с позитивной аффективностью - 85,7% (со сложными депрессиями, коморбидными с тревожными и сенесто-ипохондрическими нарушениями). В группе больных с иммунофенотипом В (по сравнению с иммунофенотипом А) значимо преобладали пациенты с негативной аффективностью (73,5%,  $p < 0,05$ ). Среди больных с иммунофенотипом В (по сравнению с иммунофенотипом А) выявлена более ранняя манифестация заболевания (медиана 52,0 и 57,0 лет соответственно), большая длительность его течения (медиана 17,5 лет и 10 лет), большая продолжительность текущей депрессивной фазы (медиана 3 месяца и 2 месяца), а также большая доля больных с предшествующими неполными ремиссиями (37,5% и 28,6% соответственно,  $p < 0,05$ ). Таким образом, в работе была установлена гетерогенность реакций воспаления у

больных позднего возраста с эндогенными депрессиями и впервые выделены два клинико-иммунологических фенотипа, характеризующих исследованную когорту: с повышенной активностью ЛЭ и  $\alpha$ 1-ПИ (иммунофенотип А) и с пониженной активностью ЛЭ и  $\alpha$ 1-ПИ (иммунофенотип В), которые различались и по ряду клинических характеристик.

Проведенное в работе изучение клинико-нейропсихологических особенностей различных составляющих когнитивной сферы у больных позднего возраста с депрессией по сравнению с группой возрастного контроля позволило выявить особенности структуры когнитивного статуса у пожилых пациентов с эндогенной депрессией. В нейропсихологическом статусе больных с депрессией в позднем возрасте по сравнению с контрольной группой на первый план выступало значимое ( $p < 0,05$ ) снижение нейродинамических параметров психической активности (снижение функций подкорковых структур мозга). Сравнительное комплексное нейропсихологическое изучение когнитивной сферы у больных с депрессиями различной структуры (с преобладанием негативной и позитивной аффективности) выявило значимые межгрупповые различия ( $p < 0,05$ ): у больных с преобладанием негативной аффективности на первый план выступала сочетанная дисфункция со стороны лобных, подкорковых и височных структур преимущественно левого полушария, у больных из группы позитивной аффективности когнитивный статус характеризовался преимущественно недостаточностью со стороны подкорковых структур мозга. Сопоставление нейропсихологических характеристик когнитивной сферы у больных с различными клинико-иммунологическими фенотипами показало, что в когнитивной сфере у пациентов с иммунофенотипом В, по сравнению с пациентами с иммунофенотипом А, выступает значимое ( $p < 0,05$ ) сочетанное снижение нейродинамических параметров психической активности, кинетических и пространственных параметров праксиса, произвольного внимания, а также запоминания новых стимулов. Эти данные указывают на более выраженную дефицитарность когнитивной сферы больных с иммунофенотипом В, связанную с ухудшением функционирования подкорковых, заднелобных, теменно-височных и медиобазальных лобных структур мозга. Результаты нейропсихологической диагностики (в том числе индивидуальные варианты дефицитарности в нейропсихологическом статусе

пациентов) свидетельствуют о целесообразности динамического исследования уровня когнитивного функционирования у больных с разными клинико-психопатологическими характеристиками, и выделение пациентов с более высоким риском развития когнитивного дефицита (у больных с преобладанием негативной аффективности). Эти данные следует учитывать при организации и проведении индивидуальной и групповой когнитивной стимуляции (когнитивного тренинга) таких больных.

Одной из актуальных задач гериатрической психиатрии является изучение течения и исходов депрессий позднего возраста с целью, прежде всего, разработки прогностических критериев последующего неблагоприятного течения заболевания. При изучении течения депрессий в период катамнестического наблюдения (после перенесенной депрессивной фазы) к благоприятному течению были отнесены случаи становления ремиссий высокого качества и случаи рецидивов депрессии на фоне полной ремиссии. К неблагоприятному течению - случаи с формированием ремиссий низкого качества (с сохранением резидуальной психопатологической симптоматики), с возникновением на этом фоне рецидивов депрессии (по типу «двойные депрессии»), случаи хронификации депрессии, исходы в деменцию и летальные исходы. В работе было установлено, что на ближайшем (1 год) этапе наблюдения у больных с депрессиями преобладало неблагоприятное течение заболевания (52,9%). Неблагоприятные ближайшие исходы характеризовались формированием неполных ремиссий. В 37,2% случаев отмечались рецидивы заболевания, преимущественно на фоне неполных ремиссий. При увеличении срока наблюдения до 3 лет число случаев неблагоприятных исходов возросло до 54,9% с увеличением доли неполных ремиссий до 39,2% и появлением случаев с хронификацией депрессии – 15,7%. Рецидивы депрессий значительно чаще отмечались среди больных с неблагоприятным течением заболевания по сравнению с пациентами, имеющими благоприятное течение (31,3 и 5,8% соответственно,  $p < 0,001$ ). В 5,9% случаев к окончанию 3-х летнего периода наблюдения отмечались летальные исходы от сопутствующей соматической патологии на фоне неблагоприятного течения заболевания в виде персистирующих депрессивных расстройств в ремиссиях. Исходы в деменцию были отмечены в 5,9% случаев, у этих больных в течение 1-го года катамнеза были выявлены легкие

когнитивные расстройства, квалифицированные как синдром мягкого когнитивного снижения. Случаи перехода легкого когнитивного расстройства в деменцию встречались только у пациентов с неблагоприятным течением заболевания, т.е. с формированием неполных ремиссий и/или хронификацией депрессии, что можно рассматривать в качестве предикторов ухудшения когнитивного функционирования и прогноза заболевания в целом.

В работе было проведено изучение роли клинико-иммунологических особенностей депрессий позднего возраста (различных клинико-иммунофенотипов) в их дальнейшем течении и прогнозе. Под этим углом зрения изучались как ближайшие (1 год), так и отдаленные (3 года) исходы депрессий. На основании анализа исходных клинико-иммунологических показателей были определены группы риска неблагоприятного течения депрессий позднего возраста.

Сравнительное изучение течения и исходов эндогенных депрессий в позднем возрасте показало статистически значимое преобладание благоприятного течения заболевания у больных с иммунофенотипом А (1-ая группа) по сравнению с больными с иммунофенотипом В (2-ая группа). Так, через год наблюдения в 1-й группе больных благоприятное течение заболевания отмечалось в 95% случаев, в то время как во 2-й группе - в 16,1% случаев ( $p < 0,001$ ). Неблагоприятное течение статистически значимо чаще отмечалось во 2-й группе, оно встречалось в 83,9% случаев, а в 1-й группе - в 5% случаев ( $p < 0,001$ ). В 1-й группе рецидив депрессий наблюдался только в 5% случаев на фоне в целом благоприятного течения заболевания, в то время как во 2-й группе рецидивы установлены более чем у половины больных - в 61,3% случаев, причем у всех таких больных повторная депрессивная фаза развивалась на фоне неполных ремиссий по типу «двойных депрессий» т.е. на фоне неблагоприятного течения заболевания. Различия в частоте рецидивирования между группами больных с различными иммунофенотипами были статистически значимы ( $p < 0,001$ ). Через 3 года катамнеза в 1-й группе больных (по сравнению со 2-й группой) в 95% случаев сохранялось благоприятное течение заболевания с формированием ремиссий высокого качества, во 2-й группе - только в 12,9% случаев. Во 2-й группе преобладало неблагоприятное течение заболевания (87,1% больных,  $p < 0,001$ ): в 61,3% случаев отмечалось течение заболевания с формированием неполных

ремиссий, а в 25,8% случаев произошла хронификация депрессии. Различия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

При оценке когнитивного функционирования больных в период катамнеза диагностирован синдром мягкого когнитивного снижения амнестического типа только среди больных с иммунофенотипом В как через год, так и через три года наблюдения: соответственно в 29,0 и 35,5% случаев ( $p < 0,05$ ). В течение трехлетнего периода наблюдения у 9,7% у больных с иммунофенотипом В квалифицирован его переход в деменцию. Исходы в деменцию отмечались на фоне неблагоприятного течения заболевания у больных с синдромом мягкого когнитивного снижения в первый год наблюдения.

