

<https://doi.org/10.17116/jnevro201911904138>

Содержание N-ацетиласпартата у пожилых пациентов с депрессией в процессе терапии антидепрессантами и актовегином

И.И. МИРОШНИЧЕНКО, О.Б. ЯКОВЛЕВА, Т.П. САФАРОВА, Е.С. ШИПИЛОВА, Н.В. БАЙМЕЕВА*

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Цель исследования. Изучение содержания N-ацетиласпартата (NAA) в плазме крови больных с депрессией позднего возраста в процессе терапии антидепрессантами в сочетании с актовегином. **Материал и методы.** В условиях стационара лечили 19 больных, 7 мужчин и 12 женщин, средний возраст которых был $70,5 \pm 5,8$ года. Проводили клиническое психиатрическое обследование больных с использованием ряда психометрических шкал, а также компьютерную томографию (КТ) и биохимическое определение NAA. Лечение антидепрессантами (венлафаксин, флувоксамин в терапевтических дозах) и актовегином проводили в течение 28 дней, обследование пациентов — до и после лечения (28-й день). **Результаты и заключение.** Установили снижение содержания NAA в крови больных по сравнению со здоровыми до лечения и увеличение этого показателя после терапии, что соответствовало значительному улучшению состояния больных как по клиническим, так и по психометрическим оценкам. Выявлена гетерогенность выборки больных в отношении особенностей динамики изменений содержания (увеличения или уменьшения) NAA, что не было связано с эффективностью терапии, но коррелировало с отягощенностью коморбидными соматическими заболеваниями, особенно сосудистыми, и некоторыми данными КТ (лейкоареоз). Авторы подчеркивают предварительный характер полученных результатов.

Ключевые слова: депрессия позднего возраста, антидепрессанты, актовегин, N-ацетиласпартат.

The content of N-acetylaspartate in depressed elderly patients during therapy with antidepressants and actovegin

I.I. MIROSHNICHENKO, O.B. YAKOVLEVA, T.P. SAFAROVA, E.S. SHIPILOVA, N.V. BAYMEEVA

Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Objective. To assess the plasma level of N-acetylaspartate (NAA) before and after combined therapy with antidepressants and actovegin in a group of elderly patients diagnosed with depression. **Material and methods.** Nineteen patients, 7 men and 12 women, mean age 70.5 ± 5.8 years, were studied using clinical examination and psychometric scales as well as computed tomography (CT). NAA plasma levels were determined. The duration of treatment with antidepressants (venlafaxine, fluvoxamine) and actovegin was 28 days, patients were examined at baseline and on the 28th day of treatment. **Results and conclusion.** The NAA plasma level was reduced in patients compared to healthy volunteers. The increase of this indicator after treatment reflected a significant improvement on clinical and psychometric measures. The dynamics of NAA changes (increase or decrease) showed heterogeneity in the group of patients, which was not related to the efficacy of treatment but was correlated with comorbid diseases, in particular vascular diseases, and CT changes (leukoaraiosis). The authors consider the results of this study as preliminary.

Keywords: depression in older adults, antidepressants, actovegin, N-acetylaspartate.

Введение

Депрессивные расстройства устойчиво занимают одно из первых мест среди психических расстройств пожилого и старческого возраста. Они встречаются у 10–30% пожилых людей [1–4]. Депрессии в пожилом возрасте приводят к резкому ухудшению качества жизни, утяжеляют течение коморбидной соматической патологии, ускоряют процессы старения, повышая риск смерти и развития деменции [2].

Несмотря на актуальность терапии поздних депрессий, врачи в этих случаях сталкиваются со значительными трудностями, обусловленными специфическими факторами

старения. К ним относятся возрастные изменения органов и систем, участвующих в процессах биотрансформации и элиминации препаратов, наличие структурных церебральных изменений и когнитивных расстройств, множественная коморбидная соматическая патология, обуславливающая необходимость полипрагмазии, которая может приводить к нежелательным последствиям лекарственного взаимодействия [5]. При депрессии в старческом возрасте имеет место повышенная частота атрофических и подкорковых сосудистых (до 19%) изменений головного мозга [6, 7]. Выделяется даже особый подтип сверх поздних («old-old») депрессий с диффузными поражениями подкоркового белого вещества мозга, признаками когнитивной недо-

статочности, слабым ответом на медикаментозную терапию и склонностью к хронификации [2, 8].

