

УДК 616.895.87-055.1-055.2|465\*45\*78|615.214:632.95.026.4:616.036.8

Для цитирования: Бокша И.С., Шешенин В.С., Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Почуева В.В., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. Биохимические аспекты применения дополнительной фармакотерапии при лечении психозов позднего возраста. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2022. № 2 (115). С. 64-75. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-2\(115\)-64-75](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-2(115)-64-75)

## Биохимические аспекты применения дополнительной фармакотерапии при лечении психозов позднего возраста

**Бокша И.С., Шешенин В.С., Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Почуева В.В., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш.**

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»  
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Психотические расстройства, формирующиеся в результате взаимного влияния биологических, психофизиологических, психологических и социально-средовых факторов – частое явление в пожилом возрасте. Неоспорима связь между нарастающей динамикой психоза и высокой заболеваемостью и смертностью в контингенте пожилых пациентов, несмотря на различную этиологию и разнообразие клинических проявлений психотических состояний. Антипсихотическую медикаментозную стратегию терапии следует использовать, пунктуально соблюдая меры предосторожности, с целью оптимизации конечных результатов. С позиций системного подхода к повышению результативности комплексной персонализированной терапии больных геронтопсихиатрического профиля не вызывает сомнений необходимость поиска наиболее оптимальных лекарственных средств, назначаемых дополнительно к психотропной терапии пациентам с психозами позднего возраста (ППВ). Подключение дополнительной терапии обусловлено высокой частотой развития нежелательных симптомов, связанных с проявлением побочного действия психотропных препаратов и гетерогенностью клинических и биохимических параметров пожилых пациентов с ППВ. **Цель:** выделить клинические критерии назначения дополнительной антиоксидантной/антигипоксической терапии больным с ППВ и определить биохимические параметры крови, которые являются специфичными ферментативными признаками для этой категории пациентов. **Материал и методы.** С использованием непараметрических методов статистики проведен сравнительный анализ терапевтической эффективности в трех клинических группах пациентов с ППВ, пролеченных по стандартным алгоритмам нейролептической и антидепрессивной терапии. Группа 1 – пациенты, не получавшие дополнительной терапии, кроме основной психотропной (Гр1, n=16). Группа 2 – пациенты, получавшие дополнительно к психотропной терапии 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (мексидол, Гр2, n=20), обладающий антиоксидантным, антигипоксическим и мембранопротекторным действием. Группа 3 – пациенты, получавшие дополнительно к психотропной терапии другие нейрометаболические препараты (Гр3, n=22). Вспомогательная терапия назначалась для устранения/снижения риска развития нежелательной побочной симптоматики в результате действия психотропных препаратов. До и после курса лечения у пациентов с ППВ проводили оценку психического состояния (баллы) с использованием психометрических шкал и определяли биохимические показатели крови (активность ферментов метаболизма глутамата и глутатиона в тромбоцитах и эритроцитах). Ферментативную активность определяли также в контрольной группе, уравненной по возрасту и численности представителей каждого пола (n=38). **Результаты.** По данным сравнительного анализа установлено, что активность эритроцитарной глутатионредуктазы (ГР) снижена до и после курса лечения во всех трех клинических группах пациентов при сопоставлении с контрольной группой. В отличие от Гр1 и Гр3, в Гр2 зарегистрировано статистически значимое снижение исходной активности тромбоцитарных глутаматдегидрогеназы (ГДГ) и глутатион-S-трансферазы (ГСТ). После курса сочетанной терапии показатели ГДГ и ГСТ в Гр2 достигли значений, соответствующих значениям в контрольной группе. Вместе с тем в Гр1 показатели ГДГ и ГСТ продемонстрировали ещё большее снижение относительно исходного уровня после психотропного лечения без присоединения антиоксидантной/антигипоксической терапии. Между биохимическими параметрами и количественной балльной оценкой по психометрическим шкалам установлены различные статистически значимые связи во всех трех клинических группах пациентов с ППВ, причем некоторые из них могут выступать в роли прогностических предикторов эффективности лечения.

**Ключевые слова:** пациенты с диагностированными психозами позднего возраста, основная психофармакотерапия (нейролептики и антидепрессанты), дополнительная антиоксидантная/антигипоксическая фармакотерапия, мексидол, нейрометаболические препараты.

## ВВЕДЕНИЕ

Терапевтический эффект препаратов, содержащих янтарную кислоту (ЯК), основан на её биологическом действии. ЯК может выступать в роли специфического лиганда орфанных рецепторов (SUCNR1, GPR91), расположенных на цитоплазматической мембране клеток и сопряженных с G-белками (Gi/Go и Gq). В результате связывания с этими рецепторами ЯК проявляет гормоноподобное действие в различных органах и тканях [1]: при активации этих рецепторов повышается давление крови, увеличивается реабсорбция фосфатов и глюкозы, стимулируется глюконеогенез посредством непрямого усиления образования ренина.

В механизме реакции нейрональных стволовых клеток при трансплантации в мышечной модели рассеянного склероза на внеклеточную ЯК участвует модуляция нейровоспаления с высвобождением противовоспалительного простагландина E2 [2], что снижает повреждение нейронов и выраженность моторных нарушений. Антигипоксический и ряд других системных эффектов ЯК могут основываться на её способности влиять на концентрацию белка hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 $\alpha$ ). Отметим, что в отличие от кислорода, активирующего пролилгидроксилазные реакции, ответственные за убиквитин-зависимый протеолиз HIF-1 $\alpha$ , ЯК ингибирует их, способствуя тем самым накоплению HIF-1 $\alpha$  в ядре. Механизм регуляции экспрессии HIF-1 $\alpha$  посредством ЯК был выяснен в экспериментах на лабораторных животных, при проведении которых обнаружены следующие факты. Вызванная гипоксией немедленная экспрессия HIF-1 $\alpha$  в коре головного мозга регулируется ЯК, продуцируемой как в цикле Кребса, так и в челночной реакции ГАМК, а также индуцируется препаратами, содержащими ЯК, т.е. регулируется ЯК эндогенного и экзогенного происхождения [3]. Эти факты доказывают существование зависимой от ЯК сигнальной регуляции, вовлеченной в немедленную и отсроченную молекулярную адаптацию и повышение устойчивости к дефициту кислорода, где ЯК выступает в качестве сигнальной молекулы. Обнаружено, что интенсивность этого процесса различается в организмах животных с низкой и высокой устойчивостью к гипоксии. Индуцированный гипоксией HIF-1 $\alpha$  действует как основной регулятор кислородного гомеостаза и активирует экспрессию белков, участвующих в адаптации к измененной оксигенации тканей. Выявлено более сотни HIF-1 $\alpha$ -контролируемых генов, продукты которых участвуют в транспорте и метаболизме глюкозы, ангиогенезе, сосудистом тоне, эритропоэзе, клеточном цикле, клеточной дифференцировке. Из-за нарушения регуляции

HIF-1 $\alpha$  происходит сбой в формировании защитных приспособительных механизмов при гипоксии, повышается риск канцерогенеза [3]. HIF-1 $\alpha$  опосредует индукцию генетического аппарата, ответственного за формирование структурной основы долговременной адаптации к гипоксии, и регулирует экспрессию генов, кодирующих белки, участвующие в базовом функционировании клетки. В экспериментальных исследованиях показано, что влияние HIF-1 $\alpha$  на исходы ишемии может зависеть от продолжительности гипоксии-ишемии, возраста и вида животных. Предполагается, что дальнейшее исследование отношения ЯК к сигнальному пути PI3K/Akt может расширить понимание потенциальных мишеней для лечения заболеваний, сопровождающихся гипоксией-ишемией [4]. Таким образом, накоплены фактические материалы, доказательно обосновывающие существование зависимой от ЯК сигнальной регуляции, вовлеченной в немедленную и отсроченную молекулярную адаптацию и повышение устойчивости к дефициту кислорода, в которой ЯК выступает в качестве сигнальной молекулы [3].

