

© Морозова М.А. и др., 2023

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.985.8; 612.111.7; 612.015.348

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-16-26>

Связь эффективности терапии острого психотического эпизода у больных шизофренией с активностью тромбоцитарных ферментов

М.А. Морозова, Д.С. Бурминский, А.Г. Бенишвили, С.С. Потанин, И.С. Бокша, О.К. Савушкина, Е.Б. Терешкина, Т.А. Прохорова

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Маргарита Алексеевна Морозова, margmorozova@gmail.com

Резюме

Обоснование: несбалансированность активности энергетических процессов окислительного фосфорилирования и антиоксидантной системы и нарушение обмена глутамата в мозге — это важные биохимические патогенетические звенья развития шизофрении. Ранее у больных шизофренией были обнаружены изменения активности ряда тромбоцитарных ферментов, относящихся к этим биохимическим системам. **Цель исследования:** оценить связь эффективности терапии острого психотического эпизода у больных параноидной шизофренией с уровнем активности тромбоцитарных ферментов энергетического метаболизма (цитохром с-оксидаза, ЦО), антиоксидантной глутатионовой системы (глутатионредуктаза, ГР) и обмена глутамата (глутаматдегидрогеназа, ГДГ). **Пациенты и методы:** обследовались госпитализированные взрослые больные с диагнозом «Шизофрения параноидная, эпизодический тип течения» в период обострения заболевания (F20.01 по МКБ-10), получавшие антипсихотическую терапию. Контрольную группу составили психически здоровые добровольцы для определения контрольного диапазона активности ферментов. Психометрическая оценка проводилась шкалой позитивных и негативных синдромов (PANSS). Терапевтический ответ оценивался как хороший при редукции суммы баллов PANSS на 20% и более. Определяли уровень активности тромбоцитарных ферментов ЦО, ГДГ и ГР у больных и в контрольной группе. Психометрические и биохимические показатели больных определяли в первые дни после госпитализации и непосредственно перед выпиской из стационара. **Результаты:** в исследовании приняли участие 113 человек, из них группа больных — 63 человека (60 мужчин и 3 женщины), контрольная группа — 50 человек. Все запланированные показатели были получены у 42 больных и всех лиц контрольной группы. В группе с хорошим терапевтическим ответом чаще встречались больные с активностью ЦО, ГДГ и ГР в диапазоне контроля до курса лечения, а после курса терапии в этой группе у половины пациентов произошло повышение активности ГР. В группе с недостаточным ответом у половины пациентов после лечения повысилась активность ГДГ. Из всех биохимических параметров показателем, в наибольшей степени связанным с терапевтическим ответом, оказалась активность ГДГ. **Выводы:** активность ГДГ можно рассматривать в качестве вероятностного кандидата на роль предиктора терапевтического ответа на антипсихотическую терапию.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, острый психоз, тромбоциты, цитохром с-оксидаза, глутаматдегидрогеназа, глутатионредуктаза, антипсихотическая терапия

Для цитирования: Морозова М.А., Бурминский Д.С., Бенишвили А.Г., Потанин С.С., Бокша И.С., Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А. Связь эффективности терапии острого психотического эпизода у больных шизофренией с активностью тромбоцитарных ферментов. *Психиатрия*. 2023;21(4):16–26. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-16-26>

RESEARCH

UDC 616.985.8; 612.111.7; 612.015.348

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-16-26>

The Relationship between Treatment Response in Patients with Acute Psychotic Episodes of Schizophrenia and the Activity of Their Platelet Enzymes

M.A. Morozova, D.S. Burminskiy, A.G. Beniashvili, S.S. Potanin, I.S. Boksha, O.K. Savushkina, E.B. Tereshkina, T.A. Prokhorova

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Margarita M. Morozova, margmorozova@gmail.com

Summary

Background: imbalance in the energy processes, such as oxidative phosphorylation intensity, and antioxidant systems, and impaired glutamate metabolism in the brain are important biochemical pathogenetic links in the development of schizophrenia.

Changes in the activity of a number of platelet enzymes involved in these biochemical pathways were found in patients with schizophrenia. **Aim:** to assess the relationship between the treatment efficiency of acute psychotic episode in patients with paranoid schizophrenia and the activity levels of platelet enzymes involved in energy metabolism (cytochrome c-oxidase, COX), in the antioxidant glutathione system (glutathione reductase, GR), and glutamate metabolism (glutamate dehydrogenase, GDH). **Patients and methods:** we examined hospitalized adult patients with a diagnosis of paranoid schizophrenia, episodic course, exacerbation of the disease (F20.01), receiving antipsychotic therapy, and healthy volunteers as a control group for assessment of control ranges for enzymatic activities. Psychometric assessment was carried out using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Treatment response was assessed as good with a reduction in PANSS scores of 20% or more. The evaluation was performed on the first days after hospitalization and immediately before discharge. **Results:** 113 subjects were recruited. 50 healthy volunteers formed the control group and 63 patients, including 60 men and 3 women made up the study group. All indicators were obtained in all control group members and in 42 patients. In the group with a good treatment response, the baseline COX, GDH and GR activities proved to be significantly more often met within the control range, and the GR activity in half of the patients increased after the treatment course. In the group with insufficient response, half of the patients had an increase in GDH activity after treatment. Of all the biochemical indices, the parameter most associated with therapeutic response was GDH activity. **Conclusion:** GDH activity can be considered as a possible candidate for predicting the therapeutic response to antipsychotic therapy.

