

УДК 543.645.4:616.8-008.64-055.1|465*16*25|:616.895.8:638.15-03

Для цитирования: Бокша И.С., Савушкина О.К., Омельченко М.А., Прохорова Т.А., Терешкина Е.Б., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. Кластеризация пациентов с клиническим риском шизофрении по биохимическим параметрам тромбоцитов для прогноза эффективности психофармакотерапии. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 1 (118). С. 23-31. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1\(118\)-23-31](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-23-31)

Кластеризация пациентов с клиническим риском шизофрении по биохимическим параметрам тромбоцитов для прогноза эффективности психофармакотерапии

Бокша И.С., Савушкина О.К., Омельченко М.А., Прохорова Т.А., Терешкина Е.Б., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

РЕЗЮМЕ

На базе лаборатории нейробиологии и отдела юношеской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ проведено клинико-психопатологическое и клинико-биохимическое исследование. **Цель исследования:** выбор биохимических параметров тромбоцитов для индивидуального прогнозирования эффективности психофармакотерапии больных депрессиями с клиническим риском шизофрении. **Материал и методы.** В основную группу (n=54) включены лица мужского пола в возрасте 16-25 лет, госпитализированные с первым депрессивным эпизодом (F32.1, F32.2, F32.38, F32.8 по МКБ-10), в структуре которого определялись аттенуированные симптомы шизофрении. Тяжесть психопатологических симптомов оценена по шкале Гамильтона (HDRS-21) и по шкале продромальных симптомов (SOPS). Контрольная группа сформирована из 25 здоровых лиц мужского пола 19-25 лет. Биохимические признаки – активности четырех тромбоцитарных ферментов: цитохром с-оксидазы (ЦО), глутаматдегидрогеназы (ГДГ), глутатионредуктазы (ГР) и глутатион-S-трансферазы (ГСТ) определяли у условно здоровых лиц контрольной группы и у пациентов основной группы до и после лечения. Кластеризацию пациентов основной группы по 4 нормированным базовым (до лечения) биохимическим признакам проводили методом капша-средних с числом кластеров, равным 3. **Результаты.** Получены три кластера (К1, К2, К3) с соответствующей численностью 19, 18 и 17 пациентов. Признаки ГДГ и ГР в кластерах до и после лечения различались статистически значимо, признак ГСТ – до лечения. Базовые признаки в кластерах были статистически значимо ниже, чем значения в контрольной группе (кроме ЦО во всех кластерах и ГДГ в К3). После курса лечения во всех кластерах произошли различные, но статистически значимые изменения значений признаков. Поиск связей между базовыми биохимическими признаками и баллами по психометрическим шкалам после лечения, а также с изменениями баллов за курс лечения выявил статистически значимые корреляции, различающиеся в разных кластерах. **Заключение.** Определение биохимических признаков до начала курса лечения и кластеризация пациентов по выбранным признакам могут быть опробованы для стратификации пациентов гетерогенной группы с клиническим риском шизофрении с целью индивидуального прогнозирования эффективности лечения в выделенных подгруппах.

Ключевые слова: аттенуированные симптомы шизофрении, группа высокого риска психоза, кластерный анализ, тромбоциты, глутаматдегидрогеназа, цитохром с-оксидаза, глутатион-S-трансфераза, глутатионредуктаза.

ВВЕДЕНИЕ

Для разработки подходов к профилактике и ранней интервенции расстройств шизофренического спектра необходим поиск клинических и биологических маркеров их инициального этапа. При установлении клинических маркеров необходимо учитывать, что ядром шизофренического процесса являются позитивные, первичные негативные симптомы и симптомы дезорганизации, в то время как аффективная симптоматика лишь наслаивается на эти симптомы, зачастую маскируя их [1, 2]. Учитывая то, что возраст ма-

нифестации заболевания приходится на период с 20 по 29 лет [3], для изучения клинического риска шизофрении можно сформировать фокусную группу пациентов юношеского возраста с первым эпизодом депрессии, в структуре которой обнаруживаются аттенуированные симптомы шизофрении (АСШ).

Важным аспектом в поиске биохимических маркеров шизофрении является вовлечение глутаматной нейромедиаторной системы в патогенез заболевания. Подростково-юношеский возраст – критический период, когда наблюдается манифе-

стация шизофрении, а как известно, глутамат опосредует половое созревание [4]. При исследованиях головного мозга [5, 6] и крови пациентов с эндогенными психозами, в том числе на продромальной стадии [7], обнаружены отклонения от контрольных значений концентрации и активности ферментов глутаматного обмена, включая глутаматдегидрогеназу (ГДГ).

