

## Окислительный стресс и постинсультная депрессия: роль и место комбинированной терапии

© С.А. ТРОФИМОВА, О.А. БАЛУНОВ, Е.Е. ДУБИНИНА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Изучение применения комбинированной терапии постинсультной депрессии с использованием антидепрессантов и антиоксидантов.

**Материал и методы.** Оценивали динамику клинического статуса постинсультной депрессии и параметры окислительного стресса у 60 больных с постинсультной депрессией до и после 3-месячного курса лечения препаратами Флувоксамин 100 мг/сут и Цитофлавин 10 мл/сут утром внутривенно капельно с разведением в 200 мл 5% раствора глюкозы (или физиологического раствора у больных сахарным диабетом) в течение 10 дней с последующим переводом на таблетированную форму (по 2 таблетки утром и 2 таблетки вечером в течение 90 дней).

**Результаты.** Полученные данные о сравнительной эффективности лечения постинсультной депрессии монотерапией Флувоксамином и комбинацией Флувоксамин и Цитофлавин подтвердили большую эффективность сочетанной терапии, что следует учитывать при разработке новых схем лечения постинсультной депрессии, а необходимость назначения антидепрессантов и антиоксидантных препаратов должна определяться на основе индивидуальной оценки выраженности депрессивного расстройства и параметров окислительного стресса: активности эндогенных антиоксидантов у каждого конкретного больного, перенесшего ишемический инсульт.

**Ключевые слова:** инсульт, депрессия, окислительный стресс, антиоксиданты, цитофлавин, флувоксамин.

### Информация об авторах:

Трофимова С.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0337-8784>; e-mail: [trofimovasvetlana@yandex.ru](mailto:trofimovasvetlana@yandex.ru)

Балунов О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3781-7044>

Дубинина Е.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-1568-3994>

### Как цитировать:

Трофимова С.А., Балунов О.А., Дубинина Е.Е. Окислительный стресс и постинсультная депрессия: роль и место комбинированной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(7):1–6. <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200711>

## Oxidative stress and post-stroke depression: the role and place of combined therapy

© S.A. TROFIKOVA, O.A. BALUNOV, E.E. DUBININA

V.M. Bekhterev' National research medical center of psychiatry and neurology, St. Petersburg, Russia

### Abstract

**Objective.** To study the use of combination therapy for post-stroke depression using antidepressants and antioxidants.

**Material and methods.** The dynamics of the clinical status of post-stroke depression and parameters of oxidative stress were evaluated in 60 patients with post-stroke depression before and after a 3-month treatment with fluvoxamine in a daily dose of 100 mg per day and cytoflavin in a dose of 10 ml/day (200 ml of 5% glucose solution or physiological saline in patients with diabetes mellitus) intravenously in the morning for 10 days followed by transfer to tablet form (2 tabs in the morning and 2 tabs in the evening for 90 days).

**Results and Conclusion.** The results on the comparative effectiveness of the treatment of post-stroke depression with fluvoxamine monotherapy and the combination of fluvoxamine and cytoflavin confirmed the great effectiveness of the combination therapy, which should be taken into account when developing new treatment regimens for post-stroke depression, and the need for prescribing antidepressants and antioxidant drugs should be determined based on an individual assessment of the severity of depressive disorder and parameters of oxidative stress: endogenous antioxidant activities in each individual patient with ischemic stroke.

**Keywords:** stroke, depression, oxidative stress, antioxidants, cytoflavin, fluvoxamine.

### Information about the authors:

Trofimova S.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0337-8784>; e-mail: [trofimovasvetlana@yandex.ru](mailto:trofimovasvetlana@yandex.ru)

Balunov O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3781-7044>

Dubinina E.E. — <https://orcid.org/0000-0003-1568-3994>

Автор, ответственный за переписку: Трофимова Светлана  
Анатольевна — e-mail: [trofimovasvetlana@yandex.ru](mailto:trofimovasvetlana@yandex.ru)

Corresponding author: Trofimova S.A. — e-mail: [trofimovasvetlana@yandex.ru](mailto:trofimovasvetlana@yandex.ru)

**To cite this article:**

Trofimova SA, Balunov OA, Dubinina EE. Oxidative stress and post-stress depression: the role and place of combined therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(7):1–6. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/jnevro20201200711>

Депрессия и сопутствующие ей соматовегетативные симптомы являются частыми психическими нарушениями, которые встречаются в неврологической практике. Депрессивная симптоматика часто развивается у больных с хроническими цереброваскулярными нарушениями, головной болью напряжения, кластерными болями, мигренью и др. Особое место среди них занимают депрессивные расстройства у больных, перенесших ишемический инсульт.