Новые подходы в терапии поздних депрессий основаны на достижениях нейробиологии и понимании патогенетических механизмов развития депрессии. Наиболее адекватным подходом считают комбинацию гипотензивной терапии с препаратами нейропротективного и метаболического действия, улучшающими функционирование синаптических и нейрональных структур. Одним из таких препаратов является актовегин, содержащий низкомолекулярные пептиды и производные аминокислот. Нейропротективные эффекты актовегина обусловлены его антиапоптотическим и антиоксидантным действием, а также увеличением утилизации глюкозы и кислорода, приводящим к повышению метаболизма в головном мозге [9, 10]. Об улучшении энергетического обеспечения клеток на фоне приема актовегина свидетельствует увеличение концентрации непосредственных переносчиков свободной энергии, таких как АТФ, АДФ, фосфокреатинин, а также аминокислот, например глутамата, аспартата и ГАМК [11].

В качестве одного из биологических коррелятов эффективности терапии поздних депрессий может служить N-ацетиласпартат (NAA) [12]. По данным литературы [13], содержание NAA снижается с возрастом и составляет $100\text{--}140\pm 90$ нг/мл до 59 лет и 60 ± 30 нг/мл в 60 лет и старше. NAA является предшественником нейротрансмиттера N-ацетиласпартилглутамата (NAAG) и источником аспартата, участвующего в синтезе миелина. В связи с этим падение уровня NAA может служить маркером нейрональной дисфункции, демиелинизации и гибели нейронов [12]. Снижение уровня NAA в некоторых отделах мозга было выявлено при различных органических заболеваниях [14] и шизофрении [15, 16]. Также установлено изменение содержания NAA в ответ на проводимую лекарственную терапию, что может быть использовано для коррекции проводимого лечения [17].

Цель настоящего исследования — изучение динамики концентрации NAA в крови пожилых больных с депрессией в качестве биологического коррелята редукции депрессивной симптоматики в ответ на терапию антидепрессантами (венлафаксин, флувоксамин) в сочетании с актовегином.

Материал и методы

Исследование проведено в отделении психозов позднего возраста Отдела гериатрической психиатрии и в лаборатории фармакокинетики Научного центра психического здоровья.

Критериями включения больных в исследование являлись возраст пациентов 60 лет и старше, диагноз депрессивного эпизода в рамках аффективного расстройства по критериям МКБ-10, отсутствие в анамнезе иных психических и первичных органических заболеваний мозга.

Исследуемая выборка состояла из 19 госпитализированных депрессивных больных, 7 (36,8%) мужчин и 12 (63,2%) женщин. Средний возраст пациентов был $70,5\pm 5,8$ года.

Больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании, проведение которого было одобрено Этическим комитетом Научного центра психического здоровья.

Всем больным в течение 28 дней назначали один из антидепрессантов нового поколения (венлафаксин или флу-

воксамин) и актовегин. Венлафаксин применяли в дозе 75—150 мг/сут в 2 приема; флувоксамин — в дозе 100—150 мг/сут в 2 приема. Актовегин назначали внутримышечно в дозе 5,0 мл 1 раз в день утром.

Помимо оценки психического состояния больных, во всех случаях проводили компьютерную томографию (КТ) головного мозга, а также биохимическое определение NAA в крови до начала терапии и на 28-й день лечения.

В качестве психометрических инструментов использовали шкалу депрессии Гамильтона (HAMD-17), шкалу Гамильтона для оценки тревоги (HARS) и краткую шкалу оценки когнитивной деятельности (MMSE). Главными критериями эффективности лечения являлись изменения среднего суммарного балла шкал депрессии HAMD-17 и тревоги HARS, выраженные в процентах по отношению к показателям до начала терапии [18].

