

УДК 616.895.84-055.1-055.2|465*16/*57|:616-008.831

Для цитирования: Бокша И.С., Савушкина О.К., Прохорова Т.А., Терешкина Е.Б., Воробьева Е.А., Пискарёв М.В., Бурбаева Г.Ш. Формы периодической кататонии при расстройствах шизофренического спектра: различия в уровнях активности тромбоцитарных ферментов. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 2 (123). С. 13-23. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-2\(123\)-13-23](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-2(123)-13-23)

Формы периодической кататонии при расстройствах шизофренического спектра: различия в уровнях активности тромбоцитарных ферментов

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

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

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Приступы периодической кататонии при шизофрении и других расстройствах шизофренического спектра представляют проблему для разработки дифференцированных индивидуальных терапевтических подходов. **Цель исследования:** сравнительный анализ уровней активности тромбоцитарных ферментов глутаматного, энергетического и глутатионового метаболизма у пациентов с различными клиническими формами приступов (гипо-, пара- и мультикинетической) периодической кататонии, формирующимися при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра. **Материал и методы.** Исследование выполнено сотрудниками отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств и лаборатории нейрхимии ФГБНУ НЦПЗ. В исследование включены пациенты (n=39) основной группы, из них 16 мужчин и 23 женщины, с гипокинетической, паракинетической и мультикинетической формами приступов периодической кататонии при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра (шизоаффективном или шизотипическом) и добровольцы без диагностированных психических расстройств (n=22, 9 мужчин и 13 женщин) контрольной группы. Уровни активности ферментов (цитохром с-оксидазы, глутаматдегидрогеназы, активируемой фосфатом глутаминазы, глутатионредуктазы, глутатион-S-трансферазы) в экстрактах тромбоцитов пациентов основной группы и добровольцев контрольной группы определяли спектрофотометрическими кинетическими методами. **Результаты.** Парное сравнение уровней активности ферментов у пациентов с каждой из форм приступов периодической кататонии и у добровольцев контрольной группы показало: 1) активность цитохром с-оксидазы статистически значимо не различалась, 2) активность глутаматдегидрогеназы статистически значимо снижена при всех трех формах приступов периодической кататонии, 3) активность активируемой фосфатом глутаминазы статистически снижена только при паракинетической периодической кататонии, 4) активность глутатионредуктазы статистически значимо снижена при гипокинетической форме, 5) активность глутатион-S-трансферазы статистически значимо снижена при гипокинетической и мультикинетической формах. Пациентов основной группы кластеризовали по 5 признакам (нормированным уровням активности тромбоцитарных ферментов), сформированы 2 кластера – К1 (n=18) и К2 (n=21). По сравнению с контрольной группой в кластерах основной группы выявлено статистически значимое снижение уровней активности ферментов: в К1 – цитохром с-оксидазы и активируемой фосфатом глутаминазы, в К2 – глутаматдегидрогеназы, глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы. Пациенты с разными формами приступов периодической кататонии статистически значимо неравномерно распределились в кластерах. **Заключение.** У пациентов основной группы с разными формами приступов периодической кататонии установлены статистически значимые отклонения от уровней активности тромбоцитарных ферментов в контрольной группе, что служит основой определения специфических биомаркеров различных форм периодической кататонии.

Ключевые слова: расстройства шизофренического спектра, шизофрения, периодическая кататония, цитохром с-оксидаза, глутаматдегидрогеназа, активируемая фосфатом глутаминаза, глутатионредуктаза, глутатион-S-трансфераза, тромбоциты.

ВВЕДЕНИЕ

Анализ зарубежных и отечественных результатов нейрхимических исследований, в том числе проведенных в ФГБНУ НЦПЗ, показывает, что нарушение метаболизма нейромедиаторов, включая глутамат, вносит ключевой вклад в патогенез

шизофрении и расстройств шизофренического спектра (РШС) [1, 2, 3, 4]. Кроме того, в качестве существенной составляющей патогенеза шизофрении рассматриваются митохондриальные аномалии (в аспектах нарушений энергетической и антиоксидантной систем) [5].