Результаты катамнестического наблюдения за больными с поздними эндогенными депрессиями свидетельствуют о том, что варианты последующего течения заболевания коррелируют как с иммунологическими, так и с клиническими характеристиками больных. Больные с депрессиями с преобладанием позитивной аффективности и более благоприятным течением заболевания (с более короткими депрессивными фазами и полными ремиссиями в анамнезе) характеризовались повышенной активностью как ЛЭ, так и альфа-1 ПИ (т.е. иммунофенотипом А). Иммунофенотип В, ассоциированный с низкой активностью ЛЭ и альфа-1 ПИ, оказался характерным для депрессий с преобладанием негативной аффективности, с неполными ремиссиями в анамнезе и отягощенностью сердечно-сосудистыми заболеваниями ( $p < 0,05$ ), что позволяет рассматривать его как маркер прогностически неблагоприятного течения заболевания. Предположительно, такой профиль иммунных маркеров может быть связан с критическим нарушением проницаемости ГЭБ и/или функциональным истощением активности нейтрофилов вследствие длительно текущего воспалительного процесса.

В работе впервые получены данные, демонстрирующие вовлеченность процессов нейровоспаления в течение эндогенных депрессий позднего возраста: выявлены различные иммунофенотипы депрессий, доказана их прогностическая значимость для дальнейшего течения заболевания. Больные с иммунофенотипом В, коррелирующим с неблагоприятным прогнозом, нуждаются в длительном наблюдении и в дополнительных методах

психофармакологической коррекции с целью профилактики не только рецидивов депрессии, но и прогрессирования когнитивного дефицита.

В настоящее время чрезвычайно актуальной задачей гериатрической психиатрии является поиск новых методов повышения эффективности психофармакотерапии у больных позднего возраста с депрессивными расстройствами. Большой интерес в этом плане вызывают лекарственные средства, обладающие мультимодальными нейротрофическими, нейротрофическими и энерготропными свойствами. В работе был проведен сравнительный анализ эффективности различных видов психофармакотерапии у больных с эндогенными депрессиями позднего возраста. Целью такого анализа было подтверждение гипотезы о возможности повышения эффективности терапии депрессий в пожилом и старческом возрасте с помощью мультимодальной комплексной терапии, в которой сочетается применение антидепрессантов нового поколения и препаратов с нейротрофическими, нейротрофическими и нейрометаболическими свойствами.

Комплексная антидепрессивная терапия к окончанию двухмесячного терапевтического курса оказалась достоверно выше монотерапии антидепрессантами по изменению средней суммарной оценки шкалы HAMD (76,3% против 63,1% соответственно при  $p < 0,001$ ), доли респондеров (94,4% против 78,1% при  $p < 0,05$ ) и полных выходов из депрессии (76,7% против 39,8% при  $p < 0,0001$ ). Особенно важными для сокращения стационарного лечения оказались полученные в работе данные о значимо более быстром развитии терапевтического ответа при применении комплексной терапии. Так, уже к 28 дню лечения большинство больных, получавших комплексную терапию, достигло 50% улучшения показателей (редукции депрессивной симптоматики по HAMD), в то время как при монотерапии такое улучшение отмечалось менее чем у половины пациентов (81,5% и 40,5% респондеров соответственно,  $p < 0,0001$ ). Результаты исследования также продемонстрировали более быстрый и выраженный анксиолитический эффект при применении комплексной антидепрессивной терапии, по сравнению с монотерапией антидепрессантами. Снижение показателей тревоги (среднегрупповые значения по шкале HARS) к 28 дню терапии составило 11,4 и 7,4 баллов, а к 56 дню терапии – 7,2 и 4,1 балла соответственно ( $p < 0,001$ ).

Когнитивная деятельность больных, оцениваемая по ряду когнитивных тестов, достоверно улучшалась к окончанию курса терапии в обеих группах, однако в группе комплексной терапии улучшение когнитивной деятельности возникало раньше и было более выраженным. При применении комплексной антидепрессивной терапии: доля больных со значимым улучшением средних суммарных оценок по шкале MMSE составила 8,2%, а в группе монотерапии - 6,6% ( $p < 0,05$ ), по тесту запоминания 10 слов: 21,6 и 11,7% ( $p < 0,001$ ), по тесту рисования часов: 14,1 и 8,7 % соответственно. Значимые межгрупповые различия отмечались и по шкале CGI-I как через месяц, так и через 2 месяца терапии: к окончанию месячного курса терапии доля больных со значительным улучшением составила 35,47% в группе больных, получавших антидепрессивную монотерапию и 50,47% в группе больных с комплексной терапией ( $p < 0,001$ ), через два месяца – 52,9 и 67,4% соответственно,  $p < 0,05$ . Нежелательные явления (НЯ) зарегистрированы у 49 пациентов, т.е. у 32,2% из всех пролеченных больных. Серьезных НЯ среди больных не отмечалось. Большинство НЯ были лёгкими или средней тяжести и возникали в начале лечения (на первой-второй неделе терапии). НЯ несколько чаще отмечались в группе больных с монотерапией (34% случаев) по сравнению с группой, получавшей комплексную терапию (31% случаев), без статистически значимых межгрупповых различий.

Исследование впервые дало возможность разработать методику аугментации антидепрессивной терапии с помощью нейропротективных средств и таким образом оптимизировать лечение депрессий позднего возраста. Проведенное исследование доказало преимущества новой терапевтической стратегии с использованием мультимодального подхода, дающего возможность приблизиться к решению важнейших проблем терапии депрессий позднего возраста. Сочетание антидепрессантов с нейропротективными и нейротрофическими препаратами повышает общую эффективность лечения, значительно ускоряет развитие терапевтического ответа и улучшает качество выхода из депрессии. Полученные результаты имеют большое практическое значение для сокращения сроков госпитализации пожилых больных в психиатрических стационарах и особую значимость для повышения эффективности терапии у больных с

неудовлетворительным терапевтическим ответом на лечение антидепрессантами.

В работе был проведен поиск предикторов низкого терапевтического ответа на антидепрессивную терапию у больных пожилого и старческого возраста. Для установления наиболее значимых параметров, влияющих на эффективность антидепрессивной терапии, в группе больных с монотерапией был проведен непараметрический корреляционный анализ между изменением средних суммарных оценок HAMD-17 к 28 дню лечения и основными социодемографическими и клиническими показателями больных. Терапевтический ответ оценивался как низкий при редукции депрессивной симптоматики, оцениваемой по снижению средних суммарных оценок по шкале HAMD-17, менее чем на 50% после 4 недель лечения.