Забор крови для определения концентрации NAA проводили натошак из левой локтевой вены в количестве 3,0 мл. Для определения содержания NAA в плазме крови человека использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием при химической ионизации [19]. Анализ образцов проводили на жидкостном хромато-масс-спектрометре Agilent 6410-2K Triple Quad (США). Использовали смешанный метод ионизации электрораспылением и химической ионизации при атмосферном давлении (ESI+APCI). Стационарная фаза — колонка Zorbax SB-C18 Rapid Resolution $4,6\times 100$ мм, 3,5 мкм. Подвижная фаза состояла из смеси 0,2% HCOOH в метаноле и 0,2% HCOOH в воде (30:70, v/v), насос работал в изократическом режиме, со скоростью потока 0,6 мл/мин, температура термостата колонки — 30 °С. Объем вводимой пробы составил 10 мкл. Общее время разгонки — 4 мин. Программное обеспечение — Agilent Mass Hunter B.01.04. Подготовка проб заключалась в получении плазмы крови, последующем осаждении белков плазмы раствором 0,2% муравьиной кислоты и 0,05% трифторуксусной кислоты в метанол и центрифугировании в течение 10 мин при 5000 г. Определение целевого вещества проводили при отрицательной полярности работы источника в режиме мониторинга заданных масс. Детектор фиксировал MRM-переходы для NAA (174→88,1 m/z, 174→58,1 m/z и 174→130 m/z). Калибровочная кривая описывалась уравнением: $C=8,25+0,055\cdot S$ (где S — площадь хроматографических пиков; C — концентрация NAA, нг/мл). Линейность наблюдали в диапазоне концентраций NAA 2,5—1000 нг/мл, коэффициент корреляции $r^2=0,999$. Время удерживания NAA составило $2,25\pm 0,02$ мин. Предел количественного обнаружения — 2,5 нг/мл. Степень извлечения NAA составила 49%.

Содержание NAA в крови больных оценивали по отношению к контрольной группе из 24 более молодых здоровых лиц.

Результаты

Несмотря на достаточно короткий курс лечения (28 дней), все больные хорошо и вполне быстро отвечали на проводимую терапию (табл. 1). Тяжесть депрессии достоверно уменьшалась к 28-му дню терапии, средняя суммарная оценка по шкале HAMD-17 снижалась с 22,3 до 6,5 балла со средней степенью улучшения 72,1%. Через 1 мес терапии также отмечали достоверную редукцию тревожных расстройств, наблюдавшихся у большинства больных в струк-

Таблица 1. Характеристика терапевтического ответа и изменения уровня NAA в крови больных в процессе лечения по данным психометрических шкал**Table 1.** Comparison of the characteristics of the therapeutic response and changes in the level of NAA in the blood of patients

Показатель	До лечения		28-й день	
	значение	СКО	значение	СКО
HAMD-17, баллы	22,3	2,6	6,5*	2,7
HARS, баллы	20,0	3,2	5,4*	2,4
MMSE, баллы	26,6	2,0	28,7	1,3
NAA, нг/мл	39,4	19,9	60,5	41,3

Примечание. * — $p < 0,001$, достоверное различие между визитами. СКО — среднеквадратичное отклонение.

Таблица 2. Сравнительная характеристика 1-й и 2-й групп больных, получавших антидепрессивную терапию в сочетании с актовегином
Table 2. Comparative characteristic of groups of patients with an increase and decrease in NAA on the background of complex therapy with antidepressants in combination with actovegin

Показатель	1-я группа (n=11)	2-я группа (n=8)
Пол		
мужской	4 (46,4%)	3 (37,5%)
женский	7 (63,5%)	5 (62,5%)
Диагноз		
РДР	6 (54,6%)	5 (62,5%)
БАР	5 (45,5%)	3 (37,5%)
Антидепрессант		
венлафаксин	3 (27,3%)	4 (50%)
флувоксамин	8 (72,7%)	4 (50%)
Тяжесть депрессии по HAMD-17, баллы	21,82±3,21	23,37±1,30
Уровень когнитивной деятельности по MMSE, баллы	26,45±2,21	26,37±1,30
Изменение средних суммарных оценок HAMD-17 к 28-му дню, %	63,36±12,44	74,21±10,06

Примечание. РДР — рекуррентное депрессивное расстройство; БАР — биполярное аффективное расстройство.