Однако прямые исследования патофизиологических механизмов в мозге при психических заболеваниях затруднены, поэтому в качестве биохимической модели рассматриваются тромбоциты периферической крови. Действительно, в тромбоцитах содержатся элементы глутаматной метаболической системы [6, 7], представленные её центральными ферментами глутаматдегидрогеназой и активируемой фосфатом глутаминазой, а также присутствуют ферменты митохондриальной дыхательной цепи, в том числе цитохром *c*-оксидаза. В работах сотрудников ФГБНУ НЦПЗ продемонстрирована информативность определения уровней активности тромбоцитарных ферментов – глутаматдегидрогеназы и цитохром *c*-оксидазы при расстройствах шизофренического спектра для индивидуальной предикции эффективности антипсихотической терапии больных эндогенными психозами [1, 8]. Помимо того, в тромбоцитах присутствуют ферменты – компоненты антиоксидантной глутатион-зависимой системы – глутатионредуктаза и глутатион-S-трансфераза. Глутатионредуктаза играет важную роль в поддержании пула восстановленного глутатиона, служащего субстратом глутатион-S-трансферазы. Глутатион-S-трансфераза представлена семейством ферментов, обезвреживающих ксенобиотики, а также эндогенные метаболиты, в том числе продукты перекисного окисления, конъюгируя их с восстановленным глутатионом. Устойчивость и чувствительность организма к любому воздействию, в частности к фармакотерапии, зависит от активности глутатион-S-трансферазы в совокупности с другими ферментами глутатионового обмена, включая глутатионредуктазу. Отечественными [9] и зарубежными исследователями [10] обнаружена связь полиморфизма P1-варианта гена, кодирующего глутатион-S-трансферазу, с развитием тардивной дискинезии у больных шизофренией. Уровень глутатион-S-трансферазы в спинномозговой жидкости снижен у больных шизофренией [11], таким образом, её активность может играть определенную роль в патогенезе, клинической картине РШЗ и в чувствительности к антипсихотической фармакотерапии. Ранее в исследовании, выполненном на базе лаборатории нейробиологии НЦПЗ, обнаружено снижение активности тромбоцитарных глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы у больных с ультравысоким риском развития психоза (первые юношеские депрессии с аттенуированными симптомами шизофрении) [12], у пациентов с первым психотическим приступом [13], хронически текущей шизофренией и расстройствами шизофренического спектра [14] по сравнению с соответствующими контрольными группами.

Определение связей между уровнями активности цитохром *c*-оксидазы, глутаматдегидрогеназы, глутатион-S-трансферазы, глутатионредуктазы в клетках крови и резистентностью / чувствительностью к антипсихотической терапии проводятся в ФГБНУ НЦПЗ при обследовании пациентов с РШС различных половозрастных групп, однако ранее внимание не было сосредоточено на синдроме кататонии, присутствующем у большинства пациентов с шизофренией и РШС. В ФГБНУ НЦПЗ проведены клинические исследования и разработана клиническая систематика форм приступов периодической кататонии (ФППК) при шизофрении и РШС [15, 16]. Так, двигательные расстройства при гипокинетической форме приступов периодической кататонии манифестируют в структуре затяжных депрессий с преобладанием тревожных и обсессивно-компульсивных дименсий, реализующихся в клиническом континууме шизотипического расстройства. При паракинетической ФППК моторные феномены манифестируют в клинической картине психогенно спровоцированных затяжных истероаффективных психозов, дебютирующих в рамках шизоаффективного расстройства или приступообразной шизофрении. При мультикинетической ФППК развитие выраженных клинических проявлений моторных расстройств наблюдается в структуре кататоно-параноидных и кататоно-онейроидных приступов в процессе течения параноидной шизофрении.

В свете новой предложенной клинической систематики ФППК представляет интерес поиск связи уровней активности ферментов крови (глутаматдегидрогеназа, глутатионредуктаза, глутатион-S-трансфераза, активируемая фосфатом глутаминаза, цитохром *c*-оксидаза) с клиническими особенностями ФППК у больных шизофренией и РШС. В настоящей работе измерялись уровни активности ферментов глутаматного метаболизма – глутаматдегидрогеназы и активируемой фосфатом глутаминазы, энергетического метаболизма – цитохром *c*-оксидазы, глутатионовой антиоксидантной системы – глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы в тромбоцитах крови пациентов с шизофренией и РШС с тремя различными ФППК. Оценка активности этих ферментов в тромбоцитах крови больных, страдающих приступами периодической кататонии, проводилась впервые.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ уровней активности тромбоцитарных ферментов глутаматного, энергетического и глутатионового метаболизма у пациентов с различными ФППК (гипокинетической, паракинетической и мультикинетической), формирующимися при шизофрении и РШС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сравнительное клинико-биологическое обследование проведено совместно сотрудниками отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств и лаборатории нейрохимии ФГБНУ НЦПЗ.

В основную группу исследования включены пациенты ($n=39$), из них 16 мужчин и 23 женщины, в возрасте 16-57 лет, медиана возраста 21 год [19; 27], с разными ФППК: гипокинетической, паракинетической и мультикинетической [16]. В основу классификации положена психопатологическая структура кататонических расстройств, коррелирующая со степенью тяжести двигательных симптомокомплексов.

Критерии включения: соответствие диагнозов рубрикам МКБ-10 шизофрения, шизоаффективное расстройство или шизотипическое расстройство (F20, F25, F21), приступообразное течение эндогенного заболевания, наличие в структуре текущего эпизода симптомов кататонии, которые определяли при помощи шкалы Буша-Френсиса для оценки тяжести моторных расстройств (BFCRS).

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

Практически у половины больных ($n=19$, 49%) из 39 было диагностировано шизотипическое расстройство, более чем у трети ($n=14$, 36%) – шизофрения, у 6 (15%) – шизоаффективное расстройство. Оценка выраженности кататонических расстройств и тяжести состояния проводилась перед началом курса фармакотерапии. Для количественной балльной оценки тяжести психического состояния и эффективности терапии были использованы шкалы PANSS и BFCRS.

В контрольную группу, соответствующую основной группе пациентов по возрастному-половому составу, вошло 22 добровольца без диагностированных психических расстройств (9 мужчин и 13 женщин) от 19 до 53 лет (медиана 25 лет).