В результате проведенного анализа были выделены предикторы низкого терапевтического ответа (НТО) у больных, получавших антидепрессивную монотерапию. Наличие достоверных отрицательных корреляций ( $p < 0.05$ ) отмечалось между улучшением среднегрупповых оценок шкалы HAMD-17 к 28 дню лечения с такими показателями, как одинокое проживание больного ( $r = -0,426$ ), наличие жалоб на снижение памяти ( $r = -0,397$ ) и выраженность диффузного поражения подкоркового белого вещества мозга ( $r = -0,319$ ). Таким образом, статистически достоверными предикторами НТО ( $p < 0,05$ ) на антидепрессивную монотерапию при лечении пожилых депрессивных больных оказались признаки МРТ/КТ лейкоараиозиса, одинокое проживание и наличие у пациентов жалоб на снижение памяти. Такие клинически неблагоприятные параметры заболевания как сложная психопатологическая структура депрессии и ее затяжной характер были оценены как факторы риска НТО.

Эффективность антидепрессивной монотерапии значимо снижалась по мере увеличения у больных количества предикторов НТО. Так, при отсутствии предикторов НТО эффективность терапии, оцениваемая по редукции депрессивной симптоматики (снижение средних суммарных оценок шкалы HAMD-17 в %) к 28 дню терапии составляла 63,1%, все больные были квалифицированы как респондеры. При наличии хотя бы одного из предикторов НТО эффективность лечения составляла только 48,4%. При сочетании 2 предикторов НТО эффективность лечения снижалась до 35,7%, а

при наличии всех трех предикторов - до 25,7%. Необходимо отметить, что статистически значимое снижение эффективности отмечалось только при наличии 2-х ( $p < 0,001$ ) или 3-х ( $p < 0,05$ ) предикторов НТО.

Для доказательства преимущества комплексной антидепрессивной терапии по сравнению с монотерапией антидепрессантами у депрессивных больных позднего возраста, имевших предикторы НТО, был проведен сравнительный анализ ее эффективности (на 28 день лечения) в обеих группах больных в зависимости от отсутствия или наличия разного числа предикторов НТО. При отсутствии предикторов НТО пациенты обеих групп оказались респондерами с высокой редукцией депрессивной симптоматики (по HAMD-17) к 28 дню терапии (с монотерапией - 63,1%, с комплексной - 67,4%). В группе больных с монотерапией ее эффективность прогрессивно падала по мере увеличения числа предикторов НТО, достигая достоверности при наличии 2-х и более предикторов, при этом все больные к 28 дню лечения оказались нонреспондерами. В группе с комплексной терапией возрастание числа предикторов НТО не сопровождалось выраженным снижением эффективности, колебавшейся в диапазоне от 63,6% (при 1 предикторе) до 61,4% (при 2-х предикторах), до 53,9% (при 3-х предикторах).

При межгрупповом сравнении эффективность комплексной терапии у больных с предикторами НТО оказалась значимо выше монотерапии ( $p < 0,001$ ). Даже в наиболее тяжелых случаях, т.е. при сочетании всех трех предикторов эффективность комплексной терапии была почти в 2 раза выше (53,9% и 25,72% соответственно), чем лечение только антидепрессантами, хотя различия не достигали статистической значимости. Таким образом, исследование позволило выделить предикторы низкой эффективности антидепрессивной терапии и впервые разработать показания к назначению комплексной антидепрессивной терапии: наличие у депрессивных больных пожилого возраста 2-х и более предикторов НТО является прямым и обязательным показанием к назначению комплексной антидепрессивной терапии с включением нейропротективных препаратов.

Большие трудности при проведении антидепрессивной терапии вызывают пациенты с затяжными или сложными по своей структуре депрессиями. У пролеченных больных с затяжными депрессиями (6 месяцев и более до включения в исследование) к 28 дню лечения антидепрессантами

редукция депрессивной симптоматики составляла всего 39,44%, практически все больные оставались нонреспондерами. В отличие от этого в группе комплексной терапии эффективность лечения затяжных депрессий оказалась значимо выше - более чем в 1,5 раза и достигала 64,77% ( $p < 0,001$ ). Таким образом, у пожилых больных с затяжными депрессиями присоединение препаратов с нейропротекторными или нейрометаболическими свойствами к антидепрессантам позволяет существенно повысить эффективность лечения, в связи с чем этот клинический параметр также можно рассматривать как показание к комплексной терапии. Однако затяжной характер депрессии у пожилых больных становится предиктором НТО только в сочетании с одним или несколькими основными предикторами НТО. Как и в случаях с затяжными депрессиями, у большинства пожилых больных со сложной структурой депрессии присутствовали основные предикторы НТО. Это сочетание встречалось у 87,1% таких больных в группе монотерапии и в 93,1% случаев в группе комплексной терапии.

Результаты исследования показали, что достоверными предикторами НТО на антидепрессивную терапию у больных позднего возраста являются параметры, непосредственно связанные со специфическими факторами старения: проживание в ситуации одиночества, выраженность диффузного поражения подкоркового белого вещества мозга и когнитивная дисфункция. Низкая эффективность терапии коррелирует с количеством предикторов НТО у пациента: уровень ухудшения терапевтического ответа прогрессивно нарастает по мере увеличения их численности. Собственно клинические параметры депрессии (сложная психопатологическая структура и затяжной характер депрессии) в позднем возрасте являются факторами риска ухудшения терапевтического ответа, поскольку в большинстве таких случаев имеется наличие одного или нескольких основных предикторов НТО. Применение комплексной антидепрессивной терапии позволяет преодолеть низкую терапевтическую эффективность у большинства больных, имеющих предикторы НТО и улучшить качество терапевтического ответа даже в наиболее неблагоприятных случаях.

Установлены следующие показания к назначению комплексной антидепрессивной терапии при лечении депрессий у лиц пожилого возраста: наличие у пожилых депрессивных больных 2-х и более предикторов НТО

является обязательным показанием для применения комплексной антидепрессивной терапии; наличие одного из предикторов НТО является рекомендательным показанием для использования комплексной антидепрессивной терапии; при сложных по психопатологической структуре депрессиях или затяжном их характере, которые в позднем возрасте являются факторами риска НТО, также следует рекомендовать назначение комплексной антидепрессивной терапии.

Таким образом, в работе впервые были разработаны персонализированные показания к назначению комплексной антидепрессивной терапии при лечении больных с поздними эндогенными депрессиями.

В исследовании также были разработаны дифференцированные подходы к выбору определенного нейропротектора у больных с двумя и более предикторами НТО. Наиболее высокая эффективность к 28 дню терапии отмечалась у больных, получавших для аугментации антидепрессивной терапии актовегин (73,7%). Эффективность комплексной терапии антидепрессантами в сочетании с карницетином (60%) или ЭМГПС (64%) не имела статистических различий с эффективностью терапии актовегином. Значимые различия в эффективности в пользу актовегина были выявлены между лечением с включением актовегина и цитиколина (52%) или церебролизина (55,6%),  $p < 0,05$ .

Полученные в работе результаты впервые позволили разработать дифференцированные подходы к выбору отдельных нейропротективных препаратов при проведении комбинированной антидепрессивной терапии пожилых депрессивных больных. Однако использование любого из изученных нейропротекторов в комбинированной антидепрессивной терапии депрессий позднего возраста у больных с прямыми показаниями к их назначению (с 2 и более предикторами НТО) достоверно эффективнее, чем антидепрессивная монотерапия.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Результаты проведенного исследования позволяют сформулировать следующие выводы:

1. Анализ клинико-психопатологической структуры в невыборочной когорте эндогенных депрессий позднего возраста показал полиморфизм их

психопатологической симптоматики в виде сочетания аффективных расстройств с симптомами неаффективного ряда (тревожные и сенесто-ипохондрические расстройства) или с присутствием симптомов, характерных для разных клинических подтипов депрессий, а также признаков когнитивной дисфункции.

