

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-22-31>

УДК 616.895.8; 616.895.1

Глутамат в сыворотке крови больных с расстройствами шизофренического спектра и биполярным аффективным расстройством

Серёгин А.А., Смирнова Л.П., Дмитриева Е.М., Васильева С.Н., Семке А.В., Иванова С.А.

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
НИИ психического здоровья, Томск, Россия

ОРИГИНАЛЬНАЯ
СТАТЬЯ

Резюме

Обоснование: вовлеченность глутаматергических нейротрансмиттерных систем в патогенез расстройств шизофренического спектра и биполярного аффективного расстройства (БАР) неоднократно доказана. Но на сегодняшний момент не существует доступных методов, позволяющих оценивать метаболизм глутамата у больных психическими расстройствами. **Цель работы:** представить различия уровня глутамата в сыворотке крови больных расстройствами шизофренического спектра, БАР и здоровых лиц. **Пациенты и методы:** в исследование включено 224 человека, из которых у 179 человек были диагностированы следующие психические заболевания: параноидная шизофрения, простая шизофрения, шизотипическое расстройство, острое полиморфное психотическое расстройство (ОППР), шизоаффективное расстройство и БАР. **Результаты:** в работе показано, что уровень глутамата у больных всех изучаемых групп, кроме ОППР, статистически значимо превышает таковой у здоровых лиц. У больных шизотипическим расстройством определено максимальное количество аминокислоты в сыворотке, в 1,6 раза превышающее значение у здоровых лиц. Значимые отличия в уровне глутамата выявлены у больных шизотипическим расстройством и ОППР ($p = 0,045$), а также у больных параноидной шизофренией ($p = 0,012$). Концентрация глутамата повышена у больных простой шизофренией в сравнении с параноидной ($p = 0,039$). Кроме того, выявлено увеличение глутамата по сравнению со здоровыми лицами у больных с непрерывным типом течения шизофрении ($p = 0,001$), с эпизодическим типом течения с нарастающим дефектом ($p = 0,021$) и у больных с длительностью шизофрении более 12 лет. Уровень глутамата у больных БАР показал значимые различия только с группой контроля. **Выводы:** концентрация глутамата в крови больных зависит от тяжести течения шизофрении и может являться дополнительным параклиническим критерием диагностики шизотипического расстройства.

Ключевые слова: шизофрения; шизотипическое расстройство; биполярное аффективное расстройство; глутамат; сыворотка крови.

Для цитирования: Серёгин А.А., Смирнова Л.П., Дмитриева Е.М., Васильева С.Н., Семке А.В., Иванова С.А. Глутамат в сыворотке крови больных расстройствами шизофренического спектра и биполярным аффективным расстройством. *Психиатрия*. 2020;18(3):22–31. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-22-31>

Конфликт интересов отсутствует

Glutamate Level's in Blood Serum of Patients with Schizophrenic Spectrum and Bipolar Affective Disorder

Seregin A.A., Smirnova L.P., Dmitrieva E.M., Vasil'eva S.N., Semke A.V., Ivanova S.A.

FSBSI «Tomsk National Research Medical Center», Russian Academy of Sciences, Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia

RESEARCH

Summary

The objective: the involvement of glutamatergic neurotransmitter systems in the pathogenesis of schizophrenic spectrum disorders and BD has been repeatedly proven. But today, there are no methods available to evaluate the glutamate metabolism in patients with mental disorders. The paper presents differences in the level of glutamate in the blood serum of patients with a schizophrenic spectrum disorder, bipolar disorder, and healthy individuals. **Patients and methods:** the study included 224 people. 179 patients were presented with paranoid schizophrenia, simple schizophrenia, schizotypal disorder, acute polymorphic disorder, schizoaffective disorder and BD. **Results:** in this work shows that the level of glutamate in patients in all studied groups is statistically significantly higher than in healthy individuals, except for acute polymorphic psychotic disorder. Serum glutamate concentration in patients with schizotypal disorder is 1.6 times higher than in healthy individuals. The significant differences in glutamate levels were detected in patients with schizotypal disorder and OCD ($p = 0.045$), and patients with paranoid schizophrenia ($p = 0.012$). The concentration of glutamate is also increased in patients with simple schizophrenia compared to patients with paranoid schizophrenia ($p = 0.039$). In addition, it was observed a glutamate increase in healthy individuals compared in patients with a continuous course of schizophrenia ($p = 0.001$), in patients with an episodic course with progressive deficit ($p = 0.0211$) and in patients with a schizophrenia duration of more than 12 years. **Conclusions:** thus, the concentrations of glutamate in the blood serum of patients are depending on the severity of the course of schizophrenia and maybe an additional paraclinical criterion for the diagnosis of schizotypal disorder.

Keywords: schizophrenia; acute polymorphic disorder; bipolar affective disorder; glutamate; blood serum.

For citation: Seregin A.A., Smirnova L.P., Dmitrieva E.M., Vasil'eva S.N., Semke A.V., Ivanova S.A. Glutamate Level's in Blood Serum of Patients with Schizophrenic Spectrum and Bipolar Affective Disorder. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatryia)*. 2020;18(3): 22–31. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-22-31>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в мозге млекопитающих и играет важную роль во многих когнитивных процессах и синаптической пластичности. Около 60% нейронов в головном мозге, включая все кортикальные пирамидные нейроны и таламические релейные нейроны, используют глутамат в качестве своего основного нейротрансмиттера. Большое число фактов указывает на то, что нарушения глутаматергической нейротрансмиссии играют важную роль в развитии многих психических расстройств, таких как шизофрения, биполярное аффективное расстройство (БАР), рекуррентное депрессивное расстройство и другие [1, 2].