Кровь на биохимические анализы отбирали до начала курса фармакотерапии больных. Выделение тромбоцитов из образцов венозной крови, взятой в вакутейнеры с цитратом натрия, и приготовление экстрактов из них проводили методами, описанными ранее [12].

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

Активности глутаматдегидрогеназы (суммарная активность изоформ ГДГ I+II) и цитохром *c*-оксидазы определяли собственными оригинальными методами, описанными нами ранее [1].

Активность активируемой фосфатом глутаминазы в тромбоцитах определяли с использованием реакции гидролиза глутамина до глутамата, концентрацию которого измеряли в сопряженной реакции глутаматдегидрогеназы с восстановлением НАД⁺ по возрастанию оптической плотности при 340 нм [17].

Активности глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы определяли описанными ранее методами: глутатионредуктазы – по окислению НАДФН в реакции восстановления окисленного глутатиона [13], глутатион-S-трансферазы – по скорости ферментативного образования конъюгатов глутатиона с 1-хлор-2,4-динитробензолом [12]. После определения концентрации белка по методу Лоури (с набором реактивов Bio-Rad, США) для всех ферментов рассчитывали удельную активность.

Первичные результаты наблюдения клинико-психопатологической динамики у пациентов с шизофренией и РПС и биохимических исследований вносили в базу данных. Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение Statistica 10.0 (Statsoft), непараметрический модуль (U-критерий Манна-Уитни), многомерный разведочный анализ (кластерный анализ методом капса-средних). Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе по клиническим признакам РПС (шизофрения, шизоаффективное и шизотипическое расстройства) сформированы группы пациентов, в которых проведено сравнение выявленных уровней активности ферментов. В соответствии с клиническими проявлениями симптомов кататонии выделены группы больных с тремя ФППК – гипокинетической ($n=13$), паракинетической ($n=11$) и мультикинетической ($n=15$).

В таблице 1 приведены медианы и квартили удельной активности ферментов (выраженные в ед/мг белка) в основной группе пациентов с тремя разными формами приступов периодической кататонии и в контрольной группе.

При парном сравнении с использованием U-критерия Манна-Уитни уровней активности ферментов у пациентов основной группы с каждой из ФППК и у добровольцев контрольной группы обнаружено, что активность цитохром *c*-оксидазы статистически значимо не различалась. Активность глутаматдегидрогеназы статистически значимо ($p<0,05$) снижена при всех трех ФППК, активность активируемой фосфатом глутаминазы снижена только при паракинетической форме.

Активности глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы были статистически значимо ($p<0,05$) снижены только при гипокинетической

форме, а активность глутатион-S-трансферазы статистически значимо ($p<0,005$) снижена также и при мультикинетической ФППК.

Т а б л и ц а 1. Сравнительное распределение уровней активности тромбоцитарных ферментов в основной группе пациентов с разными формами приступов кататонии и в контрольной группе

Тромбоцитарный фермент, ед/мг	Форма приступов кататонии			Контрольная группа (n=22)
	Гипокинетическая (n=13)	Паракинетическая (n=11)	Мультикинетическая (n=15)	
Цитохром с-оксидаза	4,7 [4,1; 5,6]	4,4 [4,3; 5,2]	4,8 [3,7; 6,4]	5,2 [4,9; 6,3]
Активируемая фосфатом глутаминаза	24,9 [22,1; 38,7]	21,9* [18,8; 29,3]	23,1 [14,3; 33,8]	30,8 [23,3; 44,1]
Глутаматдегидрогеназа	5,0* [2,9; 6,2]	5,5* [4,5; 6,1]	5,8* [4,6; 6,4]	6,4 [5,5; 7,4]
Глутатионредуктаза	7,6* [5,8; 8,0]	9,4 [7,5; 11,8]	8,2 [6,7; 10,0]	9,1 [7,9; 11,1]
Глутатион S-трансфераза	12,3* [8,9; 15,8]	12,9 [10,5; 17,0]	12,2** [11,2; 13,9]	16,6 [13,4; 17,3]

П р и м е ч а н и е. Статистически значимые различия: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$ (U-критерий Манна-Уитни).

На втором этапе исследования за основу были взяты показатели биохимического исследования. С применением кластерного анализа выделены кластеры пациентов.

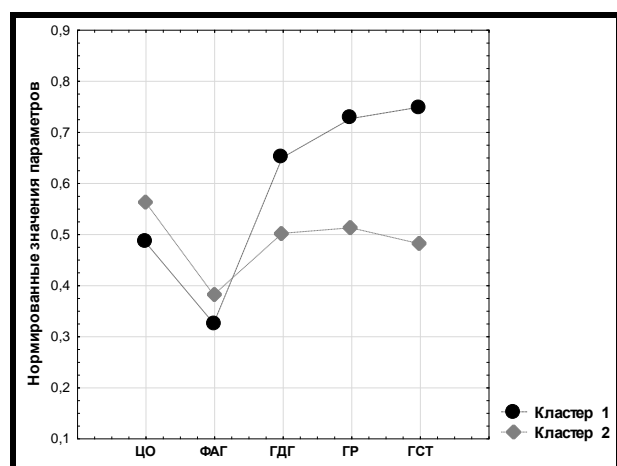
Уровни удельной активности ферментов у пациентов основной группы продемонстрировали значительную вариабельность, значения находились в существенно различающихся диапазонах, поэтому перед проведением кластерного анализа полученные данные нормировали по максимуму активности каждого фермента в выборке [18]. Кластерный анализ основной группы пациентов включал кластеризацию случаев, осуществляемую по 5 признакам – нормированным уровням активности ферментов, таких как глутаматдегидрогеназа, глутатионредуктаза, глутатион-S-трансфераза, активируемая фосфатом глутаминаза, цитохром с-оксидаза).