1.1. В исследовании впервые была применена типология эндогенных депрессий, основанная на выделении клинических групп больных с преобладанием негативной или позитивной аффективности. В группу с превалированием негативной аффективности отнесены депрессии преимущественно апатико-динамической структуры, которые наблюдались у 135 человек (40,5% от всех обследованных). В группу патологически позитивной аффективности вошли депрессии с преобладанием тревожного и /или тоскливо - тревожного компонентов, сенесто-ипохондрические депрессии, депрессии с наличием бредовых расстройств. Такие депрессии отмечались более чем у половины обследованных больных - у 198 человек (59,5%).

1.2. Особенностью большинства (64,3%) депрессий в обследованном контингенте больных является присутствие в клинической картине субклинических когнитивных нарушений.

1.3. У больных с поздней манифестацией заболевания (65 лет и старше) значимо чаще ( $p < 0.05$ ) встречаются сложные по структуре депрессии с бредовыми расстройствами и депрессии с затяжным течением длительностью 6 и более месяцев по сравнению с больными с более ранней манифестацией заболевания.

1.4. У пациентов с эндогенными депрессиями позднего возраста установлено ухудшение нейродинамических параметров психической деятельности (снижение функций подкорковых структур мозга), легкое снижение кинетической организации праксиса, а также трудности в наиболее сложных видах оптико-пространственной деятельности (симптомы со стороны заднелобных и теменно-височных структур мозга). Эти особенности следует учитывать при организации когнитивной нейропсихологической реабилитации таких пациентов.

1.5. По данным нейропсихологического обследования, между группами больных с позитивной и негативной аффективностью выявлены значимые

различия когнитивной деятельности. У больных с преобладанием негативной аффективности на первый план выступает сочетанная дисфункция со стороны лобных, подкорковых и височных структур преимущественно левого полушария. У больных из группы позитивной аффективности когнитивный статус характеризуется преимущественной недостаточностью со стороны подкорковых структур мозга.

2. Проведенный поиск иммунологических характеристик обследованной когорты больных выявил гетерогенность реакций нейровоспаления при эндогенных депрессиях позднего возраста.

2.1. Выделены два иммунофенотипа, характеризующие депрессивные расстройства позднего возраста: 1) с повышенной активностью ЛЭ и  $\alpha 1$ -ПИ (иммунофенотип А), «иммунологическая картина» этого кластера соответствовала сбалансированному иммунному ответу, направленному на восстановление гомеостаза; 2) со сниженной активностью ЛЭ и  $\alpha 1$ -ПИ, (иммунофенотип В), свидетельствующих о дисбалансе протеазно-ингибиторной системы.

2.2. Выделенные иммунофенотипы коррелируют с клиническими особенностями депрессий позднего возраста. В группе больных с иммунофенотипом А преобладали пациенты из группы позитивной аффективности (с депрессиями, коморбидными с тревожными и сенесто-ипохондрическими нарушениями). В группе больных с иммунофенотипом В значительно чаще встречались пациенты с негативной аффективностью (с затяжными апатико-адинамическими депрессиями), с более ранней манифестацией, большей продолжительностью заболевания, с неполными ремиссиями и большей отягощенностью больных сердечно-сосудистыми заболеваниями ( $p < 0,05$ ).

2.3. Установлены различия в нейропсихологических характеристиках когнитивной деятельности у больных с различными иммунофенотипами. В группе больных с иммунофенотипом В (по сравнению с иммунофенотипом А) значимо чаще ( $p < 0,05$ ) отмечались нарушения динамической и регуляторной составляющей праксиса, указывающие на снижение произвольного внимания и контроля в произвольных движениях.

3. Установлены различия в течении и исходах депрессий как ближайших (в течение 1 года), так и более отдаленных (в течение 3 лет наблюдения) у больных с различными иммунофенотипами.

3.1. Более благоприятное течение заболевания с формированием ремиссий высокого качества отмечалось у больных с иммунофенотипом А (в 95% случаев при длительности наблюдения 1 и 3 года). У больных с иммунофенотипом В преобладали случаи неблагоприятного течения заболевания (в 83,9 и 87,1% случаев соответственно через 1 и 3 года) с формированием ремиссий низкого качества с резидуальными депрессивными расстройствами, развитием на их фоне повторных депрессивных фаз и/или хронификацией депрессий. Только в этой группе больных отмечались случаи формирования деменции и летальные исходы.

3.2. В группе больных с иммунофенотипом В ( $p < 0,05$ ) через 1 и 3 года наблюдения установлено ухудшение когнитивного функционирования: синдром мягкого когнитивного снижения амнестического типа диагностирован только в этой группе (в 29,0% и 35,5% случаев соответственно). К 3-му году наблюдения лишь у больных с иммунофенотипом В в 9,7% случаев отмечен переход синдрома мягкого когнитивного расстройства в деменцию.

3.3. Полученные данные свидетельствуют о вовлеченности процессов нейровоспаления в течение эндогенных депрессий позднего возраста. Выявленные значимые различия в течении и исходах поздних депрессий у больных с разными иммунофенотипами могут служить важным прогностическим маркером течения депрессивных расстройств в позднем возрасте и важным объективным показателем для определения прогноза их дальнейшего течения в клинической практике.

4. Сравнительный анализ эффективности различных видов психофармакотерапии у больных с поздними эндогенными депрессиями доказал преимущество новой терапевтической стратегии с использованием мультимодального подхода (сочетание антидепрессантов с нейропротективными и нейротрофическими препаратами) по сравнению с антидепрессивной терапией.

5. Разработаны методики повышения эффективности и переносимости антидепрессивной терапии депрессий у больных пожилого и

старческого возраста с помощью применения мультимодальной терапии, в которой сочетается использование антидепрессантов нового поколения и препаратов с нейропротективными, нейротрофическими и нейрометаболическими свойствами.

5.1. Применение мультимодальной антидепрессивной терапии позволяет достигать более выраженного и более быстрого терапевтического ответа, более качественного выхода из депрессии с формированием ремиссий высокого качества и получать более выраженный прокогнитивный эффект, что имеет особое практическое значение, позволяя существенно сокращать необходимые сроки стационарного лечения пожилых больных с депрессивными расстройствами.

6. Выявлены предикторы низкого терапевтического ответа (НТО) на антидепрессивную терапию в пожилом возрасте. Методом математического анализа определены следующие предикторы НТО: наличие МРТ/КТ признаков лейкоараиозиса, одинокое проживание больных и присутствие жалоб пациентов на снижение памяти. Клинически параметры неблагоприятного течения заболевания в виде сложной психопатологической структуры депрессий и их затяжного характера можно рассматривать в качестве факторов риска снижения терапевтического ответа.

6.1. Для больных, имеющих предикторы НТО, разработаны персонализированные показания к назначению мультимодальной антидепрессивной терапии, позволяющие преодолеть низкую курабельность депрессий у таких пациентов и способствующие повышению общей эффективности терапии у наиболее трудных для лечения больных, имеющих сочетание различных предикторов НТО.

6.2. Обязательным показанием к назначению мультимодальной антидепрессивной терапии является наличие у пожилых депрессивных больных 2-х и более предикторов НТО (одинокое проживание, субъективные когнитивные нарушения и признаки лейкоараиозиса при МРТ/КТ обследовании). Наличие одного из предикторов НТО служит рекомендательным показанием для использования мультимодальной антидепрессивной терапии. Факторы риска НТО (сложные по психопатологической структуре депрессии или затяжной их характер) также

являются рекомендательным показанием к назначению мультимодальной антидепрессивной терапии.