Опубликованы также результаты клинических испытаний ЯК. Например, в исследовании, проведенном на группе из 8 пациентов с черепно-мозговой травмой, показано, что снижение соотношения лактат/пируват у пациентов после перфузии ЯК статистически значимо коррелировало с увеличением соотношения фосфокреатин/АТФ. Данные результаты свидетельствуют, что соотношение лактат/пируват связано с энергетическим состоянием мозга, а также что ЯК может поддерживать энергетический метаболизм головного мозга у пациентов с острой ЧМТ, страдающих митохондриальной дисфункцией [5]. Эти факты являются основанием для клинического применения препаратов, содержащих ЯК, при заболеваниях мозга человека.

Одним из таких лекарственных веществ является 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (мексидол). Действительно, этот препарат влияет на церебральный митохондриогенез в молодом возрасте и при старении [6], ингибирует нейрональную эксайтотоксичность *in vitro* [7] и успешно применяется в комплексной терапии в неврологии (при ишемических поражениях головного мозга), инфекционной патологии (в комплексной реабилитации после COVID-19) [8, 9], а также в психиатрии (в том числе при лечении шизофрении) [10, 11] и в геронтопсихиатрии [12, 13]. Увеличение частоты осложнений психофармакотерапии по мере старения больных определяет приоритетность и актуальность проблемы предотвращения и адекватной коррекции побочных эффектов терапии в позднем возрасте.

Именно поэтому не прекращается поиск препаратов, в том числе обладающих антиоксидантными и нейропротективными свойствами, улучшающих переносимость психотропной терапии и снижающих выраженность соматоневрологических осложнений в пожилом возрасте [14].

Когнитивные нарушения, встречающиеся при психозах позднего возраста, могут отражать как собственно влияние возрастного фактора, демонстрируя формирование начальной стадии развития нейродегенеративного процесса, так и быть результатом нежелательного действия антипсихотиков. Именно с этими факторами связано дополнительное назначение препаратов с антиоксидантными и нейропротективными свойствами при ППВ. 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат хорошо переносится пациентами, отмечается его способность предотвращать или ослаблять побочные эффекты нейролептиков, такие как поздняя дискинезия [11]. Однако его применение при шизофрении, особенно при ППВ, в некоторых случаях должно быть ограничено, поскольку препарат может оказывать некоторое стимулирующее действие на ЦНС. Вместе с тем его применение может оказать пользу определенной категории пациентов. Несомненно, больные шизофренией, особенно с ППВ, основательно различаются по клиническим и биохимическим параметрам и могут быть стратифицированы в соответствии с биохимическими параметрами крови, связанными с антиоксидантным и глутаматным метаболизмом [15]. Такая стратификация могла бы помочь более прицельно и эффективно использовать фармакотерапию, дополнительную к антипсихотическим препаратам.

В настоящей работе с целью ретроспективного и проспективного анализа биохимических данных пациентов с ППВ изучена активность ферментов крови, связанных с глутаматным и антиоксидантным глутатионовым метаболизмом, с учетом предыдущего опыта использования этих параметров при стратификации пожилых пациентов психиатрического профиля [13].

#### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Выделить клинические критерии назначения дополнительной антиоксидантной/антигипоксической терапии больным с ППВ и определить биохимические параметры крови, которые являются специфичными ферментативными признаками для этой категории пациентов.

Цель сформулирована для проверки гипотезы об эффективности применения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината как дополнительной составляющей в реализации комплексной терапии, снижающей побочные эффекты психотропных средств и повышающей её переносимость у пациентов с ППВ, имеющих определенные био-

химические параметры крови. Для проверки нашего предположения прослежена динамика изменения биохимических показателей крови у пациентов с ППВ, получавших помимо основной антипсихотической или антидепрессивной терапии дополнительно курсовую терапию препаратами с антиоксидантными/антигипоксическими и нейрометаболическими/нейропротекторными свойствами.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

##### **Дизайн исследования, пациенты, клинические оценки, обоснование выбора терапии**

База исследования: стационарное геронтологическое отделение клиники ФГБНУ НЦПЗ. Длительность исследования: 28 дней. Сроки исследования: 2020-2022 гг.

В исследовательскую выборку вошли пациенты с диагнозами по МКБ-10: шизофрения параноидная (F20.0), поздняя парафрения (F22.0), шизоаффективное расстройство (F25), органическое бредовое (шизофреноподобное) расстройство (F06.2). В клинической выборке преобладали пациенты с ППВ женского пола (55 женщин и 3 мужчины) в возрасте от 45 до 78 лет (дебют после 40 лет) [16, 17]. Длительность заболевания колебалась в пределах от 0,5 года до 29 лет.

Исследование было открытым, нерандомизированным. Критерий исключения: наличие синдрома деменции, тяжёлые или декомпенсированные соматические заболевания.

Все больные получали психофармакотерапию (нейролептики, антидепрессанты и транквилизаторы по необходимости). Выбор препаратов осуществлялся с учетом оценки психопатологических и неврологических проявлений. Общая выборка пациентов (n=58) была разделена на три группы. Группа 1 – пациенты, не получавшие дополнительной терапии, кроме основной психотропной (Гр1, n=16). Группа 2 – пациенты, получавшие дополнительно к психотропной терапии 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (мексидол, Гр2, n=20), обладающий антиоксидантным, антигипоксическим и мембранопротекторным действием, в дозе 200-300 мг/сутки внутривенно, 10-14 процедур. Группа 3 – пациенты, получавшие дополнительно к психотропной терапии другие препараты (Гр3, n=22) с нейрометаболическим спектром действия (цитиколин, церебролизин, кортексин, холина альфосцерат).

Выраженность психотической симптоматики оценивали в динамике по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS), степень тяжести депрессии – по рейтинговой шкале депрессии Гамильтона (HAM-D-17), тяжесть психического состояния – по шкале общего клинического впечатления (CGI), когнитивное функционирование – по мини-тесту психического состояния MMSE (Mini Mental State Examination).

