

Тромбоцитарные ферменты метаболизма глутатиона у больных с поздней манифестацией расстройств шизофренического спектра

Савушкина О.К.¹, Бокша И.С.^{1,2}, Терешкина Е.Б.¹, Прохорова Т.А.¹, Шешенин В.С.¹, Почуева В.В.¹, Воробьева Е.А.¹, Бурбаева Г.Ш.¹

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

²ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

ОРИГИНАЛЬНАЯ
СТАТЬЯ

Резюме

Обоснование: представление об участии окислительного стресса в патогенезе шизофрении позволило выдвинуть предположение о том, что у больных с расстройствами шизофренического спектра изменена активность ферментов, метаболизирующих центральный антиоксидант (глутатион), — глутатионредуктазы (GR) и глутатион-S-трансферазы (GST). **Цель исследования:** определение активности тромбоцитарных ферментов GR и GST у больных с поздно манифестирующими расстройствами шизофренического спектра и оценка возможной связи с клиническими показателями. **Пациенты и методы:** обследовано 28 пациентов (все женщины) в возрасте 45–86 лет с поздней манифестацией эндогенных психозов. Шизофрения диагностирована в 16 случаях, шизоаффективное расстройство — у 6 больных, хроническое бредовое расстройство — в 6 наблюдениях. Контрольную группу составили психически здоровые женщины того же возраста. Активность тромбоцитарных GR и GST у больных определяли при поступлении в стационар и на 28-й день терапии, в группе контроля — однократно. Оценка состояния больных проводилась клинико-психопатологическим методом и с использованием стандартизированных шкал PANSS, HAMD, MMSE до начала терапии и на 28-й день лечения. Эффективность терапии определялась клинически и по изменению суммарных баллов по шкалам PANSS и HAMD. **Результаты:** активность GR у больных и в группе контроля достоверно не различалась. Активность GST у больных по сравнению с контрольной группой была значительно снижена и до, и после курса терапии, но в ходе лечения достоверно не изменялась. Среди обследованных пациенток наблюдались по три случая с активностью ферментов GR и GST, превосходящей более чем в 1,5 раза медиану по группе. После курса лечения активность ферментов у них снизилась до уровня, не отличающегося от контрольных значений или значений у остальной группы. **Заключение:** результаты пилотного исследования указывают на перспективность определения активности GR и GST при поздней манифестации эндогенных психозов для выделения подгрупп больных с аномалиями глутатионового метаболизма и дальнейшего поиска корреляций активности GR и GST с клинико-психопатологическими особенностями.

Ключевые слова: глутатионредуктаза; глутатион-S-трансфераза; тромбоциты; поздняя шизофрения.

Для цитирования: Савушкина О.К., Бокша И.С., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Шешенин В.С., Почуева В.В., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. Тромбоцитарные ферменты метаболизма глутатиона у больных с поздней манифестацией расстройств шизофренического спектра. *Психиатрия*. 2020;18(4):41–50. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-41-50>

Конфликт интересов отсутствует

Platelet Enzymes of Glutathione Metabolism in Patients with Late-Onset Schizophrenic Spectrum Disorders

Savushkina O.K.¹, Boksha I.S.^{1,2}, Tereshkina E.B.¹, Prokhorova T.A.¹, Sheshenin V.S.¹, Pochueva V.V.¹, Vorobyeva E.A.¹, Burbaeva G.Sh.¹

¹FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

²N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

RESEARCH

Summary

Background: basing on the hypothesis that oxidative stress participates in schizophrenia pathogenesis, the authors suggested that the activities of glutathione reductase (GR) and glutathione-S-transferase (GST), the enzymes metabolizing the central antioxidant glutathione, are altered in patients with schizophrenia spectrum disorders. **Objective:** determination of activity of platelet glutathione reductase (GR) and glutathione-S-transferase (GST) in patients with late-onset schizophrenic spectrum disorders (LOS — spectrum psychoses) and evaluation of their possible connection to clinical indicators. **Patients and methods:** 28 female in-patients aged 45–86 years with LOS-spectrum psychoses were examined: schizophrenia ($n = 16$), schizoaffective disorder ($n = 6$), chronic delusional disorder ($n = 6$). A control group of women of the same age range without mental and neurological diseases was recruited. Platelet GR and GST activities in patients were determined before and after the course of pharmacotherapy, and in the control group — only once. **Results:** assessment of the patients' symptoms' severity using PANSS, HAMD, and MMSE was carried out before and after the course of pharmacotherapy (at the 28th day of the therapy course). The efficacy of therapy was determined by the change in the PANSS and HAMD total score. While the GR activity did not differ

significantly in patients and in the control group, GST activity was found substantially and significantly reduced in patients (before and after the course of therapy) compared with the control group, although GST activity in patients did not significantly change during their treatment. In both cases (GR and GST), three patients were observed among the patients with enzymatic activity exceeding > 1.5 times the medians in the group. After the course of treatment, the activity of enzymes decreased to a level within the range of control values or values for other patients. **Conclusion:** the results of a pilot study indicate the promise of determining the activity of GR and GST in a group of patients with LOS-spectrum endogenous psychoses to distinguish among them subgroups with glutathione metabolism abnormalities that correlate with clinical and pathopsychological features.

