

Активность тромбоцитарных и эритроцитарных ферментов метаболизма глутатиона у больных с расстройствами шизофренического спектра с периодической кататонией

О.К. Савушкина, И.С. Бокша, Т.А. Прохорова, Е.Б. Терешкина, Е.А. Воробьева, М.В. Пискарёв, Г.Ш. Бурбаева
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Ольга Константиновна Савушкина, osavushkina1@yandex.ru

Резюме

Обоснование: окислительный стресс и глутатионовая антиоксидантная система — это патогенетические звенья, задействованные как в патогенезе шизофрении и расстройств шизофренического спектра (РШС), так и в развитии кататонии, часто встречающейся при шизофрении и РШС. **Цель:** стратификация пациентов с приступами периодической кататонии, формирующимися в клиническом пространстве шизофрении и РШС, на основании активности тромбоцитарных и эритроцитарных ферментов глутатионовой системы и сравнительный анализ активности этих ферментов у пациентов с разными формами приступов. **Пациенты и методы:** в исследование включены пациенты с шизофренией и РШС с гипо-, пара- и мультикинетической формами приступов периодической кататонии (соответственно $n = 13, 11$ и 15) и контрольная группа здоровых лиц ($n = 21$). В экстрактах тромбоцитов и эритроцитов крови пациентов и контрольной группы определены активности глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы спектрофотометрическими кинетическими методами. **Результаты:** при кластеризации пациентов по четырем биохимическим признакам получены два кластера с активностью ферментов, значительно отличающейся от уровней в контрольной группе, и значимо неравномерным распределением пациентов с разными формами приступов кататонии: для больных с гипо- и паракинетической кататонией $\chi^2 = 20,3, p < 0,0001$ (с поправкой Йетса); для больных с пара- и мультикинетической кататонией $\chi^2 = 16,9, p < 0,0001$ (с поправкой Йетса). **Выводы:** для пациентов с разными формами приступов кататонии характерны различные паттерны изменений уровней активности изученных ферментов относительно контрольных диапазонов. Определение активности глутатионовых ферментов в крови пациентов с РШС информативно для углубленной стратификации таких пациентов, в том числе в дифференцировании форм кататонии при РШС, и эти биохимические параметры могут служить дополнением к клиническим характеристикам для уточнения формы приступа кататонии.

Ключевые слова: расстройства шизофренического спектра, шизофрения, периодическая кататония, глутатионредуктаза, глутатион-S-трансфераза, тромбоциты, эритроциты

Для цитирования: Савушкина О.К., Бокша И.С., Прохорова Т.А., Терешкина Е.Б., Воробьева Е.А., Пискарёв М.В., Бурбаева Г.Ш. Активность тромбоцитарных и эритроцитарных ферментов метаболизма глутатиона у больных с расстройствами шизофренического спектра с периодической кататонией. *Психиатрия*. 2024;22(5):29–37. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-29-37>

RESEARCH

UDC 616.89-008.431; 619-092

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-29-37>

Activity of Platelet and Erythrocyte Enzymes of Glutathione Metabolism in Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders with Periodic Catatonia

O.K. Savushkina, I.S. Boksha, T.A. Prokhorova, E.B. Tereshkina, E.A. Vorobyeva, M.V. Piskarev, G.Sh. Burbaeva
FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Olga K. Savushkina, osavushkina1@yandex.ru

Summary

Background: oxidative stress and glutathione antioxidant system are pathogenetic chains involved both in the pathogenesis of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders (SSD), and in the development of catatonia, which is often found in schizophrenia and SSD. **The aim:** is to stratify patients with periodic catatonia in schizophrenia and SSD, based on the activity of platelet and erythrocyte enzymes of glutathione system and to comparatively analyze the activity of the enzymes in patients with different forms of catatonia. **Patients and Methods:** patients with schizophrenia and SSD with hypo-, para- and multi-kinetic forms of periodic catatonia ($n = 13, 11$ and 15 , respectively) and mentally healthy persons of control group ($n = 21$) were included into the study. Activities of glutathione reductase and glutathione-S-transferase were determined by spectrophotometric kinetic methods in extracts of platelets and erythrocytes from the blood of patients and the control group. **Results:** when clustering

patients by these four biochemical characteristics, two clusters were obtained with the enzymatic activities significantly differed from the levels in the control group, and significantly uneven distribution of patients with different forms of catatonia was observed between the clusters: $\chi^2 = 20.3$, $p < 0.0001$ (with Yates' correction) for patients with hypo- and para-kinetic catatonia; $\chi^2 = 16.9$, $p < 0.0001$ (with Yates' correction) for patients with para- and multi-kinetic catatonia. **Conclusions:** patients with different forms of catatonia are characterized by different patterns of changes in the activity levels of the studied enzymes relatively to the control ranges. Determining the activity of glutathione enzymes in the blood of patients with SSD is informative for in-depth stratification of such patients, including in differentiating the forms of catatonia in SSD, and these biochemical parameters can serve as an addition to clinical characteristics to clarify the form of periodic catatonia.