Т а б л и ц а 1. Сравнительное распределение демографических и клиничко-динамических показателей психодиагностического тестирования в общей выборке пациентов (n=58)

Параметр	Клиническая группа пациентов		
	Гр1 (n=16)	Гр2 (n=20)	Гр3 (n=22)
Средний возраст, лет	63 [56; 71]	65 [59; 70]	70 [61; 80]
Средняя длительность заболевания, лет	10 [2; 14]	6 [2; 19]	9 [5; 17]
Средний возраст начала заболевания, лет	50 [45; 63]	57 [45; 67]	57 [45; 74]
Показатели по психодиагностическим шкалам на начало терапии (среднее суммарное количество баллов)			
PANSS-Pos	27 [24; 33]	24 [17; 26]	26 [21; 29]
PANSS-Neg	23 [18; 27]	17 [14; 25]	21 [17; 24]
PANSS-Psy	49 [45; 59]	50 [44; 55]	50 [45; 56]
PANSS	99 [87; 120]	93 [85; 101]	95 [86; 110]
CGI	5 [4; 6]	5 [4; 5]	5 [4; 6]
HAMD-17	19 [15; 24]	19 [14; 26]	22 [19; 25]
MMSE	27 [24; 28]	25 [23; 28]	24 [22; 27]
Показатели по психодиагностическим шкалам после терапии (среднее суммарное количество баллов)			
PANSS-Pos	17 [12; 20]	13 [10; 15]	15 [14; 18]
PANSS-Neg	18 [13; 22]	13 [11; 18]	17 [14; 20]
PANSS-Psy	36 [34; 43]	32 [28; 37]	34 [30; 41]
PANSS	72 [56; 81]	62 [52; 68]	67 [59; 78]
CGI	3 [2; 4]	2 [1; 3]	3 [2; 3]
HAMD-17	9 [3; 11]	6 [3; 10]	8 [5; 11]
MMSE	29 [28; 29]	28 [25; 30]	26 [24; 28]

П р и м е ч а н и е. В таблице приведены медианы (минимальное и максимальное значение – 25% и 75%-квартили). Между клиническими группами пациентов не обнаружено статистически значимых различий ни по одному из параметров.

В персонализированных терапевтических программах использовались типичные и атипичные антипсихотики, назначавшиеся в низких и средних терапевтических дозах, принятых в геронтопсихиатрической практике. Наиболее часто рекомендованными нейролептиками были оланзапин (n=29) и галоперидол (n=18). При выраженной депрессивной симптоматике в структуре психоза проводилась антидепрессивная терапия (преимущественно СИОЗС), в большинстве (65%) случаев препаратом выбора был флувоксамин.

По психометрическим шкалам (PANSS, CGI, HAMD, MMSE) и биохимическим показателям крови (активность глутаматдегидрогеназы, глутатионредуктазы, глутатион-S-трансферазы в тромбоцитах и эритроцитах) проводили клиничко-динамическое наблюдение (две контрольные точки: до и после курса лечения). Полученные результаты заносили в электронную базу данных для последующего анализа и интерпретации массива данных.

Образцы крови собирали и обрабатывали по стандартным методикам, описанным ранее [18]. Выделение тромбоцитов и определение ферментативной активности проводили следующим образом. Забор крови для исследования активности ферментов ГДГ, ГР и ГСТ проводили однократно в контрольной группе и дважды в клинических группах пациентов с ППВ: до начала и после окончания курсовой терапии. Образцы крови со-

бирали в вакутейнеры с 3,2% цитратом натрия и обрабатывали в течение 2 часов после забора крови. Цельную кровь центрифугировали 15 минут при 200 g и 20°C с получением обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP) и осадка, содержащего эритроциты. PRP центрифугировали 20 минут при 2000 g и 4°C, осадок ресуспендировали в 0,1 М цитратном буфере с 0,1 М глюкозой (pH 5,7) и центрифугировали 20 минут при 2000 g, 4°C. Содержащий тромбоциты осадок ресуспендировали в 0,05 М трис-НСl-буфере, pH 7,0, с 50% глицерином и хранили при -20°C. Непосредственно перед определением ферментативной активности к образцам тромбоцитов добавляли 50 мМ К-фосфатный буфер, pH 7,4, содержащий додецил-β-D-мальтозид, до конечной его концентрации 1%, лизис проводили 10 минут при 25°C, затем образцы центрифугировали 10 минут при 9000 g, 4°C. Полученный супернатант разбавляли в 5 раз 50 мМ К-фосфатным буфером, pH 7,4. Осадок с эритроцитами разбавляли тремя объемами 0,9%-ного раствора NaCl, перемешивали переворачиванием и центрифугировали 20 минут при 400 g, 4°C. Удаляли супернатант (захватывая слой лимфоцитов). Процедуру повторяли дважды. Отмытые эритроциты делили на аликвоты и хранили при -80°C. Непосредственно перед определением ферментативной активности эритроциты оттаивали и лизировали в 10 объемах холодной дистиллированной воды.

Активность всех ферментов определяли спектрофотометрическими кинетическими методами с использованием планшетного спектрофотометра xMark (Bio-Rad).

#### Определение биохимических показателей крови

Активность ГДГ, ГР, ГСТ в экстрактах клеток крови измеряли спектрофотометрическими методами, как описано ранее [18, 19]. Во всех случаях активность эритроцитарных ферментов далее приведена с указанием типа клеток (эритроцитарная), а активность тромбоцитарных ферментов для краткости – без указания типа клеток.

Активность ГДГ определяли (только в тромбоцитах) по скорости снижения поглощения НАД•Н при 340 нм по методу Фишера [20] согласно ранее предложенным модификациям [21]. Активность ГР определяли по скорости окисления НАДФ•Н в реакции восстановления окисленного глутатиона [22]. Активность ГСТ определяли по скорости образования хромогенных конъюгатов между глутатионом и 1-хлор-2,4-динитробензолом [23]. Концентрацию белка определяли по методу Лоури, используя набор для определения концентрации белка Bio-Rad DC Protein Assay (США) и бычий сывороточный альбумин (Sigma-Aldrich, США) в качестве белкового стандарта. После определения концентрации белка рассчитывали удельную активность каждого фермента (Ед/мг).

Активности ферментов крови оценивали также в контрольной группе, уравненной по численности представителей каждого пола и возрасту (n=38), состоящей из добровольцев без психиатрической или неврологической патологии.

Для статистического анализа базы данных с результатами обследования актуального психического состояния пациентов и измерения активности ферментов использовали модуль «непараметрический анализ» программы Statistica 8.0 (StatSoft). Для оценки значимости различий, изменений параметров и связей применяли U-критерий Манна–Уитни, метод парных сравнений Вилкоксона, расчет коэффициентов ранговой корреляции Спирмена, критерий Краскела–Уоллиса. Различия и корреляционные зависимости были статистически значимы при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Набор больных для включения в группу 2, клинико-психопатологическая оценка состояния пациентов и биохимические показатели крови

Перед проведением курса психотропной терапии больного относили к Гр2 (с назначением мексидола) по результатам оценки предшествующего медикаментозного опыта лечения пациентов пожилого возраста с психическими расстройствами. Препарат назначали при наличии побочных эффектов предыдущей психотропной терапии. К побочным действиям психофармакотерапии отнесены неврологические нежелательные явления (лекарственный паркинсонизм, дизартрия, тремор, акатизия), сердечно-сосудистые и вегетативные нарушения разной степени тяжести (гипотония, головокружения, сухость во рту). В Гр2 выявлена более низкая выраженность психоза, чем в Гр1 и Гр3, но различия исходной суммарной количественной оценки тяжести состояния по PANSS между группами не имели статистической значимости (табл. 1). В то же время балльная оценка по пунктам подшкалы PANSS-Pos (галлюцинации, бред величия и подозрительность) и по двум пунктам подшкалы PANSS-Neg (притупленный аффект и бедный раппорт) в Гр2 оказались статистически значимо ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в Гр1. В структуре психотического состояния пациентов Гр2 были более выражены следующие симптомы: ипохондрия, стойкие жалобы на физическое состояние (с учетом возрастного фактора объективного характера), соматическая озабоченность. У всех пациентов Гр2 по данным компьютерной томографии головного мозга обнаружена атрофия мозжечка (признаки атрофических изменений мозжечка фиксировали однократно, до курса терапии). Проявлениями мозжечковой атаксии являются нарушения походки, координации движений и равновесия, частые падения.