Показано, что антагонисты N-метил-D-аспартат (NMDA) глутаматных рецепторов могут вызывать шизофренические симптомы у здоровых людей и усугублять симптомы у людей с шизофренией. Фенциклидин, кетамин и другие антагонисты NMDA-рецепторов у здоровых людей вызывают состояния, аналогичные шизофренической симптоматике, в течение длительного периода [3, 4]. Хотя клинические испытания препаратов агонистов NMDA-рецепторов на пациентах с шизофренией еще не проводились, предполагают, что их введение в курс терапии может быть эффективным дополнением, улучшающим течение заболевания [5]. Кроме того, нарушения функции NMDA-рецепторов коррелируют с мнестическими расстройствами и изменениями социального поведения, наблюдаемыми у больных шизофренией.

Эти факты легли в основу глутаматной гипотезы шизофрении, согласно которой болезнь характеризуется нарушением функций глутамат-/ГАМКергической нейротрансмиттерных систем мозга. Глутаматергическая гипотеза шизофрении связана с тем, что проведение глутаматного нейромедиаторного сигнала зависит не только от количества и активности компонентов глутаматергической системы — рецепторов и переносчиков глутамата, но и от изменений метаболизма глутамата [6].

Посмертные исследования содержания глутаматергических рецепторов в различных областях мозга больных шизофренией показали снижение плотности каинатных и NMDA-рецепторов в медиальной височной доле, лобной коре, гиппокампе и таламусе [7, 8].

Постмортальные исследования пациентов с БАР выявили снижение экспрессии субъединицы NMDAR NR1 в префронтальной коре [9] и снижение экспрессии некоторых субъединиц NMDA, AMPA и каинатных рецепторов в медиальной височной коре [10], хотя другое исследование тканей мозга показало, что метаболиты

ные глутаматные рецепторы mGluR2/3 и mGluR5, скорее всего, не вовлечены в патогенез БАР. Их экспрессия не изменялась в передней поясной извилине пациентов с БАР.

Помимо этого, авторы не обнаружили различий и с другими психическими расстройствами, такими как шизофрения и депрессия [11]. Однако полногеномные исследования ассоциации генов метаболитных и ионотропных глутаматных рецепторов (mGluR, NMDAR, AMPAR и др.) у больных БАР представили генетические доказательства того, что глутаматергическая нейротрансмиссия вовлечена в патофизиологию БАР [12]. Метаанализ исследований с использованием магнитно-резонансной спектроскопии также показал, что у пациентов с БАР выявлено увеличение содержания глутамата и глутамин в префронтальной [13] и лобной коре [14] по сравнению со здоровыми лицами.

Стоит отметить, что наше более раннее исследование также обнаружило в сыворотке крови белок z-1 субъединицы глутаматного NMDA-рецептора, что указывает на вероятное нарушение глутаматергической нейротрансмиссии у больных БАР [15].

На сегодняшний день доступны методы изучения глутаматергической нейротрансмиссии непосредственно в живом мозге путем расчета уровней глутамата, такие как магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT) и транскраниальная магнитная стимуляция парными импульсами (ppTMS).

Многие такие исследования обнаружили у больных шизофренией повышение уровня глутамата и глутамин во многих областях коры, включая префронтальную, височную, теменную и затылочную, а также повышение уровня глутамин в таламусе, префронтальной коре и передней поясной извилине [16].

Egerton и соавт. исследовали уровень глутамата в передней части поясной извилины и таламуса у пациентов с первым эпизодом шизофрении и шизоаффективного расстройства, ранее не получавших антипсихотическую лекарственную терапию. В результате авторы обнаружили, что более высокие уровни глутамата в передней части поясной извилины коры связаны с более тяжелыми психотическими симптомами при поступлении в стационар и более низкой вероятностью ремиссии через 4 недели после начала лечения амисульпиридом [17].

В нескольких исследованиях ПЭТ/SPECT было обнаружено, что кетамин — антагонист NMDA, обладающий быстрым антидепрессивным эффектом у пациентов с БАР, способствует снижению метаболизма глюкозы в мозге. Одно исследование показало, что изменения

метаболизма глюкозы в правом вентральном стриатуме и базальных ганглиях достоверно коррелировали с уменьшением депрессии. Кроме того, метаболизм глюкозы в субгенуальной передней части поясной извилины положительно коррелировал с процентным улучшением оценки по шкале депрессии Монтгомери–Асберга (MADRS) после инфузии кетамина [18].

Эти результаты доказывают, что кетамин способствует улучшению состояния пациентов с депрессией, способствуя нормализации глутаматергической нейротрансмиссии в областях мозга, участвующих в контроле настроения. Тем не менее на сегодняшний день нет однозначных представлений об изменениях в метаболизме глутамата при основных эндогенных психических расстройствах. Результаты исследований часто противоречат друг другу, так как многие факторы, в том числе и лекарственная терапия, могут влиять на уровень глутамата.

Таким образом, в представленной литературе убедительно показана вовлеченность глутаматергических нейротрансмиттерных систем в патогенез шизофрении и БАР. Но на сегодняшний момент не существует доступных методов, позволяющих оценивать метаболизм глутамата у больных психическими расстройствами. Методы функциональной МРТ до сих пор остаются очень дорогостоящими, не доступными для обследования больных в психиатрических стационарах. Однако существуют единичные работы, свидетельствующие о том, что изменение уровня глутамата в плазме психических больных отражает изменение его уровня в головном мозге [19]. Но тем не менее соответствующих методов до сих пор не существует. Поэтому целью нашего исследования являлось изучение концентрации глутамата в сыворотке крови больных с наиболее часто встречающимися расстройствами шизофренического спектра и БАР.

Определение уровня глутамата в доступном для диагностических целей материале — сыворотке крови, с использованием методики, легко воспроизводимой в большинстве клинических лабораторий, может послужить основой для разработки новых диагностических методов дифференциальной диагностики социально значимых психических расстройств [20, 21].