Keywords: schizophrenia spectrum disorders, schizophrenia, periodic catatonia, glutathione reductase, glutathione S-transferase, platelets, red blood cells

For citation: Savushkina O.K., Boksha I.S., Prokhorova T.A., Tereshkina E.B., Vorobyeva, E.A., Piskarev M.V., Burbaeva G.Sh. Activity of Platelet and Erythrocyte Enzymes of Glutathione Metabolism in Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders with Periodic Catatonia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(5):29–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-29-37>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на многочисленные исследования расстройств шизофренического спектра (РШС), в их этиологии и патогенезе многое остается неясным. Известно, что в патогенезе этих расстройств задействовано нарушение функционирования нейромедиаторных систем, также зарегистрированы изменения со стороны иммунной системы и функционирования нейротрофических факторов. Все большее число исследователей подчеркивает роль окислительного стресса (ОС) в патофизиологии РШС [1].

Кататония часто встречается при различных психических заболеваниях, в том числе при шизофрении и других РШС [2]. У пациентов с психическими расстройствами распространенность кататонии оценивается от 7,6 до 38% [3].

С приходом новой клинической парадигмы (МКБ-11; DSM-5), в соответствии с которой происходит расширение границ кататонии за счет включения фазно протекающих моторных расстройств и двигательных симптомокомплексов непсихотического регистра, изучение периодической кататонии приобретает особую актуальность. На основании клинических исследований, проведенных в отделе по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ НЦПЗ (руководитель отдела академик А.Б. Смулевич), разработана клиническая систематика приступов периодической кататонии при шизофрении и РШС [4, 5].

Хотя существуют фармакологические подходы, позволяющие купировать кататонические приступы, еще предстоит определить патофизиологические причины, общие клеточные и молекулярные пути развития кататонии и кататонических симптомов при психических расстройствах [2]. Недостаточность исследований патогенеза кататонии — одна из причин того, что современные терапевтические подходы остаются неспецифичными и не имеют доказательных критериев [6]. Вероятные механизмы, лежащие в основе возникновения кататонического синдрома, включают различные аспекты, в том числе дисбаланс торможения/возбуждения, нейровоспаление и ОС [6–8]. Для совершенствования терапевтических подходов

и прогнозирования течения и исхода важно раскрыть механизмы кататонии и обнаружить биохимические маркеры, позволяющие дифференцировать ее различные формы, на что и направлена настоящая работа.

Ранее в лаборатории нейрохимии НЦПЗ проводились сравнительные исследования уровня активности глутатион-зависимых ферментов антиоксидантной защиты — глутатионредуктазы (ГР) и глутатион-S-трансферазы (ГСТ) в крови больных шизофренией и РШС и в контрольных группах здоровых лиц [9–11]. Однако никогда не были в фокусе внимания пациенты с разными формами кататонии, проявляющейся в рамках упомянутых нозологических категорий.

В настоящей работе внимание сосредоточено на ОС как патогенетическом звене, о котором известно, что оно задействовано в патогенезе и шизофрении, и РШС [1], а также в развитии синдрома кататонии [7].

Цель настоящего исследования — стратификация пациентов с приступами периодической кататонии, формирующимися в клиническом пространстве шизофрении и РШС, на основании активности тромбоцитарных и эритроцитарных ферментов глутатионовой системы антиоксидантной защиты и сравнительный анализ активности этих ферментов у пациентов с разными типами приступов периодической кататонии (гипо-, пара- и мультикинетическим).

В качестве биохимических признаков, отражающих активность системы антиоксидантной глутатионовой защиты, выбрана активность ферментов глутатионного метаболизма — ГР и ГСТ в тромбоцитах и эритроцитах.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Сравнительное клинко-биологическое исследование проведено совместно отделом по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств и лабораторией нейрохимии ФГБНУ НЦПЗ.

В исследование включены 39 пациентов 16–57 лет, медиана 21 [19, 27] год (16 мужчин и 23 женщины) с периодической кататонией, соответствующей по клинической картине гипокINETической, паракINETической и мультикинетической ее формам [4, 5]. В основу классификации положена психопатологическая структура

кататонических расстройств, ассоциированная со степенью тяжести двигательных симптомокомплексов.

Критерии включения: соответствие диагноза РШС рубрикам F20, F25 или F21 по МКБ-10; приступообразное течение эндогенного заболевания; наличие в структуре текущего эпизода симптомов кататонии, которые оценивались при помощи шкалы Буша–Фрэнсиса для оценки тяжести кататонии (Bush–Francis Catatonia Rating Scale, BFCRS).