### Сравнительный анализ биохимических показателей крови в Гр1, Гр2 и Гр3

Проведено сравнительное изучение уровней ферментативной активности тромбоцитарной ГДГ, тромбоцитарных и эритроцитарных ГР и ГСТ в клинических группах и контрольной группе с помощью теста Краскела–Уоллиса (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. Результаты сравнения ферментативной активности глутаматдегидрогеназы, глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы в тромбоцитах и эритроцитах у пациентов клинических групп и лиц контрольной группы согласно критерию Краскела–Уоллиса

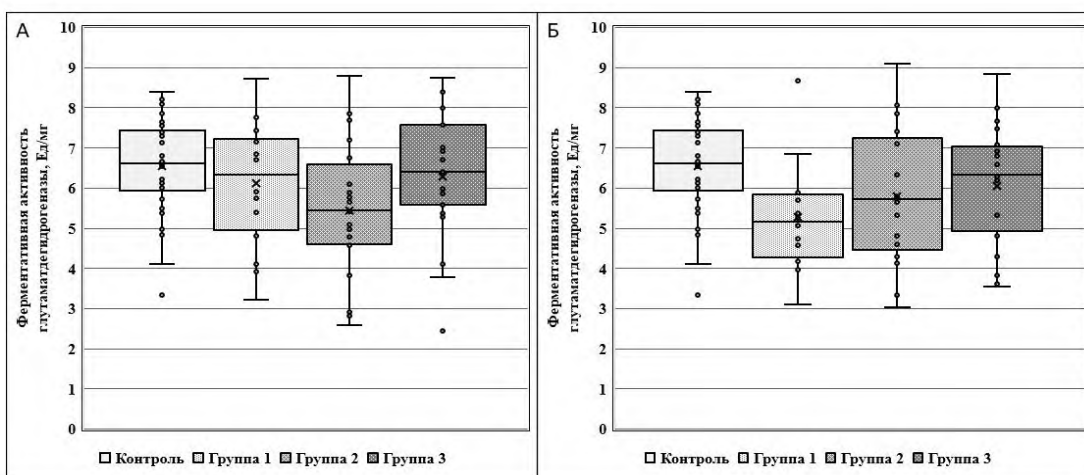
Ферментативная активность	До лечения		После лечения	
	Н	р	Н	р
Глутаматдегидрогеназа (ГДГ)	7,51	0,057	<b>9,61</b>	<b>0,022</b>
Глутатионредуктаза (ГР)	2,82	0,420	4,68	0,197
Глутатион-S-трансфераза (ГСТ)	7,60	0,055	<b>8,77</b>	<b>0,033</b>
Эритроцитарная глутатионредуктаза	<b>9,65</b>	<b>0,022</b>	<b>10,78</b>	<b>0,013</b>
Эритроцитарная глутатион-S-трансфераза	0,76	0,862	0,91	0,823

П р и м е ч а н и е. Выявленные статистически значимые различия выделены жирным шрифтом.

На приведённых далее рисунках 1, 2 и 3 представлены показатели ферментативной активности тромбоцитарных ГДГ и ГСТ и эритроцитарной ГР, измеренные в двух точках исследования (до и после лечения), у пациентов Гр1, Гр2, Гр3 и условно здоровых лиц контрольной группы.

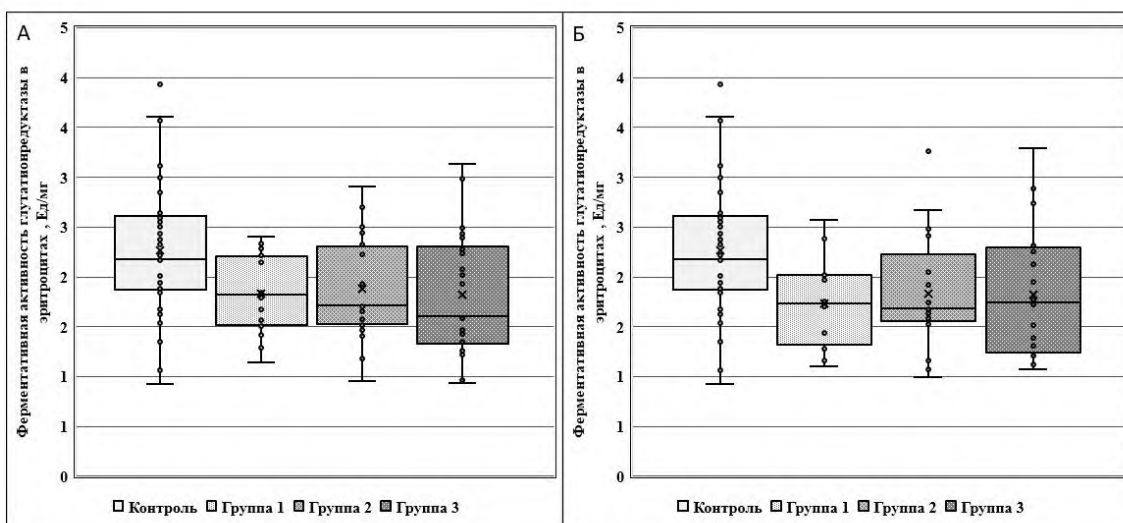
По сравнению с контрольной группой эритроцитарная ГР оказалась статистически значимо ( $p < 0,01$ ) сниженной до и после лечения во всех трех группах пациентов (по U-критерию Манна-Уитни для каждой группы). Однако по другим биохимическим показателям обнаружены и определенные межгрупповые различия. Так, в отличие от Гр1 и Гр3, исходные показатели активности

ГДГ и ГСТ в Гр2 были статистически значимо ( $p < 0,005$ ) ниже относительно таковых значений в контрольной группе (это касается попарного сравнения клинических групп с контрольной группой). После курсового лечения антипсихотическими препаратами и мексидолом показатель активности ГДГ в Гр2 характеризовался возвратом к значениям нормы и отсутствием различий ( $p > 0,05$ ) при сравнении с контрольной группой здоровых. Однако в Гр1 после психотропной терапии без включения нейрометаболических препаратов зафиксировано статистически значимое ( $p < 0,002$ ) снижение показателя активности ГДГ по сравнению с контрольной группой.