В соответствии с современными критериями тревожно-депрессивный синдром характеризуется снижением настроения, снижением или отсутствием интереса, снижением или повышением аппетита и соответственно уменьшением или увеличением массы тела, инсомнией или гиперсомнией, психомоторной заторможенностью или ажитацией, чувством усталости, потери энергии, неадекватным чувством вины, уменьшением способности концентрировать внимание и мыслить, повторяющимися мыслями о смерти.

Наши данные свидетельствуют о том, что у пациентов, перенесших церебральный инсульт, встречаются средней тяжести и легкие тревожно-депрессивные расстройства, что подтверждается существованием невыраженных дневных колебаний как психических, так и соматоневрологических расстройств, отсутствием соответствия между объективным неврологическим статусом и субъективной оценкой тяжести состояния, а также неэффективностью неврологической и соматической терапии.

Известно, что состояние хронической ишемии/реперфузии мозговой ткани в эксперименте на животных протекает на фоне окислительного стресса и сопровождается интенсивной генерацией активных форм кислорода (АФК), обладающих выраженным токсическим действием, что в первую очередь проявляется в окислительной деструкции белков, липидов, нуклеиновых кислот, углеводов. Параллельно отмечается снижение активности антиоксидантной защиты (АОЗ) [1–3, 17].

Процесс интенсификации свободнорадикального окисления в настоящее время признан универсальным общебиологическим механизмом при развитии любого вида патологии [1, 2, 11]. Нарушение баланса про- и антиоксидантной систем приводит к развитию окислительного стресса, который сопровождает и осложняет течение фактически всех заболеваний и может свидетельствовать о важной роли «ишемического каскада» [1] и связанных с ним нейромедиаторных нарушений в формировании тревожно-депрессивной симптоматики [11]. Значимость отмеченной проблемы определяется тем, что депрессии у пациентов, перенесших инсульт, отягощают клиническое течение заболевания, ухудшают прогноз, повышают суицидальный риск [14], существенно снижают качество жизни, усложняют психологическую и социальную адаптацию, что значительно увеличивает затраты на лечение и реабилитацию [4, 5]. Также следует учитывать особенности патогенеза и клинического течения данной патологии, определяющие выбор фармакотерапии [6]. Поход к лечению данной патологии должен сочетать в себе выбор эффективного и безопасного антидепрессанта и при-

менение сбалансированного антиоксиданта нейрометаболического ряда. В таких случаях совмещение антиоксидантной терапии и антидепрессанта следует рассматривать как вариант патогенетической терапии со структурным воздействием на нейромедиаторные процессы. Таким образом, одним из принципов лечения постинсультной депрессии может быть применение комбинированной терапии с использованием антидепрессантов и антиоксидантов. Лечение постинсультной депрессии антидепрессантами и препаратами с антиоксидантным и антигипоксикантным действием приводит к более заметному снижению уровня депрессии, чем терапия антидепрессантами совместно с плацебо, что совпадает с мнением других авторов [7, 8, 10].

Среди психотропных средств, которые используются для лечения депрессивных расстройств, приоритетное место занимают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, которые широко представлены в настоящее время на фармацевтическом рынке [10, 13]. Данные проведенных нами исследований, а также исследований других авторов [10] свидетельствуют о хорошей эффективности, безопасности и переносимости препарата флувоксамин у постинсультных больных с наличием депрессивного расстройства. Флувоксамин, действуя на серотонинергические рецепторы, одновременно оказывает малое влияние на захват норадреналина и дофамина и слабо действует при этом на холинергические и  $H_1$ -гистаминовые рецепторы. Фармакологической особенностью флувоксамина являются сочетание тимоаналептического, анксиолитического и мягкого психостимулирующего действия, отсутствие кардиотоксического и седативного эффектов [10].

Для достижения положительного антиоксидантного эффекта был выбран отечественный препарат Цитофлавин — метаболический цитопротектор, антигипоксикант, энергокорректор, препарат, обладающий одновременно антиоксидантным и антирадикальным эффектами, подтвержденными в клинических исследованиях [17].

Цель данного исследования — изучение применения комбинированной терапии постинсультной депрессии с использованием антидепрессантов и антиоксидантов.