Keywords: paranoid schizophrenia, acute psychosis, platelets, cytochrome c-oxidase, glutamate dehydrogenase, glutathione reductase, antipsychotic treatment

For citation: Morozova M.A., Burminskiy D.S., Beniashvili A.G., Potanin S.S., Boksha I.S., Savushkina O.K., Tereshkina E.B., Prokhorova T.A. The Relationship between Treatment Response in Patients with Acute Psychotic Episodes of Schizophrenia and the Activity of Their Platelet Enzymes. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(4):16–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-16-26>

ВВЕДЕНИЕ

Мозг является наиболее энергоемким органом, потребляющим кислород и глюкозу в большей степени, чем любой другой орган. В результате интенсивного дыхания и синтеза большого количества макроэргических молекул именно в мозге образуется наибольшее количество свободных радикалов. По мнению некоторых авторов, несбалансированность про- и антиоксидантной систем в мозге становится одним из важных патогенетических звеньев развития шизофрении [1, 2]. Предполагается, что тяжелые стрессогенные ситуации в раннем детском возрасте приводят к окислительному стрессу, что, в свою очередь, увеличивает риск развития психоза [1, 2]. Есть данные о том, что эффективность антипсихотиков, в частности и в наибольшей степени клозапина, в отношении негативных расстройств связана с их антиоксидантной активностью [1, 2]. Однако свободные радикалы в мозге играют не только негативную роль. Показано, что при сбалансированном функционировании редокс-системы они являются сигнальными молекулами, которые регулируют активность, в частности, дофаминергической системы. Тем самым сохраняется синаптическая пластичность и, следовательно, нормальное когнитивное функционирование [3]. Таким образом, функционирование мозга обеспечивается в том числе и тонкой настройкой окислительно-восстановительной системы. Это касается как ее центральной оксидативной оси — митохондриальной дыхательной цепи, так и антиоксидантной системы, важнейшим компонентом которой в числе других выступает глутатионовая ферментативная система [1, 2]. В глутатионовую ферментативную антиоксидантную систему входит глутатионредуктаза (ГР), глутатионпероксидаза, а также глутатион-S-трансфераза. Соотношение активности ГР и глутатионпероксидазы контролирует баланс восстановленной и окисленной

форм глутатиона. Глутатионпероксидаза в реакции обезвреживания органических перекисей (водорода, липидов) окисляет восстановленный глутатион, а ГР катализирует восстановление окисленного глутатиона [4]. Авторами настоящего исследования ранее было обнаружено снижение уровня активности ГР в тромбоцитах крови больных шизофренией, в том числе параноидной формой шизофрении [5, 6].

Цитохром с-оксидаза (ЦО) — терминальный фермент цепи переноса электронов в митохондриальной дыхательной цепи. Дефицит активности этого фермента клинически проявляет себя нарушениями в разных органах и системах, так как связан с повреждением базового процесса функционирования клетки — окислительного фосфорилирования. Мониторинг активности ЦО в тромбоцитах крови был успешно применен для дифференцированного подхода в оценке эффективности антипсихотической терапии при первом психотическом эпизоде. Оценка этого показателя энергетического метаболизма при юношеских психозах обнаружила значимые клинко-биологические корреляции [7, 8].

Во многих исследованиях показано, что в формировании психических нарушений при шизофрении важную роль играет активность глутаматергической системы, которая, в свою очередь, зависит от интенсивности энергетического метаболизма и баланса активности окислительной и антиоксидантной систем. Одним из ключевых участников метаболизма глутамата является глутаматдегидрогеназа (ГДГ), катализирующая обратимое окислительное дезаминирование L-глутамата в α-оксоглутарат с использованием НАД/НАДФ (никотинамидадениндинуклеотид/никотинамидадениндинуклеотидфосфат) в качестве кофакторов [9]. ГДГ участвует в обеспечении нормального функционирования глутаматергической нейромедиаторной системы [10]. При шизофрении в префронтальной коре мозга наблюдаются специфические изменения

концентрации ГДГ [9, 11]. В мозге человека открыто несколько форм ГДГ [9, 12, 13]. Применение антител, специфичных к мозговым ГДГ, позволило обнаружить иммунохимическим методом иммуноблоттинга две формы ГДГ в тромбоцитах человека, сходные по свойствам с ГДГ I и ГДГ II, тогда как количество ГДГ III оказалось ниже порога обнаружения [14]. Имеются указания на митохондриальную локализацию мозговой ГДГ [15]. В тромбоцитах ГДГ, по-видимому, также локализована в митохондриях. Присутствие ГДГ в тромбоцитах подтверждается не только иммунохимическим методом, но и наличием ее ферментативной активности в экстрактах тромбоцитов [16]. Описан опыт определения уровня активности тромбоцитарной ГДГ в качестве биохимического параметра, связанного с клиническим состоянием больных эндогенными психозами, в том числе шизофренией [14, 17]. Таким образом, накапливаются факты, свидетельствующие в пользу того, что активность ряда ферментов в тромбоцитах крови может оказаться биомаркером шизофрении, имеющим в числе прочего отношение к ответу на терапию пациентов с этим заболеванием.

Цель исследования — проверить гипотезу о связи эффективности терапии острого психотического эпизода у больных параноидной шизофренией с уровнем активности ферментов энергетического метаболизма (ЦО), обмена глутамата (ГДГ) и антиоксидантной глутатионовой системы (ГР) в тромбоцитах крови.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Этические аспекты

Все пациенты до начала процедур, предусмотренных настоящим исследованием, подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 343 от 14.04.2017) и проведено с соблюдением норм современной биомедицинской этики и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА 1964 г. с поправками 1975–2013 гг.

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of MHRC (protocol # 343 from 14.04.2017). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

В исследование включались больные обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом «Шизофрения параноидная, эпизодический тип течения» (F20.01 по МКБ-10) в период обострения заболевания, получавшие антипсихотическую терапию. Контрольная группа состояла из психически здоровых добровольцев.

Психометрическая оценка состояния больных проводилась с использованием шкалы позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) [18]. Хорошим ответом на терапию

считалась редукция показателей PANSS на 20% и более, а если это уменьшение было ниже 20%, терапевтический ответ считался недостаточным. Оценка ответа на терапию проводилась по каждой подшкале и по суммарному баллу PANSS. Оценка состояния больных и ферментативной активности осуществлялась дважды: в первые дни после госпитализации и непосредственно перед выпиской из стационара.

Активность ферментов определяли спектрофотометрическими кинетическими методами, как описано ранее [5–7, 14].

Активность ферментов в тромбоцитах (ЦО, ГДГ, ГР) определяли в контрольной и исследуемой группах. За контрольный диапазон принимали среднее значение в группе контроля с диапазоном, образуемым путем вычитания (нижняя граница) и суммирования (верхняя граница) величины стандартного отклонения.