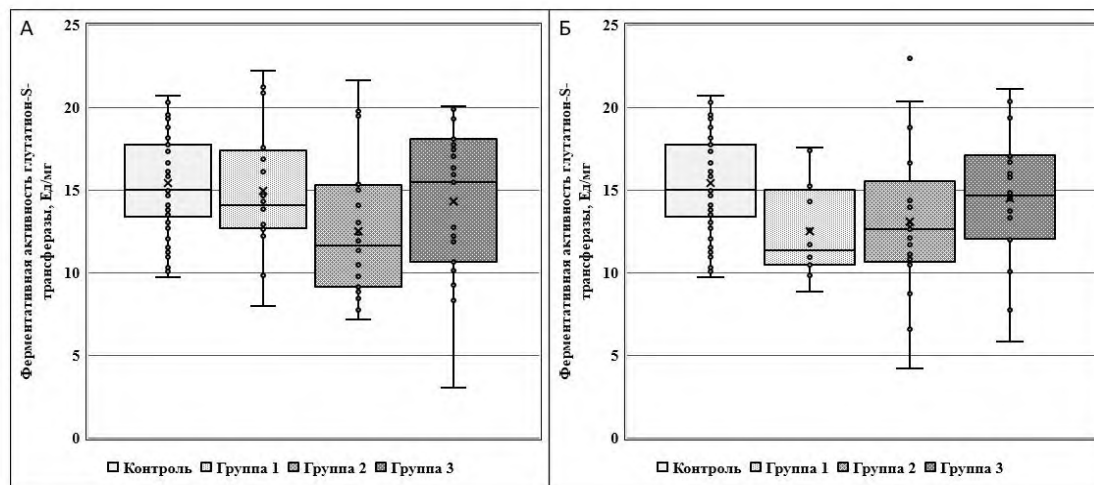
**Рисунок 1. Ферментативная активность глутаматдегидрогеназы до (А) и после лечения (Б) у пациентов Гр1, Гр2 и Гр3 и условно здоровых лиц контрольной группы**

**Примечание.** Исходная активность ГДГ статистически значимо ( $p < 0,005$ ) снижена в Гр2 по сравнению с контрольной группой по U-критерию Манна-Уитни.



**Рисунок 2. Ферментативная активность эритроцитарной глутатионредуктазы до (А) и после лечения (Б) у пациентов Гр1, Гр2 и Гр3 и условно здоровых лиц контрольной группы**

**Примечание.** Активность глутатионредуктазы статистически значимо ( $p < 0,01$ ) снижена во всех трех группах пациентов до и после лечения по сравнению с контрольной группой по U-критерию Манна-Уитни.



**Р и с у н о к 3. Ферментативная активность тромбоцитарной глутатион-S-трансферазы до (А) и после лечения (Б) у пациентов Гр1, Гр2 и Гр3 и условно здоровых лиц контрольной группы**

**П р и м е ч а н и е.** Активность глутатион-S-трансферазы статистически значимо ( $p < 0,005$ ) снижена у пациентов Гр2 до лечения по сравнению с контрольной группой по U-критерию Манна–Уитни.

Сравнительный анализ динамики биохимических показателей (на момент поступления и после лечения) продемонстрировал статистически значимое ( $p < 0,006$ ) снижение активности ГСТ в Гр1 после основной психотропной терапии без назначения дополнительного курса лечения согласно оценке с применением критерия парных сравнений Вилкоксона. Как следствие, показатель активности ГСТ после антипсихотической терапии в Гр1 имел статистически значимое ( $p < 0,02$ ) более низкое значение по сравнению с контрольной группой по U-критерию Манна–Уитни.

По результатам исследования зарегистрированы корреляционные взаимосвязи между биохимическими показателями крови и актуальным психическим состоянием пациентов. Биохимические показатели и количественная оценка психопатологической симптоматики по психометрическим шкалам PANSS, HAMD и CGI имели корреляционные взаимосвязи во всех группах пациентов клинической выборки.

В Гр1 обнаружены положительные статистически значимые взаимосвязи между исходным уровнем ГДГ и оценкой психотического состояния после психотропной терапии – количественная суммарная балльная оценка по шкале PANSS ( $R=0,6$ ,  $p < 0,03$ ) и подшкале PANSS-Pos ( $R=0,8$ ,  $p < 0,001$ ). Исходный уровень эритроцитарной ГСТ характеризовался статистически значимой положительной корреляционной взаимосвязью с первоначальной (при поступлении) количественной суммарной балльной оценкой по шкале PANSS ( $R=0,6$ ,  $p < 0,01$ ) и по двум подшкалам – PANSS-Neg негативных расстройств и PANSS-Psy общей психопатологии ( $R=0,5$ ,  $p < 0,03$ ,  $R=0,6$ ,  $p < 0,01$  со-

ответственно), а также по шкале CGI ( $R=0,5$ ,  $p < 0,03$ ). Кроме того, установлены положительные статистически значимые корреляционные взаимосвязи между исходным уровнем активности ГДГ и суммарным количеством баллов по психодиагностическим шкалам HAMD и CGI после курса антипсихотической терапии ( $R=0,7$ ,  $p < 0,02$  для каждого параметра).

В Гр2 отмечалась статистически значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь между исходным уровнем ГДГ и суммарным количеством баллов после лечения по стандартизованной оценке PANSS ( $R=-0,4$ ,  $p < 0,05$ ), причем характер взаимосвязи был диаметрально противоположен положительной корреляционной связи между теми же параметрами в Гр1. В Гр2, так же как и Гр1, обнаружена статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь между зафиксированным на момент поступления показателем эритроцитарной ГСТ и двумя стартовыми (при поступлении) показателями – количественной суммарной балльной оценкой по шкале PANSS ( $R=0,6$ ,  $p < 0,01$ ) и суммарной балльной оценкой по подшкале PANSS-Psy ( $R=0,5$ ,  $p < 0,02$ ). В отличие от двух других клинических групп, в Гр2 зафиксирована статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем эритроцитарной ГСТ на момент первичного обследования и количественной суммарной балльной оценкой по подшкале PANSS-Psy ( $R=0,45$ ,  $p < 0,05$ ) и количественной суммарной балльной оценкой по шкале CGI ( $R=0,5$ ,  $p < 0,04$ ), выставленной после курса сочетанной (антипсихотической и антиоксидантной) терапии.

В Гр3 были выявлены две статистически значимые корреляционные взаимосвязи (положительные и отрицательные): 1) между исходным уровнем активности ГР и первоначальной (при поступлении) количественной суммарной балльной оценкой психотического состояния по подшкале PANSS-Pos ( $R=0,5$ ,  $p<0,01$ ); 2) между уровнем активности ГР на момент поступления и суммарной количественной оценкой тяжести депрессивной симптоматики (в баллах) по шкале HAMD-17 по окончании комбинированной терапии, включающей психотропные и нейрометаболические препараты ( $R=-0,5$ ,  $p<0,01$ ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При манифестирующих в позднем возрасте психозах преимущественно назначают антипсихотическую (с меньшей частотой – антидепрессивную) терапию, что определяет предрасположенность пожилых людей к повышенному риску резкого обострения множественной соматической патологии в связи с морфофункциональными преобразованиями в процессе возрастных изменений. В широкий перечень таких соматических заболеваний входят метаболический синдром, заболевания опорно-двигательного аппарата, почек, двигательных и судорожных расстройств [24]. Побочные эффекты психотропной терапии представляют собой актуальную проблему в психиатрии, особенно в геронтопсихиатрии, в том числе речь идет о низкой приверженности пациентов к соблюдению режима лечения. Поскольку клиническая эффективность недавно одобренных методов фармакотерапии поздней дискинезии доказательно не аргументирована [25], новые подходы к решению этой проблемы могут быть полезны в курации пациентов, страдающих от побочных эффектов применения нейролептиков.

В ряде исследований отечественных авторов приводятся доказательства, констатирующие обоснованность применения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в терапии больных шизофренией [10, 11].