## Материал и методы

В исследовании участвовали 60 человек, из них 26 мужчин и 34 женщины, в возрасте от 52 до 79 лет (средний возраст  $65,13 \pm 0,84$  года) с постинсультной депрессией. Длительность заболевания в группе больных в среднем была  $1,6 \pm 0,3$  года. Всем больным проводили комплексное обследование, включающее неврологический осмотр, анализы крови и мочи, ЭКГ, МРТ головного мозга, дуплексное сканирование сосудов головы и шеи, определяли показатели окислительного стресса. Группа контроля состояла из 20 практически здоровых пожилых людей.

Активность прооксидантной системы исследовали с помощью люминол-зависимой хемилюминесценции (ХЛ) цельной крови по методике С. Fasmon и соавт. [24], опре-

деления малонового диальдегида (МДА) — конечного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) — по методу В.Б. Гаврилова и соавт. [9]. Активность антиоксидантной системы оценивали путем определения восстановленного и окисленного глутатиона по методу В.П. Чернышова [19], специфическую активность супероксиддисмутазы (СОД) в крови — по методу В.А. Костюк и соавт. [12] с помощью готовых тест-систем, активность каталазы эритроцитов крови — по методике E. Beutler [20].

Симптомы и тяжесть депрессии оценивали по шкале депрессии Гамильтона (HDRS), которая представляет собой одну из самых распространенных и общепринятых методик клинической диагностики депрессии и оценки динамики состояния больного и включает 21 пункт. Каждому пункту шкалы соответствует от 3 до 5 вариантов ответа, наиболее соответствующих состоянию больного. Значение баллов по каждому из пунктов ранжируется от 0 до 4, от 0 до 3 либо от 0 до 2. Суммарный балл может принимать значения от 0 (отсутствие депрессии) до 52 (крайняя степень тяжести депрессивного синдрома). В данной группе пациентов выраженность депрессии в среднем составила  $16,7 \pm 1,4$  балла.

В качестве интегративной оценки, позволяющей оценить функциональные возможности больных, перенесших инсульт, использовали индекс активностей повседневной жизни Бартела (Barthel ADL Index) и шкалу Рэнкина (Rankin Scale).

В клинической картине у исследуемых пациентов имели место сниженное настроение с преобладанием тревоги, неудовлетворенность здоровьем, связанная с невозможностью вернуться к работе, бессонница, плохой аппетит, склонность к запорам, ипохондрические переживания, раздражительность, соматовегетативные и дисмнестические расстройства, а также астения, апатия и постинсультная усталость, что тесно связано с поражением лобно-подкорковых связей. Состояние постинсультной усталости не всегда проходит после отдыха и может сопровождаться плаксивостью, эмоциональной лабильностью, раздражительностью. Некоторые пациенты сообщают, что на этом фоне у них заканчивается «предел возможностей» и наступает полное истощение.

Результаты биохимических показателей состояния анти- и прооксидантной систем выявили рост активности прооксидантной системы, проявляющийся в повышении ПОЛ и снижении АОЗ. Выявлено снижение активности СОД, каталазы, окисленного и восстановленного глутатиона, спонтанной и индуцированной ХЛ и повышение конечного продукта ПОЛ — МДА.

Снижение интенсивности ХЛ крови у обследованных больных не только отражает интенсивность свободнорадикальных процессов, но и свидетельствует о нарушении фагоцитарного звена, что, возможно, обусловлено «истощением» макрофагов крови на фоне длительного хронического окислительного стресса в связи с предшествующим состоянием их «перевозбуждения» при острой ишемии. Имеются сведения о ряде иммунных нарушений при остром церебральном инсульте, что связано, в частности, с изменениями в Т-клеточном звене, свидетельствующими о депрессии этого механизма иммунной защиты [15]. Наряду с этим повышается содержание цитокинов в периферической крови, что объясняют их повышенным синтезом активированной микроглии и клетками иммунной системы [11, 17]. Выявленные нами изменения фактически являются следствием нарушений иммунного звена при острой ишемии. Также в исследовании было выявлено снижение абсолютного уровня