7. При наличии показаний к назначению мультимодальной антидепрессивной терапии включение в терапевтическую схему любого из исследованных в работе нейропротективных препаратов приводит к значимому повышению эффективности и безопасности лечения эндогенных депрессий позднего возраста по сравнению с контрольной группой.

## **Практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы**

### *Практические рекомендации*

1. Установленные в работе клинико-биологические (психопатологические, нейропсихологические и иммунологические) показатели у больных с эндогенными депрессиями позднего возраста целесообразно применять в клинической практике как объективные показатели прогнозирования эффективности назначаемой антидепрессивной терапии и дальнейшего течения заболевания.

2. Применение новых, разработанных в диссертационной работе персонализированных терапевтических стратегий, имеет практическое значение при организации ведения и лечения больных с эндогенными депрессиями позднего возраста. Разработанные методики аугментации антидепрессивной терапии с помощью препаратов нейропротективного действия рекомендуется применять в практическом здравоохранении с целью достижения более выраженного и быстрого терапевтического ответа, имеющего особое значение для сокращения сроков пребывания пожилых депрессивных больных в стационаре и достижения ремиссии более высокого качества.

3. Выделенные в работе предикторы низкого терапевтического ответа (наличие признаков лейкоараиозиса на КТ/МРТ, одинокое проживание больных и присутствие жалоб пациентов на снижение памяти) необходимо учитывать при выборе персонализированной стратегии антидепрессивной терапии, что будет способствовать повышению общей эффективности терапии у наиболее трудных для лечения больных с эндогенными депрессиями позднего возраста.

4. Разработанные дифференцированные показания к назначению мультимодальной антидепрессивной терапии, позволяющие преодолеть низкую курабельность депрессий у пожилых больных с предикторами низкого терапевтического ответа (НТО), способствуют повышению общей эффективности лечения:

- наличие у пожилых депрессивных больных 2-х и более предикторов НТО является обязательным показанием для применения мультимодальной антидепрессивной терапии;

- наличие у пожилых депрессивных больных одного из предикторов НТО является рекомендательным показанием для использования мультимодальной антидепрессивной терапии;

- при сложных по психопатологической структуре депрессиях или затяжном их течении до госпитализации, являющихся в позднем возрасте факторами риска НТО, также следует рекомендовать назначение мультимодальной антидепрессивной терапии;

- в отсутствие предикторов НТО, при простых по психопатологической структуре депрессиях и относительно короткой их длительности до начала терапии пожилые больные с эндогенной депрессией могут лечиться стандартной антидепрессивной терапией.

#### *Перспективы дальнейшей разработки темы*

Настоящее исследование имеет перспективы в отношении дальнейшей разработки клинико-биологических исследований эндогенных депрессий позднего возраста с целью более полного понимания их этиологии и патогенеза и поиска на их основе новых направлений таргетной терапии депрессий у лиц пожилого и старческого возраста.

Дальнейшее изучение клинико-биологических характеристик более широкого спектра депрессивных расстройств, впервые развивающихся в пожилом возрасте, будет способствовать как совершенствованию методов их диагностики и прогноза течения, так и разработке наиболее эффективных персонализированных методик терапии. Применение целенаправленных и дифференцированных (в зависимости от нозологических и индивидуальных клинико-биологических характеристик пациентов) стратегий антидепрессивной терапии и конкретных методик ее применения при лечении депрессивных расстройств не только эндогенного, но и иного генеза

(органических, соматогенных, посттравматических, постковидных и т.п.) будет способствовать повышению эффективности терапевтических мероприятий, сокращению сроков стационарного лечения и уменьшению финансовой нагрузки на здравоохранение, а также сможет повысить качество жизни пожилых больных и их ближайшего окружения.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **1. Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК**

1. Сафарова, Т.П. Сравнительная эффективность и безопасность антидепрессивной моно - и мультимодальной терапии у пожилых больных депрессией (опыт клинического применения в геронтопсихиатрическом стационаре) / Калын Я.Б., Сафарова Т.П., Шешенин В.С., Гаврилова С.И. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2014. – Вып.2 - № 6. - С. 20-29.

2. Сафарова, Т.П. Оптимизация антидепрессивной терапии в условиях геронтопсихиатрического стационара / Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Шешенин В.С., Корнилов В.В., Шипилова Е.С. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2015. – Вып. 2. – № 6. – С. 24-32.

3. Сафарова, Т.П. Гомоцистеин при депрессиях позднего возраста / Яковлева О.Б., Сафарова Т.П., Мирошниченко И.И., Платова А.И. // Психиатрия. – 2015. – № 2. – С. 29-36.

4. Сафарова, Т.П. Опыт применения агомелатина (вальдоксан) в геронтопсихиатрическом стационаре для лечения пожилых больных с депрессией / Я.Б. Калын, Т.П. Сафарова, О.Б. Яковлева, В.С. Шешенин, В.В. Корнилов, Е.С. Шипилова, С.И. Гаврилова // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2015. – № 11. – С. 55-62.

5. Сафарова, Т.П. Сравнительная динамика ЭЭГ-показателей у пожилых больных депрессией в процессе монотерапии и комбинированной терапии / Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Калын Я.Б., Сафарова Т.П., Шешенин В.С., Гаврилова С.И. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – № 1. – С. 47-50.

6. Сафарова, Т.П. Динамика спектральной мощности и когерентности ЭЭГ у пациентов пожилого возраста при комбинированной

антидепрессивной терапии, включающей церебролизин / Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Калын Я.Б., Сафарова Т.П., Шешенин В.С., Гаврилова С.И. // Психиатрия. – 2015. – № 2. – С. 5-9.

7. Сафарова, Т.П. Методы аугментации антидепрессивной терапии (на модели комплексной терапии с включением актовегина) у пожилых больных геронтопсихиатрического стационара / Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Шешенин В.С., Гаврилова С.И. // Ж. неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. – 2018. – №6. – Вып. 2. – С. 55-63.

8. Сафарова, Т.П. Динамика содержания N-ацетиласпартата у пожилых депрессивных пациентов на фоне комплексной терапии антидепрессантами в сочетании с актовегином / Мирошниченко И.И., Яковлева О.Б., Сафарова Т.П., Шипилова Е.С., Баймеева Н.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т.119. – № 4. – С. 38-42.

9. Сафарова, Т.П. Оптимизация терапии депрессий у больных пожилого возраста в условиях психиатрического стационара / Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Гаврилова С.И. // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № 1. – С. 21-28.

10. Сафарова, Т.П. Аугментация карнитетином терапии поздних депрессий / Сафарова, С.И. Гаврилова, О.Б. Яковлева, В.С. Шешенин, В.В. Корнилов, Е.С. Шипилова // Ж. неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. – 2019. – Т.119. - № 5. – С. 65-75.

11. Сафарова, Т.П. Персонализированный подход к лечению депрессий у пациентов пожилого возраста / Яковлева О.Б., Сафарова Т.П., Гаврилова С.И. // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – № 9. – Вып. 2. – С. 68-77.

12. Сафарова, Т.П. Депрессивные расстройства в позднем возрасте: особенности клиники и течения / Сафарова Т.П. // Психиатрия. – 2019. – 17. – №3. – С. 87-97.