Связь выявленных изменений глутамата с клиническими характеристиками заболевания может послужить основой для разработки методик контроля эффективности проводимой терапии и прогноза течения болезни.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В работе исследовали сыворотку крови 179 пациентов. Из них у 88 человек диагностирована параноидная шизофрения (F20.0), у 20 — простая шизофрения (F20.6), еще у 20 — шизотипическое расстройство (F21), у 13 — ОППР (F23), у 18 — шизоаффективное расстройство (F25). Последнюю группу составили 20 пациентов с БАР, поступивших в стационар с текущим

Таблица 1. Демографические данные и клиническая характеристика исследуемых групп

Table 1. Demographic and clinical characteristics of studied groups of patients

Код диагноза по МКБ-10/Code in ICD 10	Пол, ж/м/ф:m, %	Возраст/ Age Me [Q25; Q75]	Длительность, лет/Duration of illness, years Me [Q25; Q75]
Контроль/Control	50/50	32 [24; 46]	–
F20.0	41/59	29 [23; 44]	5 [2; 13]
F20.6	40/60	32 [23; 43]	10 [4; 15]
F21	35/65	26 [23; 34]	5 [4; 11]
F23	55/45	23 [21; 25]	0,5 [1; 1]
F25	72/28	32 [24; 33]	1 [1; 5]
F31	55/45	44 [26; 58]	4 [1; 11]

депрессивным эпизодом, при этом 20% (4 человека) больных имели легкую степень тяжести депрессивного эпизода и по 40% (по 8 человек) — умеренную и тяжелую степень тяжести (без психотических симптомов) депрессивного эпизода. Группу контроля составили 45 психически и соматически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой.

Демографические характеристики представлены в табл. 1.

Общую группу пациентов с шизофренией в зависимости от длительности заболевания разбили на три подгруппы: 1–3 года — 36 человек, 4–11 лет — 37 человек, 12 лет и более — 35 человек.

Группа больных параноидной шизофренией дополнительно было разбита на подгруппы по типу течения: F20.00 — непрерывный тип течения (26 человек), F20.01 — эпизодическое с нарастающим дефектом (19 человек), F20.02 — эпизодическое со стабильным дефектом (24 человека), F20.09. — период наблюдения менее года (19 человек).

Критериями не включения для всех обследуемых лиц являлось наличие острых и хронических инфекционных, воспалительных, аутоиммунных заболеваний, а также острых инфекционных заболеваний менее чем за 4 недели до начала исследования.

Исследование проведено с соблюдением протокола, утвержденного комитетом по биомедицинской этике НИИ психического здоровья, и в соответствии с Хельсинской декларацией для экспериментов, включающих людей. Все больные и испытуемые из контрольной группы дали информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Диагнозы были выставлены врачами-психиатрами клиник НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН в соответствии с международным классификатором МКБ-10. Все больные проходили курс лечения в отделении эндогенных расстройств и в отделении аффективных состояний клиник НИИ психического здоровья.

Лабораторное обследование проводилось при поступлении в клинику до назначения фармакотерапии.

Взятие крови осуществляли утром натощак с использованием пробирок типа Vacuette с активатором образования сгустка для выделения сыворотки. Для отделения сыворотки крови от форменных элементов пробирку с кровью центрифугировали при 2000 g 20 мин в центрифуге с охлаждением до +4 °C Orto Alresa Digicen 21R (Испания).

Определение глутамата в сыворотке крови проводилось с помощью набора «Glutamat Assay Kit» фирмы BioVision Research Products, Mountain, USA. Набор «Glutamat Assay Kit» обладает высокой чувствительностью определения количества глутамата в различных образцах. Концентрацию глутаминовой аминокислоты в образцах сыворотки выражали в нмоль/мл.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных статистических программ STATISTICA 8.0. Результаты были проверены на нормальность распределения при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Для анализа двух нормально распределенных независимых групп использовали критерий Стьюдента. Для анализа трех и более неза-

висимых групп, имеющих нормальное распределение, применяли односторонний дисперсионный анализ (ANOVA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам изучения уровня глутамата в сыворотке крови было показано, что уровень глутамата во всех изучаемых группах больных, кроме ОППР, статистически значимо превышал таковой у здоровых лиц ($11,8 \pm 5,2$ нмоль/мл). На рис. 1 представлено распределения средних концентраций значений глутамата в сыворотке крови больных шизофренией, расстройствами шизофренического спектра и здоровых лиц. Минимальные значения глутамата из всех обследованных групп больных оказались у больных ОППР ($14,75 \pm 2,37$ нмоль/мл). Уровень значимости различий концентраций нейромедиатора у этих больных со здоровыми лицами оказался достаточно близким к достоверному ($p = 0,067$). Тем не менее выявлены достоверные различия между содержанием глутамата у больных ОППР и шизотипическим расстройством, у которых выявлено максимальное количество аминокислоты в сыворотке ($p = 0,045$).

Между остальными исследуемыми группами больных с различной нозологией не обнаружено статистически значимых различий. Следует отметить, что общая группа больных шизофренией показала достаточно средние значения уровня глутамата с большим разбросом ($16,05 \pm 8,06$ нмоль/мл). На этом фоне интересен факт более высоких значений у больных шизоаффективным и острым полиморфным психотическим расстройствами. В дальнейшем мы разбили общую группу больных шизофренией на две группы с разными формами шизофрении: параноидная шизофрения и простая шизофрения. На рис. 2 представлен график распределения средних значений глутамата в сыворотке крови больных разными типами течения шизофрении и БАР.

Уровень глутамата у здоровых лиц статистически значимо отличается от больных во всех группах: БАР ($p = 0,002$), простой шизофрении ($p = 0,0005$) и больных параноидной шизофренией ($p = 0,016$). Между концентрацией глутамата у больных шизофренией обеих форм и БАР ($16,38 \pm 4,62$ нмоль/мл) статистически значимых различий не выявлено. Обращает на себя внимание, что в этой группе больных эндогенными психическими расстройствами максимальное содержание аминокислоты выявлено у больных простой шизофренией ($18,14 \pm 6,8$ нмоль/мл), и различия с параноидной формой — значимы ($p = 0,039$). Простая шизофрения отличается ведущей негативной симптоматикой, частыми депрессивными синдромами, характеризуется отсутствием ремиссий и слабым ответом на терапию. Полученный нами результат характеризует глутамат как патогенетический фактор простой шизофрении и говорит о более выраженном нарушении глутамат-

