

УДК 616.895.89-02:616-037: 614.253.81:616.89-02-053:616.89-02-085:616-008.831

Для цитирования: Бокша И.С., Шушпанова О.В., Савушкина О.К., Прохорова Т.А., Терешкина Е.Б., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. Определение активности ферментов крови и оценка эффективности психофармакотерапии у детей с расстройствами шизофренического спектра: пилотное исследование. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 4 (129). С. 31-42. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-4\(129\)-31-42](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-4(129)-31-42)

## Определение активности ферментов крови и оценка эффективности психофармакотерапии у детей с расстройствами шизофренического спектра: пилотное исследование

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

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

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Расстройства шизофренического спектра (РШС) в детском возрасте представляют актуальную проблему современной детской психиатрии, отличаются тяжелым течением и нередко резистентностью к психофармакотерапии, что особенно осложняет работу психиатров-клиницистов. Фармакологическая коррекция психических расстройств у детей является основным методом лечения и обеспечивает возможность дальнейшей психолого-педагогической работы и социальной адаптации ребенка, поэтому её успешность чрезвычайно важна в реабилитации больных и всегда будет оставаться востребованным объектом научных исследований. Последнее время наибольшее значение приобретает выявление биологических маркеров, помогающих оценить эффективность проводимой психофармакотерапии и выступающих в роли предикторов индивидуального ответа пациента на лечение. **Цель:** изучение связи уровней активности тромбоцитарных и эритроцитарных ферментов с оценками эффективности психофармакотерапии у детей с РШС. **Материал и методы.** Выборку составили 30 детей, госпитализированных в связи с ухудшением психического состояния, с диагнозами шизофрении (F20.x, n=11), шизотипическое расстройство (ШТР, F21.x, n=19). Клинико-психопатологическая оценка состояния проводилась в двух контрольных точках (до и после курса терапии) с помощью индивидуальных интервью и рейтинговой шкалы PANSS. В качестве биологических маркеров только в 1-й контрольной точке определялись уровни активности ферментов глутаматного, глутатионового и энергетического метаболизма в тромбоцитах и эритроцитах крови. Статистический анализ проводился с помощью модулей непараметрического анализа программы Statistica (Statsoft 10). **Результаты.** У пациентов с шизофренией и ШТР под действием фармакотерапии ко 2-й контрольной точке отмечалось клиническое улучшение с незначительным преимуществом в группе пациентов с ШТР ( $p=0,00004$ ) в сравнении с пациентами с шизофренией ( $p=0,003$ , тест Вилкоксона). Выявлены статистически значимые корреляции между уровнями активности ферментов глутаматного, глутатионового и энергетического метаболизма и (1) оценками в баллах по PANSS во 2-й контрольной точке. Эти баллы прямо коррелировали с уровнями активности глутатионпероксидазы (Spearman  $R=0,45$ ,  $p=0,014$ ) и глутатион-S-трансферазы ( $R=0,40$ ,  $p=0,030$ ) и обратно коррелировали с уровнями активности цитохром-с-оксидазы ( $R=-0,43$ ,  $p=0,016$ ), а также (2) со степенью клинического улучшения, т.е. с редукцией баллов по PANSS и её подшкалам. Величина редукции суммарного балла по PANSS и её подшкалам обратно коррелировала с уровнями активности глутаматдегидрогеназы ( $R=-0,43$ ;  $p=0,018$ ). **Заключение.** Полученные в настоящем пилотном исследовании статистически значимые корреляции являются инновационными данными, которые представляют особую значимость в современной психиатрии, однако требуют дальнейшей разработки и расширенного изучения на больших репрезентативных выборках. Использование выявленных маркеров в качестве предикторов индивидуального терапевтического ответа в будущем может быть применено в практических целях как рутинное исследование для улучшения качества психофармакотерапии.

**Ключевые слова:** детский возраст, шизофрения, шизотипическое расстройство, глутаматдегидрогеназа, цитохром с-оксидаза, глутатионпероксидаза, глутатион-S-трансфераза, креатинфосфокиназа, тромбоциты, эритроциты.

### ВВЕДЕНИЕ

Расстройства шизофренического спектра в детском возрасте представляют актуальную проблему детской психиатрии [1, 2, 3, 4, 5, 6], требуют неотложного фармакотерапевтического вмешательства для коррекции поведения и обеспечения

возможности психолого-педагогического сопровождения и социальной реабилитации и адаптации ребенка. Очевидна актуальность поиска биомаркеров, коррелирующих с индивидуальным клиническим ответом пациентов на антипсихотическую терапию нейрореплептами [7, 8, 9].