13. Сафарова, Т.П. Особенности патогенеза депрессий позднего возраста / Сафарова Т.П. // Психиатрия. – 2020. – 18. – № 1. – С. 41-49.

14. Сафарова, Т.П. Современные представления о терапии депрессивных расстройств позднего возраста / Сафарова Т.П. // Психиатрия. – 2020. – 18. – № 3. – С. 95-107.

15. Сафарова, Т.П. Некоторые факторы воспаления и иммунофенотипы при депрессиях у пожилых больных / Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Андросова Л.В., Симонов А.Н., Ключник Т.П. // Ж. Неврологии и Психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2020. – Т. 120. – № 2. – С. 53-58.

16. Сафарова, Т.П. Применение нейропротекторов в терапии депрессий позднего возраста / Сафарова Т.П., Гаврилова С.И. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т.120. – Вып.10. – № 2. – С.47-54.

17. Сафарова, Т.П. Прогнозирование риска развития депрессии у пожилых по иммунологическим показателям / Симонов А.Н., Ключник Т.П., Андросова Л.В., Сафарова Т.П. // Психиатрия. – 2020. – 18. – № 4. – С.26-32.

18. Сафарова, Т.П. Статус лейкоцитарно-ингибиторной системы воспаления при эндогенных депрессиях у пациентов разных возрастных группах / Ключник Т.П., Зозуля С.А., Олейчик И.В., Левченко Н.С., Субботская Н.В., Бархатова А.Н., Сафарова Т.П., Омельченко М.А., Андросова Л.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т.121. – № 2. – С. 67-74.

19. Сафарова, Т.П. Связь активности цитохром С-оксидазы тромбоцитов с некоторыми клиническими параметрами депрессии у пожилых пациентов / Прохорова Т.А., Савушкина О.К., Бокша И.С., Терешкина Е.Б., Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Корнилов В.В., Шипилова Е.С., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т.121. – № 3. – С. 86-92.

20. Сафарова, Т.П. Нейротрофины и нейротрофическая терапия (на модели церебролизина) в лечении пожилых больных с когнитивными расстройствами и депрессией. Часть 1 / Гаврилова С.И., Сафарова Т.П. // Психиатрия. – 2021. – 19. – № 2. – С. 87-103.

21. Сафарова, Т.П. Нейротрофины и нейротрофическая терапия (на модели церебролизина) в лечении пожилых больных с когнитивными расстройствами и депрессией. Часть 2 / Гаврилова С.И., Сафарова Т.П. // Психиатрия. – 2021. – 19. – № 3. – С.80-89.

22. Сафарова, Т.П. Тромбоцитарные глутатионредуктаза и глутатион-S-трансфераза у больных с депрессиями в пожилом возрасте / Савушкина О.К.,

Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Сафарова Т.П. и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – № 9. – С. 79-84.

23. Сафарова, Т.П. Оценка активности тромбоцитарной глутаматдегидрогеназы при депрессиях пожилого возраста / Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Бокша И.С., Сафарова Т.П. и др. // Психиатрия. – 2021. – Т. 19. – № 4. – С. 34-41.

24. Сафарова, Т.П. Исходы депрессий позднего возраста (клинико-катамнестическое исследование) / Сафарова Т.П. // Психиатрия. – 2022. – 20. – № 3. – С. 39-46.

25. Сафарова, Т.П. Новые подходы к типологии и предикции эффективности терапии депрессий позднего возраста / Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Савушкина О.К., Прохорова Т.А. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122. – № 6 (2). – С. 36-42.

26. Сафарова, Т.П. Сравнительная оценка аугментации актовегином и церебролизином терапии антидепрессантами в госпитальной психогериатрической практике / Сафарова Т.П., Гаврилова С.И., Яковлева О.Б. // Психиатрия. – 2022. – 20. – № 4. – С. 6-13.

27. Safarova T. Activity of energy, glutamate, and glutathione metabolism enzymes in blood cells of elderly patients with depression / Savushkina O., Boksha I., Prokhorova T., Tereshkina E., Safarova T., Yakovleva O., Kornilov V., Shipilova E., Vorobyeva E., Burbaeva G. // European Journal of Psychiatry. – 2022. – V 36. – №4. – P. 288-293.

28. Сафарова, Т.П. Дифференцированный подход к выбору нейропротекторных препаратов при проведении комплексной антидепрессивной терапии депрессивных больных пожилого возраста в условиях стационара /Яковлева О.Б., Сафарова Т.П., Гаврилова С.И. / Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 4. – С. 34-42.

29. Сафарова, Т.П. Прогноз позднеговозрастных депрессий: клинико-иммунологические особенности / Сафарова Т.П., Ключник Т.П. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т.123. – №9.– С. 69-75.

## **2. Статьи и тезисы в других периодических изданиях**

30. Сафарова, Т.П. Фармакодинамический мониторинг антидепрессивной терапии у депрессивных больных позднего возраста / Яковлева О.Б., Сафарова Т.П., Птицина С.Н., Мирошниченко И.И. //

Материалы XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» – М.- 2014. – С. 189.

31. Сафарова, Т.П. Особенности психофармакотерапии психически больных позднего возраста с функциональными психическими расстройствами в условиях стационара / Сафарова Т.П., Шешенин В.С. // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарный подход к пониманию и лечению психических расстройств: миф или реальность?» – СПб. – 2014. – С. 816

32. Сафарова, Т.П. Клинические особенности биполярных аффективных расстройств и рекуррентных депрессий у больных позднего возраста / Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Шипилова Е.С. // Современные подходы к диагностике и терапии биполярного аффективного расстройства: материалы Первой ежегодной научно-практической конференции, посвященной Всемирному дню Биполярного расстройства – М.– 2015. – С. 120-123.

33. Сафарова, Т.П. Пути повышения эффективности и безопасности антидепрессивной терапии в геронтопсихиатрическом стационаре / Калын Я.Б., Гаврилова С.И., Сафарова Т.П. // Тезисы VI съезда психиатров России, Казань – 2015. – С. 157-158.

34. Сафарова, Т.П. Возрастные особенности клиники, течения и терапии депрессивных фаз при рекуррентных депрессиях и биполярных аффективных расстройствах / Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Шипилова Е.С. // Тезисы VI съезда психиатров России, Казань – 2015. – С. 71-72.

35. Safarova, T.P. Comparative efficacy and safety of antidepressive mono- and multimodal therapy in elderly patients with depression in psychogeriatric hospital / Y.B. Kalyn, T.P. Safarova, V.S. Sheshenin, SI Gavrilova // The Journal of Prevention of Alzheimers Disease. – 2015. – № 4. – P. 328-329.

36. Сафарова, Т.П. Оптимизация антидепрессивной терапии у пожилых пациентов с депрессией и сопутствующими когнитивными расстройствами / Калын Я.Б., Сафарова Т.П., Гаврилова С.И. // Тезисы в сборнике материалов конференции «Додементные нейрокогнитивные расстройства: современные диагностические и терапевтические подходы» – М.– 2015. – С. 51-57.

37. Safarova, T.P. Comparative efficacy and safety of antidepressive mono- and multimodal therapy with citicoline in elderly patients with depression in psychogeriatric unit / Y.Kalyn, S.Gavrilova, T.Safarova, E.Shipilova // 24th European Congress of Psychiatry – European Psychiatry. –2016. – V. 33S.– P. 583-584.

38. Safarova, T.P. Frontotemporal dysfunction in elderly patients with bipolar disorder / Kalyn Y.B., Shipilova E.S., Roshchina I.F., Vologdina Y.O., Safarova T.P. // 10th International Conference on Frontotemporal Dementias, Journal of Neurochemistry– Munich. – 2016. – V.1. – P.274-275.