Keywords: glutathione reductase; glutathione-S-transferase; platelets; late-onset schizophrenia.

For citation: Savushkina O.K., Boksha I.S., Tereshkina E.B., Prokhorova T.A., Sheshenin V.S., Pochueva V.V., Vorobyeva E.A., Burbaeva G.Sh. Platelet Enzymes of Glutathione Metabolism in Patients with Late-Onset Schizophrenic Spectrum Disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(4):41–50. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-41-50>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Почти 20 лет назад на основании данных о повышенном уровне образования свободных радикалов кислорода, перекисного окисления липидов, накопления продуктов окисления была выдвинута гипотеза об участии окислительного стресса в патогенезе шизофрении [1, 2]. Эта гипотеза подтверждается результатами исследований мозга, спинномозговой жидкости и элементов крови больных шизофренией [3–5]. Причинами развития окислительного стресса могут быть как увеличение количества активных форм кислорода, так и снижение активности антиоксидантной системы [6]. Показано, что при шизофрении повышено образование свободных радикалов и снижена активность антиоксидантной системы (в том числе активность антиоксидантных ферментов) [7]. Поскольку глутатион является основным эндогенным антиоксидантом в организме человека, а уровень глутатиона определяется его метаболизмом, растет количество работ, посвященных изучению активности и количества глутатион-зависимых ферментов при шизофрении [8, 9].

В систему глутатион-зависимых ферментов, наряду с другими ферментами, входят глутатионпероксидаза (GPx), глутатионредуктаза (GR) и глутатион-S-трансфераза (GST). Значительное число исследований посвящено изучению при шизофрении глутатионпероксидазы, которая переводит глутатион в окисленную форму [10, 11]. Меньшее внимание уделяется GR, основной функцией которой является восстановление окисленного глутатиона [2]. Остается также малоизученной GST, которая инактивирует пероксиды, образующиеся при окислительном стрессе [12]. GST и GR выявлены в эритроцитах и тромбоцитах периферической крови [8, 13].

Ранее тромбоцитарные GR и GST изучались при шизофрении с ранней манифестацией и у молодых пациентов с высоким риском психозов [14–16], но нет исследований, посвященных этим антиоксидантным ферментам при поздно манифестирующих психозах шизофренического спектра (биохимические обследования таких больных не проводились). Вместе с тем актуально выяснить уровень активности глутатион-метаболизирующих ферментов при позднем развитии психозов для того, чтобы оценить вклад нарушений

антиоксидантной защиты при обострении заболевания у этих больных.

Цель настоящего исследования — определение активности тромбоцитарных ферментов GR и GST у больных с поздно манифестирующими расстройствами шизофренического спектра и оценка возможной связи с клиническими показателями.

В настоящей работе, в отличие от наших предыдущих исследований [14–16], уровень тромбоцитарных ферментов GR и GST изучался у женщин с поздно манифестирующими расстройствами шизофренического спектра в сравнении с контрольной группой психически здоровых женщин того же возраста.

Исследование проводилось с одобрения Локального этического комитета ФГБНУ НЦПЗ (Протокол №8 от 26.02.2019) с соблюдением современных этических норм и правил биомедицинских исследований в соответствии с Хельсинкским соглашением Всемирной медицинской ассоциации (в редакциях 1964/2013 г.). Все пациенты и здоровые лица подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Набор и обследование пациентов проводились в клиническом отделении отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ (руководитель проф. С.И. Гаврилова) в период с января 2018 г. по январь 2020 г. Биохимическая часть исследования проведена в лаборатории нейробиологии ФГБНУ НЦПЗ (заведующий проф. Г.Ш. Бурбаева).

Пациенты и методы исследования: критериями включения в исследование служили возраст старше 40 лет, наличие расстройств шизофренического спектра с поздней манифестацией (после 40 лет) в стадии обострения. Нозологическая оценка осуществлялась в соответствии с критериями МКБ-10.

Критериями невключения являлись иные психические расстройства, деменция, последствия травмы головного мозга, данные об употреблении психоактивных веществ, тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации. Ограничений для включения в исследование по проводимой лекарственной терапии не предусматривалось.

Согласно критериям включения в исследовании участвовали пациенты геронтопсихиатрического стационара (28 женщин) в возрасте от 45 до 86 лет (медиана 66,5) с поздно манифестирующими расстройствами

Таблица 1. Демографические и клинические данные лиц обследованных групп
Table 1. Demographic and clinical data of individuals in the studied groups

Показатель/Indication	Контроль/Controls, n = 23	Пациенты/Patients, n = 28
Возраст, лет/Age, years	57,0 [52,0; 62,0]	66,5 [57,5; 76,5]
Образование, лет/Education, years	15,0 [12,0; 16,0]	15,0 [13,0; 15,5]
Индекс массы тела, кг/м ² /Body mass index, kg/m ²	26,0 [22,0; 30,1]	27,3 [22,5; 29,0]
Диабет (да/нет)/Diabetes (yes/no)	0/23	1/27
Гипертония (да/нет)/Hypertension (yes/no)	3/20	18/10
Сердечно-сосудистые заболевания (да/нет)/Cardiovascular diseases (yes/no)	1/22	3/25

* Данные представлены как медиана и квартили, M [Q25; Q75].