По итогам кластеризации с предустановленным числом кластеров, равным 2, получены два кластера К1 (n=18) и К2 (n=21), сравнимые между собой по численности пациентов.

На рисунке 1 приведены средние нормированные значения активности каждого фермента для К1 и К2.

На рисунке 2 представлены диаграммы с ненормированными уровнями активности (выраженными в ед/мг) каждого из пяти ферментов в кластерах К1 и К2 у пациентов основной группы и добровольцев контрольной группы.

В выделенных кластерах К1 и К2 у пациентов основной группы по сравнению с контрольной группой обнаружено статистически значимое снижение уровней активности ферментов: в К1 – цитохром с-оксидазы и активируемой фосфатом глутаминазы ($p<0,05$), в К2 – глутаматдегидрогеназы, глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы ($p<0,001$).



Р и с у н о к 1. Средние значения нормированных биохимических параметров в кластерах

Оценено распределение пациентов с тремя различными ФППК по кластерам К1 и К2 (табл. 2).

Критерий χ^2 показал высокий уровень статистической значимости неравномерного распределения только для пациентов с гипокинетической и паракинетической ФППК ($\chi^2=12,3$, $p<0,004$ с поправкой Йетса). То есть пациенты с гипокинетической ФППК статистически значимо чаще попадали в К2 (с активностями глутаматдегидрогеназы, глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы, значимо сниженными относительно добровольцев контрольной группы). Пациенты с паракинетической ФППК значимо чаще попадали в К1 со сниженными активностями цитохром с-оксидазы и активируемой фосфатом глутаминазы по сравнению с добровольцами контрольной группы. В то время как пациенты с мультикинетической ФППК равномерно распределились между кластерами К1 и К2.