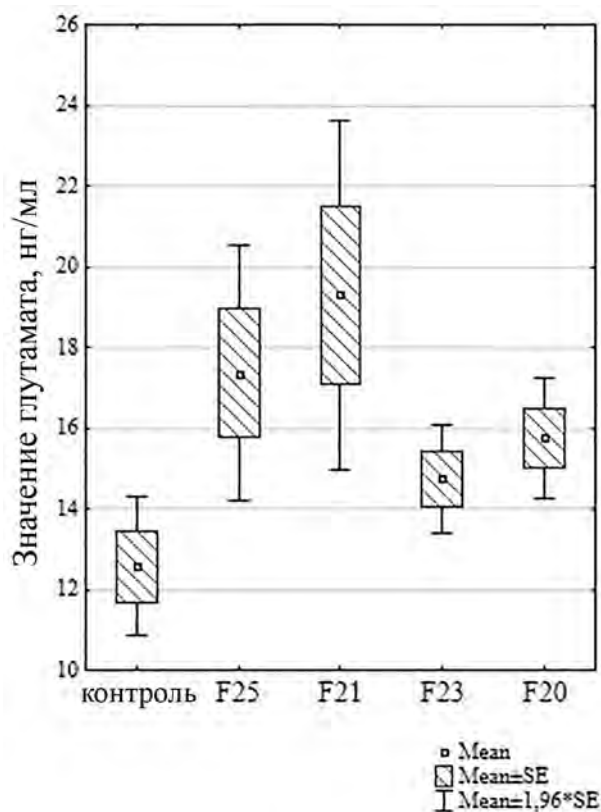


Рис. 1. Распределение средних значений концентрации глутамата в сыворотке крови больных расстройствами шизофренического спектра и здоровых лиц. F25 — шизоаффективное расстройство, F21 — шизотипическое расстройство, F23 — острое полиморфное психотическое расстройство, F20 — шизофрения, общая группа

Fig. 1. Distribution of mean value of serum glutamate level in patients with schizophrenia spectrum disorders and healthy control

ергической нейротрансмиссии при этой форме шизофрении.

Для наглядности мы вынесли средние значения концентрации глутамата во всех группах, включенных в исследование, на один рисунок. На рис. 3 видно, что самый низкий уровень глутамата у здоровых лиц и его среднее значение расположены гораздо ниже всех остальных. Также показательно, что у больных шизотипическим расстройством отмечается самый высокий уровень глутамата в сыворотке крови ($18,85 \pm 6,86$ нмоль/мл), в 1,6 раза превышающий контрольные значения ($p = 0,0003$). Этот показатель превосходит даже значение глутамата у больных простой шизофренией, но эта разница статистически незначима. Интересен факт, что минимальная концентрация глутамата из всех исследуемых нозологий наблюдается у больных параноидной шизофренией ($14,75 \pm 2,37$ нмоль/мл), и этот показатель значимо отличается от уровня глутамата при шизотипическом расстройстве ($p = 0,012$).

Возникает закономерный вопрос, почему максимальное увеличение количества глутамата выявлено

именно у больных шизотипическим расстройством? У этих больных в нашем исследовании отмечен более высокий балл по кластеру «негативные симптомы» и «депрессии», уровень которой достигал «выше среднего значения». В клинике шизотипического расстройства депрессия играет значимую роль. Возможно, что максимально высокая концентрация глутамата в сыворотке крови сопряжена именно с наличием депрессивной симптоматики в клинической картине болезни. Но молекулярные механизмы выявленных изменений еще предстоит выяснить. Литературные данные также подтверждают роль глутаматергической системы в развитии депрессии: выявлено увеличение концентрации глутамата в плазме, сыворотке и спинномозговой жидкости, а также изменение в пропорции глутамат/глутамин [22]. Это согласуется с полученными нами результатами и позволяет предположить, что нарушение глутаматергической нейротрансмиссии непосредственно связано с патогенетическими процессами формирования негативной и депрессивной симптоматики. Надо отметить, что полученные ранее нашим кол-

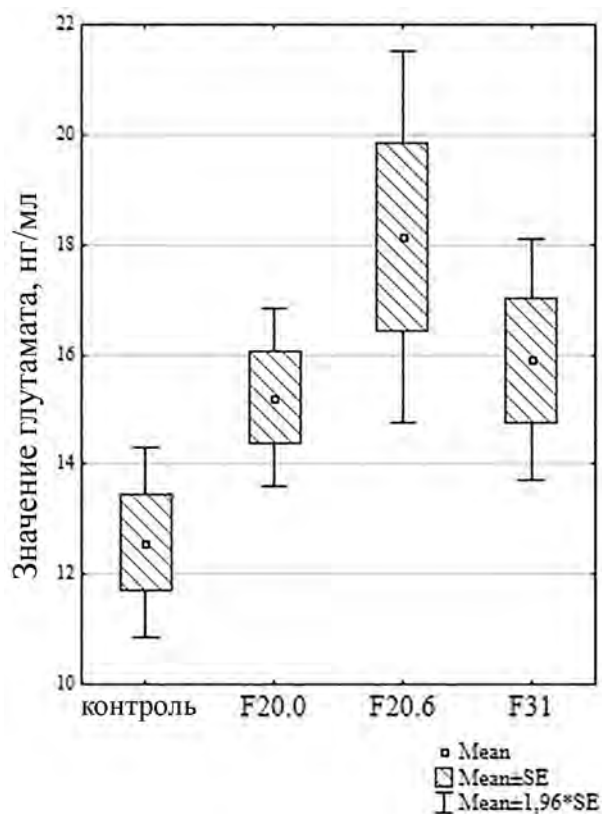


Рис. 2. Распределение средних значений глутамата в сыворотке крови здоровых лиц, больных БАР, простой и параноидной формой шизофрении. F20.0 — параноидная шизофрения, F20.6 — простая шизофрения, F31 — биполярное аффективное расстройство

Fig. 2. Distribution of mean value of serum glutamate level in control and patients with BAD, simple and paranoid schizophrenia