туре депрессивной фазы. Уровень тревоги, оцениваемой по изменению среднего суммарного показателя по шкале HARS, снизился с 20,0 до 5,5 балла, а средняя степень улучшения составила 73,2%.

Когнитивная деятельность на фоне комбинированной терапии также улучшилась: средняя суммарная оценка по шкале MMSE составила 26,6 балла до лечения и 28,7 балла через 4 нед терапии. Средняя степень улучшения составила 8,14%.

У преобладающего большинства больных уровень NAA был снижен по сравнению с контрольной группой. В контрольной группе концентрация NAA составляла $60,0 \pm 16,4$ нг/мл [20]. В группе больных средний уровень NAA составил $39,4 \pm 19,9$ нг/мл перед лечением и $60,5 \pm 41,3$ нг/мл к 28-му дню терапии.

Таким образом, у обследованных нами пожилых депрессивных больных в процессе проведенной терапии отмечена тенденция к нормализации среднего уровня NAA. Тем не менее была выявлена гетерогенность выборки относительно изменения уровня NAA к концу терапии. В качестве оцениваемого показателя использовали разность (дельта) между значениями концентраций у конкретного больного после терапии и до нее (табл. 2). Установлено, что по этому показателю больных можно было разделить на две группы: с увеличением среднего уровня концентрации NAA (11 пациентов) и уменьшением среднего уровня концентрации NAA (8 пациентов). Таким образом, экспериментальную группу обследованных больных по характеру воздействия медикаментозной терапии на содержание NAA

можно разделить на две группы: с положительным вектором изменений (1-я группа) и негативным вектором (2-я группа) (рис. 1). До начала лечения уровень NAA в этих группах не различался $39,7 \pm 21,7$ нг/мл (1-я группа) и $39,0 \pm 18,6$ нг/мл (2-я группа). В результате лекарственного воздействия во 2-й группе имело место снижение концентрации NAA до $25,1 \pm 16,9$ нг/мл, а в 1-й группе — выраженное увеличение его содержания до $86,2 \pm 33,9$ нг/мл ($p < 0,05$).

Сравнение показателей ряда тестов и шкал в выделенных группах выявило как сходство, так и различия их отдельных клинических параметров. Обе группы были сопоставимы (см. табл. 2) по полу (преобладали женщины), диагностическим оценкам депрессии, тяжести депрессий и уровню когнитивной деятельности (по средним суммарным оценкам HAMD и MMSE) до начала терапии, а также использованным антидепрессантами.

Более того, эффективность комплексной терапии к концу курса лечения была высокой и достоверно не различалась в обеих подгруппах. Изменение средних суммарных оценок HAMD-17 к 28-му дню лечения в 1-й группе составила 63,36%, во 2-й — 74,21%. Таким образом, изменение концентрации NAA на фоне лечения не было связано с эффективностью терапии. Вместе с тем при использовании непараметрического анализа были выявлены достоверные различия между указанными двумя группами по целому ряду показателей (табл. 3).

Средний возраст пациентов 1-й группы относился к собственно старческому ($73,27 \pm 4,43$ года) и достоверно превышал ($p < 0,05$) средний возраст больных 2-й группы

Таблица 3. Различия некоторых клинических показателей в 1-й и 2-й группах больных, получавших антидепрессивную терапию в сочетании с актовегином

Table 3. Differences in clinical parameters in groups of patients with an increase and decrease in NAA on the background of complex therapy with antidepressants in combination with actovegin

Показатель	1-я группа (n=11)	2-я группа (n=8)
Средний возраст больных, годы	73,27±4,43	66,75±5,47 [†]
Среднее количество соматических заболеваний	4,09±0,70	3,13±0,99 [†]
Среднее число заболеваний ФСР	2,45±0,82	1,5±0,93 [†]
Кардиальная патология	7 (63,6%)	1 (12,5%)*
Церебрососудистая недостаточность II—III стадии	7 (63,6%)	3 (37,5%)*
Наличие лейкоареоза на КТ	9 (81,8%)	1 (12,5%)**

Примечание. [†] — $p < 0,05$ — достоверность различия средних по коэффициенту Манна—Уитни; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$ — достоверность различия частоты. ФСР — фактор сердечного риска.