39. Сафарова, Т.П. Научно-практическая конференция «Психическое здоровье: социальные, клиничко-организационные и научные аспекты» 31 октября 2016 года, Москва / Бархатова А.Н., Изнак А.Ф., Сафарова Т.П. и др. // Психиатрия. – 2016. – № 4. – С. 84-88.

40. Сафарова, Т.П. Роль биомаркеров в диагностике терапии депрессий / Байметова Н.В., Платова А.И., Сафарова Т.П. и др. // Материалы XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» – М.– 2017. – С. 120.

41. Сафарова, Т.П. Оптимизация терапии депрессий в позднем возрасте / Сафарова Т.П. // Научно-практическая конференция «Психическое здоровье: социальные, клиничко-организационные и научные аспекты» – М.– 2016. – С. 379-383

42. Сафарова, Т.П. «Новые пути оптимизации антидепрессивной терапии пожилых депрессивных больных» /Гаврилова С.И., Сафарова Т.П., Яковлева О.Б. // Материалы научно-практической конференции «Современные тенденции развития психиатрической помощи: от региональных моделей к общей концепции» – Екатеринбург – 2017. – С. 40.

43. Сафарова, Т.П. Методы аугментации антидепрессивной терапии (с включением актовегина) у пожилых больных геронтопсихиатрического стационара / Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Гаврилова С.И. //Материалы научно-практической конференции с международным участием «Клиническая психиатрия 21 века: интеграция инноваций и традиций для диагностики и оптимизации терапии психических расстройств» – СПб. – 2018. – С. 56-58

44. Сафарова, Т.П. Разработка персонализированного подхода к лечению депрессий в пожилом возрасте / Гаврилова С.И., Яковлева О.Б.,

Сафарова Т.П. // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Клиническая психиатрия 21 века: интеграция инноваций и традиций для диагностики и оптимизации терапии психических расстройств» – СПб. – 2018. – С. 170-172.

45. Сафарова, Т.П. Оценка содержания N-ацетиласпартата в плазме крови больных депрессией позднего возраста до и после антидепрессивной терапии в сочетании с актовегином / Мирошниченко И.И., Баймеева Н.В., Яковлева О.Б., Сафарова Т.П. // Материалы XXIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство» – М. – 2018. – С. 120.

46. Сафарова, Т.П. Оптимизация терапии депрессий у больных пожилого возраста в условиях психиатрического стационара / Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Гаврилова С.И. // Юбилейная Всероссийская Научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 75-летию НЦПЗ "Психиатрическая наука в истории и перспективе" – М. – 2019. – С. 351-354.

47. Сафарова, Т.П. Методы повышения эффективности терапии депрессий в позднем возрасте / Сафарова Т.П., Яковлева О.Б. // Клиническая геронтология. – 2019. – Т.25. – № 9-10. – С. 62-63.

48. Сафарова, Т.П. Роль факторов воспаления в развитии депрессий у пожилых больных / Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Андросова Л.В. и др. // Юбилейная Всероссийская Научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 75-летию НЦПЗ «Психиатрическая наука в истории и перспективе» – М. – 2019. – С. 219-221.

49. Сафарова, Т.П. Карницетин в аугментированной терапии поздних депрессий / Сафарова Т.П., Гаврилова С.И. // Международный конгресс «Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических расстройств» – СПб. – 2019. – С. 54.

50. Сафарова, Т.П. Факторы воспаления и иммунофенотипы депрессивных больных пожилого возраста / Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Симонов А.Н, Андросова Л.В. // Международный конгресс «Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических расстройств» – СПб. – 2019. – С. 56.

51. Сафарова, Т.П. Оптимизация антидепрессивной терапии у больных пожилого возраста / Сафарова Т.П., Яковлева О.Б. // Международный

конгресс «Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических расстройств» – СПб. – 2019. – С. 55.

52. Сафарова, Т.П. Методы повышения эффективности терапии депрессий в позднем возрасте / Сафарова Т.П., Яковлева О.Б. // Клиническая геронтология. – 2020 –Т.25. – № 9-10. – С. 62-63.

53. Сафарова, Т.П. Персонализированные показания для аугментированной антидепрессивной терапии депрессий позднего возраста / Яковлева О.Б., Сафарова Т.П. // Международный конгресс «Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических расстройств» – СПб. – 2019. – С. 65.

54. Сафарова, Т.П. Комплексная терапия патологической реакции горя в позднем возрасте / Шешенин В. С., Корнилов В.В., Сафарова Т.П. // Клиническая геронтология. – 2020. – Т.25. – № 9-10. – С. 49.

55. Сафарова, Т.П. Сравнение эффективности комплексной антидепрессивной терапии у пожилых депрессивных больных с рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным аффективным расстройством / Шипилова Е.С., Сафарова Т.П., Яковлева О.Б. // Материалы Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной памяти академика АМН СССР А.В. Снежневского «Эндогенные психические расстройства» Сборник научных трудов. – М.: ФГБНУ НЦПЗ – 2020. – С. 296-297.

56. Сафарова, Т.П. Комплексное лечение депрессий позднего возраста с применением карнитетина / Шипилова Е.С., Сафарова Т.П. Гаврилова С.И. // Материалы Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной памяти академика АМН СССР А.В. Снежневского «Эндогенные психические расстройства». Сборник научных трудов. – М.: ФГБНУ НЦПЗ – 2020. – С. 295.

57. Сафарова, Т.П. Методы повышения эффективности антидепрессивной терапии у пожилых больных в условиях госпитальной практики / Сафарова Т.П. // XVII съезд психиатров России – СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева – 2021. – С. 53-54.

58. Сафарова, Т.П. Связь активности тромбоцитарной цитохром с-оксидазы с клиническими оценками тяжести депрессии у больных пожилого возраста / Прохорова Т.А., Савушкина О.К., Сафарова Т.П. и др. // XVII съезд психиатров России – СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева – 2021. – С. 165.

59. Сафарова, Т.П. Клинико-иммунологические фенотипы при депрессиях позднего возраста: роль факторов воспаления / Сафарова Т.П., Андросова Л.В., Ключник Т.П. // XVII съезд психиатров России– СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева – 2021. – С. 167.

60. Сафарова, Т.П. Активность митохондриальных тромбоцитарных ферментов у больных пожилого возраста, страдающих депрессией / Савушкина О.К., Бокша И.С., Сафарова Т.П. и др. // XVII съезд психиатров России СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева – 2021. – С. 235-236

61. Сафарова, Т.П. Карницетин в аугментированной терапии депрессий позднего возраста / Гаврилова С.И., Сафарова Т.П. // XVII съезд психиатров России СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева – 2021. — С. 254-255.

62. Сафарова, Т.П. Показания к назначению нейропротективных препаратов у депрессивных больных позднего возраста / Сафарова Т.П., Яковлева О.Б. // XVII съезд психиатров России СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева – 2021. – С. 294-295.

63. Сафарова, Т.П. Оптимизация антидепрессивной терапии с применением актовегина для лечения депрессивных расстройств в позднем возрасте / Гаврилова С.И., Сафарова Т.П. // XVII съезд психиатров России СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева – 2021. – С. 303-304.