Критерии не включения: проявления тяжелого органического поражения ЦНС; психические нарушения вследствие употребления алкоголя или других психоактивных веществ; наличие тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации, а также выраженных экстрапирамидных нарушений на момент поступления в стационар на фоне приема антипсихотических препаратов.

Среди всех 39 обследованных больных у 22 (56%) было диагностировано шизотипическое расстройство (F21), у 6 (15%) — шизоаффективное расстройство (F25), у 11 (28%) — шизофрения (F20). Оценка выраженности кататонических расстройств и тяжести состояния по PANSS и BFCRS проводилась перед началом курса фармакотерапии, одновременно с забором образцов крови на анализы.

В контрольную группу, соответствующую по возрасту и полу группе пациентов, вошли 9 мужчин и 12 женщин 19–53 лет (медиана 25) без психических расстройств, соматических и инфекционных заболеваний в стадии обострения.

Этические аспекты

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (Протокол № 8 от 26.02.2019) и выполнено с соблюдением современных этических норм и правил биомедицинских исследований, утвержденных Хельсинкским соглашением Всемирной медицинской ассоциации (в редакциях 1975/2000 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in the study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Mental Health Research Centre (protocol No. 8 from 26.02.2019). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Выделение клеток крови и определение активности ферментов

Эритроциты и тромбоциты получали из образцов венозной крови, взятой в вакутейнеры с 3,2% цитратом натрия. Приготовление экстрактов из них проводили, как описано ранее [12].

Активность ферментов измеряли спектрофотометрическими кинетическими методами с использованием планшетного спектрофотометра xMark (Bio-Rad, США).

Активность ГР определяли по окислению НАДФ-Н (по убыли поглощения, регистрируемого при 340 нм)

в реакции восстановления окисленного глутатиона [11], а активность ГСТ — по скорости образования хромогенных конъюгатов глутатиона с 1-хлоро-2,4-динитробензолом (нарастанию скорости поглощения, регистрируемого при 340 нм) [11]. После определения концентрации белка по методу Лоури (Bio-Rad, США) рассчитывали удельную активность всех ферментов.

Все первичные показатели биохимических исследований, клинические оценки и демографические характеристики вносили в базу данных. Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение Statistica 10.0 (Statsoft), непараметрический модуль (U-критерий Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Хи-квадрат, многомерный разведочный анализ (кластерный анализ методом к-средних) с предварительной стандартизацией данных). Различия, неравномерность распределения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Распределение пациентов по клиническим проявлениям кататонии

1.1. Клинические характеристики выделенных групп пациентов

В соответствии с клиническими особенностями проявления симптомов периодической кататонии выделены три группы пациентов с разными формами приступов кататонии: гипокинетической ($n = 13$), паракинетической ($n = 11$) и мультикинетической ($n = 15$).

Гипокинетическая форма приступа характеризуется двигательными расстройствами, манифестирующими в структуре затяжных депрессий с преобладанием тревожных и обсессивно-компульсивных дименсий, реализующихся в клиническом пространстве шизотипического расстройства. Спектр двигательных расстройств представлен простыми гиперкинезами, аффилированными с ограниченным тремором дистальных отделов конечностей, тикоподобными стереотипиями. С развитием приступа функциональная активность кататонических расстройств нарастает, на высоте тревожного аффекта развивается ступор.

Моторные феномены паракинетической кататонии манифестируют в клинической картине психогенно спровоцированных затяжных истероаффективных психозов, дебютирующих в рамках течения шизоаффективного расстройства или приступообразной шизофрении. Моторные расстройства носят характер преформированных истерических стигм: истерические пароксизмы трансформируются в эпизоды неконтролируемого психомоторного возбуждения с агрессией и аутоагрессией; манерность мимических реакций сменяется гримасничанием и т.п. На высоте приступа паракинетические симптомокомплексы обнаруживают аффилиацию с позитивными расстройствами круга кинестетического автоматизма (синдром Кандинского–Клерамбо) и сопровождаются ощущением утраты произвольности и подконтрольности моторных актов.

Таблица 1. Демографические и клинические данные обследованных больных при включении в исследование
Table 1 Demographic and clinical data of the examined patients at baseline