Биохимические и генетические данные свидетельствуют о том, что в патофизиологии шизофрении также участвует окислительный стресс. Высказывается мнение, что нарушение глутаматной системы и окислительный стресс взаимосвязаны и приводят не только к проявлениям позитивных и негативных симптомов, но и к когнитивному дефициту у пациентов с шизофренией [8]. Кроме того, следует учесть, что окислительный стресс вместе с глутаматергической дисфункцией негативно влияет на развитие нервной системы, приводя к нарушению архитектуры нейронных связей и когнитивному дефициту у пациентов с психотическими расстройствами, в частности с шизофренией [9, 10]. Роль окислительного стресса подтверждается исследованиями, в которых сообщается о снижении уровня глутатиона как в ЦНС (мозге) [11], так и в крови пациентов с эндогенными психозами [12], что согласуется с данными генетических исследований: полиморфизмы генов, ответственных за синтез глутатиона, ассоциированы с психотическими расстройствами, в том числе шизофренией [13]. Глутатион-зависимые ферменты, включая глутатион S-трансферазы (ГСТ), конъюгирующие токсичные ксенобиотики с образованием нетоксичных метаболитов, играют важную роль в качестве антиоксидантов, защищающих нервные клетки от окислительного стресса. Уровень ГСТ в спинномозговой жидкости снижен у больных шизофренией [14], поэтому предполагается, что ГСТ может играть определенную роль в патогенезе этого расстройства. Ранее мы обнаружили снижение активности тромбоцитарных глутатион-зависимых ферментов глутатионредуктазы (ГР) и ГСТ у пациентов с ультравысоким риском развития психоза и с первым психотическим приступом [15], а также у пациентов с шизофренией [16] по сравнению с контрольными группами.

Помимо того, вклад в патогенез шизофрении вносят также изменения активности митохондриальной дыхательной цепи, т.е. прооксидантные системы, тесно связанные с окислительным стрессом и глутаматной системой. Об этом свидетельствуют результаты исследований активности/концентрации белковых комплексов митохондриальной дыхательной цепи, в частности комплекса IV (цитохром *c*-оксидаза – ЦО), при психических заболеваниях [17].

Все перечисленные факторы, вероятно, в различной степени участвуют в общей картине развития шизофрении, создавая разнообразные индивидуальные биохимические паттерны каждого пациента. Поэтому не только с клинической, но и с биохимической/нейрохимической точки зрения пациенты юношеского возраста с депрессиями с АСШ представляют гетерогенную группу с риском развития шизофрении. Изучение этой группы позволит выявить прогностические маркеры, на которые можно было бы опираться психиатрам при выборе и оценке эффективности психофармакотерапии. Как среди больных с состоявшейся манифестацией шизофрении, так и у пациентов с АСШ существует определенный риск индивидуальной резистентности и пониженной чувствительности к антипсихотическим и антидепрессантным препаратам, вследствие чего важны оценка и предикция эффективности психофармакотерапии таких пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выбор биохимических параметров тромбоцитов для индивидуального прогнозирования эффективности психофармакотерапии больных депрессиями с клиническим риском шизофрении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сотрудниками лаборатории нейрохимии и отдела юношеской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ (Москва) проведено совместное клинико-психопатологическое и клинико-биохимическое исследование. В основную группу (n=54) включены лица мужского пола в возрасте 16-25 лет (медиана 19 лет), 25%- и 75%-й квартили [18; 21 год], с первым депрессивным эпизодом, с диагнозами согласно МКБ-10 F32.1, F32.2, F32.38, F32.8. Длительность заболевания в месяцах составила 2-72, медиана 26 [24; 48] Длительность текущего эпизода в месяцах составила 1-72, медиана 21 [4; 24]. Длительность госпитализации составила 1-4 месяца, медиана 2 [1; 2].

С целью оценки тяжести депрессивных симптомов использована шкала оценки депрессии Гамильтона (HDRS-21). Оценка тяжести аттенуированных психотических симптомов выполнялась с помощью Шкалы продромальных симптомов (SOPS), которая представляет собой часть Структурированного интервью для продромальных симптомов (SIPS), и её подшкал: позитивных (SOPS-P) и негативных (SOPS-N) симптомов, симптомов дезорганизации (SOPS-D) и общих психопатологических симптомов (SOPS-G).

Критерии включения: аттенуированные позитивные симптомы со степенью выраженности 3 и более баллов по меньшей мере по одному из пунктов подшкалы позитивных симптомов SOPS, аттенуированные негативные симптомы со степенью выраженности 5 и более баллов хотя бы по

одному пункту подшкалы негативных симптомов SOPS (минимальная степень выраженности аттенуированных негативных симптомов в 5 баллов принята для исключения ложноположительного влияния депрессивных симптомов), аттенуированные симптомы дезорганизации со степенью выраженности 3 и более баллов по пунктам Д1 (Странное поведение и явления) или Д2 (Причудливое мышление) подшкалы симптомов дезорганизации SOPS.