У больных исследуемой группы оценка уровня активности ферментов проводилась следующим образом: в диапазоне контроля (показатели попадали в диапазон показателей контрольной группы), повышенная и пониженная (показатели за пределами диапазона контрольной группы).

Средние значения и стандартные отклонения были рассчитаны для непрерывных переменных, а частоты были измерены для категориальных переменных. Средние значения представлены как средние значения и стандартное отклонение. Категориальные переменные сравнивали с использованием критерия χ^2 . Уровень значимости был установлен 0,05. Статистический анализ выполнен в программе Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследовании приняли участие 113 человек. Исследуемая группа включала в себя 63 больных, из них 60 мужчин (95%) и 3 женщины (5%), с диагнозом «Шизофрения параноидная, эпизодический тип течения» в период обострения заболевания, в связи с которым они были госпитализированы и получали антипсихотическую терапию. Средний возраст пациентов составил 37 ± 10 лет, а длительность заболевания в исследуемой группе — $25 \pm 9,5$ года. У всех больных отмечались признаки обострения психотической симптоматики с актуализацией бредовых идей, галлюцинаций и псевдогаллюцинаций, нарушением мышления в виде непоследовательности, разноплановости, «разрыхления» ассоциативного процесса.

Ограничение исследования — на момент окончания исследования все запланированные клинические данные были получены для 43 больных, из них биохимические показатели для 42, один пациент отказался от продолжения участия в исследовании.

Контрольная группа представляла собой 50 психически здоровых добровольцев, из них 47 мужчин (94%) и 3 женщины (6%). Средний возраст в контрольной группе составил 37 ± 11 лет.

Таблица 1. Суммы баллов по PANSS в начале и по окончании лечения
Table 1 PANSS scores at the start and at the end of treatment

Подшкалы PANSS, баллы/PANSS subscales, points	Начало лечения/Start of treatment	Окончание лечения/End of treatment
Позитивная/Positive	24 ± 5	14 ± 4
Негативная/Negative	25 ± 6	22 ± 5
Общей психопатологии/General psychopathology	47 ± 9	38 ± 6
Суммарный балл PANSS/PANSS total score	95 ± 16	74 ± 13

Исследуемая и контрольная группы на момент включения в исследование были сопоставимы по числу представителей каждого пола и по возрастным диапозонам.

Показатели (баллы) по PANSS в начале и по окончании лечения в обследованной группе больных представлены в табл. 1.

По показателям активности ферментов относительно контрольного диапазона больные распределились следующим образом (рис. 1).

Для каждого фермента группы с повышенной активностью оказались малочисленными, поэтому в дальнейшем анализе их присоединяли к группе больных с показателями, находящимися в границах диапазона контроля.

Как видно на рис. 1, в начале лечения для каждого фермента активность в пределах диапазона контрольной группы наблюдалась немногим более чем в половине случаев.

При анализе индивидуальных случаев не было обнаружено ни одного пациента, у которого активность всех изученных ферментов была в границах контрольного диапазона, однако не было и снижения активности одного характерного для всей группы фермента у всех пациентов.

Анализ динамики уровней ферментативной активности показал, что после курса терапии чуть более чем у половины пациентов произошло повышение активности всех (кроме ЦО) ферментов (рис. 2), причем повышение отмечалось и у тех пациентов, чьи показатели исходно были в границах диапазона контроля.

В зависимости от реакции на терапию больные, показатели которых были доступны на момент окончания лечения, были распределены в две группы — с хорошим и недостаточным ответом. Количество больных в каждой группе представлено в табл. 2.

Дальнейший анализ распределения уровней ферментативной активности проводился с учетом ответа больных на терапию по сумме баллов PANSS (табл. 3 и 4).

В табл. 3 отражена динамика активности ферментов у 28 больных с хорошим ответом на терапию, который оценивался по редукции суммы баллов PANSS на 20% и более.

В табл. 4 представлены данные динамики активности ферментов у больных с недостаточным ответом на терапию, который оценивался по редукции суммы баллов PANSS менее чем на 20%.

Количество случаев повышения до контрольного диапазона уровня активности ферментов после курса

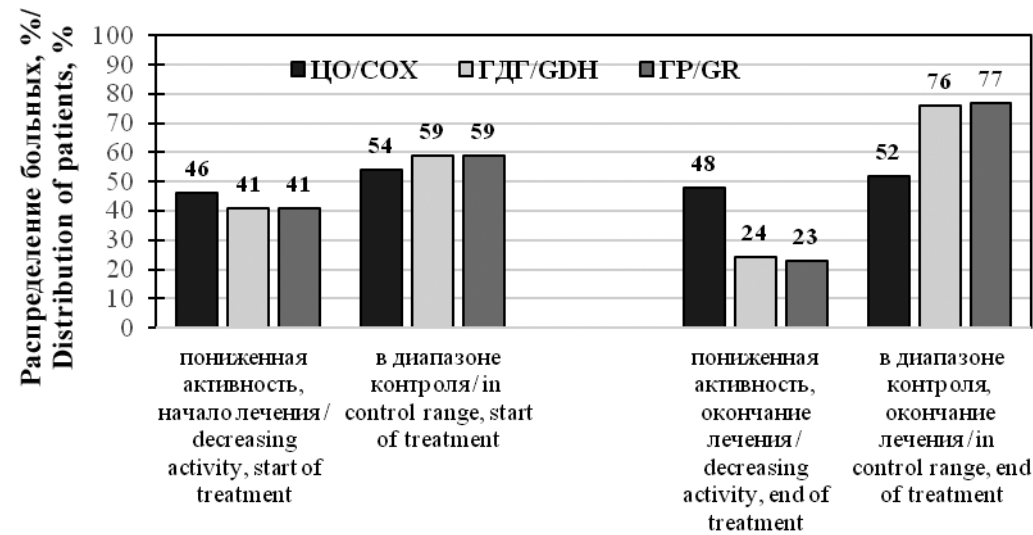


Рис. 1. Распределение больных (%) по уровню активности ферментов в начале и по окончании исследования
Fig. 1 Distribution of patients (%) according to the levels of enzyme activity at the beginning and at the end of the study