компонентов глутатионовой системы при одновременном возрастании коэффициента соотношения восстановленного глутатиона к окисленному [17]. Известно, что именно изменения со стороны глутатионовой системы, проявляющиеся в снижении восстановленной и повышении окисленной форм глутатиона, являются одним из ранних признаков нарушения АОЗ при острой гипоксии мозга, так как восстановленный глутатион активно включается в процессы нейтрализации АФК [2, 17]. Обнаруженное нами снижение глутатиона, возможно, обусловлено нарушением его синтеза в условиях хронического окислительного стресса. Это может быть связано с нарушением системы тканевого дыхания в условиях гипоксии и соответственно уменьшением уровня АТФ, необходимого в качестве источника энергии для синтеза глутатиона [3, 17]. Не исключено, что в условиях окислительного стресса сокращается уровень цистеина, одного из компонентов синтеза глутатиона, вследствие его активного использования в качестве антиоксиданта [2, 11, 17]. Полученные результаты анализов крови больных свидетельствуют о том, что постинсультная депрессия протекает на фоне хронического окислительного стресса, который играет патогенетическую роль в повреждении мозга. Подтверждением этого является выявленная нами корреляционная зависимость между показателями окислительного стресса и выраженностью ведущих синдромов постинсультной депрессии (тревога, сниженное настроение, апатия, астения, постинсультная усталость). Так, при исследовании параметров ОС у больных с постинсультной депрессией обнаружены пониженный уровень окисленного глутатиона и более низкие величины спонтанной ХЛ, а уровень МДА был выше, что свидетельствует о более выраженной интенсивности окислительного стресса, показателем которого является высокий уровень ПОЛ. Это один из признаков нарушения клеточных структур мозга и снижения церебральной резистентности к окислительному стрессу у таких больных [2, 3, 17]. Наиболее чувствительным и уязвимым звеном антиоксидантной системы оказалось ферментативное, что проявлялось, в частности, в снижении в 2 раза активности СОД и каталазы, что показывает статистически достоверное повышение активности прооксидантной и снижение антиоксидантной систем (**табл. 1**).

Таким образом, в различные периоды после инсульта пациенты с постинсультной депрессией находятся в состоянии хронического окислительного стресса [2, 3, 17], что проявляется в повышении активности прооксидантной системы и снижении активности основных ферментов-антиоксидантов. По всей вероятности, основную антиоксидантную нагрузку после перенесенного инсульта несет глутатионовая система. Следует отметить, что на фоне снижения абсолютных величин восстановленного и окисленного глутатиона наблюдается повышение почти в 2 раза их соотношения по сравнению с контрольной группой, что является своего рода подтверждением компенсаторной мобилизации глутатионовой системы у больных, перенесших инсульт, и ее значимости в осуществлении АОЗ организма в условиях низкой активности ферментов-антиоксидантов.

В связи с задачами исследования все пациенты были рандомизированы методом конвертов на 2 группы по 30 человек с учетом стратификации. В 1-й группе пациенты получали препарат Флувоксамин в дозировке 100 мг однократно вечером, а также стандартную индивидуальную антигипертензивную, дислипидемическую, дезагрегантную терапию и метаболический антиоксидант Цитофла-

**Таблица 1. Показатели анти- и прооксидантной систем у больных с постинсультной депрессией и здоровых****Table 1. Indicators of the anti- and prooxidant system in patients with post-stroke depression and healthy**

Показатель	Пациенты (n=60)	Здоровые (n=20)
Спонтанная ХЛ, мВольт/мин	41,3±0,69**	48,9±0,8
Индукцированная ХЛ, мВольт/мин	106,7±2,1***	141,2±3,34
МДА, нМоль/мл плазмы	5,34±0,05**	3,81±0,1
Восстановленный глутатион, мкМоль/мл плазмы	1,8±0,04***	2,62±0,03
Окисленный глутатион, мкМоль/мл плазмы	0,32±0,02***	0,94±0,4
Каталаза, ед./мг гемоглобина	3,46±0,06***	4,47±0,04
СОД, усл.ед./мл крови	8213,3±366,6***	18930±335,8

*Примечание.* \*\*\* — достоверность различий по сравнению с показателями до лечения ( $p<0,001$ ), \*\* — достоверность различий по сравнению с показателями до лечения ( $p<0,01$ ).

*Note.* \*\*\* — significance of differences compared with indicators before treatment ( $p<0.001$ ), \*\* — significance of differences compared with indicators before treatment ( $p<0.01$ ).

вин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», СПб), содержащий 500 мг янтарной кислоты, 100 мг рибоксина, 50 мг никотинамида и 10 мг рибофлавина. Препарат назначали в суточной дозе 10 мл утром внутривенно капельно, в разведении в 200,0 мл 5% раствора глюкозы (или физиологического раствора у больных сахарным диабетом) в течение 10 дней, с последующим переводом на Цитофлавин в таблетках по 2 таблетки утром и 2 таблетки вечером в течение 90 дней. Пациенты 2-й группы получали только препарат Флувоксамин в дозировке 100 мг однократно вечером и антигипертензивную, дислипидемическую, дезагрегантную терапию.