* Data are given as Median and quartiles, M [Q25; Q75].

шизофренического спектра в стадии обострения. Среди них было 16 больных шизофренией (F20.0), 6 пациентов с шизоаффективным расстройством (F25) и 6 — с хроническим бредовым расстройством (F22). Возраст манифестации заболевания составил от 40 до 84 лет. Длительность заболевания — от 3 месяцев до 29 лет. Демографические и клинические данные приведены в табл. 1, 2 в разделе «Результаты».

Психофармакотерапия проводилась с первого дня поступления в стационар. Препараты подбирались индивидуально с учетом психического и соматического состояния. Все пациенты получали типичные и атипичные антипсихотики (галоперидол, азалептин, оланзапин, рисперидон, клопиксол, кветиапин). Применялись средние рекомендованные инструкцией к препаратам терапевтические дозировки с учетом пожилого возраста пациентов. При наличии депрессивной симптоматики использовалось сочетание антидепрессантов различных химических групп с антипсихотиками. При сопутствующей соматической и неврологической патологии дополнительно назначалось соответствующее симптоматическое лечение.

Контрольную группу составили 23 психически здоровых женщины в возрасте от 45 до 81 года, медиана 57 лет.

При обследовании больных применялись психопатологический и психометрический методы с набором стандартизированных шкал. Для оценки степени выраженности психотической симптоматики и эффективности терапии применялась шкала позитивных и негативных симптомов PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale); для оценки степени выраженности депрессии — шкала Гамильтона (HAM-D-17). С учетом возраста обследованных пациентов и высокой вероятности у них мнестико-интеллектуального снижения, а также с целью оценки когнитивного функционирования при раннем и позднем манифесте психоза применялась шкала оценки когнитивного статуса MMSE (Mini Mental State Examination).

Оценка клинического состояния больных и взятие крови для определения активности ферментов проводились при поступлении в стационар (0-й день, или базовый уровень активности ферментов) и на 28-й день терапии. Эффективность терапии определялась

клинически и по изменению средней суммарной балльной оценки по шкалам.

Активность тромбоцитарных ферментов больных определяли дважды: до начала курса фармакотерапии в стационаре и на 28-й день, 5 пациенток отказались от повторного анализа.

ВЫДЕЛЕНИЕ ТРОМБОЦИТОВ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ГЛУТАТИОНОВЫХ ФЕРМЕНТОВ

Взятие образца крови из локтевой вены обследуемых производилось в вакутейнеры с 3,2% цитратом натрия. Образцы крови обрабатывались в течение 2 ч после забора крови. Из образцов крови выделяли тромбоциты и готовили экстракт, как описано ранее [15].

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

Активность GR определялась по окислению восстановленной формы никотинамиддинуклеотидфосфата (NADPH) (по убыли поглощения, регистрируемого при 340 нм) в реакции восстановления окисленного глутатиона [14]. Активность GST определялась по скорости образования хромогенных конъюгатов глутатиона с 1-хлор-2,4-динитробензолом (нарастающему поглощению, регистрируемого при 340 нм) [16]. После определения концентрации белка по методу Лоури рассчитывали удельную ферментативную активность.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Проверка гипотезы о нормальном распределении данных (активности GR и GST) в обследованных группах проводилась критерием Шапиро–Уилка. Результаты анализа показали, что данные не подчиняются закону нормального распределения.

Для оценки достоверности различий, изменений параметров и связей между ними применялись U-тест Манна–Уитни, метод парных сравнений Вилкоксона, вычисление коэффициентов ранговых корреляций

Таблица 2. Клинические и психометрические данные больных к началу исследования и на период его завершения
Table 2. Clinical and psychometrics data of individuals in the studied groups at the beginning of the study and at the time point of its completion

Показатель/Indication	На начало исследования/Baseline	При выписке/At the time of discharge
Возраст начала психического заболевания, лет/Age of onset of the disease, years	53,5 [47,5; 68,5]	
Длительность психического заболевания, лет/Disease duration, years	6,0 [2,5; 13,0]	
Сумма баллов по шкале HAMD/HAMD total score	22 [14,5; 25,5]	8 [3,0; 10,0]
Сумма баллов по шкале MMSE/MMSE total score	26 [22,0; 27,0]	28 [26,0; 29,0]
Сумма баллов по шкале PANSSpos/PANSSpos subscale score	27 [23,5; 30,5]	16 [12,0; 19,0]
Сумма баллов по шкале PANSSneg/PANSSneg subscale score	22 [18,0; 28,5]	17 [12,0; 21,0]
Сумма баллов по шкале PANSSpsy/PANSSpsy subscale score	50 [45,0; 59,0]	36 [32,0; 41,0]
Сумма баллов по шкале PANSStotal/PANSStotal score	98,5 [90,5; 112,0]	68 [57,0; 79,0]

*Данные представлены как медиана и квартили, М [Q25; Q75].

*Data are given as Median and quartiles, M [Q25; Q75].