Таблица 2. Распределение больных с хорошим и недостаточным терапевтическим ответом (на основании редукции сумм баллов по PANSS)**Table 2** Distribution of patients with good and insufficient therapeutic response (based on the reduction of PANSS scores)

Подшкалы PANSS/PANSS subscales	Группа с хорошим ответом/Good response group	Группа с недостаточным ответом/Poor response group
Позитивная/Positive	37 (86%)	6 (14%)
Негативная/Negative	16 (37%)	27 (63%)
Общей психопатологии/General psychopathology	30 (70%)	13 (30%)
Суммарный балл PANSS/PANSS total score	28 (65%)	15 (35%)

Таблица 3. Динамика активности ферментов в группе с хорошим терапевтическим ответом на основании суммы баллов PANSS (28 пациентов)**Table 3** Dynamics of enzyme activity in the group with a good therapeutic response based on the sum of the PANSS scores (28 patients)

Фермент/ Enzyme	Начало/окончание лечения/ Start/end of treatment	Уровень активности/Activity level		Статистическая достоверность/Statistical validity (χ^2)
		Сниженный уровень/ Reduced level	Нормальный уровень/ Normal level	
ЦО/COX	Начало/Start of treatment	14 (50%)	14 (50%)	0,98 ($p = 0,3$)
	Окончание/End of treatment	12 (43%)	16 (57%)	
ГДГ/GDH	Начало/Start of treatment	10 (36%)	18 (64%)	3,62 ($p = 0,057$)
	Окончание/End of treatment	6 (21%)	22 (69%)	
ГР/GR	Начало/Start of treatment	7 (25%)	21 (75%)	6,64 ($p = 0,01$)
	Окончание/End of treatment	3 (11%)	25 (89%)	

Примечание: полужирным шрифтом в таблицах 3–7 выделены достоверные межгрупповые различия анализируемых параметров.
 Note: the bold font in Tables 3–7 highlights significant intergroup differences in the analyzed parameters.

лечения увеличивалось в обеих группах, причем это повышение достигло уровня статистической значимости в группе с хорошим терапевтическим ответом в случае ГР, а значимое повышение уровня ГДГ отмечено у пациентов с недостаточным терапевтическим ответом.

Следует учесть неравномерность распределения больных по группам с хорошим и недостаточным

терапевтическим ответом по отдельным подшкалам PANSS (см. табл. 2), например по позитивной подшкале PANSS, положительную динамику продемонстрировали 86% больных. Поэтому сопоставить уровень активности ферментов в малочисленных группах можно только условно, имея в виду, что результат анализа укажет лишь на тенденции перераспределения уровня активности ферментов.

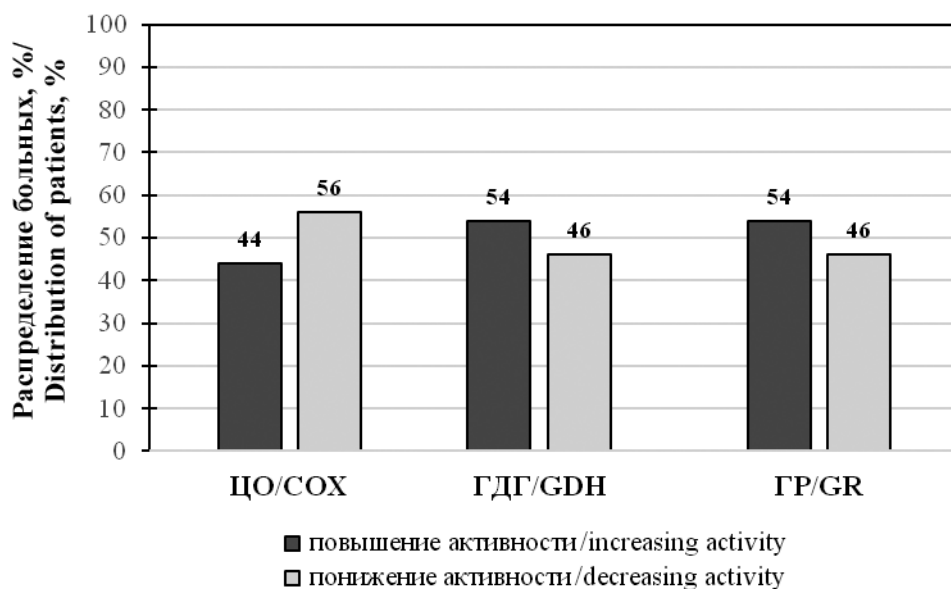
**Рис. 2.** Распределение пациентов (%) по динамике активности ферментов в ходе лечения**Fig. 2** Distribution of patients (%) according to the dynamics of enzyme activity during treatment

Таблица 4. Динамика активности ферментов в группе с недостаточным терапевтическим ответом на основании суммы баллов PANSS (15 пациентов)**Table 4** Dynamics of enzyme activity in the group with insufficient therapeutic response based on the sum of PANSS scores (15 patients)

Фермент/ Enzyme	Начало/окончание лечения/ Start/end of treatment	Уровень активности/Activity level		Статистическая достоверность/Statistical validity (χ^2)
		Сниженный уровень/ Reduced level	Нормальный уровень/ Normal level	
ЦО/COX	Начало/Start of treatment	10 (67%)	5 (33%)	3,65 ($p = 0,056$)
	Окончание/End of treatment	11 (79%)	3 (21%)	
ГДГ/GDH	Начало/Start of treatment	9 (60%)	6 (40%)	11,54 ($p = 0,000$)
	Окончание/End of treatment	5 (36%)	9 (64%)	
ГР/GR	Начало/Start of treatment	5 (33%)	10 (67%)	3,65 ($p = 0,056$)
	Окончание/End of treatment	3 (21%)	11 (79%)	

Таблица 5. Данные по активности цитохром с-оксидазы и ее динамике в подгруппах с хорошим и недостаточным терапевтическим ответом**Table 5** Data on the activity of cytochrome c-oxidase and its dynamics in subgroups with good and insufficient therapeutic response