Все пациенты, включенные в исследование, завершили участие в соответствии с протоколом. Не было отмечено случаев нежелательных лекарственных взаимодействий и побочных эффектов, требующих пересмотра терапии.

Согласно результатам анализа, в группах выявлены статистически значимые различия по показателям нормализации психоэмоционального состояния после курса терапии. Так, в 1-й группе пациентов, принимавших антидепрессант Флувоксамин и антиоксидантный препарат Цитофлавин, отмечено значительное уменьшение симптомов депрессии уже после 3 нед терапии. У них наблюдали выраженное уменьшение как психических, так и соматических симптомов тревоги, регрессировали клинически значимая утомляемость и нарушение сна, значительно гармонизировался процесс засыпания, увеличивалась дневная активность, уменьшалось достоверное количество жалоб соматовегетативного характера, продемонстрировано купирование депрессивного настроения, заторможенности и усталости. Во 2-й группе пациентов, принимавших Флувоксамин и стандартную терапию, антидепрессивный эффект спустя 3 нед выглядел менее выраженным, чем у пациентов 1-й группы. У них до 6 нед сохранялись жалобы соматовегетативного и астенического плана; нормализация сна и, собственно, сам процесс засыпания сформировались спустя 14 дней, в то время как пациенты 1-й группы

отметили улучшение качества сна и засыпания к 7-му дню терапии. Клинически значимое уменьшение симптомов депрессии наблюдали спустя 4 нед, а дневная активность пациентов увеличилась к 4-й неделе приема препарата в отличие от таковых у пациентов 1-й группы [8, 18]. Общий балл по шкале Гамильтона в 1-й группе через 3 нед лечения был на 4 пункта ниже исходного значения, через 6 нед снизился еще на 3 пункта, через 8 нед составлял <8, что свидетельствует о выраженном регрессе постинсультного депрессивного расстройства. Во 2-й группе эффект от лечения был не таким значительным, о чем свидетельствуют менее выраженные результаты клинического улучшения и более низкий уровень восстановления повседневных бытовых навыков. Такую же тенденцию мы наблюдаем по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), а также по индексу Бартель и шкале Рэнкина (табл. 2).

В целом полученные нами данные свидетельствуют о некотором клиническом преимуществе пациентов, получавших Цитофлавин, что находит свое подтверждение при анализе биохимических показателей крови, которые, однако, не достигали величин контрольной группы (табл. 3).

Достоверные различия показателей спонтанной и индуцированной ХЛ до и после лечения установлены в группе, получавшей Цитофлавин ( $p<0,01$ ), однако их величины не достигали нормативных показателей. Вероятно, в условиях длительного окислительного стресса мы можем говорить о частичном защитном эффекте используемых антиоксидантов по отношению к макрофагам. И это действие хорошо выражено у Цитофлавина, так как его использование сопровождалось достоверным повышением не только спонтанной, но и индуцированной ХЛ.

Понижение уровня МДА свидетельствует о достоверном снижении скорости ПОЛ у всех больных. Однако независимо от характера и особенностей лечения уровень МДА в сыворотке крови не достигал значений такового у здоровых людей.

Наиболее чувствительным и уязвимым звеном антиоксидантной системы оказалось ферментативное, что проявлялось, в частности, в снижении в 2 раза активности СОД и каталазы. Однако независимо от характера проводимой медикаментозной терапии наблюдали повышение активности этих ферментов-антиоксидантов, которое было более выражено в группе, получавшей Цитофлавин.

Также независимо от получаемого лечения у всех больных определено достоверное ( $p<0,01$ ) повышение восстановленного глутатиона — одного из важных антиоксидантов глутатионовой системы. Однако только при введении Цитофлавина было установлено наиболее оптимальное соотношение между восстановленной и окисленной формами глутатиона, что свидетельствует об активной мобилизации глутатионовой системы в нейтрализации реакционных свободнорадикальных продуктов.

Таким образом, независимо от используемого лечения больных с постинсультной депрессией наблюдали снижение интенсивности хронического ОС. Однако степень выраженности изменений в каждой обследованной группе была разной. Наиболее существенные изменения получены при использовании комбинации антидепрессанта Флувоксамин и антиоксиданта Цитофлавина. Динамика со стороны отдельных биохимических показателей ОС у больных, получавших только антидепрессант Флувоксамин и стандартное лечение, свидетельствует о возможном дополнительном антиоксидантном действии других лекарственных форм [16] и реакти-

**Таблица 2.** Динамика показателей шкал у пациентов с постинсультными депрессиями на фоне лечения препаратом Флувоксамин в комбинации с Цитофлавином и без него в группах**Table 2.** Dynamics of scale indicators in patients with post-stroke depression during treatment with Fluvoxamine in combination with and without Cytoflavin in groups