Показатель/Parameter	Форма приступа кататонии/Form of catatonic attack			Межгрупповые различия, метод Краскела–Уоллиса/Intergroup difference. Method Kruskal–Wallis
	гипокинетическая/hypokinetic (n = 13)	паракинетическая/parakinetic (n = 11)	мультикинетическая/multikinetic (n = 15)	
Возраст, лет/Age, years	21 [20; 33]	21 [18; 22]	25 [20; 33]	H = 4,29, p = 0,117
Длительность инициального периода, лет/Initial period duration, yrs	12 [10; 14]	5 [4; 8]	11 [6; 17]	H = 9,54, p = 0,009
Возраст начала заболевания, лет/Onset age, years	16 [15; 25]	13 [7; 17]	16 [13; 23]	H = 6,04, p = 0,049
Длительность эпизода, месяцы/Episode duration, months	5 [4; 8]	9 [4; 13]	6 [4; 19]	H = 1,30, p = 0,521
PANSS-pos	9 [7; 10]	15 [12; 16]	27 [25; 31]	H = 32,91, p < 0,001
PANSS-neg	15 [13; 16]	18 [14; 20]	25 [20; 30]	H = 25,49, p < 0,001
PANSS-psy	41 [38; 43]	45 [38; 48]	59 [57; 64]	H = 27,61, p < 0,001
PANSS-tot	66 [62; 67]	76 [65; 83]	109 [105; 122]	H = 29,49, p < 0,001
BFCRS	14 [14; 16]	15 [13; 16]	27 [23; 33]	H = 26,77, p < 0,001

Примечание: в таблице приведены медианы и [25%, 75%-квартили]. Жирным шрифтом выделены значимые различия.
Note: The table shows medians and [25%, 75%-Quartiles]. Significant differences are given in bold.

Моторные расстройства круга *мультикинетической* кататонии манифестируют в структуре кататонно-параноидных и кататонно-онейроидных приступов в рамках течения шизофрении. Двигательные расстройства реализуются чередованием гипо- и гиперкинетических расстройств, достигающих уровня *catatonia gravis* с симптомами восковой гибкости, состояниями полной двигательной иммобилизации, грубыми формами психомоторного возбуждения. Феномены мультикинетической кататонии обнаруживают аффинитет к позитивным расстройствам наиболее тяжелых регистров, таких как бред воздействия, явления «большого автоматизма», вербальный/зрительный псевдогаллюциноз.

При анализе методом Краскела–Уоллиса демографических и клинических характеристик групп пациентов с разными формами приступов не обнаружено значимых различий по возрасту, но оказались значимыми различия по возрасту начала заболевания и длительности инициального периода (табл. 1). В группе с паракинетической кататонией оказалось наибольшее число представителей с самым ранним началом заболевания и коротким инициальным периодом.

Как видно из табл. 1, на момент включения в исследование и взятия крови на анализы, т.е. до терапевтического вмешательства, обследованные группы значимо различались в суммах баллов по PANSS и BFCRS, причем максимальные значения наблюдались в группе с мультикинетической кататонией.

1.2. Биохимические характеристики выделенных групп пациентов (активность ферментов глутатионового метаболизма)

Активность тромбоцитарных и эритроцитарных ГР и ГСТ у больных с разными формами кататонических приступов и в контрольной группе представлена на рис. 1.

Как показало сравнение методом Краскела–Уоллиса, группы с гипо-, пара- и мультикинетической

формами кататонии по активности ГР и ГСТ между собой не различались.

При парном сравнении активности исследуемых ферментов в группах пациентов с различными формами кататонии с контрольной группой методом Манна–Уитни было выявлено значимое снижение активности тромбоцитарной ГР у пациентов с гипокинетической формой ($p < 0,05$) и тромбоцитарной ГСТ у пациентов с гипо- и мультикинетической формами ($p < 0,05$) (рис. 1).

Активность эритроцитарных ГР и ГСТ у выделенных групп пациентов с разными формами кататонии не отличалась от уровня активности в контрольной группе.

2. Кластерный анализ биохимических показателей у пациентов

Анализ каждого из четырех биохимических признаков в общей выборке больных показал значительную вариабельность значений (рис. 1). Для дальнейшей классификации данных был использован кластерный анализ. Пациенты были кластеризованы по четырем признакам (значениям активности ГР и ГСТ в тромбоцитах и эритроцитах) с заданным числом кластеров, равным 2. Численность пациентов в полученных кластерах K1 и K2 составила 14 и 25 соответственно.

По сравнению с K2 в кластере K1 наблюдались статистически значимо более высокие уровни активности ферментов глутатионового обмена как в тромбоцитах ($p < 0,0001$), так и в эритроцитах ($p < 0,003$).

При сравнении биохимических признаков в кластерах пациентов со значениями в контрольной группе было обнаружено, что активность ГР и ГСТ в эритроцитах в K1 повышена ($p = 0,006$ и $p = 0,016$ соответственно), а в тромбоцитах активность ГР и ГСТ не отличается от контроля. В K2 активность эритроцитарных ГР и ГСТ не отличается от контроля, а активность тромбоцитарных ГР и ГСТ оказалась ниже значений, полученных у лиц контрольной группы ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$).