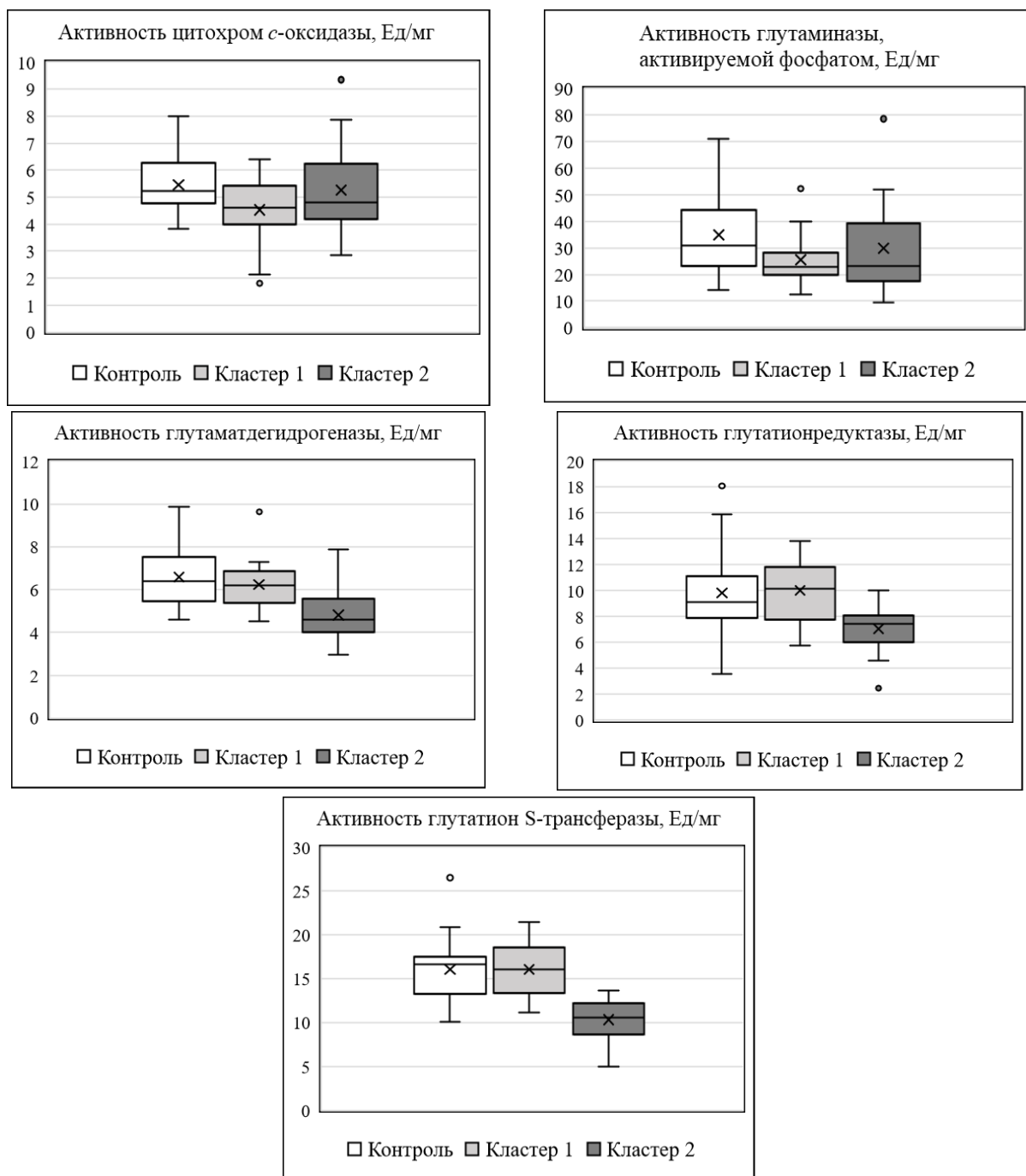


Рисунок 2. Активность тромбоцитарных ферментов у больных основной группы с разными формами кататонических приступов и у добровольцев контрольной группы

Таблица 2. Сравнительное распределение пациентов основной группы с разными формами приступов кататонии по кластерам К1 и К2

Кластер	Форма приступов кататонии (число пациентов и % от их числа в кластере)		
	Гипокинетическая (n=13)	Паракинетическая (n=11)	Мультикинетическая (n=15)
К1 (n=18)	n=4 (22%)	n=7 (39%)	n=7 (39%)
К2 (n=21)	n=9 (43%)	n=4 (19%)	n=8 (38%)

ОБСУЖДЕНИЕ

По материалам собственного исследования впервые удалось обнаружить вариативную картину биохимических изменений (относительно контрольной группы) в тромбоцитах при разных ФППК. Это удалось сделать с использованием двух подходов: 1) выделение трех групп пациентов с учетом клинико-психопатологической симптоматики РШС, оцениваемой в динамике, и обнаружение биохимических отклонений в группах пациентов с разными ФППК от значений в контрольной группе; 2) выделение двух групп пациентов по биохимическим признакам и обнаружение асимметричного неравномерного распределения пациентов в зависимости от ФППК.

Кроме того, в настоящем исследовании при сравнении группы больных с РШС в целом и контрольной группы добровольцев было обнаружено статистически значимое снижение уровней активности глутаматдегидрогеназы в тромбоцитах крови, что согласуется с полученными ранее данными при обследовании больных шизофренией без фокуса на кататонию. Действительно, нарушения функционирования глутаматергической системы занимают важнейшее место в патогенезе шизофрении [4], а глутаматдегидрогеназа является ключевым ферментом метаболизма глутамата, причем уровень активности тромбоцитарной глутаматдегидрогеназы может служить биомаркером, не только связанным с клинико-психопатологической симптоматикой, но и её изменением под действием фармакотерапии [1]. Так, ранее нами установлено снижение активности глутаматдегидрогеназы в тромбоцитах больных шизофренией с хроническим течением заболевания в период обострения психотической симптоматики [1]. Обнаружено снижение уровней активности глутаматдегидрогеназы и у больных с юношескими депрессиями с аттенуированными симптомами шизофрении [12] по сравнению с соответствующими контрольными группами.

Исследования по изучению активности активируемой фосфатом глутаминазы в тромбоцитах у пациентов с РШС и периодической кататонией ранее не проводились. В соответствии с полученными данными можно констатировать статистически значимое снижение активности активируемой фосфатом глутаминазы как в общей группе больных, так и в группе пациентов с паракинетиической кататонией. С другой стороны, при распределении больных на кластеры по биохимическим признакам в кластер К1, характеризующийся сниженной активностью активируемой фосфатом глутаминазы, выявлена статистически значимо более высокая частота пациентов с паракинетиической формой кататонии.

В ряде исследований зарегистрированы изменения активности различных компонентов дыхательной цепи митохондрий в тромбоцитах у пациентов с шизофренией. Так, в ранее опубликованных работах в тромбоцитах пациентов с шизофренией было обнаружено повышение активности митохондриального комплекса I, но не цитохром *c*-оксидазы (комплекса IV) [19]. Другие исследователи выявили разнонаправленное изменение активности комплекса I в тромбоцитах пациентов, а именно статистически значимое повышение в остром состоянии и снижение его активности у пациентов с резидуальными симптомами [20]. Ранее мы обнаружили снижение активности цитохром *c*-оксидазы тромбоцитов в острой психотической фазе заболевания у пациентов с хроническим течением шизофрении в сравнении с контрольной группой [21], в то же время в недифференцированной группе больных с юношескими депрессиями с аттенуированными симптомами шизофрении активность цитохром *c*-оксидазы значимо не отличалась от контрольной группы [12].