Таблица 3. Коэффициенты корреляции активности исследуемых ферментов с возрастом, длительностью и возрастом манифестации заболевания

Table 3. Spearman correlation coefficients for links between the activity of the studied enzymes and age, disease duration and age of patients to the disease manifestation

Показатель/Indication	Контроль/Controls	Пациенты/Patients
Глутатионредуктаза (GR)/Glutathione reductase (GR)		
Возраст, лет/Age, years	$r = -0,233, p = 0,284$	$r = 0,325, p = 0,539$
Длительность заболевания, лет/Disease duration, years	–	$r = 0,129, p = 0,514$
Возраст манифестации, лет/Age of onset, years	–	$r = 0,062, p = 0,754$
Глутатион-S-трансфераза (GST)/Glutathione-S-transferase (GST)		
Возраст, лет/Age, years	$r = -0,104, p = 0,634$	$r = -0,033, p = 0,869$
Длительность заболевания, лет/Disease duration, years	–	$r = 0,241, p = 0,216$
Возраст манифестации, лет/Age of onset, years	–	$r = -0,192, p = 0,356$

Спирмена (R). Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 и 2 приведены демографические, клинические, психометрические данные обследованных больных и лиц контрольной группы.

В табл. 3 приведены коэффициенты корреляции Спирмена и уровень значимости для зависимостей активности GR и GST от возраста в контрольной группе, а также от возраста, длительности болезни и возраста манифестации в группе больных.

Как видно из табл. 3, в обеих группах не было выявлено достоверных корреляций активности ферментов с возрастом. Поэтому, хотя контрольная группа и группа больных различались по возрасту ($p < 0,004$), мы сочли возможным сравнение этих двух групп по активности ферментов.

Из этой таблицы также видно, что не обнаружено зависимости активности GR и GST у больных от возраста, длительности заболевания, возраста начала болезни. На этом основании все пациенты при биологическом исследовании были объединены в общую группу.

На рис. 1 и 2 представлены результаты определения активности тромбоцитарных GR и GST в контрольной группе и группе больных до и после лечения.

Как видно из рис. 1, активность GR у больных до начала курса терапии не отличалась от активности этого фермента у лиц контрольной группы, при этом не выявлено изменений активности GR в ходе лечения (тест парных сравнений Вилкоксона, $p > 0,3$).

Что касается сравнения активности GST (рис. 2) у пациенток и здоровых женщин из группы контроля, то обнаружено статистически значимое снижение активности GST у больных по сравнению с контрольной группой как до лечения, так и после проведенной терапии ($p < 0,0007$ и $p < 0,0001$). Как и активность GR, активность GST у больных не изменялась в ходе лечения (тест парных сравнений Вилкоксона, $p > 0,3$).

При исследовании активности GR у трех пациенток было выявлено значительное ее повышение по сравнению с остальной группой больных (более чем в 1,5 раза выше, чем значение медианы). При этом, как показали дальнейшие исследования, активность GST у этих пациенток находилась в пределах средних значений по группе. У двух из этих пациенток настоящее ухудшение

проявлялось в обострении аффективной и бредовой симптоматики (религиозного содержания, колдовства). В течение 2,5–3 лет этому предшествовали невыраженные депрессивные нарушения и бредовые идеи, не приводившие к дезадаптации пациентов, поэтому пациентки не обращались за помощью и не получали необходимую психофармакотерапию. У третьей пациентки на фоне непрерывного течения заболевания и приема небольших дозировок антипсихотиков сохранялась невыраженная галлюцинаторно-бредовая симптоматика. В клинической картине наблюдались проявления хронического парафренного синдрома, отличающегося монотонностью аффекта, стабильностью и систематизацией бреда особого значения. После проведенного курса психофармакотерапии активность GR у всех трех пациенток значительно снизилась (снижение на 26–40%) и оказалась в диапазоне контрольных значений.

При исследовании активности GST у трех больных в 0-й точке исследования уровень превышал медиану по группе (активность была более чем в 1,7 раза выше значения медианы по группе). При этом следует заметить, что активность GR у этих пациенток находилась в пределах средних значений по группе. Эти паци-

ентки отличались наличием неглубоких когнитивных нарушений, не достигавших уровня деменции. У одной пациентки неглубокое мнестико-интеллектуальное снижение предшествовало манифесту эндогенного заболевания. После проведенного курса психофармакологического лечения активность GST у них значительно снизилась (снижение на 31–50%).

Как видно из табл. 2, суммарная оценка по шкале PANSS в обследованной группе пациенток была высокой (98,5 баллов) и указывала на обострение психоза. Вместе с тем в обследованной группе отмечались выраженные аффективные нарушения в структуре приступов, и тяжесть депрессии по шкале HAMD в общей группе больных составила 22 балла.