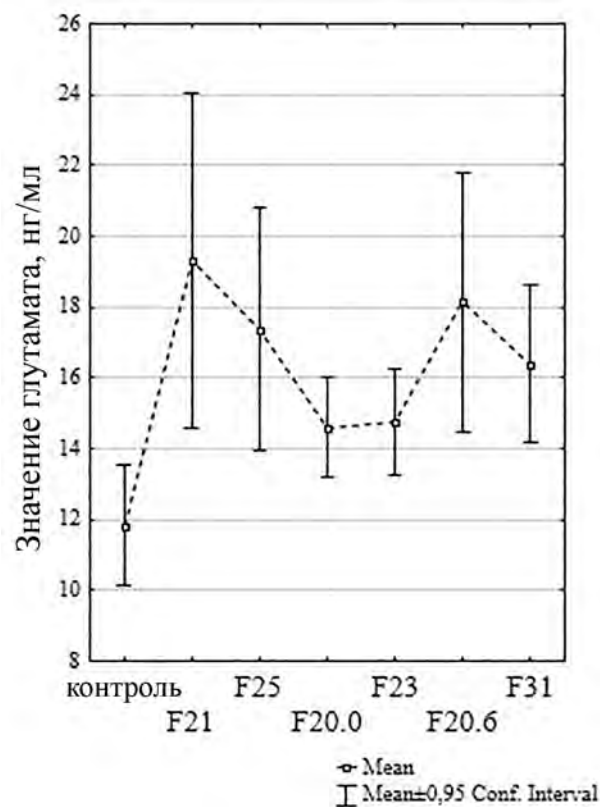


Рис. 3. Распределение средних значений глутамата в сыворотке крови всех исследуемых групп. F21 — шизотипическое расстройство, F25 — шизоаффективное расстройство, F20.0 — параноидная шизофрения, F23 — острое полиморфное психотическое расстройство, F20.6 — простой тип шизофрении, F31 — биполярное аффективное расстройство

Fig. 3. Distribution of mean value of serum glutamate level in all examined patients (F21, F25, F20.0, F23, F20.6, F31 on ICD 10)

Таблица 2. Различия в количестве глутамата в сыворотке больных разными типами течения параноидной шизофрении и здоровых лиц**Table 2.** Differences in serum glutamate level in patients with different types of paranoid schizophrenia evolution

Код диагноза по МКБ-10/ ICD 10 code of diagnosis	Среднее \pm SD/Mean \pm SD	F20.00 p-value	F20.01 p-value	F20.02 p-value	F20.09 p-value
Контроль/Control	11,8 \pm 5,2	0,001	0,021	0,184	0,064
F20.00	17,8 \pm 8,0	–		0,072	0,360
F20.01	16,3 \pm 7,1	0,597	–	0,280	0,738
F20.02	13,8 \pm 5,7	0,072	0,280	–	0,515
F20.09	15,3 \pm 8,1	0,360	0,738	0,515	–

лективом результаты на других больных, на основании которых был получен патент по способу диагностики шизотипического расстройства, практически полностью подтвердились на другой выборке пациентов [23].

На следующем этапе работы было решено посмотреть зависимость количества глутамата в сыворотке крови от типа течения шизофрении. Вся группа больных параноидной шизофренией была разбита на 4 подгруппы: с непрерывным типом течения, с эпизодическим типом течения с нарастающим дефектом, с эпизодическим типом течения со стабильным дефектом и больных шизофренией с периодом наблюдения менее года (табл. 2). Необходимо отметить, что значимая разница в уровне глутамата со здоровыми лицами была выявлена только у двух групп: у больных с непрерывным типом течения шизофрении ($17,8 \pm 8,0$ нмоль/мл, $p = 0,001$) и с эпизодическим типом течения с нарастающим дефектом ($16,3 \pm 7,1$ нмоль/мл, $p = 0,021$). При этом минимальное значение глутамата оказалось у больных параноидной шизофренией с эпизодическим типом течения со стабильным дефектом ($13,8 \pm 5,7$ нмоль/мл).

Разница между всеми включенными в исследование группами больных не выявила достоверных различий, хотя показала тенденцию к зависимости концентрации глутамата от степени тяжести течения болезни, но даже в случае больных с непрерывным типом течения и больных со стабильным дефектом оставалась недостоверной ($p = 0,072$).

На последнем этапе работы было решено посмотреть изменение концентрации глутамата в сыворотке крови всех больных шизофренией в зависимости от длительности заболевания. Динамика изменения количества глутамата в сыворотке при шизофрении представлена на рис. 4. Прослеживается увеличение концентрации глутамата с увеличением длительности шизофрении. Группа больных с длительностью заболевания 12 лет и более имела максимальное количество глутамата ($17,23 \pm 7,3$ нмоль/мл) и значимые отличия с группой здоровых лиц ($p = 0,0006$), и с группой больных шизофренией с длительностью заболевания до 3 лет ($p = 0,007$).

Эти результаты позволяют предположить, что с увеличением продолжительности заболевания нарушения глутаматергической нейротрансмиссии усугубляются. То же самое можно сказать и про ухудшение клинической картины заболевания, так как группа больных

параноидной шизофренией с эпизодическим типом течения со стабильным дефектом не показала достоверных различий с контрольной группой лиц. Таким образом, эти результаты могут служить основой для формирования прогноза развития заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам определения количества глутамата в сыворотке крови было показано, что его уровень у больных расстройствами шизофренического спектра