Подшкала PANSS (суммарный балл)/ PANSS subscales (score)	Активность фермента/ Enzyme activity	Начало лечения, ответ на терапию/Start of treatment, response to therapy		χ^2 (df = 1)	Окончание лечения, ответ на терапию/End of treatment, response to therapy		χ^2 (df = 1)
		хороший/ good	плохой/ poor		хороший/ good	плохой/ poor	
Позитивная/Positive	Снижена/Reduced	20 (54%)	4 (67%)	3,5 $p = 0,06$	19 (53%)	4 (67%)	4,1 $p = 0,044$
	В диапазоне контроля/ In control range	17 (46%)	2 (33%)		17 (47%)	2 (33%)	
Негативная/Negative	Снижена/Reduced	7 (44%)	17 (63%)	3,6 $p = 0,054$	6 (37,5%)	17 (65%)	14,59 $p = 0,000$
	В диапазоне контроля/ In control range	9 (56%)	10 (37%)		10 (62,5%)	9 (35%)	
Общая психопатология/ General psychopathology	Снижена/Reduced	16 (53%)	8 (62%)	1,66 $p = 0,2$	13 (45%)	10 (77%)	21,5 $p = 0,000$
	В диапазоне контроля/ In control range	14 (47%)	5 (38%)		16 (55%)	3 (23%)	
Суммарный балл PANSS/PANSS total score	Снижена/Reduced	14 (50%)	10 (67%)	5,95 $p = 0,01$	12 (43%)	11 (79%)	27,24 $p = 0,000$
	В диапазоне контроля/ In control range	14 (50%)	5 (33%)		16 (57%)	3 (21%)	

Данные по активности каждого исследуемого фермента и их динамике в подгруппах с хорошим и недостаточным терапевтическим ответом представлены в табл. 5–7.

В группе с хорошим ответом по позитивной подшкале чаще встречались больные с активностью ГДГ в диапазоне контроля как в начале, так и в конце исследования, а с таковой активностью ГР — только в начале исследования. В конце же исследования группы по этому показателю выравнивались.

В группе с хорошим ответом по негативной подшкале чаще встречались больные с активностью ЦО и ГДГ в диапазоне контроля как в начале, так и в конце исследования. Активность ГР в диапазоне контроля чаще наблюдалась в этой группе только в начале исследования.

В группе с хорошим ответом по подшкале общей психопатологии чаще оказывались больные, у которых в начале исследования в диапазоне контроля находилась активность ферментов ГДГ и ГР, а в конце исследования — ЦО и ГР.

В группе с хорошим ответом по сумме баллов PANSS в начале исследования чаще встречались больные с активностью ЦО, ГДГ и ГР в диапазоне контроля, а в конце исследования — с ЦО и ГДГ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Больные, включенные в исследование, имели один и тот же диагноз, сходный возраст и длительность заболевания, однако они различались как по реакции на терапию, так и по активности ферментов энергетического метаболизма, антиоксидантной и глутаматной систем. Оказалось, что половина и более больных демонстрировала по каждому ферменту показатели, находящиеся в диапазоне контрольной группы, однако при этом не было ни одного пациента, у которого все показатели были в границах диапазона контроля. Иными словами, паттерн активности ферментов отражал признаки индивидуальности.

Таблица 6. Данные по активности глутаматдегидрогеназы и ее динамике в подгруппах с хорошим и недостаточным терапевтическим ответом**Table 6** Data on the activity of glutamate dehydrogenase and its dynamics in subgroups with good and insufficient therapeutic response

Подшкала PANSS (суммарный балл)/ PANSS subscales (score)	Активность фермента/Enzyme activity	Начало лечения, ответ на терапию/Start of treatment, response to therapy		χ^2 (df = 1)	Окончание лечения, ответ на терапию/End of treatment, response to therapy		χ^2 (df = 1)
		хороший/ good	плохой/ poor		хороший/ good	плохой/ poor	
Позитивная/Positive	Снижена/Reduced	15 (41%)	4 (67%)	13,6 $p = 0,000$	8 (22%)	3 (50%)	17,01 $p = 0,000$
	В диапазоне контроля/ In control range	22 (59%)	2 (33%)		28 (78%)	3 (50%)	
Негативная/Negative	Снижена/Reduced	5 (31%)	14 (52%)	9,08 $p = 0,003$	3 (19%)	8 (31%)	3,84 $p = 0,05$
	В диапазоне контроля/ In control range	11 (69%)	13 (48%)		13 (81%)	18 (69%)	
Общая психопатология/ General psychopathology	Снижена/Reduced	12 (40%)	7 (54%)	3,93 $p = 0,047$	8 (28%)	3 (23%)	0,66 $p = 0,42$
	В диапазоне контроля/ In control range	18 (60%)	6 (46%)		21 (72%)	10 (77%)	
Суммарный балл PANSS/PANSS total score	Снижена/Reduced	10 (36%)	9 (60%)	11,54 $p = 0,000$	6 (21%)	5 (36%)	5,52 $p = 0,02$
	В диапазоне контроля/ In control range	18 (64%)	6 (40%)		22 (79%)	9 (64%)	

Таблица 7. Данные по активности глутатионредуктазы и ее динамике в подгруппах с хорошим и недостаточным терапевтическим ответом**Table 7** Data on glutathione reductase activity and its dynamics in subgroups with good and insufficient therapeutic response

Подшкала PANSS/ PANSS subscales	Активность фермента/Enzyme activity	Начало лечения, ответ на терапию/Start of treatment, response to therapy		χ^2 (df = 1)	Окончание лечения, ответ на терапию/End of treatment, response to therapy		χ^2 (df = 1)
		хороший/ good	плохой/ poor		хороший/ good	плохой/ poor	
Позитивная/Positive score	Снижена/Reduced	6 (16%)	2 (33%)	5,74 $p = 0,017$	9 (25%)	1 (17%)	1,9 $p = 0,17$
	В диапазоне контроля/ In control range	31 (84%)	4 (67%)		27 (75%)	5 (83%)	
Негативная/Negative score	Снижена/Reduced	1 (6%)	7 (26%)	14,9 $p = 0,000$	3 (19%)	7 (27%)	1,8 $p = 0,18$
	В диапазоне контроля/ In control range	15 (94%)	20 (74%)		13 (81%)	19 (73%)	
Общей психопатологии/ General psychopathology score	Снижена/Reduced	4 (13%)	4 (31%)	9,44 $p = 0,002$	8 (28%)	2 (15%)	5,01 $p = 0,025$
	В диапазоне контроля/ In control range	26 (87%)	9 (69%)		21 (72%)	11 (85%)	
Суммарный балл PANSS/PANSS total score	Снижена/Reduced	3 (11%)	5 (33%)	11,42 $p = 0,000$	7 (25%)	3 (22%)	0,25 $p = 0,62$
	В диапазоне контроля/ In control range	25 (89%)	10 (67%)		21 (75%)	11 (78%)	