Результаты нашего исследования подтверждают целесообразность включения в общую схему антипсихотической или антидепрессивной терапии в качестве составляющей компоненты антиоксидантных (мексидол) или метаболических препаратов, что позволяет добиться снижения побочных эффектов психотропной терапии в некоторых клинических группах пациентов с ППВ.

Предпринятое нами исследование представляет собой первую попытку стратифицированного подхода к пациентам, распределенным по отдельным группам в зависимости от наличия или отсутствия дополнительной терапии, помимо стандартного алгоритма психотропной терапии, назначаемой при ППВ.

Согласно итоговым результатам исследования в группах больных позднего возраста определены: 1) характерные особенности клинических проявлений психотических расстройств, 2) отличительные признаки биохимических параметров крови, с последующей рекомендацией дополнительного включения при необходимости препаратов с антиоксидантным и метаболическим спектром действия. Антиоксидантный и антигипоксический препарат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат пациентам с ППВ, проходивших стационарное лечение в геронтологическом отделении ФГБНУ НЦПЗ, назначался в виде внутривенных инъекций. Кроме того, мексидол может применяться путем перорального приема, что расширяет потенциальный контингент нуждающихся в оказании психиатрической помощи (амбулаторные больные).

Определение необходимых биохимических параметров не требует использования специального дорогостоящего оборудования и реагентов. Лабораторное исследование простое и безопасное, малозатратное по времени и стоимости, но при этом информативный метод, представляющий ценность при стратификации пациентов для оценки вероятности снижения побочных (нейромоторный, возбуждающий, седативный и пр.) эффектов антипсихотиков. В геронтопсихиатрической практике динамическое изучение биохимических показателей крови (активность ферментов метаболизма глутамата и глутатиона в тромбоцитах и эритроцитах) расширит стандартизованную количественную оценку психического состояния по данным психометрических шкал. Информированность врача-психиатра о биохимических параметрах в совокупности с объективными сведениями об актуальном психическом состоянии может не только содействовать в дифференциальном отборе пациентов для назначения дополнительных лекарственных средств, но и иметь прогностическое значение. Так, исходный уровень ГДГ статистически значимо связан с показателями по шкале PANSS, измеренными после курса лечения (установленные корреляционные связи: положительная – в Гр1, отрицательная – в Гр2). Следовательно, исходный уровень ГДГ может служить прогностическим маркером в Гр1 и Гр2. Помимо того, исходные уровни ферментативной активности ГР и ГСТ эритроцитов могут иметь прогностическое значение в Гр2, поскольку статистически значимо связаны с оценками по шкалам PANSS и CGI по окончании лечения. Заключительные результаты могут стать основой для изучения эффективности включения других веществ природного происхождения, в том числе антиоксидантов, с целью сокращения частоты и тяжести побочных эффектов психотропной терапии.



**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Авторы сообщают об отсутствии спонсорских или иных финансовых источников при проведении настоящего исследования.

**СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ**

Исследование с участием людей на основе принципов информированного добровольного согласия и этических стандартов, разработанных Хельсинской декларацией ВМА, одобрено ЛЭК ФГБНУ НЦПЗ (Протокол № 8 от 26.02.2019 г.).

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Peruzzotti-Jametti L, Bernstock JD, Vicario N, Costa ASH, Kwok CK, Leonardi T, Booty LM, Bicci I, Balzarotti B, Volpe G, Mallucci G, Manfredi G, Donegà M, Iraci N, Braga A, Hallenbeck JM, Murphy MP, Edenhofer F, Frezza C, Pluchino S. Macrophage-Derived Extracellular Succinate Licenses Neural Stem Cells to Suppress Chronic Neuroinflammation. *Cell Stem Cell*. 2018 Mar 1;22(3):355-368.e13. doi: 10.1016/j.stem.2018.01.020. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29478844; PMCID: PMC5842147.
- Kokaia Z, Lindvall O. Sensors of Succinate: Neural Stem Cell Grafts Fight Neuroinflammation. *Cell Stem Cell*. 2018 Mar 1;22(3):283-285. doi: 10.1016/j.stem.2018.01.019. PMID: 29499143.
- Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Германова Э.Л. Роль сукцината в регуляции срочной экспрессии HIF-1 $\alpha$  при гипоксии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017. Т. 164, № 9. С. 273-279. Lukyanova LD, Kirova YI, Germanova EL. The role of succinate in regulation of immediate HIF-1 $\alpha$  expression in hypoxia. *Bull Exp Biol Med*. 2018;164(3):298-303. doi: 10.1007/s10517-018-3976-2 (in Russian).
- Zhang Z, Yao L, Yang J, Wang Z, Du G. PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia (Review). *Mol Med Rep*. 2018 Oct;18(4):3547-3554. doi: 10.3892/mmr.2018.9375. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30106145; PMCID: PMC6131612.
- Stovell MG, Mada MO, Helmy A, Carpenter TA, Thelin EP, Yan JL, Guilfoyle MR, Jalloh I, Howe DJ, Grice P, Mason A, Giorgi-Coll S, Gallagher CN, Murphy MP, Menon DK, Hutchinson PJ, Carpenter KLH. The effect of succinate on brain NADH/NAD<sup>+</sup> redox state and high energy phosphate metabolism in acute traumatic brain injury. *Sci Rep*. 2018 Jul 24;8(1):11140. doi: 10.1038/s41598-018-29255-3. PMID: 30042490; PMCID: PMC6057963.
- Кирова Ю.И., Шакова Ф.М., Германова Э.Л., Романова Г.А., Воронина Т.А. Влияние Мексидола на церебральный митохондриогенез в молодом возрасте и при старении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020. Т. 120, № 1. С. 62-69. Kirova YuI, Shakova FM, Germanova EL, Romanova GA, Voronina TA. The effect of Mexidol on cerebral mitochondriogenesis at a young age and during aging. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(1):62-69. doi: 10.17116/jnevro202012001162 (in Russian).
- Щулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012. Т. 112, № 2. С. 35-39. Shchulkin AV. Effect of mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity in vitro. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(2):35-39 (in Russian).
- Тихонова Е.О., Ляпина Е.П., Шульдяков А.А., Сатарова С.А. Использование препаратов, содержащих сукцинат, в клинике инфекционных болезней. *Терапевтический архив*. 2016. Т. 88, № 11. С. 121-127. Tikhonova EO, Lyapina EP, Shuldjakov AA, Satarova SA. The use of drugs containing succinate in the clinic of infectious diseases. *Therapeutic Archive*. 2016;88(11):121-127. doi: 10.17116/terarkh20168811121-127 (in Russian).
- Воронина Т.А. Антиоксиданты/антигипоксанты – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2020. Т. 18, № 2. С. 97-103. Voronina TA. Antioxidants/antihypoxants: the missing puzzle piece in effective pathogenetic therapy for COVID-19. *Infectious Diseases*. 2020;18(2):97-102. doi: 10.20953/1729-9225-2020-2-97-102 (in Russian).
- Шамрей В.К., Курасов Е.С., Нечипоренко В.В., Колчев А.И., Цыган Н.В. Возможности применения Мексидола в комплексной терапии психических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020. Т. 120, № 5. С. 160-164. Shamrey VK, Kurasov ES, Nechiporenko VV, Kolchev AI, Tsygan NV. Possibilities of using Mexidol in the complex therapy of mental disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(5):160-164. doi: 10.17116/jnevro2020120051160 (in Russian).
- Дьяконов А.Л. Мексидол в качестве дополнительной терапии у больных непрерывной параноидной шизофренией при наличии поздней дискинезии. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2011. № 4. С. 28-32. Dyakonov AL. Mexidol as additional therapy for the patient with continuous paranoid type of schizophrenia in the presence of a late dyskinesia. *P.B. Gannushkin Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2011;13(4):28-32. <https://medi.ru/info/490> (in Russian).
- Воронина Т.А. Геропротективные эффекты этилметилгидроксипиридина сукцината в экспериментальном исследовании. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020. Т. 120, № 4. С. 81-87. Voronina TA. Geroprotective effects of ethylmethylhydroxypyridine succinate in an experimental study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(4):81-87. doi: 10.17116/jnevro202012004181 (in Russian).