В целом пациентки с поздней манифестацией психоза (после 45 лет) составляли гетерогенную группу и различались по типу течения, длительности заболевания и текущего приступа, синдромальной картине и реакции на фармакотерапию. Среди типов течения преобладали ремиттирующий (9 пациентов) и эпизодический с нарастающим дефектом (4 пациентов). Реже встречался непрерывный тип течения (2 наблюдения). В одном случае определить тип течения не представилось возможным в связи с недостаточным временем

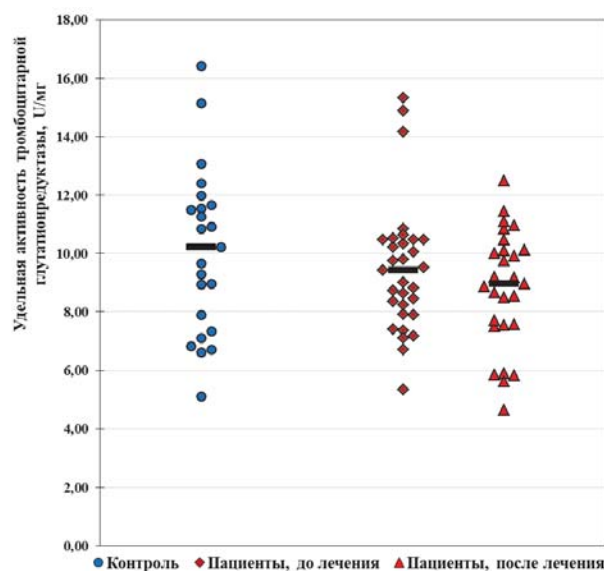


Рис. 1. Активность глутатионредуктазы (GR) в группе контроля ($n = 23$) — круги, в группе пациентов до начала курса терапии ($n = 28$) — ромбы, после курса терапии ($n = 23$) — треугольники; горизонтальные черные линии — медианы для групп. По оси ординат — удельная активность GR (U/мг)

Fig. 1. Glutathione reductase (GR) activity in the control group ($n = 23$) — circles, in the group of patients before the treatment course ($n = 28$) — rhombs, after treatment ($n = 23$) — triangles; medians for groups — horizontal blacklines. The ordinate shows the specific activity of GR (U/mg)

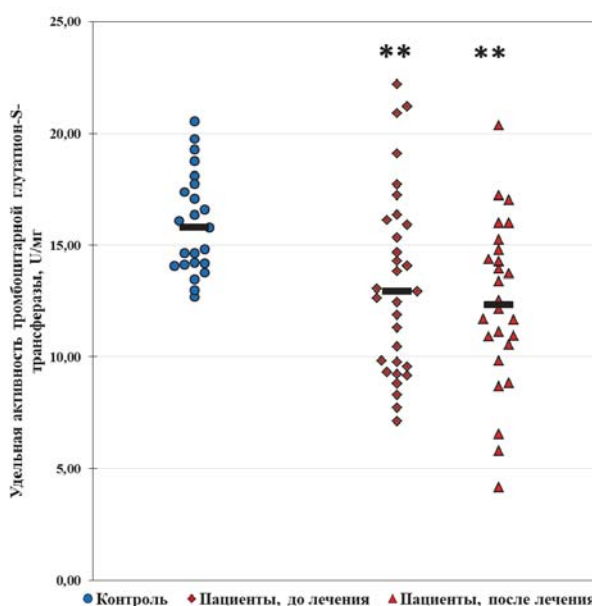


Рис. 2. Активность глутатион-S-трансферазы (GST) в группе контроля ($n = 23$) — круги, в группе пациентов до начала лечения ($n = 28$) — ромбы, после лечения ($n = 23$) — треугольники; горизонтальные черные линии — медианы для групп. По оси ординат — удельная активность GST (U/мг). Достоверные изменения между контрольной группой и группой пациентов: ** $p < 0,01$

Fig. 2. Glutathione-S-transferase (GST) activity in the control group ($n = 23$) — circles, in the group of patients before treatment ($n = 28$) — rhombs, after the treatment course ($n = 23$) — triangles; medians for groups — horizontal blacklines. The ordinate shows the specific activity of GST (U/mg). Significant changes between the control group and the patient group: ** $p < 0.01$

наблюдения. Длительность заболевания у обследованных пациенток составляла от 3 месяцев до 20 лет, при этом были выявлены как случаи первого психотического эпизода, развившегося остро, так и случаи длительно протекающего психотического состояния (до 3 лет), при котором причиной госпитализации послужило нарушение поведения на фоне нарастающей аффективно-бредовой симптоматики.

Выявлено многообразие клинической картины поздно манифестирующей шизофрении ($n = 16$). Заболевание протекало с преобладанием галлюцинационно-бредовых расстройств ($n = 6$), синдрома Кандинского–Клерамбо ($n = 5$) и депрессивно-бредовой симптоматики ($n = 5$). Клинически можно выделить группу больных, у которых описанная симптоматика в большей степени была схожа с таковой в более молодом возрасте и представлена вербальными псевдогаллюцинациями, бредовыми идеями колдовства, бессодержимости с симптомом «тотального» овладения, бреда чужих родителей, однако отличалась значительной сглаженностью симптомов. В другой группе пациенток симптомы имели отличительную возрастную окраску в виде преобладания бредовых идей «малого размаха», наличия элементарных слуховых галлюцинаций наряду с вербальным псевдогаллюцинозом комментирующего характера, сенсорных автоматизмов в структуре синдрома Кандинского–Клерамбо. При этом отмечались нарушения мышления в виде разорванности, растерянности при сохранности когнитивных функций. Шизофренические психозы, как правило, сопровождалась выраженной продуктивной симптоматикой, «симптомами первого ранга», которые обычно ограничивались бредовыми идеями физического воздействия и вербальными галлюцинациями комментирующего характера. В трех случаях наблюдалась кататоническая симптоматика с эпизодами психомоторного возбуждения. Среди явлений психического автоматизма преобладали сенсорные автоматизмы в виде чувства жара, покалывания, скручивания в различных частях тела, вызываемых специальной аппаратурой.