Шкала	Средний балл				
	визит 1 (обе группы)	визит 2		визит 3	
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Шкала депрессии Гамильтона	16,58±0,30	11,88±0,59*	14,26±0,7	7,27±0,7**	9,18±1,1
Шкала тревоги и депрессии госпитальная (HADS)	15,31±0,75	11,6±0,8*	13,53±1,1	6,9±0,1*	8,7±1,2
Индекс Бартель	85,7±1,2	88,28±0,6	86,5±1,8	91,62±0,9	88,5±1,1
Шкала Рэнкина	3,1±0,8	2,27±0,3	2,91±0,6	2,0±0,1	2,47±0,8

*Примечание.* \* — достоверность различий по сравнению с показателями до лечения ( $p < 0,05$ ), \*\* — достоверность различий по сравнению с показателями до лечения ( $p < 0,01$ ).

*Note.* \* — significance of differences compared with indicators before treatment ( $p < 0,05$ ), \*\* — significance of differences compared with indicators before treatment ( $p < 0,01$ ).

**Таблица 3.** Показатели анти- и прооксидантной систем у больных после лечения**Table 3.** Indicators of the anti- and Pro-oxidant system in patients after treatment

Показатель	После лечения	
	1-я группа (Цитофлавин+Флувоксамин)	2-я группа (Флувоксамин)
Спонтанная ХЛ, мВольт/мин	46,2±1,2**	43,6±2,61
Индукцированная ХЛ, мВольт/мин	130±1,6**	118±51***
МДА, нМоль/мл плазмы	4,06±0,07**	4,73±0,03
Восстановленный глутатион, мкМоль/мл плазмы	2,07±0,06**	1,91±0,08***
Окисленный глутатион, мкМоль/мл плазмы	0,56±0,06***	0,47±0,02***
Каталаза, ед./мг гемоглобина	4,08±0,08**	3,82±0,03***
СОД, усл.ед./мл крови	14017±543,4***	11420±738,5

*Примечание.* \*\*\* — достоверность различий по сравнению с показателями до лечения ( $p < 0,001$ ), \*\* — достоверность различий по сравнению с показателями до лечения ( $p < 0,01$ ).

*Note.* \*\*\* — significance of differences compared with indicators before treatment ( $p < 0,001$ ), \*\* — significance of differences compared with indicators before treatment ( $p < 0,01$ ).

вазии ферментов естественной АОЗ организма в результате уменьшения выраженности психосоматических симптомов.

## Заключение

Депрессия является самым частым психическим осложнением инсульта, осложняет реабилитацию постинсультных пациентов, усугубляет социальную дезадаптацию, тормозит восстановление нарушенных функций, повышает суицидальный риск [14], ухудшает качество жизни. Общебиологические механизмы патогенеза постинсультной депрессии указывают на наличие изменений метаболического и биохимического профилей, а окислительный стресс играет патогенетическую роль в ишемическом повреждении головного мозга.

Проведенное нами исследование показало, что терапия постинсультной депрессии должна быть направлена на коррекцию нейромедиаторного обмена и свободнорадикальных процессов. Такие пациенты нуждаются в углубленном психиатрическом обследовании для выявления симптомов депрессии и дальнейшего назначения антидепрессивной и антиоксидантной терапии [21—23]. Обязательным является использование диагностических шкал (интервью). Терапия только антидепрессантами позволяет снизить степень выраженности симптомов и сократить период реабилитации после инсульта, но не является

достаточной для выздоровления, нормализации психосоматических расстройств и повышения качества жизни пациентов.