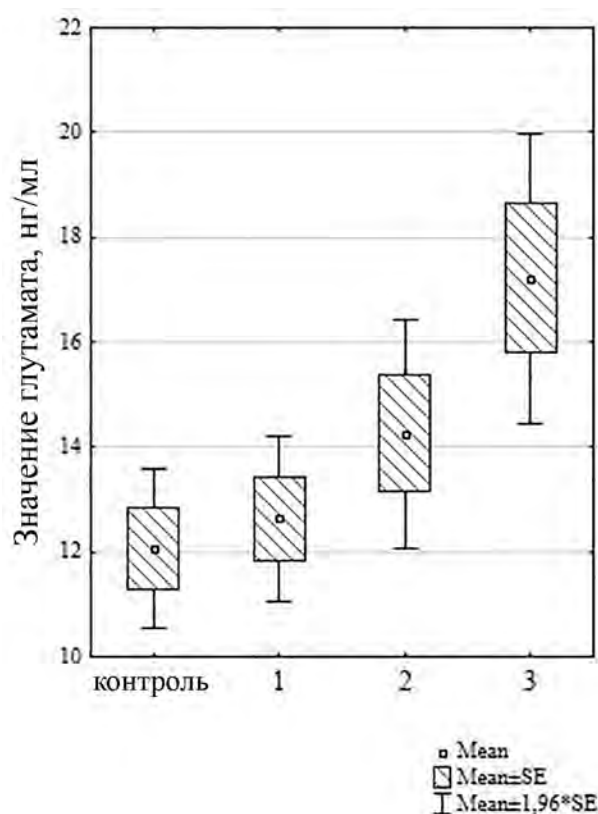


Рис. 4. Распределение средних значений глутамата в сыворотке крови больных шизофренией в зависимости от длительности заболевания: 1-я группа — 3 года, 2-я группа — 4–11 лет, 3-я группа — от 12 лет

Fig. 4. Distribution of mean value of serum glutamate level in patients with schizophrenia depending of illness duration: 1st group — up to 3 years, 2nd group — from 4 to 11 years, 3rd group — 12 years+

и БАР, за исключением ОППР, значимо выше, чем в группе здоровых лиц. Однако между исследуемыми группами больных с разной нозологией и разным типом течения шизофрении обнаружено всего несколько статистически значимых различий: только между группами больных шизотипическим и острым полиморфным психотическим расстройствами и больных простой и параноидной шизофренией. Объяснение этого факта позволяет обратиться к довольно давней концепции единого психоза Целера–Гризингера–Неймана, согласно которой, разные психические заболевания не являются, строго говоря, самостоятельными заболеваниями, а представляют собой частные проявления и разновидности общего единого психоза. По наблюдениям многих экспертов, заболевания, относимые к различным спектрам психических расстройств, характеризуются в ряде случаев нечеткостью разделяющих их границ и схожей симптоматикой, затрудняющей дифференциальную диагностику, особенно на ранних этапах проявления болезни. Генетические исследования также подтверждают, что шизофренические синдромы составляют с аффективными единый спектр расстройств, распространяющийся не только на психотические, но и на непсихотические проявления заболеваний [24]. В недавнем исследовании большая международная команда «Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium» выявила 114 конкретных местоположений в геноме человека, которые способствуют риску развития как шизофрении, так и биполярного расстройства, и четыре области генома, которые вносят вклад в различия в биологии этих двух расстройств [25]. Также авторы обнаружили, что у пациентов с психозом, страдающих биполярным расстройством, вероятно, в среднем более высокий генетический риск развития шизофрении, чем у пациентов с биполярным расстройством без психоза. Эти факты указывают на то, что многие психические расстройства шизофренического и аффективного спектра, вероятно, имеют много общего в патогенетических механизмах, что и обуславливает схожесть симптоматики, однако на современном этапе нельзя однозначно говорить о «едином психозе», и вопросы этиологии и патогенеза заболеваний с нарушением глутаматергической нейротрансмиссии до сих пор остаются открытым.

Также в работе максимальная концентрация глутамата выявлена у больных шизотипическим расстройством ($18,85 \pm 6,86$ нмоль/мл), которая в 1,6 раза превышала значения здоровых лиц ($p = 0,0003$). Несколько ниже оказалась концентрация нейротрансмиттера у больных простой шизофренией ($18,14 \pm 6,8$ нмоль/мл). Можно предположить, что увеличение концентрации глутамата в сыворотке крови связано с высоким уровнем депрессии у этих больных. В ряде исследований при различных видах депрессивных состояний было выявлено не только увеличение концентрации глутамата в плазме, как отмечалось выше, но и в спинномозговой жидкости [26]. Также, по данным некоторых исследований, концентрация глутамата положительно коррелирует с тяжестью депрессии [27]. Генетические

исследования также подтверждают роль глутаматергической нейротрансмиссии в патогенезе депрессий [28]. Однако механизмы этого явления, как и этиология и патогенез депрессии на сегодняшний день остаются трудной задачей и требуют дальнейшего изучения [29]. Наличие достоверных различий уровня глутамата в сыворотке крови больных некоторыми расстройствами шизофренического спектра, в том числе и разными формами шизофрении, говорит в первую очередь о разности их патогенетических картин.

Таким образом, концентрация глутамата в сыворотке крови больных эндогенными психическими расстройствами может служить простым и доступным лабораторным маркером нарушения глутаматергической нейротрансмиссии у этих больных. Полученные нами результаты представляют основу для выявления роли глутамата в патогенезе развития расстройств шизофренического спектра и БАР и могут стать дополнительным параклиническим критерием диагностики шизотипического расстройства. Возможно, выявленные достоверные различия между исследованными группами больных могут послужить основой для разработки лабораторных методов или панелей дифференциальной диагностики психических расстройств. Кроме того, выявлено, что уровень глутамата зависит от степени тяжести течения шизофрении, и, вероятно, на основе этого можно будет построить прогноз развития заболевания.