Уровни активности тромбоцитарных ферментов потенциально могут служить биомаркерами, связанными с терапевтическим ответом на фармакотерапию больных психотическими расстройствами шизофренического спектра. Так, ранее при обследовании пациентов юношеского возраста с расстройствами шизофренического спектра удалось обнаружить корреляции базовой активности тромбоцитарных ферментов глутаматного и глутатионового антиоксидантного метаболизма с индивидуальным клиническим ответом больных на антипсихотическое лечение нейролептиками [8, 9]. Потенциально этот факт интересен с точки зрения развития персонализированного подхода к фармакотерапии пациентов и позволяет прогнозировать эффективность фармакотерапии, что актуально для современной психиатрии.

В настоящей работе этот подход впервые применён в пилотном обследовании небольшой группы детей с расстройствами шизофренического спектра (шизофренией и шизотипическим расстройством – ШТР), госпитализированных в связи с обострением психического состояния (психотической симптоматикой) и находившихся на стационарном лечении (курс фармакотерапии). В выборке обследованных впервые определены уровни активности тромбоцитарных и эритроцитарных ферментов глутаматного, глутатионового и энергетического метаболизма.

Определение активности ферментов в пробах крови детей-пациентов не представляет технологической сложности и, если оно окажется информативным, может быть в дальнейшем внедрено в клиническую практику.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Изучение связи уровней активности тромбоцитарных и эритроцитарных ферментов с оценками эффективности психофармакотерапии у детей с расстройствами шизофренического спектра.

### **ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Ретроспективное наблюдательное пилотное исследование проведено на базе детского клинического отделения № 7 ФГБНУ НЦПЗ. Все пациенты старше 14 лет и законные представители пациентов до 14 лет подписали информированное согласие на исследование. Исследование проводилось с соблюдением защиты персональных данных пациентов.

Обследование пациентов проводилось в двух контрольных точках: 1-й – до начала курса антипсихотической фармакотерапии, 2-й – по его окончании. Забор биологических образцов (кровь) выполнен однократно до начала курса фармакотерапии. Использовались методы исследования: клинико-психопатологический, психометрический, биохимический, статистический. Диагнозы всех пациентов были верифицированы по МКБ-10 (шизофрения, F20.x или ШТР, F21.x) в соответствии

с диагностическими критериями. Психометрические оценки тяжести состояния и выраженности симптомов выставлялись в баллах по клинической шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) и её субшкалам позитивной симптоматики (PANSS Pos), негативной симптоматики (PANSS Neg), общих психопатологических синдромов (PANSS Gen), также использовался суммарный балл (PANSS  $\Sigma$ ).

В пробах крови пациентов определялась активность ферментов глутаматного метаболизма (глутаматдегидрогеназы – ГДГ), энергетического метаболизма (цитохром с-оксидазы – ЦО, креатинфосфокиназы – КФК), глутатионового антиоксидантного метаболизма (глутатионредуктазы – ГР, глутатион-S-трансферазы – ГСТ, глутатионпероксидазы – ГП) в тромбоцитах и эритроцитах. Уровни активности ферментов, определенные в пробах крови в 1-й контрольной точке, далее по тексту обозначены как базовые уровни активности.

### **Пробоподготовка (обработка крови)**

Кровь (объем 4,5 мл) забирали утром, натощак, в вакутейнеры с 3,2% цитратом натрия и обрабатывали в течение 2 часов после забора крови. Цельную кровь центрифугировали при 200 g, 20°C в течение 15 минут для получения богатой тромбоцитами плазмы и осадка, содержащего эритроциты и лимфоциты. Обогащенную тромбоцитами плазму центрифугировали при 2000 g, 4°C в течение 20 минут, полученный осадок ресуспендировали в 0,1 М цитратном буфере с 0,1 М глюкозой (рН 5,7) и центрифугировали при 2000 g, 4°C в течение 20 минут. Полученный содержащий тромбоциты осадок ресуспендировали в 50 мкл 0,05 М трис-HCl буфера, рН 7,0, с 50% раствором глицерина и хранили при -20°C. Непосредственно перед определением ферментативной активности к образцам тромбоцитов добавляли 100 мкл 50 мМ К-фосфатного буфера, рН 7,4, содержавшего додецил- $\beta$ -D-мальтозид (PanReas AppliChem, США) до его конечной концентрации 1%, проводили лизис в течение 10 минут при 25°C, затем образцы центрифугировали при 9000 g, 4°C в течение 10 минут. Полученный супернатант разводили в 5 раз 50 мМ К-фосфатным буфером, рН 7,4.