Результаты нашего исследования показали, что применение эффективного и безопасного антидепрессанта Флувоксамина и сбалансированного антиоксиданта нейрометаболического ряда Цитофлавина в схемах лечения постинсультной депрессии следует рассматривать как вариант патогенетической терапии со структурным воздействием на нейромедиаторные процессы данной патологии, способность восстановить антиоксидантный статус организма, улучшить тканевое дыхание, снизить гипоксию, улучшить биоэнергетический потенциал клеток, стимулировать регенераторные процессы. В ходе исследования подтверждено, что лечение постинсультной депрессии должно сочетать в себе комбинацию антидепрессантов и антиоксидантных препаратов и определяться на основе индивидуальной оценки выраженности депрессивного расстройства и параметров окислительного стресса: активности эндогенных антиоксидантов у каждого конкретного больного. Это необходимо учитывать при разработке новых схем лечения постинсультной депрессии и в рекомендациях по применению уже известных.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М.: Медицина. 2001. Gusev EI, Skvortsova VI. *Cerebral ischemia*. M.: Meditsina. 2001. (In Russ.).
2. Дубинина Е.Е. *Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, создание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты*. СПб.: Издательство Медицинская пресса. 2006. Dubinina EE. *The products of oxygen metabolism in the functional activity of cells (life and death, creation and destruction). Physiological and clinical-biochemical aspects*. SPb.: Izdatel'stvo Meditsinskaya pressa. 2006. (In Russ.).
3. Дубинина Е.Е., Трофимова С.А., Балунов О.А. *Перспективы применения антиоксидантной терапии у больных с последствиями ишемических инсультов*. Программа и тезисы докладов 5-й Международной Крымской конференции «Окислительный стресс и свободнорадикальные патологии». Украина, 2009. Dubinina EE, Trofimova SA, Balunov OA. *Prospects for the use of antioxidant therapy in patients with the consequences of ischemic strokes*. Programma i tezisy dokladov 5-i Mezhdunarodnoj Krymskoj konferentsii «Okislitel'nyj stress i svobodnoradikal'nye patologii». Ukraina, 2009. (In Russ.).
4. Ахапкин Р.В., Миронова Н.В. Современный взгляд на диагностику и терапию постинсультных депрессий. *Фарматека*. 2017;9(342):13-20. Akharkin RV, Mironova NV. A modern look at the diagnosis and treatment of post-stroke depression. *Farmateka*. 2017;9(342):13-20. (In Russ.).
5. Лукина Л.В., Балунов О.А., Семенова Н.В., Ситник Л.И. *Основные подходы к диагностике постинсультной депрессии*. В книге: XVI Съезд психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы». Тезисы. Ответственный редактор Незнанов Н.Г. 2015. Lukina LV, Balunov OA, Semenova NV, Sitnik LI. *The main approaches to the diagnosis of post-stroke depression*. V knige: XVI S'ezd psikhiatrov Rossii. Vserossijskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem «Psikhiatriya na etapakh reform: problemy i perspektivy». Tezisy. Otvetstvennyj redaktor Neznanov N.G. 2015. (In Russ.).
6. Лукина Л.В., Михайлов В.А., Хяникяйнен И.В. *Психические расстройства при нарушениях мозгового кровообращения*. В книге: Психиатрия: национальное руководство. Москва, «Геотар-Медиа». 2018;554-563. Lukina LV, Mikhajlov VA, Khyanikeynen IV. *Mental disorders in cases of cerebrovascular accident*. V knige: Psikhiatriya: natsional'noe rukovodstvo. Moskva, «Geotar-Media». 2018;554-563. (In Russ.).
7. Агамедова И.Н., Никитина Т.Е. Комбинированная терапия постинсультных депрессий: Венлафаксин и когнитивно-поведенческая психотерапия. *Медицинский совет*. 2017;11:194-197. Agamedova IN, Nikitina TE. Combination Therapy for Post-Stroke Depression: Venlafaxine and Cognitive Behavioral Therapy. *Meditsinskij sovet*. 2017;11:194-197. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-11-194-197>
8. Бурчинский С.Г. Депрессии при цереброваскулярной патологии: возможности комплексной фармакотерапии. *Международный неврологический журнал*. 2007;1(11). Burchinskij SG. Depression in cerebrovascular pathology: the possibilities of complex pharmacotherapy. *Mezhdunarodnyj neurologicheskij zhurnal*. 2007;1(11). (In Russ.).
9. Гаврилов В.Б., Гаврилов А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. *Вопр мед химии*. 1987;1:118-15. 122. Gavrilov VB, Gavrilov AR, Mazhul LM. Analiz metodov opredeleniya produktov perekisnogo okisleniya lipidov v sivorotke krovi po testu s tiobarbiturovoi kislotoi/ *Vopr med himii*. 1987;1:118-15. 122. (In Russ.).