Таблица 2. Распределение пациентов с разными формами приступов кататонии по кластерам
Table 2 Distribution of patients with various catatonia forms by clusters

Кластеры/Clusters	Форма кататонии (число пациентов, доля %)/Form of catatonia (number of patients, %)		
	гипокинетическая/ hypokinetic (n = 13)	паракинетическая/ parakinetic (n = 11)	мультикинетическая/ multikinetic (n = 15)
Кластер 1 (n = 14)/Cluster 1 (n = 14)	3 (21%)	7 (50%)	4 (29%)
Кластер 2 (n = 25)/Cluster 2 (n = 25)	10 (40%)	4 (16%)	11 (44%)

Таким образом, пациенты в полученных кластерах характеризовались разной направленностью изменений уровней активности ферментов глутатионного метаболизма в тромбоцитах и эритроцитах относительно контрольной группы. В К1 наблюдался повышенный уровень активности ГР и ГСТ в эритроцитах, а в К2 — пониженный уровень их показателей активности ГР и ГСТ в тромбоцитах.

Анализ распределения пациентов по выделенным кластерам показал, что доли пациентов с разными формами приступов периодической кататонии в кластерах различаются (табл. 2).

В К1 попали преимущественно пациенты с паракинетической формой приступа кататонии, а в К2 — преимущественно пациенты с гипо- и мультикинетической

формами кататонии. В каждом кластере число пациентов с разными формами кататонии и их доля, выраженная в процентах от численности группы, оказались значимо различными. Проведенный анализ с использованием критерия χ^2 показал высокую статистическую значимость неравномерности распределения пациентов: для больных с гипо- и паракинетической кататонией значение $\chi^2 = 20,3, p < 0,0001$ (с поправкой Йетса); для больных с пара- и мультикинетической кататонией $\chi^2 = 6,9, p < 0,0001$ (с поправкой Йетса).

Таким образом, в каждой клинически выделенной группе встречаются пациенты с разнонаправленными изменениями активности глутатионзависимых ферментов в эритроцитах и тромбоцитах в сравнении с контрольной группой. Тем не менее следует отметить, что