Критерии исключения: анамнестические данные о нарушениях психического развития, отчетливые психотические симптомы, позволяющие диагностировать психотическую депрессию, очерченный дефицитарный синдром, сопутствующая психическая патология, клинически значимые хронические соматические, неврологические или инфекционные заболевания.

Психотерапия назначалась в день поступления в стационар. Клиническое и психометрическое (HDRS-21 и SOPS) обследование и взятие крови на анализ проведены дважды: в течение 3 дней после поступления и при выписке из стационара после купирования выраженной психопатологической симптоматики. Антидепрессанты (в основном флувоксамин и амитриптилин) были препаратами выбора. Средние дозы антидепрессантов по флуоксетинному эквиваленту составили $48,4 \pm 30,9$ мг/сут. В связи с установленной недостаточной клинической эффективностью монотерапии антидепрессантами таких больных дополнительно применялись атипичные антипсихотики (кветиапин, оланзапин, рисперидон, арипипразол). При недостаточной эффективности минимальных доз осуществлялась их титрация с постепенным повышением суточных дозировок до эффективных или замена на антипсихотики второй линии (флупентиксол, трифлуоперазин, бутирофенон, зуклопентиксол, клозапин). Начальные средние суточные дозы антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте составили $235,6 \pm 165,1$ мг/сут, после титрации – $344,4 \pm 178,7$ мг/сут.

Ограничения исследования: 10 пациентов отказались от повторного забора крови для анализа ферментативной активности, что было учтено при анализе изменений активности ферментов после лечения.

Контрольная группа сформирована из 25 здоровых лиц мужского пола в возрасте 19-25 лет, медиана 23,0 года [22,0; 25,0], без психической и соматической патологии. Биохимические параметры в контрольной группе были определены однократно.

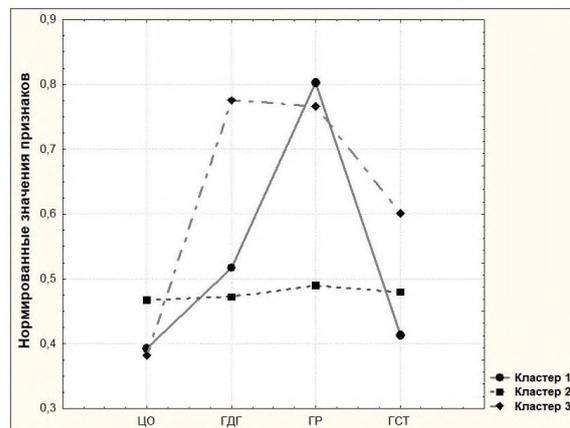
Измерены активности четырех ферментов в тромбоцитах: ЦО – фермента дыхательной митохондриальной цепи, ГДГ – фермента глутаматного метаболизма, ГР и ГСТ – ферментов глута-

тионового обмена. Образцы крови собирали и обрабатывали так же, как описано ранее [18]. Активность ферментов определяли спектрофотометрическими кинетическими методами с использованием планшетного спектрофотометра xMark (Bio-Rad, США) так же, как показано ранее [16, 19, 20]. После определения концентрации белка по методу Лоури для всех ферментов рассчитывали удельную активность.

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение Statistica 8.0 (Statsoft, кластерный анализ; критерии U Манна-Уитни и H Краскела-Уоллиса, парный тест Вилкоксона, расчет коэффициентов ранговых корреляций Спирмена). Различия и корреляции считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Биохимические признаки – исходные (базовые) значения ферментативной активности, измеренные до начала лечения, были нормированы путем деления индивидуальных значений на соответствующие каждому ферменту максимальные значения в основной группе пациентов [21]. При нормировании данные приобрели значения от 0 до 1. Кластеризацию пациентов осуществляли по нормированным признакам методом капса средних с заранее заданным числом кластеров, равным 3, число итераций 3. В результате выделены три кластера (K1, K2, K3) с соответствующей численностью 19, 18 и 17 пациентов и получено распределение средних значений нормированных признаков в кластерах пациентов (рис. 1).



Р и с у н о к 1. Средние значения нормированных признаков в кластерах пациентов

Анализ с помощью H-критерия теста Краскела-Уоллиса и p-критерия обнаружил, что в полученных кластерах признаки различались статистически значимо, а медианные значения базовых биохимических признаков в кластерах распределились следующим образом: ГДГ – $K1 > K2 < K3$, $K1 \approx K2$; ГР – $K1 > K2 < K3$, $K1 \approx K3$; ГСТ – $K1 < K2 < K3$ (табл. 1).