10. Долженко М.Н. Депрессивные и тревожные расстройства в кардиологии: возможности комбинированной терапии антидепрессантом и антигипоксантом. *Новости медицины и фармации*. 2013;14(465):10-12. Dolzhenko MN. Depressive and anxiety disorders in cardiology: the possibilities of combination therapy with an antidepressant and antihypoxant. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2013;14(465):10-12. (In Russ.).
11. Ещенко Н.Д. *Биохимия психических и нервных болезней*. Избранные разделы: Учебное пособие. СПб.: Изд-во С.-Петербургского ун-та. 2004. Eshhenko N.D. *Biochemistry of mental and nervous diseases*. Selected Sections: Study Guide SPb.: Izd-vo S.-Peterburgskogo un-ta. 2004. (In Russ.).
12. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева З.В. Простой чувствительный метод для определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопр мед химии*. 1990;36:2:88-91. Kostyuk VA, Potapovich AI, Kovaleva ZV. Prostoi chuvstvitel'nyj metod dlya opredeleniya aktivnosti superoksididismutazi, osnovannii na reaktsii okisleniya kvertitsina. *Vopr med khimii*. 1990;36:2:88-91. (In Russ.).
13. Мальцев С.Ю., Михайлов В.А., Мазо Г.Э., Лукина Л.В. Постинсультная депрессия: диагностические трудности и терапевтические перспективы. *Обзор психиатрии и медицинской психологии*. 2017;4:13-17. Mal'tsev SYu, Mikhajlov VA, Mazo GEh, Lukina LV. Post-Stroke Depression: Diagnostic Difficulties and Therapeutic Perspectives. *Obzrenie psikhiatrii i meditsinskoj psikhologii*. 2017;4:13-17. (In Russ.).
14. Михайлов В.А., Дружинин А.К., Шова Н.И. Аффективные постинсультные расстройства: патогенез, диагностика, лечение. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2018;1:115-119. Mikhajlov VA, Druzhinin AK, Shova NI. Affective postinsultnie rasstroistva: patogenez, diagnostika, lecchenie. *Obzrenie psikhiatrii i meditsinskoj psikhologii im VM Bekhtereva*. 2018;1:115-119. (In Russ.).
15. Цимбалюк В.И., Бровченко М.С. Роль нейронных и сосудистых факторов при ишемических повреждениях головного мозга. *Укр.мед. часопис*. 2005;7-8(4/48):25-28. Tsimbalyuk VI, Brovchenko MS. The role of neuroimmune and vascular factors in ischemic brain damage. *Ukr.med.chasopis*. 2005;7-8(4/48):25-28. (In Russ.).
16. Трегубова И.А., Косолапов В.А., Спасов А.А. Антиоксиданты: Современное состояние и перспективы. *Успехи физиологических наук*. 2012;43(1):75-94. Tregubova IA, Kosolapov VA, Spasov AA. Antioxidants: Current Status and Prospects. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2012;43(1):75-94. (In Russ.).
17. Иванов М.В., Дубинина Е.Е., Незнанов Н.Г., Михайлов В.А. и др. *Окислительный стресс в психиатрии и неврологии*. СПб.: ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». 2016. Ivanov MV, Dubinina EE, Neznanov NG, Mikhajlov VA i dr. *Oxidative Stress in Psychiatry and Neurology*. SPb.: FGBU «Sankt-Peterburgskij nauchno-issledovatel'skij psikhonevrologicheskij institut im. V.M. Bekhtereva». 2016. (In Russ.).
18. Савина М.А. Постинсультная депрессия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(7):67-76. Savina MA. Post-stroke depression. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(7):67-76. (In Russ.).
19. Чернышов В.П. Определение восстановленного и окисленного глутатиона в эритроцитах беременных женщин. *Лаб дело*. 1983;3:31-33. Chernishov VP. Opredelenie vosstanovlennogo i okislennoogo glutatiiona v eritrocitah beremennih zhenshin. *Lab Delo*. 1983;3:31-33.
20. Beutler E. *Red cell metabolism*. New York; London 1975;89-90.
21. Levada OA, Troyan AS. Poststroke depression biomarkers: a narrative review. *Front Neurol*. 2018 Jul 16;9:577. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00577>
22. Nabavi SF, Turner A, Dean O, Sureda A, Mohammad S. Post-stroke depression therapy: where are we now? *Curr Neurovasc Res*. 2014;11(3):279-289. <https://doi.org/10.2174/1567202611666140521223504>
23. Omer C, Ibrahimagic, Dzevdet Smajlovic, Suljo Kunic, Zikrija Dostovic, Amer Custovic, Aida Sehanovic, Biljana Kojic. *Post-Stroke Depression Mater Sociomed*. 2019 Mar;31(1):31-34. <https://doi.org/10.5455/msm.2019.31.31-34>
24. Fasmon CS, Cole PJ, Williams AJ, Hastings M. The measurement of opsonic and phagocytic function by luminol-dependent chemiluminescence. *Immunology*. 1980;41:67-74.

Поступила

Received

Принята в печать

Accepted