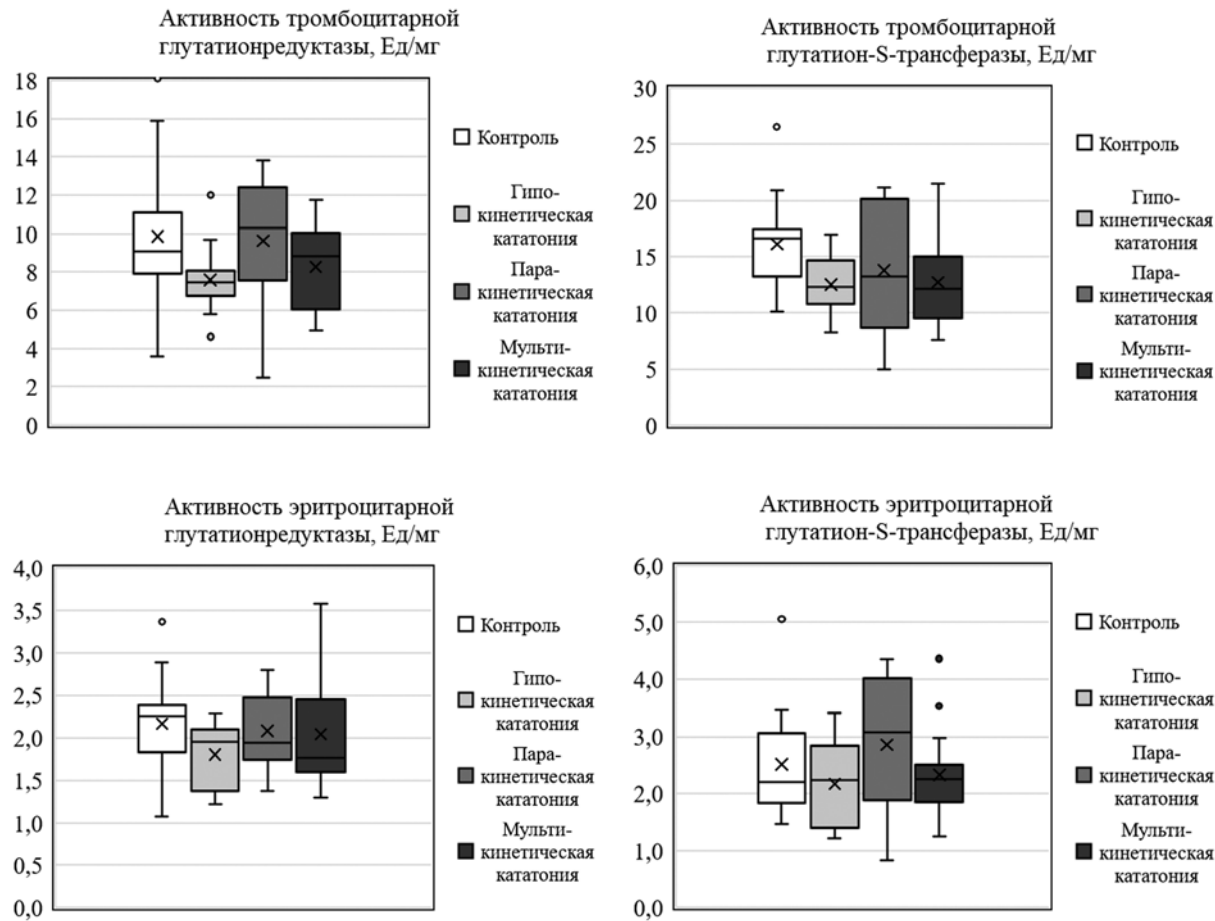


Рис. 1. Активность тромбоцитарных и эритроцитарных глутатионредуктазы и глутатион S-трансферазы у больных с разными формами кататонических приступов и в контрольной группе
Fig. 1 Activity of platelet and erythrocyte glutathione reductase and glutathione S-transferase in patients with various catatonia forms and in the control group

прослеживается связь между уровнями активности глутатионовых ферментов и формой приступов периодической кататонии (гипо-, пара- и мультикинетической). Так, для большинства пациентов с гипо- и мультикинетической кататонией характерно снижение активности ГР и ГСТ в тромбоцитах, а для большинства пациентов с паракинетической кататонией — повышение активности исследуемых ферментов в эритроцитах.

Наблюдаемые изменения уровней активности ферментов глутатионового метаболизма указывают на различающийся характер биохимических изменений, возможно, связанных с кататонической симптоматикой и различным состоянием больных с тремя разными формами приступов.

Выделение трех различных форм приступов периодической кататонии имеет существенное значение при выборе клинического подхода к лечению. Действительно, периодическая кататония при шизофрении остается сложным диагнозом с точки зрения разработки терапевтических подходов, причем универсальных руководств по длительной терапии еще не выработано [13].

Поскольку различные формы кататонических приступов реализуются в клиническом пространстве разных нозологических категорий, то выбор стратегии и тактики лечения в значительной степени определяется формой приступов периодической кататонии. Отсюда следует важность выявления связей между биохимическими параметрами крови больных и формой приступов. Это в дальнейшем поможет как можно раньше, на этапе поступления больного с кататонией в стационар или отделение неотложной психиатрической помощи, дифференцировать формы приступа по клиническим и биохимическим признакам и выбрать подходящий вид терапии.

Действительно, кластеры пациентов были выделены лишь на основании их начальных (базовых) биохимических признаков. Отметим, что пациенты с гипо- и мультикинетической формами объединились в одном кластере (K2). Это может свидетельствовать о некотором сходстве биохимических основ этих двух форм кататонии, причем характерной особенностью K2 является снижение активности тромбоцитарных ГР и ГСТ относительно контроля, что указывает на изменение окислительно-восстановительного баланса в тромбоцитах пациентов. Поскольку тромбоциты являются как мишенями активных форм кислорода (АФК)/свободных радикалов, образование которых усиливается при ОС, так и источниками АФК, например, при активации тромбоцитов [14], выявленное изменение указывает на участие ОС в развитии симптоматики у этих больных [6]. Ранее мы получили данные о снижении активности тромбоцитарных ГР и ГСТ при шизофрении и первом психотическом приступе по сравнению с контрольной группой [9]. В то же время отметим, что тогда мы не изучали активность глутатионовых ферментов у больных с наличием кататонического синдрома при РШС, поэтому сведения об активности

ферментов глутатионового обмена в форменных элементах крови пациентов с разными формами кататонии получены нами впервые, и в литературе нет данных о подобных исследованиях. Вместе с тем мы признаем, что небольшая по численности группа обследованных нами больных является ограничением нашего пилотного исследования.

В K1, половину которого составили пациенты с паракинетической формой приступов кататонии, значимо чаще распределявшиеся именно в этот кластер, наблюдалось статистически значимое превышение над контролем активности эритроцитарных ГР и ГСТ, что также указывает на изменение состояния антиоксидантной системы глутатиона и окислительно-восстановительного равновесия в эритроцитах.