Таблица 1. Различия биохимических признаков в трех кластерах до и после лечения у пациентов основной группы (метод Краскел-Уоллиса)

Признак	До лечения		После лечения	
	Н	p	Н	p
ЦО	0,737	0,692	2,461	0,291
ГДГ	27,727	0,0001	17,066	0,0002
ГР	32,049	0,0001	6,214	0,0447
ГСТ	12,714	0,0017	1,200	0,549

Как показал сравнительный анализ с применением U-критерия Манна-Уитни, базовые значения практических всех биохимических признаков в трех выделенных кластерах основной группы оказались статистически значимо ниже, чем соответствующие значения в контрольной группе, за исключением активности ЦО, которая во всех кластерах не отличалась от значений в контрольной группе. Активность ГДГ в К3 также не отличалась от значений контрольной группы (табл. 2).

Таблица 2. Активность ферментов (Ед/мл) в полученных кластерах до и после лечения у пациентов основной группы и здоровых лиц контрольной группы

Признак	До/после лечения	Кластер в основной группе пациентов			Контрольная группа
		К1	К2	К3	
ЦО	До	6,2 [5,4; 6,9]	6,6 [5,0; 9,0]	5,9 [5,6; 6,8]	6,2 [5,1; 7,9]
	После	5,4 [4,8; 7,1]	6,4 [5,5; 7,6]	6,3 [5,7; 7,7]	
ГДГ	До	4,7 [4,0; 5,7]*	4,4 [3,5; 5,6]*^	7,5 [7,0; 7,7]#	7,2 [6,1; 8,0]
	После	5,2 [4,4; 5,6]*&&	4,3 [3,9; 7,8]*^	6,6 [6,2; 7,1]#	
ГР	До	9,0 [7,8; 10,4]*&	5,6 [4,5; 6,3]*^	8,6 [7,9; 9,7]*	11,4 [10,0; 13,4]
	После	8,6 [7,9; 11,2]*	7,3 [5,1; 7,9]*	8,0 [6,7; 9,0]*	
ГСТ	До	9,9 [8,8; 12,3]*	10,8 [10,0; 13,8]*^	12,9 [11,6; 19,4]*#	18,8 [17,2; 25,0]
	После	12,0 [10,4; 13,1]*	10,7 [10,1; 14,0]*	12,5 [10,0; 17,2]*	

Примечание. Приведены медианы и квартили (25%, 75%). Указаны статистически значимые различия признаков в кластерах: между больными основной группы и здоровыми лицами контрольной группы: * – $p < 0,01$; в кластерах К1 и К2 между больными: & – $p < 0,05$, && – $p < 0,01$; в кластерах К1 и К3 между больными: # – $p < 0,01$; в кластерах К2 и К3 между больными: ^ – $p < 0,05$, ^^ – $p < 0,01$.

Сравнительный анализ биохимических признаков (активности 4 тромбоцитарных ферментов) до и после лечения в основной группе пациентов и у здоровых контрольной группы тестом парных сравнений Вилкоксона позволил оценить динамику признаков в каждом кластере (табл. 3).

При поиске связей между отдельными базовыми биохимическими признаками и клиническими показателями методом ранговых корреляций Спирмена обнаружены статистически значимые корреляции (коэффициенты корреляции Спирмена, R, при уровне значимости p), различающиеся в разных кластерах (табл. 4).

Таблица 3. Статистически значимые изменения биохимических признаков при сравнении показателей до и после лечения t-критерием Вилкоксона

Признак	Изменения признака до/после лечения (p; направление изменений: ↑, ↓)		
	К1	К2	К3
ЦО		p=0,039↓	p=0,047↑
ГДГ			p=0,011↓
ГР		p=0,004↑	
ГСТ	p=0,044↑		p=0,002↓

Таблица 4. Статистически значимые корреляции базовых биохимических признаков с баллами по психометрическим шкалам после лечения, изменениями баллов (дельтами) в трех кластерах

Коррелируемые параметры	К1		К2		К3	
	R	p	R	p	R	p
ЦО & SOPS-P	0,48	0,037	-	-	-	-
ЦО & SOPS-N	0,66	0,002	-	-	0,53	0,029
ЦО & SOPS	0,61	0,005	-	-	-	-
ГДГ & SOPS-N	-	-	0,58	0,014	-	-
ГДГ & SOPS-D	-	-	0,56	0,020	-	-
ГДГ & SOPS-O	-	-	0,61	0,009	-	-
ГДГ & SOPS	-	-	0,67	0,003	-	-
ГСТ & SOPS	-	-	-	-	0,54	0,026
ГДГ & дельта SOPS-P	0,51	0,027	-	-	-	-
ГР & дельта SOPS-D	-	-	-0,57	0,014	-	-
ГР & дельта SOPS-O	-	-	-0,49	0,041	-	-
ГР & дельта SOPS	-	-	-0,52	0,027	-	-
ГР & дельта HDRS	-	-	-0,50	0,034	-	-