При шизоаффективном психозе ($n = 6$) на высоте приступа отмечался острый чувственный бред (преследования, инсценировки) с выраженными аффективными нарушениями и психомоторным возбуждением.

При хроническом бредовом расстройстве ($n = 6$) преобладали бредовые идеи малого масштаба с обыденным характером бредовых переживаний и характерной возрастной тематикой (идеи ущерба, притеснения, ревности). Часто они сопровождалась хроническими элементарными слуховыми галлюцинациями в виде акаоэмов. Больные говорили, что слышат шум льющейся из кранов воды, гудение водопроводных труб, топот соседей.

При попытках найти связь психопатологической картины или ее клинической выраженности по сумме баллов шкал (PANSS, HAMD-17 или MMSE) с уровнем активности тромбоцитарных GR и GST в нашем пилотном

исследовании не было выявлено достоверных корреляций. Ранее нами были обследованы различные группы больных с психозами в молодом возрасте: больные шизофренией (с первым и повторными приступами), больные шизоаффективным расстройством (с первым приступом) и лица с высоким риском развития шизофрении [14]. Во всех этих группах тромбоцитарные активности GR и GST были ниже контрольных значений и различались у разных групп. Также были обнаружены достоверные и специфичные для той или иной группы корреляционные связи уровней активности ферментов с клиническими данными [14–16].

Данные настоящей работы отличались от полученных нами ранее результатов. Так, активность GR в данном исследовании у больных оказалась на уровне контрольных значений как до, так и после лечения; не было выявлено значимых корреляций активности GR с клиническими данными до и после проведенной терапии. Вместе с тем очевиден высокий разброс уровней GR, и клиническая картина у пациенток с аномально высокими значениями активности GR отличалась от таковой у группы в целом.

Что касается GST, то также не было обнаружено значимых корреляций ее активности с клиническими данными до и после лечения, но, в отличие от GR, уровень активности GST до и после лечения был значительно снижен у больных по сравнению с лицами контрольной группы.

В случае определения уровней GST выявились 3 пациентки с высокими значениями активности, и, как и в случае GR, оказалось возможным выделить особенности клинической картины, характерные для данных пациенток. Но в рамках нашего пилотного исследования пока преждевременно говорить о закономерностях и связях таких аномальных значений активности GR и GST с клинико-психопатологическими особенностями ввиду малочисленности таких случаев.

Надо отметить, что ранее мы изучали ферменты метаболизма глутатиона при психозах (в том числе шизофрении) с манифестацией в молодом возрасте [14–16], в то время как в настоящей работе обследовались пожилые пациентки с развитием расстройств шизофренического спектра во второй половине жизни. Поэтому полученные нами ранее результаты невозможно экстраполировать на данную группу из-за различий и по возрасту, и по полу, а также вследствие особенностей течения патологического процесса в разных группах больных шизофренией и эндогенными психозами.

Данные литературы об изменении уровня глутатиона и активности глутатион-зависимых ферментов, в том числе GR и GST, в тромбоцитах при психозах у лиц женского пола позднего возраста неизвестны. По-видимому, в нашей работе впервые была изучена активность тромбоцитарных GR и GST у этой группы пациентов.

Как было сказано в разделе «Введение», оба фермента — GR и GST — входят в систему метаболизма

глутатиона (антиоксиданта). Основной функцией GR является поддержание баланса окисленного и восстановленного глутатиона GSSG/GSH. GST в связи с ее высокой активностью по отношению к продуктам перекисного окисления ДНК и липидов также препятствует развитию деструктивного действия окислительного стресса. Однако наряду с важной ролью в антиоксидантной системе к основным функциям GST относится участие в работе системы детоксикации ксенобиотиков. GST представляет собой семейство изоформ, они имеют большое значение в регуляции клеточного сигналинга через взаимодействия с ключевыми киназами, контролирующими клеточный ответ на стресс, пролиферацию, развитие апоптоза, а также иммуностимуляцию (стимуляцию киллеров и активацию Т-лимфоцитов) [17–20].

Поскольку GST, в отличие от GR, имеет многочисленные функции, то выявленное снижение ее активности может быть связано не только с развитием окислительного стресса, но являться причиной/следствием других патологических процессов.

Таким образом, отличие результатов настоящей работы (отсутствие достоверных различий в активности GR у больных и здоровых из контрольной группы) от ранее полученных может быть обусловлено гетерогенностью группы больных, которые различались между собой как по клиническим характеристикам (по длительности течения заболевания и текущего приступа, тяжести состояния, клинической картине, степени выраженности когнитивных нарушений), так и нозологически, что не исключает различий в степени нарушения системы антиоксидантной защиты и вклада различных механизмов патогенеза при формировании шизофреноподобных расстройств в позднем возрасте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного пилотного исследования по выявлению гетерогенности уровней активности GR и GST в обследованной группе указывают на перспективность определения активности GR и GST у более многочисленной группы пациентов с поздно манифестирующими психозами для выделения среди них подгрупп с аномалиями глутатионового метаболизма, а также для дальнейшего поиска корреляций активности GR и GST с клинико-психопатологическими особенностями.