При анализе динамики активности ферментов у больных с различным ответом на терапию обнаружилось, что число случаев попадания в контрольный диапазон (назовем это «нормализацией») активности ряда ферментов после лечения увеличивалось в обеих группах. В группе с хорошим ответом на терапию оказалось достоверно больше случаев «нормализации» ферментативной активности ГДГ и ГР, в то время как в группе с недостаточным ответом эта динамика отмечена по всем ферментам. Можно сделать предположение, что антипсихотическая терапия оказывает воздействие на активность ферментов при терапии острого

психотического состояния таким образом, что уровень активности изменяется и попадает в контрольный диапазон, причем это происходит независимо от клинической эффективности терапии. Возможно, пациенты с недостаточным клиническим ответом нуждаются в более длительном наблюдении, так как критерием окончания исследования была возможность выписки из стационара в связи с редукцией психотической симптоматики, приемлемой для дальнейшего амбулаторного ведения больного.

Выявить точную прогностическую ценность уровня активности ферментов не представляется возможным,

но на основании полученных данных можно сделать некоторые предположения. Так, до начала терапии в группе с последующим хорошим клиническим ответом на терапию в отношении позитивных, негативных симптомов, симптомов общей психопатологии и по суммарному баллу PANSS обнаруживалось больше случаев с активностью ГДГ и ГР в диапазоне контрольных значений, однако эти данные необходимо проверить на больших выборках больных.

В конце исследования в группе с хорошим терапевтическим ответом обнаруживалось больше случаев с активностью ферментов в контрольном диапазоне: ГДГ при оценке позитивной симптоматики, ЦО и ГДГ в отношении негативного симптомокомплекса и общего состояния (суммы баллов по шкале PANSS), ЦО и ГР в отношении симптомокомплекса общей психопатологии.

Таким образом, активность фермента ЦО в большей степени была связана с негативными расстройствами и их динамикой в процессе терапии, а также с динамикой состояния больных в целом. Возможно, именно активность этого фермента, критически важного для окислительного фосфорилирования, а следовательно, энергетического обеспечения функционирования клетки, оказывается значимым фактором для оценки результатов лечения.

Уровень активности этого фермента в контрольном диапазоне, возможно, обеспечивает лучший терапевтический ответ по этим показателям, а пациенты с низкой активностью этого фермента и выраженными негативными симптомами нуждаются в дополнительной (например, антиоксидантной) терапии. В частности, рассматривается возможность стимуляции кофеином экспрессии генов, кодирующих субъединицы ЦО, и, таким образом, усиление ее ферментативной активности [19]. Базовая (на начало лечения) активность ГР в диапазоне контрольных значений представляется связанной с хорошим терапевтическим ответом во всех его аспектах.

Наиболее ассоциированной с ответом на терапию оказалась активность ГДГ: если уровень ГДГ был в диапазоне контрольных значений как в начале, так и в конце терапии, то больные чаще попадали в группу с хорошим ответом на терапию как в отношении позитивных и негативных симптомов, так и в отношении суммарного балла PANSS. Действительно, активность ГДГ — критически важный фактор, обеспечивающий нормальное психическое функционирование, в частности когнитивную и речевую функции [10, 20–22].

На фоне терапии у части больных было обнаружено повышение активности ферментов даже в том случае, если исходно они попадали в диапазон контрольных значений, что может косвенно свидетельствовать в пользу благоприятного изменения соотношения активности окислительной/антиоксидантной систем. Однако причина этих изменений остается неясной. Она может быть связана как с воздействием антипсихотиков непосредственно на биохимическую систему, так

и быть следствием положительной динамики психического состояния пациентов.

В заключение можно сказать, что полученные в исследовании факты дополняют массив данных о том, что в формировании индивидуальных подходов к терапии больных шизофренией большую роль играют биологические факторы, которые определяют различный характер терапевтического ответа при сходной клинической картине [23–26].

Ограничения исследования — небольшие группы больных; существенное преобладание мужского пола; ограниченный набор изученных ферментов, отсутствие катamnестических данных.

ВЫВОДЫ

Среди изученных ферментов фактором, в наибольшей степени связанным с терапевтическим ответом, оказалась активность ГДГ — ключевого фермента глутаматного обмена. Определив этот показатель до начала терапии, можно предположить вероятность хорошего ответа на антипсихотическую терапию. Таким образом, ГДГ можно рассматривать как возможного кандидата на роль предиктора терапевтического ответа на антипсихотическую терапию в изученной группе больных шизофренией.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Caruso G, Benatti C, Blom JMC, Caraci F, Tascedda F. The Many Faces of Mitochondrial Dysfunction in Depression: From Pathology to Treatment. *Front Pharmacol.* 2019;10:995. doi: [10.3389/fphar.2019.00995](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00995)
 2. Caruso G, Grasso M, Fidilio A, Tascedda F, Drago F, Caraci F. Antioxidant Properties of Second-Generation Antipsychotics: Focus on Microglia. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(12):457. doi: [10.3390/ph13120457](https://doi.org/10.3390/ph13120457)
 3. Massaad CA, Klann E. Reactive oxygen species in the regulation of synaptic plasticity and memory. *Antioxid Redox Signal.* 2011;14(10):2013–2054. doi: [10.1089/ars.2010.3208](https://doi.org/10.1089/ars.2010.3208)
 4. Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med.* 2016;95:27–42. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028)
 5. Савушкина ОК, Бокша ИС, Прохорова ТА, Терешкина ЕБ, Бурминский ДС, Морозова МА, Воробьева ЕА, Бурбаева ГШ. Активность эритроцитарных и тромбоцитарных глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы при параноидной шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(11):77–81. doi: [10.17116/jnevro201811811177](https://doi.org/10.17116/jnevro201811811177)
- Savushkina OK, Boksha IS, Prokhorova TA, Tereshkina EB, Burminskij DS, Morozova MA, Vorobyeva EA, Burbaeva GSh. The activity of erythrocyte and platelet glutathione reductase and glutathione-S-transferase in paranoid schizophrenia. *Zhurnal Nevrologii i*

- Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(11):77–81. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201811811177](https://doi.org/10.17116/jnevro201811811177)
6. Терешкина ЕБ, Савушкина ОК, Бокша ИС, Прохорова ТА, Воробьева ЕА, Омельченко МА, Помыткин АН, Каледа ВГ, Бурбаева ГШ. Глутатионредуктаза и глутатион-S-трансфераза в форменных элементах крови при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019;119(2):61–65. doi: [10.17116/jnevro201911902161](https://doi.org/10.17116/jnevro201911902161)
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/ Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(2):61–65. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201911902161](https://doi.org/10.17116/jnevro201911902161)
 7. Бурбаева ГШ, Бокша ИС, Каледа ВГ, Бархатова АН, Турищева МС, Омельченко МА, Терешкина ЕБ, Савушкина ОК, Стародубцева ЛИ, Прохорова ТА, Воробьева ЕА. Белок, подобный глутаминсинтетазе, глутаматдегидрогеназа и цитохром с-оксидаза в тромбоцитах больных при первом психотическом приступе в связи с лечением. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2011;111(9):61–66.
Burbaeva GSh, Boksha IS, Kaleda VG, Barkhatova AN, Turishcheva MS, Omel'chenko MA, Tereshkina EB, Savushkina OK, Starodubtseva LI, Prokhorova TA, Vorobyeva EA. Glutamine synthetase-like protein, glutamate dehydrogenase, and cytochrome c-oxidase in platelets of patients with the first episode psychosis in the course of treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(9):61–66. (In Russ.).
 8. Burbaeva GSh, Boksha IS, Turishcheva MS, Savushkina OK, Beniashvili AG, Rupchev GE, Morozova MA. Platelet cytochrome c-oxidase activity in patients with acute schizophrenia in the course of their treatment with risperidone. *Health*. 2011;3(1):13–19. doi: [10.4236/health.2011.31003](https://doi.org/10.4236/health.2011.31003)
 9. Терешкина ЕБ, Прохорова ТА, Бокша ИС, Савушкина ОК, Воробьева ЕА, Бурбаева ГШ. Глутаматдегидрогеназа в мозге больных шизофренией и психически здоровых лиц. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017;117(11):101–107. doi: [10.17116/jnevro2017117111101-107](https://doi.org/10.17116/jnevro2017117111101-107)
Tereshkina EB, Prokhorova TA, Boksha IS, Savushkina OK, Vorobyeva EA, Burbaeva GSh. Comparative study of glutamate dehydrogenase in the brain of patients with schizophrenia and mentally healthy people. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(11):101–107. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro2017117111101-107](https://doi.org/10.17116/jnevro2017117111101-107)
 10. Dimovasili C, Fadoulglou VE, Kefala A, Providaki M, Kotsifaki D, Kanavouras K, Sarrou I, Plaitakis A, Zaganas I, Kokkinidis M. Crystal structure of glutamate dehydrogenase 2, a positively selected novel human enzyme involved in brain biology and cancer pathophysiology. *J Neurochem*. 2021;157(3):802–815. doi: [10.1111/jnc.15296](https://doi.org/10.1111/jnc.15296)
 11. Савушкина ОК, Бокша ИС, Терешкина ЕБ, Прохорова ТА, Воробьева ЕА, Бурбаева ГШ. Ферменты глутаматного обмена в лобной, лимбической коре и мозжечке: аномалии при шизофрении. *Психиатрия*. 2018;1(77):16–25. doi: [10.30629/2618-6667-2018-77-16-25](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2018-77-16-25)
Savushkina OK, Boksha IS, Tereshkina EB, Prokhorova TA, Vorobyeva EA, Burbaeva GSh. Glutamate metabolizing enzymes in frontal, cingulate and cerebellar cortex: anomalies revealed in schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2018;1(77):16–25. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2018-77-16-25](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2018-77-16-25)
 12. Bunik V, Artiukhov A, Aleshin V, Mkrtchyan G. Multiple Forms of Glutamate Dehydrogenase in Animals: Structural Determinants and Physiological Implications. *Biology (Basel)*. 2016;5(4):53. doi: [10.3390/biology5040053](https://doi.org/10.3390/biology5040053)
 13. Plaitakis A, Zaganas I, Spanaki C. Deregulation of glutamate dehydrogenase in human neurologic disorders. *J Neurosci Res*. 2013;91(8):1007–1017. doi: [10.1002/jnr.23176](https://doi.org/10.1002/jnr.23176)
 14. Прохорова ТА, Бокша ИС, Савушкина ОК, Терешкина ЕБ, Воробьева ЕА, Помыткин АН, Каледа ВГ, Бурбаева ГШ. Активность тромбоцитарной глутаматдегидрогеназы у больных с эндогенными психозами. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2016;116(3):44–48. doi: [10.17116/jnevro20161163144-48](https://doi.org/10.17116/jnevro20161163144-48)
Prokhorova TA, Boksha IS, Savushkina OK, Tereshkina EB, Vorobyeva EA, Pomytkin AN, Kaleda VG, Burbaeva GSh. Glutamate dehydrogenase activity in platelets of patients with endogenous psychosis. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(3):44–48. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20161163144-48](https://doi.org/10.17116/jnevro20161163144-48)
 15. McKenna MC. Glutamate dehydrogenase in brain mitochondria: do lipid modifications and transient metabolon formation influence enzyme activity? *Neurochem Int*. 2011;59(4):525–533. doi: [10.1016/j.neuint.2011.07.003](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2011.07.003)
 16. Gluck MR, Thomas RG, Sivak MA. Unaltered cytochrome oxidase, glutamate dehydrogenase and glutaminase activities in platelets from patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis — a study of potential pathogenetic mechanisms in neurodegenerative diseases. *J Neural Transm (Vienna)*. 2000;107(12):1437–1447. doi: [10.1007/s007020070007](https://doi.org/10.1007/s007020070007)
 17. Savushkina OK, Tereshkina EB, Prokhorova TA, Boksha IS, Burminskii DS, Vorobyeva EA, Morozova MA, Burbaeva GSh. Platelet glutamate dehydrogenase activity and efficacy of antipsychotic