64. Сафарова, Т.П. Назначение некоторых нейропротекторов при терапии поздневозрастных депрессий / Сафарова Т.П. // XVII съезд психиатров России — СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева – 2021. – С. 332-333

65. Сафарова, Т.П. Использование комплексной антидепрессивной терапии для лечения пожилых депрессивных больных с рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным аффективным расстройством / Яковлева О.Б., Сафарова Т.П., Шипилова Е.С. // XVII съезд психиатров России – СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева – 2021. – С. 345-346.

66. Сафарова, Т.П. Клинико-нейропсихологическое исследование когнитивной сферы у пациентов с депрессиями в позднем возрасте / Рощина И.Ф., Сафарова Т.П. // XVII съезд психиатров России–СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева – 2021. – С. 876-878.

67. Сафарова, Т.П. Особенности терапии депрессивных расстройств в позднем возрасте / Сафарова Т.П. // Ж. Клиническая геронтология. – 2021. –Т. 27. – № 9.– С. 51.

68. Сафарова, Т.П. Показания к назначению нейропротективных препаратов при лечении депрессий позднего возраста / Сафарова Т.П., Яковлева О.Б. // Ж. Клиническая геронтология. – 2021. – Т. 27. – № 9. — С.51-52.

69. Сафарова, Т.П. Особенности мнестической деятельности при депрессиях в позднем возрасте: клиничко-нейропсихологическое исследование /Рощина И.Ф., Сафарова Т.П. // Ж. Клиническая геронтология. – 2021. – Т. 27. – № 9. – С.49-50.

70. Сафарова, Т.П. Клиничко-нейропсихологическая оценка регуляторных параметров психической деятельности у пациентов позднего возраста с биполярным аффективным расстройством / Рощина И.Ф., Шипилова Е.С., Сафарова Т.П. // Ж. Клиническая геронтология. – 2021. – Т.27. – № 9. – С. 50.

71. Сафарова, Т.П. Лечение пациентов пожилого возраста, перенесших реакцию утраты / Корнилов В.В., Сафарова Т.П., Шешенин В.С. // Научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 20-летней годовщине преобразований психиатрической службы Омской области. Омск. – 2021. – С. 246-247.

72. Сафарова, Т.П. Комплексная терапия депрессий у пожилых больных геронтопсихиатрического стационара / Сафарова Т.П. – Ж. Клиническая геронтология. – 2022. – Т. 28. – С. 42-43.

73. Сафарова, Т.П. Особенности клиники и терапии аффективных расстройств в позднем возрасте. Нейропсихологическая оценка когнитивного функционирования у пожилых больных с депрессией / Сафарова Т.П. // Ж. Клиническая геронтология. – 2022. – Т.28– С. 43.

74. Сафарова, Т.П. Полиmodalность терапевтических тактик в лечении психогенных расстройств у лиц пожилого возраста / Корнилов В.В., Сафарова Т.П., Шешенин В.С.// Ж. Клиническая геронтология. – 2022. – Т. 28.– С. 25.

75. Сафарова, Т.П. Связь ферментов глутаматного, глутатионового метаболизма и нейровоспаления при депрессиях позднего возраста / Прохорова, Е.Б. Терешкина, О.К. Савушкина, И.С. Бокша, Андросова Л.В., Т.П. Сафарова, Г.Ш. Бурбаева // Ж. Клиническая геронтология. – 2022. – Т. 28. – С. 39-40.

76. Сафарова, Т.П. Активности ферментов глутаматного, глутатионового и энергетического обмена в крови при депрессиях позднего возраста / Т.А. Прохорова, Т.П. Сафарова, О.Б. Яковлева и др. // Ж. Клиническая геронтология. – 2022. – Т. 28. – С. 46.

77. Сафарова, Т.П. Нейропсихологическая оценка когнитивного функционирования у пожилых больных с депрессией / И.Ф. Рощина, Т.П. Сафарова // Ж. Клиническая геронтология. – 2022. – Т. 28. – С. 41-42.

78. Сафарова, Т.П. Отдаленный катамнез больных с аффективным расстройством в исходе патологической реакции горя / Корнилов В.В., Сафарова Т.П. // Психиатрия и наркология Оренбуржья в ракурсе охраны психического здоровья населения РФ: материалы межрегиональной научно-практической конференции, Оренбург – 2022. – С. 65.

79. Сафарова, Т.П. Исходы позднеговозрастных депрессий (клинико-катамнестическое исследование) // Психиатрия и наркология Оренбуржья в ракурсе охраны психического здоровья населения РФ: материалы межрегиональной научно-практической конференции, Оренбург – 2022. – С. 107.

80. Сафарова, Т.П. Нейропсихологическая диагностика когнитивных функций у больных с депрессией в позднем возрасте / Рощина И.Ф., Сафарова Т.П. // Материалы международной научной конференции «Ананьевские чтения. 60 лет социальной психологии в СПбГУ – СПб. – 2022. – С. 117-118.

81. Сафарова, Т.П. Аугментация антидепрессивной терапии у стационарных больных с позднеговозрастными депрессиями / Сафарова Т.П. / Психическое здоровье. – 2023. – 18(8). – С.83-85.

82. Сафарова, Т.П. Проведение терапевтического лекарственного мониторинга венлафаксина в рамках индивидуализации фармакотерапии депрессии / Кузьмин И.И., Цветаева Д.А., Шишковская Т.И., Корнилов В.В., Платова А.И., Олейчик И.В., Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Мирошниченко И.И. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – С. 112.

83. Сафарова, Т.П. Биохимические аспекты депрессий позднего возраста / Сафарова Т.П., Яковлева О.Б. // Ж. Клиническая геронтология. – 2023. – Т. 29. – № 9-10. – С.74.

84. Сафарова, Т.П. Персонализированный подход к лечению позднеговозрастных депрессий / Сафарова Т.П., Яковлева О.Б. // Ж. Клиническая геронтология. – 2023. – Т. 29. – № 9-10. – С. 69.

85. Сафарова, Т.П. Исходы депрессий в позднем возрасте // Ж. Клиническая геронтология. – 2023. – Т. 29. – № 9-10. – С. 70.

86. Сафарова, Т.П. Клинические особенности депрессий позднего возраста // Ж. Клиническая геронтология. – 2023. – Т. 29. – № 9-10. – С. 70.

87. Сафарова, Т.П. Активности ферментов тромбоцитов и нейтрофилов при депрессиях позднего возраста / О.К. Савушкина, И.С. Бокша, Т.А. Прохорова, Е.Б. Терешкина, Андросова Л.В., Т.П. Сафарова, Г.Ш. Бурбаева // Ж. Клиническая геронтология. – 2023. – Т. 29. – № 9-10. – С. 69.

### **3. Пособия для врачей и методические рекомендации**

1. Сафарова, Т.П. Глава 3 «Аффективные расстройства», раздел «Депрессия» / Сафарова Т.П. // «Руководство по гериатрической психиатрии» под редакцией проф. С.И. Гавриловой – Москва: «МЕДпресс-информ» – 2020 – С. 233-280.

2. Сафарова, Т.П. «Комплексная терапия депрессий позднего возраста с использованием комбинированного антидепрессивного, нейропротективного и нейротрофического подхода. Технология лечения» / Сафарова Т.П., Яковлева О.Б. // Методические рекомендации. ФГБНУ НЦПЗ, М.– 2017. – 16С.

3. Сафарова, Т.П. «Комплексная терапия патологической реакции горя в позднем возрасте. Технология лечения» / Сафарова Т.П., Корнилов В.В., Шешенин В.С. // Методические рекомендации. ФГБНУ НЦПЗ, М.– 2017.– 12С.