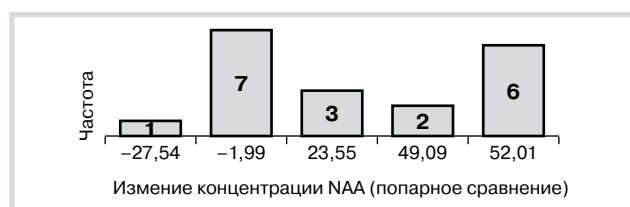


Рис. 1. Распределение изменения концентрации NAA.

Fig. 1. Distribution of NAA level changes.

(66,75±5,47 года). На каждого пациента 1-й группы в среднем приходилось 4 коморбидных соматических заболевания, из которых 2,5 представляли собой ФСР. У пациентов 2-й группы среднее количество соматических заболеваний и заболеваний ФСР было достоверно меньше и составляло 3 и 1,5 соответственно. Кардиальная патология в 1-й группе встречалась в 5 раз чаще, чем во 2-й (63,6 и 12,5% соответственно), а выраженная церебрососудистая недостаточность — почти в 2 раза чаще (63,6 и 37,5% соответственно) с достоверностью различий $p < 0,05$. Наконец, у преобладающего большинства пациентов 1-й группы (9 человек, 81,8%) на КТ головного мозга были выявлены признаки лейкоараиоза, а у пациентов 2-й группы — только у 1 (12,5%) пациента.

Таким образом, пожилые депрессивные пациенты 1-й группы с увеличением концентрации NAA в процессе комплексной антидепрессивной терапии с актовегином были старше, отличались большей соматической отягощенностью, особенно сосудистыми заболеваниями, и большей частотой диффузного поражения подкоркового белого вещества (по данным КТ-исследования).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования дают основание констатировать высокую эффективность терапии антидепрессантами в сочетании с актовегином у депрессивных больных позднего возраста. Через всего 4 нед лечения у большинства пациентов (13 человек, 68,4%) наступила терапевтическая ремиссия, у остальных отмечена неполная ремиссия (8—12 баллов по шкале HAMD-17).

Проведенное исследование выявило снижение содержания NAA (39,4±19,9 нг/мл) в крови пожилых депрессивных больных по сравнению с контролем. Эти результаты соответствуют данным исследования [17], показавшим значимое снижение содержания NAA в дорсомедиальной лобной коре при биполярных расстройствах по сравнению со

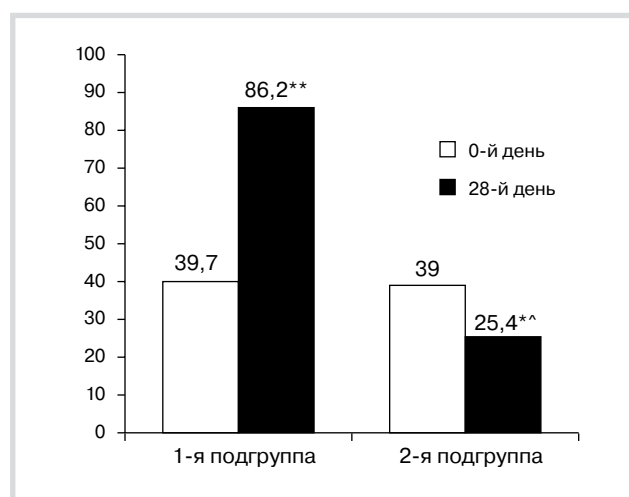


Рис. 2. Сравнение динамики концентрации NAA (в нг/мл) в крови пожилых депрессивных больных в подгруппе 1 и подгруппе 2 на фоне комплексной терапии антидепрессантами в сочетании с актовегином.

Достоверность внутригрупповых различий средних: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$; достоверность межгрупповых различий средних: ^ — $p < 0,05$.

Fig. 2. Dynamic NAA plasma level in depressive patients on the background of complex therapy with antidepressants in combination with actovegin.

здоровыми. Вместе с тем колебания концентрации NAA у больных поздними депрессиями в процессе 28-дневной терапии антидепрессантами в сочетании с актовегином напрямую не были связаны с ее эффективностью.