- therapy in patients with schizophrenia. *J Med Biochem.* 2020;39(1):54–59. doi: [10.2478/jomb-2019-0018](https://doi.org/10.2478/jomb-2019-0018)
18. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261–276. doi: [10.1093/schbul/13.2.261](https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261)
 19. Jones FS, Jing J, Stonehouse AH, Stevens A, Edelman GM. Caffeine stimulates cytochrome oxidase expression and activity in the striatum in a sexually dimorphic manner. *Mol Pharmacol.* 2008;74(3):673–684. doi: [10.1124/mol.108.046888](https://doi.org/10.1124/mol.108.046888)
 20. Shashidharan P, Plaitakis A. The discovery of human of GLUD2 glutamate dehydrogenase and its implications for cell function in health and disease. *Neurochem Res.* 2014;39(3):460–470. doi: [10.1007/s11064-013-1227-5](https://doi.org/10.1007/s11064-013-1227-5)
 21. Borompokas N, Papachatzaki MM, Kanavouras K, Mastorodemos V, Zaganas I, Spanaki C, Plaitakis A. Estrogen modification of human glutamate dehydrogenases is linked to enzyme activation state. *J Biol Chem.* 2010;285(41):31380–31387. doi: [10.1074/jbc.M110.146084](https://doi.org/10.1074/jbc.M110.146084)
 22. Spanaki C, Plaitakis A. The role of glutamate dehydrogenase in mammalian ammonia metabolism. *Neurotoxicol Res.* 2012;21(1):117–127. doi: [10.1007/s12640-011-9285-4](https://doi.org/10.1007/s12640-011-9285-4)
 23. Брусов ОС, Злобина ГП. Активация тромбоцитов у мужчин, хронически больных шизофренией, в процессе выхода из приступа и формирования ремиссии. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2013;68(9):42–45. doi: [10.15690/vramn.v68i9.778](https://doi.org/10.15690/vramn.v68i9.778)
Brusov OS, Zlobina GP. Platelet activity in the chronic schizophrenic patients during attacks outcome and remission development. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk.* 2013;68(9):42–45. (In Russ.). doi: [10.15690/vramn.v68i9.778](https://doi.org/10.15690/vramn.v68i9.778)
 24. Васильева ЕФ, Олейчик ИВ, Баранов ПА, Сизов СВ, Брусов ОС. Провоспалительная активность моноцитов у больных с депрессивными состояниями в рамках шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2022;122(11):131–136. doi: [10.17116/jnevro202212211131](https://doi.org/10.17116/jnevro202212211131)
Vasilyeva EF, Oleichik IV, Baranov PA, Sizov SV, Brusov OS. Evaluation of the levels of proinflammatory activity of monocytes in depressed patients with schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(11):131–136. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202212211131](https://doi.org/10.17116/jnevro202212211131)
 25. Голиббет ВЕ, Ключник ТП. Молекулярно-генетический и иммунологический аспекты формирования психопатологических симптомов при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2022;122(10):66–71. doi: [10.17116/jnevro202212210166](https://doi.org/10.17116/jnevro202212210166)
Golimbet VE, Klyushnik TP. Molecular-genetic and immunological aspects of the formation of psychopathological symptoms in schizophrenia *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(10):66–71. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202212210166](https://doi.org/10.17116/jnevro202212210166)
 26. Мирошниченко ИИ, Платова АИ. Проблемы персонализации психофармакотерапии. *Психиатрия.* 2015;03(67):85–94.
Miroshnichenko II, Platova AI. Personalized psychopharmacotherapy: State of problem. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2015;03(67):85–94. (In Russ.).

Сведения об авторах

Маргарита Алексеевна Морозова, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией, лаборатория психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>
margmorozova@gmail.com

Денис Сергеевич Бурминский, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, лаборатория психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7098-2570>
desbur@gmail.com

Аллан Герович Бениашвили, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>
beniashvilia@yandex.ru

Сергей Сергеевич Потанин, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9180-1940>
potanin_ss@mail.ru

Ирина Сергеевна Бокша, доктор биологических наук, главный научный сотрудник, лаборатория нейробиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1369-8658>
boksha_irina@mail.ru

Ольга Константиновна Савушкина, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5996-6606>

osavushkina1@yandex.ru

Елена Борисовна Терешкина, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4784-8995>

tereshkina.el@yandex.ru

Татьяна Андреевна Прохорова, научный сотрудник, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3574-2165>

gnidra@mail.ru

Information about the authors

Margarita A. Morozova, Dr. of Sci. (Med.), Head of Psychopharmacology Laboratory, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

margmorozova@gmail.com

Denis S. Burminskiy, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7098-2570>

desbur@gmail.com

Allan G. Beniashvili, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

beniashvilia@yandex.ru

Sergei S. Potanin, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9180-1940>

potanin_ss@mail.ru

Irina S. Boksha, Dr. of Sci. (Biol.), Chief Researcher, Laboratory of Neurochemistry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1369-8658>

boksha_irina@mail.ru

Olga K. Savushkina, Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neurochemistry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5996-6606>

osavushkina1@yandex.ru

Elena B. Tereshkina, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Neurochemistry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4784-8995>

tereshkina.el@yandex.ru

Tatyana A. Prokhorova, Researcher, Laboratory of Neurochemistry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3574-2165>

gnidra@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления 09.03.2023
Received 09.03.2023

Дата рецензии 02.05.2023
Revised 02.05.2023

Дата принятия 20.07.2023
Accepted for publication 20.07.2023