Хотя в настоящем исследовании в недифференцированной группе пациентов в целом мы не обнаружили значимых изменений в активности цитохром *c*-оксидазы по сравнению с контрольной группой, однако при выделении кластера К1 активность цитохром *c*-оксидазы в нем оказалась статистически значимо пониженной. Это может быть связано с тем, что в этот кластер статистически значимо чаще попадали пациенты с паракинетиической ФППК. Фактически при выделении по клиническому признаку группы пациентов с паракинетиической ФППК медиана активности цитохром *c*-оксидазы в данной группе (4,4 ед/мг) оказалась ниже, чем в контрольной (5,2 ед/мг), но различие не достигло статистической значимости. Мы считаем настоящее исследование пилотным ввиду малочисленности группы с паракинетиической ФППК (11 пациентов), что представляет ограничение исследования. Окончательный вывод о снижении активности цитохром *c*-оксидазы при паракинетиической ФППК можно будет сделать при условии увеличения группы.

Еще одним фактором развития многих психических заболеваний, в том числе и шизофрении, признан окислительный стресс. В настоящем исследовании в недифференцированной группе больных РШС с периодической кататонией оказались статистически значимо сниженными уровни активности глутатион-зависимых ферментов глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы по сравнению с контрольной группой, что указывает на участие окислительного стресса в развитии патологического процесса. Ранее мы уже наблюдали снижение активности глутатион-зависимых

ферментов в тромбоцитах у больных с РШС [13] и параноидной шизофренией с хроническим течением заболевания [22], а в настоящем исследовании обнаружены особенности изменений активности глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы в зависимости от ФППК. Так, у больных с гипокинетической кататонией снижена активность глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы, с мультикинетической формой – только активность глутатион-S-трансферазы, в то же время у пациентов с паракинетической ФППК уровни активности обоих ферментов не отличаются от уровня контрольной группы. С другой стороны, в кластер К2 со сниженными активностями обоих ферментов вошло значимо больше пациентов с гипокинетической ФППК.

Неоднородность периодической кататонии представляет проблему как для терапии, так и для прогноза состояния пациентов, что весьма важно, учитывая возможную резистентность пациентов. Представляется актуальным выделение более гомогенных групп (классификации внутри выборки в целом) больных на основе биохимических параметров крови (активности ферментов тромбоцитов) с целью разработки индивидуальных подходов к терапии больных с РШС, страдающих приступами периодической кататонии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При разных ФППК наблюдается гетерогенная степень отклонения активности тромбоцитарных ферментов от контрольных диапазонов. Паракинетическая и гипокинетическая ФППК, по видимому, ассоциированы с разными картинами изменений активности изученных ферментов глутаматного, энергетического и глутатионового метаболизма. Дальнейшее исследование активности ферментов крови у пациентов с кататоническими расстройствами является перспективным для выявления специфических биомаркеров различных ФППК.

В статье приведено сокращенное обозначение терминов: РШС – расстройства шизофренического спектра, ФППК – формы приступов периодической кататонии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена за счет бюджетного финансирования по госзаданию на 2019–2023 гг. темы НИР «Нейрохимические и нейроиммунные взаимосвязи, включая пептидную регуляцию, при эндогенных психических и нейродегенеративных заболеваниях; создание математических моделей для клинического применения» (№ госрегистрации АААА-А19-119040490097-2).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование проведено с соблюдением норм современной биомедицинской этики и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА, и одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 8 от 26.02.2019 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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.
2. Egerton A, Grace AA, Stone J, Bossong MG, Sand M, McGuire P. Glutamate in schizophrenia: Neurodevelopmental perspectives and drug development. *Schizophr Res.* 2020 Sep;223:59-70. doi: 10.1016/j.schres.2020.09.013. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33071070.
3. Dogra S, Conn PJ. Metabotropic Glutamate Receptors As emerging targets for the treatment of schizophrenia. *Mol Pharmacol.* 2022 May;101(5):275-285. doi: 10.1124/molpharm.121.000460. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35246479; PMCID: PMC9092465.
4. Uno Y, Coyle JT. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019 May;73(5):204-215. doi: 10.1111/pcn.12823. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30666759.
5. Rajasekaran A, Venkatasubramanian G, Berk M, Debnath M. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: pathways, mechanisms and implications. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015 Jan;48:10-21. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.11.005. Epub 2014 Nov 15. PMID: 25446950.
6. Asor E, Ben-Shachar D. Platelets: A possible glance into brain biological processes in schizophrenia. *World J Psychiatry.* 2012 Dec 22;2(6):124-33. doi: 10.5498/wjp.v2.i6.124. PMID: 24175178; PMCID: PMC3782191.
7. Baier PC, Koch JM, Seeck-Hirschner M, Ohlmeyer K, Wilms S, Aldenhoff JB, Hinze-Selch D. A flow-cytometric method to investigate glutamate-receptor-sensitivity in whole blood platelets – results from healthy controls and patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2009 Mar;43(6):585-91. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.07.005. Epub 2008 Aug 20. PMID: 18718602.
8. Прохорова Т.А., Бокша И.С., Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Воробьева Е.А., Помыткин А.Н., Каледва В.Г., Бурбаева Г.Ш. Активность тромбоцитарной глутаматдегидрогеназы у больных с эндогенными психозами. *Журнал неврологии*