При одинаково высокой эффективности группа депрессивных больных пожилого возраста делилась на подгруппы с увеличением или снижением содержания NAA в процессе терапии (рис. 2). Значительное и достоверное повышение NAA (86,2±33,4 нг/мл) на фоне терапии отмечено у больных 1-й группы (n=11). В нее вошли пациенты преимущественно старческого возраста (средний возраст 73,3±4,4 года) со значительной отягощенностью соматическими, особенно сосудистыми, коморбидными заболеваниями и наличием изменений подкоркового белого вещества мозга на КТ (лейкоараиозис), в то время как во 2-й группе, более «молодых» пожилых больных (средний возраст 66,7±5,5 года), имевших менее выраженную церебрально-сосудистую патологию и без признаков сосудистых изменений на КТ, отмечена достоверная тенденция к сни-

жению плазменной концентрации NAA ($25,1 \pm 16,9$ нг/мл) в процессе терапии. Таким образом, у больных 2-й группы уровень NAA, отражающий нейрональную дисфункцию, продолжал сохраняться через 28 дней комплексной антидепрессивной терапии. Установленные различия между группами, возможно, связаны с гетерогенностью поздних депрессий в отношении их патогенеза [21]. У больных 1-й группы клинические характеристики (старческий возраст пациентов, отягощенность сосудистой патологией, наличие нейровизуализационных церебрососудистых изменений) напоминают также при старческих «сосудистых» депрессиях [8]. Возможно, для таких больных добавление препарата с нейротрофическим действием (в данном случае актовегина) непосредственно влияет на патогенетический «сосудистый» компонент депрессии и способствует бо-

лее быстрому восстановлению нейронального функционирования. Во 2-й группе больных с более «чистыми» эндогенными депрессиями клиническое улучшение состояния не сопровождается нормализацией биологических механизмов, что требует более длительной терапии.