Совершенствование диагностики расстройств шизофренического спектра в позднем возрасте создает перспективы разработки эффективных методов их профилактики и лечения. Использование биологических (параклинических) методов обследования позволит получить сведения об патогенезе данной патологии, что, в свою очередь, будет иметь значение при разработке персонализированного подхода к ведению пациентов с поздней манифестацией расстройств шизофренического спектра, определении степени выра-

женности органической патологии и методов ее коррекции, а также для предсказания течения и исхода заболевания [21].

Составление базы данных об изменении активности тромбоцитарных антиоксидантных ферментов при расстройствах шизофренического спектра важно для оценки и понимания особенностей течения клинического процесса для той или иной группы больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yao JR, Keshavan MS. Antioxidants, redox signaling and pathophysiology in schizophrenia: an integrative view. *Antioxid Redox Signal.* 2001;15(7):2011–2035. DOI: 10.1089/ars.2010.3603
2. Yao JK, Leonard S, Reddy R. Altered glutathione redox state in schizophrenia. *Dis. Markers.* 2006;22(1–2):83–93. DOI: 10.1155/2006/248387
3. Do KQ, Trabesinger AH, Kirsten-Krüger M, Lauer CJ, Dydak U, Hell D, Holsboer F, Boesiger P, Cuénod M. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *Eur. J. Neurosci.* 2000;12(10):3721–3728. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2000.00229.x
4. Matsuzawa D, Hashimoto K. Magnetic resonance spectroscopy study of the antioxidant defense system in schizophrenia. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(7):2057–2065. DOI: 10.1089/ars.2010.3453
5. Gawryluk JW, Wang JF, Andreazza AC, Shao L, Young LT. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011;14(1):123–130. DOI: 10.1017/S1461145710000805
6. Wu JQ, Kosten TR, Zhang XY. Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry.* 2013;46:200–206. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.02.015
7. Chien YL, Hwu HG, Hwang TJ, Hsieh MH, Liu CC, Lin-Shiau SY, Liu CM. Clinical implications of oxidative stress in schizophrenia: Acute relapse and chronic stable phase. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry.* 2020;99:109868. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.109868
8. Щигорева ЮГ, Смирнова ЛП, Кротенко НМ, Бойко АС, Корнетова ЕГ, Семке АВ. Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах периферической крови у больных шизофренией с tardивной дискинезией. *Современные проблемы науки и образования.* 2013;5:341. <https://elibrary.ru/item.asp?id=20992414>
Shhigoreva JuG, Smirnova LP, Krotenko NM, Bojko AS, Kornetova EG, Semke AV. Aktivnost' antioksidantnyh fermentov v jeritrocitah perifericheskoj krvi u bol'nyh shizofreniej s tardivnoj diskinezijej. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija.*