- и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116, № 3. С. 44-48. Prokhorova TA, Boksha IS, Savushkina OK, Tereshkina EB, Vorobyova EA, Pomytkin AN, Kaleda VG, Burbaeva GSh. Activity of platelet glutamate dehydrogenase in patients with endogenous psychoses. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(3):44-48. doi: 10.17116/jnevro20161163144-48 (in Russian).
9. Иванова С.А., Бойко А.С., Федоренко О.Ю., Щигорева Ю.Г., Рудиков Е.В., Бородюк Ю.Н., Семке А.В., Бохан Н.А. Полиморфизм гена фермента глутатион-S-трансферазы двигательные нарушения у больных шизофренией. *Фундаментальные исследования*. 2013. № 9 (часть 4). С. 650-654. Ivanova SA, Boiko AS, Fedorenko OYu, Shchigoreva YuG, Rudikov EV, Borodyuk YuN, Semke AV, Bokhan NA. Polymorphism of the glutathione-S-transferase enzyme gene and motor disorders in patients with schizophrenia. *Basic Research*. 2013;9(part 4):650-654 (in Russian).
 10. Kang SG, Lee HJ, Choi JE, An H, Rhee M, Kim L. Association study between glutathione S-transferase GST-M1, GST-T1, and GST-P1 polymorphisms and tardive dyskinesia. *Hum Psychopharmacol*. 2009 Jan;24(1):55-60. doi: 10.1002/hup.988. PMID: 19051221.
 11. 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.
 12. 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, Vorobyova EA, Burbaeva GSh. Activity of enzymes of glutamate, energy and glutathione metabolism in the first juvenile depression with attenuated symptoms of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(8):136-144. doi: 10.17116/jnevro2022122081136 (in Russian).
 13. Прохорова Т.А., Терешкина Е.Б., Савушкина О.К., Бокша И.С., Воробьева Е.А., Омельченко М.А., Помыткин А.Н., Калед 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, Vorobyova EA, Omelchenko MA, Pomytkin AN, Kaleda VG, Burbaeva GSh. Activity of glutathione metabolism enzymes in blood cells in patients with a high risk of manifestation of endogenous psychoses and patients with the first psychotic attack. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(4):47-54. doi:10.17116/jnevro201911904147 (in Russian).
 14. Терешкина Е.Б., Савушкина О.К., Бокша И.С., Прохорова Т.А., Воробьева Е.А., Омельченко М.А., Помыткин А.Н., Калед 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, Vorobyova EA, Omelchenko MA, Pomytkin AN, Kaleda VG, Burbaeva GSh. Glutathione reductase and glutathione-S-transferase in blood cells in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(2):61-65. doi:10.17116/jnevro201911902161 (in Russian).
 15. Пискарев М.В., Лобанова В.М., Румянцева Е.Б. Кататония в структуре аффективных и шизоаффективных расстройств послеродового периода. *Психиатрия*. 2023. Т. 21, № 3. С. 54-63. Piskarev MV, Lobanova VM, Rumyantseva EB. Catatonia in the structure of affective and schizoaffective disorders of the postpartum period. *Psychiatry*. 2023;21(3):54-63. doi:10.30629/2618-6667-2023-21-3-54-63 (in Russian).
 16. Пискарев М.В., Лобанова В.М., Ильина Н.А. Периодическая кататония при расстройствах шизофренического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2023. Т. 123, № 8. С. 98-106. Piskarev MV, Lobanova VM, Ilyina NA. Periodic catatonia in schizophrenia spectrum disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(8):98-106. doi.org/10.17116/jnevro202312308198 (in Russian).
 17. Curthoys NP, Weiss RF. Regulation of renal ammoniogenesis. Subcellular localization of rat kidney glutaminase isoenzymes. *J Biol Chem*. 1974 May 25;249(10):3261-6. PMID: 4364420.
 18. 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: Изд-во «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники», 2002. 116 с. Smorodinsky SS, Batin NV. *Methods of analysis and decision-making in semi-structured problems: a textbook for the course "Methods and systems of decision making" for students of the specialty "Automated information processing systems."* Minsk: Publishing House "Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics", 2002:116 (in Russian).

19. Ben-Shachar D, Zuk R, Gazawi H, Reshef A, Sheinkman A, Klein E. Increased mitochondrial complex I activity in platelets of schizophrenic patients. *Int J Neuropsychopharmacol.* 1999 Dec;2(4):245-253. doi: 10.1017/S1461145799001649. PMID: 11285140.
20. Dror N, Klein E, Karry R, Sheinkman A, Kirsh Z, Mazor M, Tzukerman M, Ben-Shachar D. State-dependent alterations in mitochondrial complex I activity in platelets: a potential peripheral marker for schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2002;7(9):995-1001. doi: 10.1038/sj.mp.4001116. PMID: 12399953.
21. Burbaeva G Sh, Boksha I S, Turishcheva M S, Savushkina O K, Beniashvili A G, Rupchev GE, Morozova MA. Platelet cytochrome c-oxidase activity in patients with acute schizophrenia in the course of their treatment with risperidone. *Health.* 2011 Jan; 3(1):13-19. doi: 10.4236/health.2011.31003
22. Савушкина О.К., Бокша И.С., Прохорова Т.А., Терешкина Е.Б., Бурминский Д.С., Морозова М.А., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. Активность эритроцитарных и тромбоцитарных глутатион-редуктазы и глутатион-S-трансферазы при параноидной шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018. Т. 129, № 11. С. 48-52. Savushkina OK, Boksha IS, Prokhorova TA, Tereshkina EB, Burminsky DS, Morozova MA, Vorobyova EA, Burbaeva GSh. Activity of erythrocyte and platelet glutathione reductase and glutathione-S-transferase in paranoid schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;129(11):48-52. doi:10.17116/jnevro201811811148 (in Russian).