Следует подчеркнуть, что полученные данные нуждаются в подтверждении на большей выборке больных и больших сроках наблюдения. Тем не менее можно предположить, что концентрация NAA в плазме крови может служить биологическим маркером качества ремиссии и указывать на необходимость более длительной терапии у пожилых больных с депрессией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гаврилова С.И., Калын Я.Б. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения (клинико-эпидемиологическое исследование). *Вестник РАМН*. 2002;9:15-20. [Gavrilova SI, Kalyun YaB. Socio-environmental factors and the state of mental health of the elderly population (clinical epidemiological study). *Vestnik RAMN*. 2002;9:15-20. (In Russ.)].
2. Baldwin R, Wild R. Management of depression in later life. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2004;10:131-139. <https://doi.org/10.1192/apt.10.2.131>
3. Blazer D. Depression in late life: review and commentary. *Journal of Gerontology*. 2003;3:249-265. https://doi.org/10.1007/978-3-662-40455-3_6
4. Kok RM, Reynolds CF. 3rd. Management of depression in older adults: A review. *JAMA*. 2017;20:2114-2122. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.5706>
5. Katona C, Livingston G. How well do antidepressants work in older people? A systematic review of number needed to treat. *Journal of Affective Disorders*. 2002;69:47-52. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00332-3](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00332-3)
6. Coffey CE, Figiel GS, Djang JW, Weiner RD. Subcortical hyperintensity on MRI: a comparison of normal and depressed elderly subjects. *Am J Psychiatry*. 1990;147:187-189. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.2.187>
7. Яковлева О.Б. Поздние депрессии и сосудистые факторы риска. *Психиатрия*. 2004;7:25-31. [Yakovleva OB. Pozdnyie depressii i sosudistyie faktory riska. *Psichiatriya*. 2004;7:25-31. (In Russ.)].
8. Alexopoulos GS. Frontostriatal and limbic dysfunction in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10:687-695. <https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.10.6.687>
9. Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, Pflüger M, Guekh A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012;322:222-227. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.07.069>
10. Sondergård SD, Dela F, Helge JW, Larsen S. Actovegin, a non-prohibited drug increases oxidative capacity in human skeletal muscle. *Eur J Sport Sci*. 2016;7:801-807. <https://doi.org/10.1080/17461391.2015.1130750>
11. Korczyn AD, Brainin M, Guekht A. Neuroprotection in ischemic stroke: what does the future hold? *Expert Rev Neurother*. 2015;3:227-229. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1014806>
12. Баймеева Н.В., Мирошниченко И.И. N-ацетиласпартат — биомаркер психических и неврологических нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115:8:54-58. [Baymeeva NV, Miroshnichenko II. N-acetylaspartate is a biomarker of psychiatric and neurological disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115:8:54-58. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151158194-98>
13. Ruggieri M, Tortorella C, Ceci E. Age-related changes of serum N-acetylaspartate in healthy control. *Research letters. J Age and Ageing*. 2011;40(3):391-394. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr021>
14. Waragai M, Moriya M, Nojo T. Decreased N-Acetyl Aspartate/Myo-Inositol Ratio in the Posterior Cingulate Cortex Shown by Magnetic Resonance Spectroscopy May Be One of the Risk Markers of Preclinical Alzheimer's Disease: A 7-Year Follow-Up Study. *J Alzheimers Dis*. 2017;4:1411-142. <https://doi.org/10.3233/jad-170450>
15. Velakoulis D, Wood SJ, Wong MT, McGorry PD, Yung A, Phillips L, Pantelis C. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: A magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra — high-risk individuals. *Archives of General Psychiatry*. 2006;2:139-149. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.2.139>
16. Mondino M, Brunelin J, Saoud M. N-acetyl-aspartate level is decreased in the prefrontal cortex in subjects at-risk for schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*. 2013;4:99.
17. Aydin B, Yurt A, Gökmen N, Renshaw P, Olson D, Yildiz A. Trait-related alterations of N-acetylaspartate in euthymic bipolar patients: A longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Affect Disord*. 2016;206:315-320. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.002>
18. Zimmerman M, Martin J, Clark H, McGonigal P, Harris L, Holst CG. Measuring anxiety in depressed patients: A comparison of the Hamilton anxiety rating scale and the DSM-5 Anxious Distress Specifier Interview. *J Psychiatr Res*. 2017;93:59-63. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.05.014>
19. Баймеева Н.В. Количественное определение N-ацетиласпартата в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-детектором. *Психиатрия*. 2014;3:25-25a. [Baymeeva NV. Quantitative determination of N-acetylaspartate in plasma by high-performance liquid chromatography with a mass detector. *Psichiatriya*. 2014;3:25-25a. (In Russ.)].
20. Баймеева Н.В., Платова А.И., Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Шешенин В.С., Шипилова Е.С., Корнилов В.В., Мирошниченко И.И. Роль биомаркеров в диагностике и терапии депрессии. Сборник тезисов XXIV Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». М. 2017;120. [Baymeeva NV, Platova AI, Safarova TP, Yakovleva OB, Sheshenin VS, Shipilova ES, Kornilov VV, Miroshnichenko II. Rol' biomarkerov v diagnostike i terapii depressii. Digest Theses of XXIV Ross. Nat. Congress «Man and medicine». М. 2017;120. (In Russ.)].
21. Яковлева О.Б., Федоров В.В., Ряховский В.В. Исходы депрессий в позднем возрасте. *Психиатрия*. 2011;2:5-12. [Yakovleva OB, Fedorov VV, Ryakhovskiy VV. The costs of depressions in later life. *Psichiatriya*. 2011;2:5-12. (In Russ.)].

Поступила 13.03.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мирошниченко И.И. — <https://orcid.org/0000-0003-4950-5336>

Яковлева О.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-2653-0427>

Сафарова Т.П. — <https://orcid.org/0000-0002-3509-1622>

Шипилова Е.С. — <https://orcid.org/0000-0003-1774-6100>

Баймеева Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4429-4114>

Miroshnichenko I.I. — <https://orcid.org/0000-0003-4950-5336>

Yakovleva O.B. — <https://orcid.org/0000-0002-2653-0427>

Safarova T.P. — <https://orcid.org/0000-0002-3509-1622>

Shipilova E.S. — <https://orcid.org/0000-0003-1774-6100>

Baymeeva N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4429-4114>