ОБСУЖДЕНИЕ

Примененный нами подход – кластеризация пациентов по четырем биохимическим признакам – позволил выделить подгруппы (кластеры) пациентов. Отобранные внутри этих кластеров отдельные биохимические признаки оказались ценными с точки зрения предикции эффективности психофармакотерапии. Так, статистически значимые связи между отдельными базовыми биохимическими признаками и баллами по психометрическим шкалам после курса лечения, а также величиной изменения (дельтой) баллов по психометрическим шкалам в дальнейшем могут быть использованы для индивидуального прогнозирования эффективности психофармакотерапии в выделенных кластерах пациентов. В частности прямая корреляция означает, что чем выше базовое значение признака (например, активность ГДГ у пациентов в К2), тем выше баллы по SOPS после лечения. Следует отметить, что данная закономерность справедлива не для всех обследованных пациентов, а только в отношении пациентов, отнесенных к К2. То же можно сказать про уровень активности ЦО у пациентов в К1.

Оценка с помощью критерия парных сравнений теста Вилкоксона динамики биохимических признаков (значения признаков до и после лечения) показала, что уровни активности некоторых ферментов в отдельных кластерах статистически значимо изменяются. Возможно, это отражает влияние психофармакотерапии на соответствующие биохимические системы, что отражается на психическом состоянии пациентов. Так, активность ЦО после лечения снизилась в К2 и повысилась в К3. В то же время с помощью теста Вилкоксона не обнаружено статистически значимого изменения ЦО в результате лечения в кластере К1. Активности ферментов ГДГ, ГР и ГСТ статистически значимо изменились в К3, К2 и К1 соответственно, приблизившись к диапазону значений в контрольной группе. В К3 также наблюдалось снижение активности ГСТ, что подтверждает особенность данного кластера, в котором, с одной стороны, статистически значимо изменились значения признаков в процессе лечения, но, с другой стороны, обнаружено минимальное количество корреляций базовых значений биохимических признаков с баллами по психометрическим шкалам после лечения.

Таким образом, непосредственно совокупность всех биохимических признаков (активность тромбоцитарных ферментов ЦО, ГДГ, ГР, ГСТ) предоставляет возможность стратифицировать пациентов на подгруппы (кластеры), в которых отдельные биохимические признаки могут иметь прогностическое значение с точки зрения оценки эффективности психофармакотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор биохимических признаков до начала курса лечения и кластеризация больных депрессиями по выбранным признакам позволит провести стратификацию пациентов гетерогенной группы с высоким риском развития шизофрении и в будущем даст возможность индивидуально прогнозировать эффективность лечения в каждой выделенной подгруппе.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией совместной статьи.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование проведено с соблюдением норм современной биомедицинской этики и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА, и одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 8 от 26.02.2019).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы сообщают об отсутствии спонсорских или иных финансовых источников при проведении настоящего исследования.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы благодарны всем участникам исследования и членам их семей, а также всем, кто принял участие в качестве волонтеров.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: overview and treatment options. P T. 2014 Sep;39(9):638-45. PMID: 25210417; PMCID: PMC4159061.
2. Schultze-Lutter F. Basic symptoms in deficit states and their relation to negative symptoms, in István Bitter (ed.) *Managing Negative Symptoms of Schizophrenia*. Oxford Psychiatry Library Series. New York: Oxford University Press, 2020:132. doi:10.1093/med/9780198840121.003.0002
3. Häfner H. From onset and prodromal stage to a life-long course of schizophrenia and its symptom dimensions: how sex, age, and other risk factors influence incidence and course of illness. *Psychiatry J*. 2019 Apr 16;2019:9804836. doi: 10.1155/2019/9804836. PMID: 31139639; PMCID: PMC6500669.
4. Giuliani FA, Escudero C, Casas S, Bazzocchini V, Yunes R, Laconi MR, Cabrera R. Allopregnanolone and puberty: modulatory effect on glutamate and GABA release and expression of 3 α -hydroxysteroid oxidoreductase in the hypothalamus of female rats. *Neuroscience*. 2013 Jul 23;243:64-75. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.03.053. Epub 2013 Apr 3. PMID: 23562943.
5. Савушкина О.К., Бокша И.С., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. Ферменты глутаматного обмена в лобной, лимбической коре и мозжечке: аномалии при шизофрении. *Психиатрия*. 2018. № 1 (77). С. 6-25.