Поступила в редакцию 01.03.2024
Утверждена к печати 10.06.2024

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

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

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

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

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

Пискарев Михаил Валерьевич, младший научный сотрудник, отдел по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». ORCID iD 0000-0001-8109-5977. piskarev-mv@mail.ru

Бурбаева Гульнур Шингожиевна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник, лаборатория нейрoхимии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код РИНЦ 9568-3420. ResearcherID S-2800-2016. Author ID Scopus 7003830468. ORCID iD 0000-0001-7744-533X. gburb@mail.ru

✉ Савушкина Ольга Константиновна, osavushkina1@yandex.ru

UDC 616.895.84-055.1-055.2|465*16/*57|:616-008.831

For citation: Boksha I.S., Savushkina O.K., Prokhorova T.A., Tereshkina E.B., Vorobyova E.A., Piskarev M.V., Burbaeva G.Sh. Forms of periodic catatonia in schizophrenia spectrum disorders: differences in the levels of platelet enzyme activity. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2024; 2 (123): 13-23. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-2\(123\)-13-23](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-2(123)-13-23)

Forms of periodic catatonia in schizophrenia spectrum disorders: differences in the levels of platelet enzyme activity

Boksha I.S., Savushkina O.K., Prokhorova T.A., Tereshkina E.B., Vorobyova E.A., Piskarev M.V., Burbaeva G.Sh.

*Mental Health Research Center, Russian Academy of Sciences
Kashirskoe Highway 34, 115522, Moscow, Russian Federation*

ABSTRACT

Background. Attacks of periodic catatonia in schizophrenia and other schizophrenia spectrum disorders pose a challenge for the development of differentiated individual therapeutic approaches. **Objective** of the study: comparative analysis of the levels of activity of platelet enzymes of glutamate, energy and glutathione metabolism in patients with various clinical forms of attacks (hypo-, para- and multikinetic) of periodic catatonia, developing in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. **Material and Methods.** The study was carried out by employees of the Department for the Study of Borderline Mental Pathology and Psychosomatic Disorders and the Laboratory of Neurochemistry of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”. The study included patients (n=39) of the main group, including 16 men and 23 women, with hypokinetic, parakinetic and multikinetic forms of attacks of periodic catatonia in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders (schizoaffective or schizotypal) and volunteers without diagnosed mental disorders (n=22, 9 men and 13 women) in the control group. The activity levels of enzymes (cytochrome c oxidase, glutamate dehydrogenase, phosphate-activated glutaminase, glutathione reductase, glutathione-S-transferase) in platelet extracts of patients in the main group and volunteers in the control group were determined by spectrophotometric kinetic methods. **Results.** A pairwise comparison of enzyme activity levels in patients with each form of attacks of periodic catatonia and in volunteers in the control group showed the following: 1) the activity of cytochrome c oxidase was not statistically significantly different, 2) the activity of glutamate dehydrogenase was statistically significantly reduced in all three forms of attacks of periodic catatonia studied, 3) the activity of phosphate-activated glutaminase was statistically reduced only in parakinetic periodic catatonia, 4) the activity of glutathione reductase was statistically significantly reduced in the hypokinetic form, 5) the activity of glutathione-S-transferase was statistically significantly reduced in the hypokinetic and multikinetic forms. Patients of the main group were clustered according to 5 criteria (normalized levels of platelet enzyme activity), 2 clusters were formed – K1 (n=18) and K2 (n=21). Compared with the control group, a statistically significant decrease in the levels of enzyme activity was revealed in the clusters of the main group: in K1 – cytochrome c oxidase and phosphate-activated glutaminase, in K2 – glutamate dehydrogenase, glutathione reductase and glutathione-S-transferase. Patients with different forms of attacks of periodic catatonia were statistically significantly unevenly distributed in the clusters. **Conclusion.** In patients of the main group with different forms of attacks of periodic catatonia, statistically significant deviations from the levels of platelet enzyme activity in the control group were established, which served as the basis for determining the specific biomarkers of different forms of periodic catatonia.

Keywords: schizophrenia spectrum disorders, schizophrenia, periodic catatonia, cytochrome c-oxidase, glutamate dehydrogenase, phosphate-activated glutaminase, glutathione reductase, glutathione-S-transferase, platelets.

Received March 01, 2024

Accepted June 10, 2024

Boksha Irina S., D. Sc. (Biology), chief researcher, Laboratory of Neurochemistry. Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”, Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 4098-4837. Researcher-ID B-6644-2009. Author ID Scopus 6602547274. ORCID iD 0000-0003-1369-8658. boksha_irina@mail.ru

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

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

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

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

Piskarev Mikhail V., junior researcher, Department for the Study of Borderline Mental Pathology and Psychosomatic Disorders. Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Center", Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8109-5977. piskarev-mv@mail.ru

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

✉ Savushkina Olga K., osavushkina1@yandex.ru