Работа поддержана грантом РФ № 18-15-00053 «Поиск периферических маркеров, ассоциированных с нарушением миелинизации головного мозга и патогенезом заболевания при шизофрении» 2018–2020 гг.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ohgi Y, Futamura T, Hashimoto K. Glutamate signaling in synaptogenesis and NMDA receptors as potential therapeutic targets for psychiatric disorders. *Curr. Mol. Med.* 2015;15:206–221. <https://DOI:10.2174/1566524015666150330143008>
- Li CT, Lu CF, Lin HC, Huang YZ, Juan CH, Su TP, Bai YM, Chen MH, Lin WC. Cortical inhibitory and excitatory function in drug-naïve generalized anxiety disorder. *Brain Stimul.* 2017;10(3):604–608. <https://DOI:10.1016/j.brs.2016.12.007>
- Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB Jr, Charney DS. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1994;51:199–214. DOI:10.1001/archpsyc.1994.03950030035004
- Javitt DC. Negative schizophrenic symptomatology and the PCP (phencyclidine) model of schizophrenia. *Hillside. J. Clin. Psychiatry.* 1987;(9):12–35.
- Javitt DC, Zukin SR, Heresco-Levy U, Umbricht D. Has an angel shown the way? Etiological and therapeutic implications of the PCP/NMDA model of

- schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2012;(38):958–966. <https://DOI:10.1093/schbul/sbs069>
6. Бурбаева ГШ, Бокша ИС, Стародубцева ЛИ, Савушкина ОК, Терешкина ЕБ, Турищева МС, Прохорова ТА, Воробьева ЕА, Морозова МА. Нарушение метаболизма глутамата при шизофрении. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2007;3:19–24.
Burbaeva GSh, Boksha IS, Starodubceva LI, Savushkina OK, Tereshkina EB, Turishheva MS, Prohorova TA, Vorob'eva EA, Morozova MA. Narushenie metabolizma glutamata pri shizofrenii. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk.* 2007;3:19–24. (In Russ.).
7. Toru M, Kurumaji A, Ishimaru M. Excitatory amino acids: implications for psychiatric disorders research. *Life Sci.* 1994;(55):1683–1699.
8. Kerwin R, Patel S, Meldrum B. Quantitative autoradiographic analysis of glutamate binding sites in the hippocampal formation in normal and schizophrenic brain post mortem. *Neuroscience.* 1990;(39):25–32.
9. Beneyto M, Meador-Woodruff JH. Lamina-specific abnormalities of NMDA receptor-associated postsynaptic protein transcripts in the prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2008;(33):2175–2186. <https://DOI:10.1038/sj.npp.1301604>
10. Beneyto M, Kristiansen LV, Oni-Orisan A, McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH. Abnormal glutamate receptor expression in the medial temporal lobe in schizophrenia and mood disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2007;(32):1888–1902. <https://DOI:10.1038/sj.npp.1301312>
11. Matosin N, Fernandez-Enright F, Frank E, Deng C, Wong J, Huang XF, Newell KA. Metabotropic glutamate receptor mGluR2/3 and mGluR5 binding in the anterior cingulate cortex in psychotic and non-psychotic depression, bipolar disorder and schizophrenia: implications for novel mGluR-based therapeutics. *J. Psychiatry Neurosci.* 2014;(39):407–416. <https://DOI:10.1503/jpn.130242>
12. Blacker CJ, Lewis CP, Frye MA, Veldic M. Metabotropic glutamate receptors as emerging research targets in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2017;(257):327–337. <https://DOI:10.1016/j.psychres.2017.07.059>
13. Gigante AD, Bond DJ, Lafer B, Lam RW, Young LT, Yatham LN. Brain glutamate levels measured by magnetic resonance spectroscopy in patients with bipolar disorder: a meta-analysis. *Bipolar Disord.* 2012;(14):478–487. <https://DOI:10.1111/j.1399-5618.2012.01033.x>
14. Chitty KM, Lagopoulos J, Lee RS, Hickie IB, Hermens DF. A systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy and mismatch negativity in bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013;(23):1348–1363. <https://DOI:10.1016/j.euroneuro.2013.07.007>
15. Логинова ЛВ, Смирнова ЛП, Серёгин АА, Дмитриева ЕМ, Мазин ЕВ, Симуткин ГГ. К вопросу поиска биомаркеров при биполярном аффективном расстройстве. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2014;3(49):139–141.
Loginova LV, Smirnova LP, Serjogin AA, Dmitrieva EM, Mazin EV, Simutkin GG. K voprosu poiska biomarkjorov pri bipoljarnom affektivnom rasstrojstve. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki.* 2014;3(49):139–141. (In Russ.).
16. Merritt K, Egerton A, Kempton MJ, Taylor MJ, McGuire PK. Nature of glutamate alterations in schizophrenia: a meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *JAMA Psychiatry.* 2016;(73):665–674. <https://DOI:10.1001/jamapsychiatry.2016.0442>
17. Egerton A, Broberg BV, Van Haren N, Merritt K, Barker GJ, Lythgoe DJ, Perez-Iglesias R, Baandrup L, Düring SW, Sendt KV, Stone JM, Rostrup E, Sommer IE, Glenthøj B, Kahn RS, Dazzan P, McGuire P. Response to initial antipsychotic treatment in first episode psychosis is related to anterior cingulate glutamate levels: a multicentre (1)H-MRS study (OPTiMiSE). *Mol. Psychiatry.* 2018;(23):2145–2155. <https://DOI:10.1038/s41380-018-0082-9>.
18. Nugent AC, Diazgranados N, Carlson PJ, Ibrahim L, Luckenbaugh DA, Brutsche N, Herscovitch P, Drevets WC, Zarate CA Jr. Neural correlates of rapid antidepressant response to ketamine in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2014;(16):119–128. <https://DOI:10.1111/bdi.12118>
19. Altamura CA, Mauri MC, Ferrara A, Moro AR, D'Andrea G, Zamberlan F. Plasma and platelet excitatory amino acids in psychiatric disorders. *Am. J. Psychiatry.* 1993;150(11):1731–1733.
20. Семке АВ, Ветлугина ТП, Иванова СА, Рахмазова ЛД, Гуткевич ЕВ, Лобачева ОА, Корнетова ЕГ. Биопсихосоциальные основы и адаптационно-компенсаторные механизмы шизофрении в регионе Сибири. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2009;5(56):15–20.
Semke AV, Vetlugina TP, Ivanova SA, Rahmazova LD, Gutkevich EV, Lobacheva OA, Kornetova EG. Biopsichosocial'nye osnovy i adaptacionno-kompensatornye mehanizmy shizofrenii v regione Sibiri. *Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii.* 2009;5(56):15–20. (In Russ.).
21. Семке АВ, Федоренко ОЮ, Лобачева ОА, Рахмазова ЛД, Корнетова ЕГ, Смирнова ЛП, Микилев ФФ, Щигорева ЮГ. Клинические, эпидемиологические и биологические предпосылки адаптации больных шизофренией как основа персонализированного подхода к антипсихотической терапии. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2015;3(88):19–25.
Semke AV, Fedorenko OJu, Lobacheva OA, Rahmazova LD, Kornetova EG, Smirnova LP, Mikilev FF, Shhigoreva JuG. Klinicheskie, jepidemiologicheskie i biologicheskie predposylki adaptacii bol'nyh shizofreniej kak osnova personificirovannogo podhoda k