- Savushkina OK, Boksha IS, Tereshkina EB, Prokhorova TA, Vorobyeva EA, Burbaeva GS. Enzymes of glutamate metabolism in the frontal, limbic cortex and cerebellum: anomalies in schizophrenia. *Psychiatry*. 2018;1(77):6-25. doi: 10.30629/2618-6667-2018-77-16-25 (in Russian).
6. Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Бокша И.С., Савушкина О.К., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. Глутаматдегидрогеназа в мозге больных шизофренией и психически здоровых лиц. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117, № 11. С. 101-107. Tereshkina EB, Prokhorova TA, Boksha IS, Savushkina OK, Vorobyeva EA, Burbaeva GS. Comparative study of glutamate dehydrogenase in the brain of patients with schizophrenia and mentally healthy people. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(11):101-107. doi: 10.17116/jnevro201711711101-107 (in Russian).
 7. Савушкина О.К., Бокша И.С., Омельченко М.А., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. Активность ферментов глутаматного, энергетического и глутатионового обмена при первых юношеских депрессиях с аттенуированными симптомами шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022. Т. 122, № 8. С. 136-144. Savushkina OK, Boksha IS, Omelchenko MA, Tereshkina EB, Prokhorova TA, Vorobyeva EA, Burbaeva GS. 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. doi: 10.17116/jnevro2022122081136 (in Russian).
 8. Steullet P, Cabungcal JH, Monin A, Dwir D, O'Donnell P, Cuenod M, Do KQ. Redox dysregulation, neuroinflammation, and NMDA receptor hypofunction: A "central hub" in schizophrenia pathophysiology? *Schizophr Res*. 2016 Sep;176(1):41-51. doi: 10.1016/j.schres.2014.06.021. Epub 2014 Jul 5. PMID: 25000913; PMCID: PMC4282982.
 9. Conus P, Seidman LJ, Fournier M, Xin L, Cleusix M, Baumann PS, Ferrari C, Cousins A, Alameda L, Gholam-Rezaee M, Golay P, Jenni R, Woo TW, Keshavan MS, Eap CB, Wojcik J, Cuenod M, Buccini T, Gruetter R, Do KQ. N-acetylcysteine in a double-blind randomized placebo-controlled trial: toward biomarker-guided treatment in early psychosis. *Schizophr Bull*. 2018 Feb 15;44(2):317-327. doi: 10.1093/schbul/sbx093. PMID: 29462456; PMCID: PMC5815074.
 10. Eltokhi A, Santuy A, Merchan-Perez A, Sprengel R. Glutamatergic dysfunction and synaptic ultrastructural alterations in schizophrenia and autism spectrum disorder: evidence from human and rodent studies. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 23;22(1):59. doi: 10.3390/ijms22010059. PMID: 33374598; PMCID: PMC7793137.
 11. Gawryluk JW, Wang JF, Andreatza 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 Feb;14(1):123-30. doi: 10.1017/S1461145710000805. Epub 2010 Jul 16. PMID: 20633320.
 12. Raffa M, Mechri A, Othman LB, Fendri C, Gaha L, Kerkeni A. Decreased glutathione levels and antioxidant enzyme activities in untreated and treated schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Oct 1;33(7):1178-83. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.06.018. PMID: 19576938.
 13. Chowdari KV, Bamne MN, Nimgaonkar VL. Genetic association studies of antioxidant pathway genes and schizophrenia. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Oct 1;15(7):2037-45. doi: 10.1089/ars.2010.3508. Epub 2010 Nov 1. PMID: 20673164; PMCID: PMC3159115.
 14. 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 Oct;12(10):3721-8. doi: 10.1046/j.1460-9568.2000.00229.x. PMID: 11029642.
 15. Прохорова Т.А., Терешкина Е.Б., Савушкина О.К., Бокша И.С., Воробьева Е.А., Омельченко М.А., Помыткин А.Н., Каледа В.Г., Бурбаева Г.Ш. 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. Т. 119, № 4. С. 47-54. Prokhorova TA, Tereshkina EB, Savushkina OK, Boksha IS, Vorobyeva EA, Omelchenko 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. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(4):47-54. doi: 10.17116/jnevro201911904147 (in Russian).
 16. Терешкина Е.Б., Савушкина О.К., Бокша И.С., Прохорова Т.А., Воробьева Е.А., Омельченко М.А., Помыткин А.Н., Каледа В.Г., Бурбаева Г.Ш. Глутатионредуктаза и глутатион-S-трансфераза в форменных элементах крови при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019. Т. 119, № 2. С. 61-65. Tereshkina EB, Savushkina OK, Boksha IS, Prokhorova TA, Vorobyeva EA, Omelchenko MA, Pomytkin AN, Kaleda VG, Burbaeva GS. 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. doi:10.17116/jnevro201911902161 (in Russian).