Опубликованные в литературе результаты сравнения уровня активности ГР и ГСТ у больных РШС с контрольными группами противоречивы. Авторы работ либо не наблюдали различий, либо отмечали лишь небольшое повышение или снижение активности этих ферментов у больных в сравнении с группой здоровых [9, 11, 15–18]. Варьирование и несогласованность результатов исследований (отсутствие статистически значимых различий или противоречивые данные о повышении либо снижении активности ГР и ГСТ в крови пациентов с РШС относительно контрольных уровней) могут объясняться различиями между обследованными группами пациентов (преобладающей симптоматикой, стадиями и тяжестью заболевания) [19] и отсутствием стратификации пациентов перед исследованием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накоплено множество свидетельств нарушений функционирования глутатионовой антиоксидантной системы как в мозге, так и в крови пациентов с шизофренией и РШС. Результаты настоящего исследования показали, что данные об уровне активности глутатионовых ферментов в крови пациентов информативны, если их применить для углубленной стратификации таких пациентов, в том числе для дифференцирования форм приступов кататонии при шизофрении и РШС. Эти биохимические параметры могут послужить дополнением к клиническим характеристикам, позволяя учитывать форму приступа кататонии и подобрать персонализированную терапию.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Ermakov EA, Dmitrieva EM, Parshukova DA, Kazantseva DV, Vasilieva AR, Smirnova LP. Oxidative Stress-Related Mechanisms in Schizophrenia Pathogenesis and New Treatment Perspectives. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;1–37. doi: 10.1155/2021/8881770
2. Heckers S, Walther S. Catatonia. *N Engl J Med*. 2023 Nov 9;389(19):1797–1802. doi: 10.1056/NEJMr2116304. PMID: 37937779.

3. Solmi M, Pigato GG, Roiter B, Guaglianone A, Martini L, Fornaro M, Monaco F, Carvalho AF, Stubbs B, Veronese N, Correll CU. Prevalence of Catatonia and Its Moderators in Clinical Samples: Results from a Meta-analysis and Meta-regression Analysis. *Schizophr Bull.* 2018;44(5):1133–1150. doi: 10.1093/schbul/sbx157
4. Пискарев МВ, Лобанова ВМ, Румянцева ЕБ. Кататония в структуре аффективных и шизоаффективных расстройств послеродового периода. *Психиатрия.* 2023;21(3):54–63.
Piskarev MV, Lobanova VM, Remyantseva EB. Catatonia in the Structure of Affective and Schizoaffective Disorders of the Postpartum Period. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2023;21(3):54–63. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-3-54-63
5. Пискарев МВ, Лобанова ВМ, Ильина НА. Периодическая кататония при расстройствах шизофренического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(8):98–106.
Piskarev MV, Lobanova VM, Ilyina NA. Periodic catatonia in schizophrenia spectrum disorders S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023; 123(8):98–106. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2023123081986. (In Russ.)
6. Walther S, Stegmayer K, Wilson JE, Heckers S. Structure and neural mechanisms of catatonia. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(7):610–619. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30474-7
7. Ariza-Salamanca DF, Corrales-Hernández MG, Pachón-Londoño MJ, Hernández-Duarte I. Molecular and cellular mechanisms leading to catatonia: an integrative approach from clinical and preclinical evidence. *Front Mol Neurosci.* 2022;15:993671. doi: 10.3389/fnmol.2022.993671
8. Gupta A, Kumar A, Kulkarni SK. Targeting oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neuroinflammatory signaling by selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors mitigates MPTP-induced neurotoxicity in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(4):974–981. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.01.017
9. 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 им. С.С. Корсакова.* 2018;118(11):77–81.
Savushkina OK, Boksha IS, Prokhorova TA, Tereshkina EB, Burminskii DS, Morozova MA, Vorobeve EA, Burbaeva GSh. The activity of erythrocyte and platelet glutathione reductase and glutathione-S-transferase in paranoid schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(11):77–81. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20181181177
10. Терешкина ЕБ, Савушкина ОК, Бокша ИС, Прохорова ТА, Воробьева ЕА, Омельченко МА, Помяткин АН, Каледа ВГ, Бурбаева ГШ. Глутатионредуктаза и глутатион-S-трансфераза в форменных элементах крови при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(2):61–65.
Tereshkina EB, Savushkina OK, Boksha IS, Prokhorova TA, Vorobeve 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. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201911902161
11. Прохорова ТА, Терешкина ЕБ, Савушкина ОК, Бокша ИС, Воробьева ЕА, Омельченко МА, Помяткин АН, Каледа ВГ, Бурбаева ГШ. Активность ферментов глутатионового обмена в форменных элементах крови у пациентов с высоким риском манифестации эндогенных психозов и больных с первым психотическим приступом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019; 119(4):47–54.
Prokhorova TA, Tereshkina EB, Savushkina OK, Boksha IS, Vorobeve EA, Omel'chenko MA, Pomytkin AN, Kaleda VG, Burbaeva GSh. The activity of enzymes of glutathione metabolism in blood cells of patients with a high risk of manifestation of endogenous psychoses and patients with the first psychotic episode. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(4):47–54. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201911904147
12. Савушкина ОК, Бокша ИС, Омельченко МА, Терешкина ЕБ, Прохорова ТА, Воробьева ЕА, Бурбаева ГШ. Активность ферментов глутаматного, энергетического и глутатионового обмена при первых юношеских депрессиях с аттенуированными симптомами шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(8):136–144.
Savushkina OK, Boksha IS, Omelchenko MA, Tereshkina EB, Prokhorova TA, Vorobyeva EA, Burbaeva GSh. Activity of enzymes of glutamate, energy and glutathione metabolism in the first juvenile depression with attenuated symptoms of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022; 122(8):136–144. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2022122081136
13. Chen R-A, Huang T-L. Periodic catatonia with long-term treatment: a case report. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):337. doi: 10.1186/s12888-017-1497-6
14. Masselli E, Pozzi G, Vaccarezza M, Mirandola P, Galli D, Vitale M, Carubbi C, Gobbi G. ROS in Platelet Biology: Functional Aspects and Methodological Insights. *Int J Mol Sci.* 202021(14):4866. doi: 10.3390/ijms21144866
15. Langbein K, Hesse J, Gussew A, Milleit B, Lavoie S, Amminger GP, Gaser C, Wagner G, Reichenbach JR, Hipler UC, Winter D, Smesny S. Disturbed glutathione antioxidative defense is associated with structural