13. Савушкина О.К., Бокша И.С., Шешенин В.С., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Почуева В.В., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. Применение препарата с антиоксидантными свойствами в качестве дополнительной терапии при поздно манифестирующих психозах шизофренического спектра. *Неврологический вестник*. 2021. Т. 53, № 4. С. 40-50. Savushkina OK, Boksha IS, Sheshenin VS, Tereshkina EB, Prokhorova TA, Pochueva VV, Vorobyeva EA, Burbaeva GS. The use of antioxidant medicine as an adjunctive therapy in late-onset schizophrenia spectrum disorders. *Neurology Bulletin*. 2021;53(4):40-50. doi: 10.17816/nb87427 (in Russian).
14. Черкасов Н.С., Шешенин В.С., Савина М.А. Неврологические нежелательные явления антипсихотической терапии. *Психиатрия*. 2019. Т. 17, № 3. С. 75-86. Cherkasov NS, Sheshenin VS, Savina MA. Antipsychotic-induced neurological adverse events. *Psychiatry*. 2019;17(3):75-86. doi: 10.30629/2618-6667-2019-17-3-75-86 (in Russian).
15. Савушкина О.К., Бокша И.С., Прохорова Т.А., Терешкина Е.Б., Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Корнилов В.В., Шипилова Е.С., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. Выделение подгрупп пациентов с депрессиями позднего возраста на основе определения активности ферментов энергетического, глутаматного и глутатионового обмена в крови. *Российский психиатрический журнал*. 2021. № 5. С. 29-39. Savushkina OK, Boksha IS, Prokhorova TA, Tereshkina EB, Safarova TP, Yakovleva OB, Kornilov VV, Shipilova ES, Vorobyeva EA, Burbaeva GSh. Revealing subgroups of patients with late-onset depression basing on measurements of blood energy-, glutamate- and glutathione metabolism enzymatic activities. *Russian Journal of Psychiatry*. 2021;5:29-39. doi: 10.47877/1560-957x-2021-10504 (in Russian).
16. Pearman A, Batra A. Late-Onset Schizophrenia: a review for clinicians. *Clinical Gerontologist*. 2012;35(2):126-147. doi: 10.1080/07317115.2011.642943
17. Suen YN, Wong SMY, Hui CLM, Chan SKW, Lee EHM, Chang WC, Chen EYH. Late-onset psychosis and very-late-onset-schizophrenia-like-psychosis: an updated systematic review. *Int Rev Psychiatry*. 2019 Aug-Sep;31(5-6):523-542. doi: 10.1080/09540261.2019.1670624. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31599177.
18. Терешкина Е.Б., Савушкина О.К., Бокша И.С., Прохорова Т.А., Воробьева Е.А., Омельченко М.А., Помыткин А.Н., Каледа В.Г., Бурбаева Г.Ш. Глутатионредуктаза и глутатион-S-трансфераза в форменных элементах крови при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019. Т. 119, № 2. С. 61-65. Tereshkina EB, Savushkina OK, Boksha IS, Prokhorova TA, Vorobyeva EA, Omel'chenko MA, Pomytkin AN, Kaleda VG, Burbaeva GSh. Glutathione reductase and glutathione-S-transferase in blood cells in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(2):61-65. doi: 10.17116/jnevro201911902161 (in Russian).
19. Boksha IS, Omel'chenko MA, Savushkina OK, Prokhorova TA, Tereshkina EB, Vorobyeva EA, Burbaeva GS. Links of platelet glutamate and glutathione metabolism with attenuated positive and negative symptoms in depressed patients at clinical high risk for psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022 Mar 15. doi: 10.1007/s00406-022-01396-7. Epub ahead of print. PMID: 35292857.
20. Fisher HF. L-Glutamate dehydrogenase from bovine liver. *Methods Enzymol*. 1985;113:16-27. doi: 10.1016/s0076-6879(85)13006-5. PMID: 4088065.
21. Savushkina OK, Tereshkina EB, Prokhorova TA, Boksha IS, Burminskii DS, Vorobyeva EA, Morozova MA, Burbaeva GS. Platelet glutamate dehydrogenase activity and efficacy of antipsychotic therapy in patients with schizophrenia. *J Med Biochem*. 2020 Jan 10;39(1):54-59. doi: 10.2478/jomb-2019-0018. PMID: 32549778; PMCID: PMC7282235.
22. Worthington DJ, Rosemeyer MA. Glutathione reductase from human erythrocytes. Catalytic properties and aggregation. *Eur J Biochem*. 1976 Aug 1;67(1):231-8. doi: 10.1111/j.1432-1033.1976.tb10654.x. PMID: 9277.
23. Keen JH, Habig WH, Jakoby WB. Mechanism for the several activities of the glutathione S-transferases. *J Biol Chem*. 1976 Oct 25;251(20):6183-8. PMID: 977564.
24. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2015 Jun;14(2):119-36. doi: 10.1002/wps.20204. PMID: 26043321; PMCID: PMC4471960.
25. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018 Oct;17(3):341-356. doi: 10.1002/wps.20567. PMID: 30192094; PMCID: PMC6127750.

Поступила в редакцию 28.03.2022  
Утверждена к печати 27.05.2022

Бокша Ирина Сергеевна, д.б.н., главный научный сотрудник, лаборатория нейрхимии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код 4098-4837. ResearcherID B-6644-2009. Scopus Author 6602547274. ORCID iD 0000-0003-1369-8658

Шешенин Владимир Сергеевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник, отдел гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код 5502-7140. Scopus Author 6506139599. ORCID iD 0000-0003-3992-115X. E-mail vlash2003@mail.ru

Савушкина Ольга Константиновна, к.б.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория нейрхимии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код 6558-9906. ResearcherID J-7330-2016. Scopus Author 6507180392. ORCID iD 0000-0002-5996-6606. E-mail osavushkina1@yandex.ru

Терешкина Елена Борисовна, к.б.н., старший научный сотрудник, лаборатория нейрхимии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код 6360-7072. ResearcherID S-2862-2016. Scopus Author 6602769146. ORCID iD 0000-0002-4784-8995. E-mail tereshkina.el@yandex.ru

Прохорова Татьяна Андреевна, научный сотрудник, лаборатория нейрхимии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код 7048-6289. ResearcherID S-2751-2016. Scopus Author 7004823848. ORCID iD 0000-0002-3574-2165. E-mail gnidra@mail.ru