17. Holper L, Ben-Shachar D, Mann JJ. Multivariate meta-analyses of mitochondrial complex I and IV in major depressive disorder, bipolar disorder, schizophrenia, Alzheimer disease, and Parkinson disease. *Neuropsychopharmacology*. 2019 Apr;44(5):837-849. doi: 10.1038/s41386-018-0090-0. Epub 2018 May 16. PMID: 29855563; PMCID: PMC6461987.
18. Бокша И.С., Пешенин В.С., Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Почуева В.В., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. Биохимические аспекты применения дополнительной фармакотерапии при лечении психозов позднего возраста. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2022. № 2 (115). С. 64-75. Boksha IS, Sheshenin VS, Savushkina OK, Tereshkina EB, Prokhorova TA, Pochueva VV, Vorobyeva EA, Burbaeva GSh. Biochemical aspects of the use of additional pharmacotherapy in the treatment of psychosis of late age. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2022;2(115):54-53 doi:10.26617/1810-3111-2022-2(115)-64-75 (in Russian).
19. Savushkina OK, Tereshkina EB, Prokhorova TA, Boksha IS, Burminskii DS, Vorobyeva EA, Morozova MA, Burbaeva GS. Platelet glutamate dehydrogenase activity and efficacy of antipsychotic therapy in patients with schizophrenia. *J Med Biochem*. 2020 Jan 10;39(1):54-59. doi: 10.2478/jomb-2019-0018. PMID: 32549778; PMCID: PMC7282235.
20. Burbaeva GSh, Boksha IS, Turishcheva MS, Savushkina OK, Beniashvili AG, Rupchev GE, Morozova MA. Platelet cytochrome c-oxidase activity in patients with acute schizophrenia in the course of their treatment with risperidone. *Health*. 2011;3(1):13-19. doi:10.4236/health.2011.31003
21. Смородинский С.С., Батин Н.В. Методы анализа и принятия решений в слабоструктурированных задачах: учебное пособие по курсу «Методы и системы принятия решений» для студентов специальности «Автоматизированные системы обработки информации». Минск: БГУИР, 2002. 116 с. Smorodinsky SS, Batin NV. *Methods of analysis and decision-making in poorly structured tasks: textbook for the course "Methods and systems of decision-making" for students of the specialty "Automated systems of information processing"*. Minsk: BSUIR, 2002:116 (in Russian).

Поступила в редакцию 05.01.2023

Утверждена к печати 24.02.2023

Бокша Ирина Сергеевна, д.б.н., главный научный сотрудник, лаборатория нейробиологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код 4098-4837. ResearcherID B-6644-2009, Scopus Author iD 6602547274. ORCID iD 0000-0003-1369-8658.

Савушкина Ольга Константиновна, к.б.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория нейробиологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код 6558-9906. ResearcherID J-7330-2016. Scopus Author iD 6507180392. ORCID iD 0000-0002-5996-6606.

Омельченко Мария Анатольевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Отдел юношеской психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код 1643-9032. ResearcherID K-6508-2016. Scopus Author iD 35773602800. ORCID iD 0000-0001-8343-168X. omelchenko-ma@yandex.ru

Прохорова Татьяна Андреевна, научный сотрудник, лаборатория нейробиологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код 7048-6289. ResearcherID S-2751-2016. Scopus Author iD 7004823848. ORCID iD 0000-0002-3574-2165. gnidra@mail.ru

Терешкина Елена Борисовна, к.б.н., старший научный сотрудник, лаборатория нейробиологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код 6360-7072. ResearcherID S-2862-2016. Scopus Author iD 6602769146. ORCID iD 0000-0002-4784-8995. tereshkina.el@yandex.ru

Воробьева Елена Анатольевна, к.б.н., научный сотрудник, лаборатория нейробиологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код 4929-5034. ResearcherID J-8967-2018. ORCID iD 0000-0002-5766-0910. vaavea-@yandex.ru

Бурбаева Гульнур Шингожиевна, д.б.н., профессор, руководитель лаборатории нейробиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код 9568-3420. ResearcherID S-2800-2016. Scopus Author iD 7003830468. ORCID iD 0000-0001-7744-533X. gburb@mail.ru

✉ Бокша Ирина Сергеевна, boksha_irina@mail.ru

Савушкина Ольга Константиновна, osavushkina1@yandex.ru

UDC 543.645.4:616.8-008.64-055.1|465*16*25|:616.895.8:638.15-03

For citation: Boksha I.S., Savushkina O.K., Omelchenko M.A., Prokhorova T.A., Tereshkina E.B., Vorobyeva E.A., Burbaeva G.Sh. Clustering of patients with clinical risk of schizophrenia by platelet biochemical parameters to predict psychopharmacotherapy efficacy. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2023; 1 (118): 23-31. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1\(118\)-23-31](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-23-31)

Clustering of patients with clinical risk of schizophrenia by platelet biochemical parameters to predict psychopharmacotherapy efficacy

*Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Centre"
Kashirskoe Highway 34, 115522, Moscow, Russian Federation*

ABSTRACT

A clinical-psychopathological and clinical-biochemical study was carried out in the Laboratory of Neurochemistry and the Department of Juvenile Psychiatry of the Mental Health Research Centre. **Objective:** to select platelet biochemical parameters for individual prediction of psychopharmacotherapy efficacy in patients with depression at high risk of schizophrenia. **Material and Methods.** The main group (n=54) included males aged 16-25 years, hospitalized with the first depressive episode (F32.1, F32.2, F32.38, F32.8 according to ICD-10) in the structure of which attenuated symptoms of schizophrenia were determined. The severity of psychopathological symptoms was assessed using the Hamilton Scale (HDRS-21) and the scale of prodromal symptoms (SOPS). The control group consisted of 25 healthy males aged 19-25 years. Biochemical signs – the activities of four platelet enzymes: cytochrome c-oxidase (COX), glutamate dehydrogenase (GDH), glutathione reductase (GR), and glutathione-S-transferase (GST) were determined in apparently healthy control group and in patients of the main group before and after treatment. Clustering the patients of the main group according to 4 normalized baseline (before the treatment) biochemical signs was performed using the kappa-means clustering algorithm with the number of clusters equal to 3. **Results.** Three clusters (K1, K2, K3) were obtained with 19, 18 and 17 patients, respectively. GDH and GR in the clusters differed significantly before and after the treatment, and GST – only before the treatment. The baseline signs in the clusters were significantly lower than the corresponding values in the control group (except for COX in all clusters, and GDH in K3). After the treatment course, various but significant changes in the signs' values were observed in all clusters. The search for links of baseline biochemical signs with scores by psychometric scales after the treatment, as well as with changes in the scores as a result of the treatment, revealed significant correlations that differed in different clusters. **Conclusion.** Determination of the baseline biochemical signs and clustering of patients according to the selected signs can be validated to stratify patients of a heterogeneous group with a clinical risk of schizophrenia with the aim to predict treatment efficacy in the selected subgroups individually.

Keywords: attenuated symptoms of schizophrenia, high risk for psychosis, cluster analysis, platelets, cytochrome c-oxidase, glutamate dehydrogenase, glutathione S-transferase, glutathione reductase.

Received January 05.2023

Accepted February 24.2023

Boksha Irina S., D.Sc. (Biology), chief researcher, Laboratory of Neurochemistry. Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Centre". Moscow, Russian Federation. SPIN-code 4098-4837. ResearcherID B-6644-2009. Scopus Author ID 6602547274. ORCID iD 0000-0003-1369-8658.

Savushkina Olga K., Cand.Sc.(Biology), lead researcher, Laboratory of Neurochemistry. Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Centre". Moscow, Russian Federation. SPIN-code 6558-9906. ResearcherID J-7330-2016. Scopus Author ID 6507180392. ORCID iD 0000-0002-5996-6606.

Omelchenko Maria A., D.Sc. (Medicine), 1 lead researcher, Department of Juvenile Psychiatry. Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Centre". Moscow, Russian Federation. SPIN-code 1643-9032. ResearcherID K-6508-2016. Scopus Author ID 35773602800. ORCID iD 0000-0001-8343-168X. E-mail omelchenko-ma@yandex.ru

Prokhorova Tatyana A., researcher, Laboratory of Neurochemistry. Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Centre". Moscow, Russian Federation. SPIN-code 7048-6289. ResearcherID S-2751-2016. Scopus Author ID 7004823848. ORCID iD 0000-0002-3574-2165. E-mail gnidra@mail.ru

Tereshkina Elena B., Cand.Sc. (Biology), senior researcher, Laboratory of Neurochemistry. Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Centre". Moscow, Russian Federation. SPIN-code 6360-7072. ResearcherID S-2862-2016. Scopus Author ID 6602769146. ORCID iD 0000-0002-4784-8995. E-mail tereshkina.el@yandex.ru

Vorobyeva Elena A., Cand.Sc.(Biology), researcher, Laboratory of Neurochemistry. Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Center". Moscow, Russian Federation. SPIN-code 4929-5034. ResearcherID J-8967-2018. Scopus Author ID 36807834300. ORCID iD 0000-0002-5766-0910. E-mail vaa-vea-@yandex.ru

Burbaeva Gulnur Sh., D.Sc. (Biology), Professor, Head of the Laboratory of Neurochemistry. Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Centre". Moscow, Russian Federation. SPIN-code 9568-3420. ResearcherID S-2800-2016. Scopus Author ID 7003830468. ORCID iD 0000-0001-7744-533X. E-mail gburb@mail.ru



Boksha Irina S., boksha_irina@mail.ru

Savushkina Olga K., osavushkina1@yandex.ru