brain changes in neuroleptic-naïve first-episode psychosis patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018;136:103–110. doi: 10.1016/j.plefa.2017.10.005

16. Viinamäki H, Marin E, Kuha S. Activities of Glutathione Reductase, S-Transferase, and Peroxidase in Schizophrenic Patients. *Nordic Journal of Psychiatry*. 1994;48(4):247–250. doi:10.3109/08039489409078144
17. Щигорева ЮГ, Смирнова ЛП. Влияние типичных и атипичных нейролептиков на активности антиоксидантной системы у больных шизофренией. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии. Приложение: Актуальные вопросы психиатрии и наркологии*. 2011;15:167–169. Shhigoreva JuG, Smirnova LP. Vliyanie tipichnyh i atipichnyh nejroleptikov na aktivnosti antioksidantnoj sistemy u bol'nyh shizofreniej. *Siberian*

Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. Supplement: Actual problems of psychiatry and narcology. 2011;15:167–169. (In Russ.)

18. Miljević Č, Nikolić-Kokić A, Saičić ZS, Milosavljević M, Blagojević D, Toševski DL, Jones D R, Spasić MB. Correlation analysis confirms differences in antioxidant defense in the blood of types I and II schizophrenic male patients treated with anti-psychotic medication. *Psychiatry Res*. 2010;178(1):68–72. doi: 10.1016/j.psychres.2008.10.038
19. Tsugawa S, Noda Y, Tarumi R, Mimura Y, Yoshida K, Iwata Y, Elsalhy M, Kuromiya M, Kurose S, Masuda F, Morita S, Ogyu K, Plitman E, Wada M, Miyazaki T, Graff-Guerrero A, Mimura M, Nakajima S. Glutathione levels and activities of glutathione metabolism enzymes in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2019;33(10):1199–1214. doi: 10.1177/0269881119845820

Сведения об авторах

Ольга Константиновна Савушкина, кандидат биологических наук, исполняющий обязанности заведующего лабораторией, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейробиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-5996-6606>
osavushkina1@yandex.ru

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

Татьяна Андреевна Прохорова, научный сотрудник, лаборатория нейробиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-3574-2165>
gnidra@mail.ru

Елена Борисовна Терешкина, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория нейробиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-4784-8995>
tereshkina.el@yandex.ru

Елена Анатольевна Воробьева, научный сотрудник, кандидат биологических наук, лаборатория нейробиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-5766-0910>
vaa-vea-@yandex.ru

Михаил Валерьевич Пискарев, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, отдел по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8109-5977> piskarev-mv@mail.ru

Гульнур Шингожиевна Бурбаева, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория нейробиологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-7744-533X>
gburb@mail.ru

Information about the authors

Olga K. Savushkina, Cand. Sci. (Biol.), Acting Head of Laboratory, Neurochemistry Laboratory, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-5996-6606>
osavushkina1@yandex.ru

Irina S. Boksha, Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher, Neurochemistry Laboratory, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-1369-8658>
boksha_irina@mail.ru

Tatyana A. Prokhorova, Researcher, Neurochemistry Laboratory, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-3574-2165>
gnidra@mail.ru
Elena B. Tereshkina, Cand. Sci. (Biol.), Senior researcher, Neurochemistry Laboratory, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-4784-8995>
tereshkina.el@yandex.ru
Elena A. Vorobyeva, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Neurochemistry Laboratory, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-5766-0910>
vaa-vea-@yandex.ru
Mikhail V. Piskarev, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, Department for Studying of Borderline Mental Pathology and Psychosomatic Disorders, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8109-5977>
piskarev-mv@mail.ru
Gulnur Sh. Burbaeva, Professor, Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher, Neurochemistry Laboratory, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-7744-533X>
gburb@mail.ru
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
There is no conflict of interests.

Дата поступления 26.04.2024 Received 26.04.2024	Дата рецензирования 28.05.2024 Revised 28.05.2024	Дата принятия 28.08.2024 Accepted for publication 28.08.2024
--	--	---