Почуева Валерия Витальевна, младший научный сотрудник, отдел гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код 5209-0571. ORCID iD 0000-0002-9270-2039. E-mail valeriy.pochueva@gmail.com

Воробьева Елена Анатольевна, к.б.н., научный сотрудник, лаборатория нейрхимии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код 4929-5034. ResearcherID J-8967-2018. Scopus Author. ORCID iD 0000-0002-5766-0910. E-mail vaa-vea-@yandex.ru

Бурбаева Гульнур Шингожиевна, д.б.н., профессор, руководитель лаборатории нейрхимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код 9568-3420. ResearcherID S-2800-2016. Scopus Author 7003830468. ORCID iD 0000-0001-7744-533X. E-mail gburb@mail.ru

✉ Бокша Ирина Сергеевна, boksha\_irina@mail.ru

UDC 616.895.87-055.1-055.2|465\*45\*78|615.214:632.95.026.4:616.036.8

For citation: Boksha I.S., Sheshenin V.S., Savushkina O.K., Tereshkina E.B., Prokhorova T.A., Pochueva V.V., Vorobyeva E.A., Burbaeva G.Sh. Biochemical aspects of the use of additional pharmacotherapy in the treatment of psychosis of late age. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2022; 2 (115): 54-53. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-2\(115\)-54-53](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-2(115)-54-53)

## **Biochemical aspects of the use of additional pharmacotherapy in the treatment of psychosis of late age**

**Boksha I.S., Sheshenin V.S., Savushkina O.K., Tereshkina E.B., Prokhorova T.A., Pochueva V.V., Vorobyeva E.A., Burbaeva G.Sh.**

*Mental Health Research Center, Russian Academy of Sciences  
Kashirskoe Highway 34, 115522, Moscow, Russian Federation*

### **ABSTRACT**

**Background.** Psychotic disorders, which are formed as a result of the mutual influence of biological, psychophysiological, psychological and socio-environmental factors, are a frequent occurrence in the elderly. The connection between the increasing dynamics of psychosis and high morbidity and mortality in the contingent of elderly patients is indisputable, despite the different etiology and variety of clinical manifestations of psychotic states. An antipsychotic drug strategy should be used with punctual precautions to optimize outcomes. From the standpoint of a systematic approach to improving the effectiveness of complex personalized therapy for patients with gerontopsychiatric profile, there is no doubt that it is necessary to search for the most optimal drugs prescribed in addition to psychotropic therapy for patients with late-life psychoses (LLPs). The connection of additional therapy is due to the high incidence of undesirable symptoms associated with the manifestation of side effects of psychotropic drugs and the heterogeneity of clinical and biochemical parameters of elderly patients with LLPs. **Objective:** to highlight the clinical

cal criteria for prescribing additional antioxidant/antihypoxant therapy to patients with LLPs and determine the biochemical parameters of the blood, which are specific enzymatic features for this category of patients. **Material and Methods.** Using nonparametric statistical methods, a comparative analysis of therapeutic efficacy was carried out in three clinical groups of patients with LLPs treated according to standard algorithms of antipsychotic and antidepressant therapy. Group 1 – patients who did not receive additional therapy, except for the main psychotropic one (Gr1, n=16). Group 2 – patients who, in addition to psychotropic therapy, received 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate (Mexidol, Gr2, n=20), which has antioxidant, antihypoxant and membrane-protective effects. Group 3 – patients who received other neurometabolic drugs in addition to psychotropic therapy (Gr3, n=22). Adjunctive therapy was prescribed to eliminate/reduce the risk of developing unwanted side symptoms as a result of the action of psychotropic drugs. Before and after the course of treatment in patients with LLPs, the mental state was assessed (scores) using psychometric scales and biochemical blood parameters were determined (the activity of glutamate and glutathione metabolism enzymes in platelets and erythrocytes). Enzymatic activity was also determined in the control group, matched by age and number of representatives of each sex (n=38). **Results.** According to the comparative analysis, it was found that the activity of erythrocyte glutathione reductase (GR) was reduced before and after the course of treatment in all three clinical groups of patients when compared with the control group. In contrast to Gr1 and Gr3, a statistically significant decrease in the initial activity of platelet glutamate dehydrogenase (GDH) and glutathione-S-transferase (GST) was registered in Gr2. After a course of combined therapy, GDH and GST levels in Gr2 reached values corresponding to those in the control group. At the same time, in Gr1, GDH and GST indicators showed an even greater decrease relative to the initial level after psychotropic treatment without the addition of antioxidant/antihypoxant therapy. Various statistically significant relationships have been established between biochemical parameters and quantitative scores on psychometric scales in all three clinical groups of patients with LLPs, and some of them can act as prognostic predictors of treatment efficiency.

**Keywords:** patients with diagnosed psychoses of late age, basic psychopharmacotherapy (neuroleptics and antidepressants), additional antioxidant/antihypoxant pharmacotherapy, mexidol, neurometabolic drugs.

Received March 28.2022

Accepted May 27.2022

Boksha Irina S., Ph.D., Dr. Natural Sci., chief researcher, Laboratory of Neurochemistry. Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”. Moscow, Russia. SPIN-code 4098-4837. ResearcherID B-6644-2009. Scopus Author ID 6602547274. ORCID iD 0000-0003-1369-8658.

Sheshenin Vladimir S., Ph.D., lead researcher, Department for the Geriatric Psychiatry. Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”. Moscow, Russia. SPIN-code 5502-7140. Scopus Author ID 6506139599. ORCID iD 0000-0003-3992-115X. E-mail vlash2003@mail.ru

Savushkina Olga K., Ph.D., leading researcher, Laboratory of Neurochemistry. Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”. Moscow, Russia. SPIN-code 6558-9906. ResearcherID J-7330-2016. Scopus Author ID 6507180392. ORCID iD 0000-0002-5996-6606. E-mail osavushkina@yandex.ru

Tereshkina Elena B., Ph.D., senior researcher, Laboratory of Neurochemistry. Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”. Moscow, Russia. SPIN-code 6360-7072. ResearcherID S-2862-2016. Scopus Author ID 6602769146. ORCID iD 0000-0002-4784-8995. E-mail tereshkina.el@yandex.ru

Prokhorova Tatyana A., researcher, Laboratory of Neurochemistry. Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”. Moscow, Russia. SPIN-code 7048-6289. ResearcherID S-2751-2016. Scopus Author ID 7004823848. ORCID iD 0000-0002-3574-2165. E-mail gnidra@mail.ru

Pochueva Valeriya V., junior researcher, Department for the Geriatric Psychiatry. Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”. Moscow, Russia. SPIN-code 5209-0571. ORCID iD 0000-0002-9270-2039. E-mail valeriya.pochueva@gmail.com

Vorobyeva Elena A., Ph.D., researcher, Laboratory of Neurochemistry. Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”. Moscow, Russia. SPIN-code 4929-5034. ResearcherID J-8967-2018. Scopus Author ID 36807834300. ORCID iD 0000-0002-5766-0910. E-mail vaa-vea@yandex.ru

Burbaeva Gulnur Sh., Ph.D., Doctor of Natural Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Neurochemistry. Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”. Moscow, Russia. SPIN-code 9568-3420. ResearcherID S-2800-2016. Scopus Author ID 7003830468. ORCID iD 0000-0001-7744-533X. E-mail gburb@mail.ru

✉ Boksha Irina S., boksha\_irina@mail.ru