- antipsihoticheskoj terapii. *Sibirskij vestnik psikiatrii i narkologii*. 2015;3(88):19–25. (In Russ.).
22. Inoshita M, Umehara H, Watanabe SY, Nakataki M, Kinoshita M, Tomioka Y, Tajima A, Numata S, Ohmori T. Elevated peripheral blood glutamate levels in major depressive disorder. *Neuropsych. Dis. & Treat.* 2018;(14):945–953. <https://DOI:10.2147/NDT.S159855>
 23. Смирнова ЛП, Логинова ЛВ, Иванова СА, Дмитриева ЕМ, Серёгин АА, Микилев ФФ, Семке АВ, Бохан НА. Лабораторный способ диагностики шизотипического расстройства. *Пат. № 2569741 Российская Федерация G01N 33/50*. 2014148200/15; опублик. 27.11.2015. Smirnova LP, Loginova LV, Ivanova SA, Dmitrieva EM, Serjogin AA, Mikilev FF, Semke AV, Bohan NA. Laboratornyj sposob diagnostiki shizotipicheskogo rasstrojstva. *Pat. № 2569741 Rossijskaja Federacija G01N 33/50*. 2014148200/15; opubl. 27.11.2015.
 24. Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, Sklar P. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 2009;460(7256):748–752. <https://DOI:10.1038/nature08185>
 25. Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Electronic address: douglas.ruderfer@vanderbilt.edu; Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genomic Dissection of Bipolar Disorder and Schizophrenia, Including 28 Subphenotypes. *Cell*. 2018;173(7):1705–1715.e16. <https://DOI:10.1016/j.cell.2018.05.046>
 26. Levine J, Panchalingam K, Rapoport A, Gershon S, McClure RJ, Pettegrew JW. Increased cerebrospinal fluid glutamine levels in depressed patients. *Biol. Psychiatry*. 2000;47(7):586–593.
 27. Лосенков ИС, Бойко АС, Левчук ЛА, Симуткин ГГ, Бохан НА, Иванова СА. Глутамат сыворотки крови у больных депрессивными расстройствами как потенциальный периферический маркер прогноза эффективности терапии. *Нейрохимия*. 2018;35(4):359–366. Losenkov IS, Bojko AS, Levchuk LA, Simutkin GG, Bohan NA, Ivanova SA. Glutamat syvorotki krvi u bol'nyh depressivnymi rasstrojstvami kak potencial'nyj perifericheskij marker prognoza jeffektivnosti terapii. *Nejrohimiya*. 2018;35(4):359–366. (In Russ.).
 28. Lee PH, Perlis RH, Jung JY, Byrne EM, Rueckert E, Siburian R, Haddad S, Mayerfeld CE, Heath AC, Pergadia ML, Madden PA, Boomsma DI, Penninx BW, Sklar P, Martin NG, Wray NR, Purcell SM, Smoller JW. Multi-locus genome-wide association analysis supports the role of glutamatergic synaptic transmission in the etiology of major depressive disorder. *Transl. Psychiatry*. 2012;(2):184. <https://DOI:10.1038/tp.2012.95>
 29. Корнетов АН. Онтогенетические аспекты депрессивных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2003;103(8):80–81. Kornetov AN. Ontogeneticheskie aspekty depressivnyh rasstrojstv. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2003;103(8):80–81. (In Russ.).

Сведения об авторах

Серёгин Александр Александрович, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томск, Россия

E-mail: apocalips1991@mail.ru

Смирнова Людмила Павловна, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томск, Россия, ORCID ID 0000-0003-0083-9124

E-mail: lpsmirnova@yandex.ru

Дмитриева Елена Михайловна, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томск, Россия, ORCID ID 0000-0003-0914-5727

E-mail: lena-312tom@yandex.ru

Васильева Светлана Николаевна, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томск, Россия, ORCID ID 0000-0002-0939-0856

E-mail: vasilievasn@yandex.ru

Семке Аркадий Валентинович, профессор, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томск, Россия, ORCID ID 0000-0002-8698-0251

E-mail: asemke@mail.ru

Иванова Светлана Александровна, профессор, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томск, Россия, ORCID ID 0000-0001-7078-323X

E-mail: ivanovaniipz@gmail.com

Information about the authors

Aleksandr A Seregin, FSBSI "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia

E-mail: apocalips1991@mail.ru

Ljudmila P. Smirnova, PhD, Cand. of Sci. (Med.), FSBSI "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia, ORCID ID 0000-0003-0083-9124

E-mail: lpsmirnova@yandex.ru

Elena M. Dmitrieva, FSBSI "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia, ORCID ID 0000-0003-0914-5727

E-mail: lena-312tom@yandex.ru

Svetlana N. Vasil'eva, PhD, Cand. of Sci. (Med.), FSBSI "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia, ORCID ID 0000-0002-0939-0856

E-mail: vasilievasn@yandex.ru

Arkadij V. Semke, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia, ORCID ID 0000-0002-8698-0251

E-mail: asemke@mail.ru

Svetlana A. Ivanova, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia, ORCID ID 0000-0001-7078-323X

E-mail: ivanovaniipz@gmail.com

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Смирнова Людмила Павловна/Ljudmila P. Smirnova

E-mail: lpsmirnova@yandex.ru

Дата поступления 27.04.2020
Received 27.04.2020

Дата рецензии 19.05.2020
Revised 19.05.2020

Дата принятия 23.06.2020
Accepted for publication 23.06.2020