- 2013;5:341. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=20992414>
9. Кротенко НМ, Смирнова ЛП, Логинов ВН, Иванова АС, Семке АВ. Влияние нейролептической терапии на состояние перекисного окисления липидов и систему глутатиона у больных шизофренией. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2010;2(59):133–135. <https://elibrary.ru/item.asp?id=15232570>
Krotenko NM, Smirnova LP, Loginov VN, Ivanova AS, Semke AV. Vliyanie nejrolepticheskoy terapii na sostojanie perekisnogo okislenija lipidov i sistemu glutatjona u bol'nyh shizofreniej. *Sibirskij vestnik psikiatrii i narkologii*. 2010;2(59):133–135. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=15232570>
 10. Озорнина НВ, Озорнин АС, Говорин НВ. Возможные патофизиологические механизмы изменений содержания некоторых цитокинов и показателей системы «перекисное окисление липидов-антиоксиданты» у больных с первым эпизодом шизофрении. *Нейрохимия*. 2013;30(3):259–263. DOI: 10.7868/S1027813313030114
Ozornina NV, Ozornin AS, Govorin NV. Possible pathophysiological mechanisms of changes in several cytokines and in the lipid peroxidation and antioxidant defense system in first-episode schizophrenia patients. *Neurochemical Journal*. 2013;7(3):230–233. (In Russ.). DOI: 10.1134/S1819712413030112
 11. Dietrich-Muszalska A, Kwiatkowska A. Generation of superoxide anion radicals and platelet glutathione peroxidase activity in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014;10:703–709. DOI: 10.2147/NDT.S60034
 12. Su Kang Kim, Sang Wook Kang, Joo-Ho Chung, Hae Jeong Park, Kyu Bong Cho, Min-Su Park. Genetic Polymorphisms of Glutathione-Related Enzymes (GSTM1, GSTT1, and GSTP1) and Schizophrenia Risk: A Meta-Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16:19602–19611. DOI: 10.3390/ijms160819602
 13. Qiao J, Arthur JF, Gardiner EE, Andrews RK, Zeng L, Xu K. Regulation of platelet activation and thrombus formation by reactive oxygen species. *Redox Biol.* 2018;14:126–130. DOI: 10.1016/j.redox.2017.08.021
 14. 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. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201811811177
Savushkina OK, Boksha IS, Prokhorova TA, Tereshkina EB, Burminskiy DS, Morozova MA, Vorobyeva EA, Burbaeva GS. The activity of erythrocyte and platelet glutathione reductase and glutathione-S-transferase in paranoid schizophrenia. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(11):77–81. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201811811177
 15. Прохорова ТА, Терешкина ЕБ, Савушкина ОК, Бокша ИС, Воробьева ЕА, Омельченко МА, Помыткин 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 имени С.С. Корсакова*. 2019;119(4):47–54. DOI: 10.17116/jnevro201911904147
Prokhorova TA, Tereshkina EB, Savushkina OK, Boksha IS, Vorobyeva EA, Omel'chenko MA, Pomytkin AN, Kaleda VG, Burbaeva GS. 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. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(4):47–54. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201911904147
 16. 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
Tereshkina EB, Savushkina OK, Boksha IS, Prokhorova TA, Vorobyeva EA, Omel'chenko MA, Pomytkin AN, Kaleda VG, Burbaeva GS. Glutathione reductase and glutathione-S-transferase in blood cells in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(2):61–65. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201911902161
 17. Cheng S-B, Liu H-T, Chen S-Y, Lin P-T, Lai C-Y, Huang Y-C. Changes of Oxidative Stress, Glutathione, and Its Dependent Antioxidant Enzyme Activities in Patients with Hepatocellular Carcinoma before and after Tumor Resection. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0170016. DOI: 10.1371/journal.pone.0170016
 18. Кулинский ВИ, Колесниченко ЛС. Система глутатиона. 1. Синтез, транспорт глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы. *Биомедицинская химия*. 2009;55(3):255–277. <https://elibrary.ru/item.asp?id=12462697>
Kulinskiy VI, Kolesnichenko LS. Sistema glutatjona. 1. Sintez, transport glutatjiontransferazy, glutatjionperoksidazy. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2009.55(3):255–277. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=12462697>
 19. Deponte M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione dependent enzymes. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013;1830(5):3217–3266. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.09.018
 20. Board PG, Menon D. Glutathione transferases, regulators of cellular metabolism and physiology. *Bio-*

- chim. Biophys. Acta.* 2013;1830(5):3267–3288. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.11.019
21. Шешенин ВС, Почуева ВВ. Поздняя шизофрения. *Психиатрия*. 2019;1(81):101–110. DOI: 10.30629/2618-6667-2019-81-101-110

Sheshenin VS, Pochueva VV. Late-onset schizophrenia. *Psychiatry (Moscow)*. 2019;1(81):101–110. (In Russ.). DOI: 10.30629/2618-6667-2019-81-101-110

Сведения об авторах

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

E-mail: osavushkina1@yandex.ru

Бокша Ирина Сергеевна, доктор биологических наук, лаборатория нейробиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», лаборатория нейробиологии, НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-1369-8658>

E-mail: boksha_irina@mail.ru

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

E-mail: tereshkina.el@yandex.ru

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

E-mail: gnidra@mail.ru

Шешенин Владимир Сергеевич, кандидат медицинских наук, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-3992-115X>

E-mail: vlash2003@mail.ru

Почуева Валерия Витальевна, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-9270-2039>

E-mail: valeriya.pochueva@gmail.com

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

E-mail: vaa-vea@yandex.ru

Бурбаева Гульнур Шингожиевна, профессор, доктор биологических наук, заведующий лабораторией нейробиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-7744-533X>

E-mail: gburb@mail.ru

Information about the authors

Olga K. Savushkina, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Laboratory of Neurochemistry, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-5996-6606>

E-mail: osavushkina1@yandex.ru

Irina S. Boksha, PhD, Dr. of Sci. (Biol.), Laboratory of Neurochemistry, "Mental Health Research Centre", Laboratory of Biologically Active Nanostructures, Gamaleya Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-1369-8658>

E-mail: boksha_irina@mail.ru

Elena B. Tereshkina, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Laboratory of Neurochemistry, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-4784-8995>

E-mail: tereshkina.el@yandex.ru

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

E-mail: gnidra@mail.ru

Vladimir S. Sheshenin, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Geriatric Psychiatry Department, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-3992-115X>

E-mail: vlash2003@mail.ru

Valeriya V. Pochueva, Junior Researcher, Geriatric Psychiatry Department, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-9270-2039>

E-mail: valeriya.pochueva@gmail.com

Elena A. Vorobyeva, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of Neurochemistry, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-5766-0910>

E-mail: vaa-vea-@yandex.ru

Gulnur Sh. Burbaeva, Professor, PhD, Dr. of Sci. (Biol.), Head of the Neurochemistry Laboratory, "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-7744-533X>

E-mail: gburb@mail.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Савушкина Ольга Константиновна/Olga K. Savushkina

E-mail: osavushkina1@yandex.ru

Дата поступления 06.07.2020
Received 06.07.2020

Дата рецензии 09.08.2020
Revised 09.08.2020

Дата принятия 03.09.2020
Accepted for publication 03.09.2020