### **Определение активности ферментов ГДГ, ЦО, КФК и ГСТ в экстрактах белков тромбоцитов и ГР и ГП в гемолизатах эритроцитов**

Активность ферментов определяли с помощью спектрофотометрических кинетических методов на планшетном спектрофотометре xMark (Bio-Rad, США). Активность ГДГ определяли в экстрактах белков тромбоцитов путем измерения скорости снижения поглощения НАД•Н (PanReas AppliChem, США) при 340 нм по методу Фишера [10] в соответствии с модификациями, как описано ранее [11].

Активность ЦО определяли в экстрактах белков тромбоцитов путем измерения скорости ферментативного окисления ферроцитохрома *c* (PanReas AppliChem, США), восстановленного дитионитом натрия до феррицитохрома *c* кислородом воздуха, проводя мониторинг кинетики снижения поглощения реакционной среды при 550 нм [12]. Для расчета удельной активности ЦО разность молярных коэффициентов экстинкции ферроцитохрома *c* и феррицитохрома *c* принимали равной  $21,84 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ . Активность КФК в экстрактах белков тромбоцитов определяли с использованием диагностического набора Креатинкиназа-Ново (Вектор-Бест, Россия). Активность ферментов глутатионовой системы определяли, основываясь на методических рекомендациях А.И. Карпищенко (2013) [13]. Активность ГСТ в экстрактах белков тромбоцитов определяли по скорости образования хромогенных конъюгатов глутатиона с 1-хлор-2,4-динитробензолом (по нарастанию поглощения, регистрируемого при 340 нм) [14]. Активность глутатионпероксидазы (ГП) в гемолизатах эритроцитов измеряли колориметрическим методом с реактивом Элмана. К образцу добавляли восстановленный глутатион и 0,14% трет-бутилпероксид и проводили пероксидазную реакцию в течение 1 минуты, затем останавливали реакцию с помощью 20% трихлоруксусной кислоты. Восстановленный глутатион определяли в супернатанте с использованием реактива Элмана при 412 нм. Активность ГР в гемолизатах эритроцитов определяли по окислению НАДФ•Н (по убыли поглощения реакционной среды, регистрируемого при 340 нм) в реакции восстановления окисленного глутатиона [14]. После определения концентрации белка в образцах методом Лоури (Bio-Rad DC Protein Assa, USA) для всех ферментов рассчитывалась удельная активность.

Критерии включения: возраст 7-16 лет, наличие психического расстройства шизофренического спектра – шизофрении (F20.x) или ШТР (F21) по

МКБ-10, подписание пациентом (старше 14 лет) либо его законным представителем информированного согласия на исследование и использование в терапии препаратов off-label согласно результату заключения консилиума в составе комиссии из заведующего отделом психиатрии детского возраста, заведующей отделением и лечащего врача о назначении препаратов, не входящих в список клинических рекомендаций для данной нозологии или имеющих возрастное ограничение применения у пациентов (старше 18 лет в инструкции).

Критерии не включения: пациенты с другими нозологиями (в том числе аутизм), с тяжелыми поражениями ЦНС органического характера, эпилепсией, употреблением ПАВ и тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии обострения.

Клинический ответ пациента на антипсихотическую терапию оценивался либо как изменение тяжести психического состояния в баллах по PANSS (разность  $PANSS_{\Sigma}$  в 1-й и 2-й контрольных точках,  $\Delta PANSS = PANSS_{\Sigma 1} - PANSS_{\Sigma 2}$ ), либо как отношение  $\Delta PANSS$  к  $PANSS_{\Sigma 1}$ , выраженное в процентах (относительная редукция,  $Rel \Delta PANSS = \Delta PANSS / PANSS_{\Sigma 1}$ , %).

#### Характеристика пациентов

Из обследованных 30 детей в возрасте 7-16 лет были выставлены и верифицированы диагнозы: 11 – шизофрения (F20.x), 19 – ШТР (F21.x). Все пациенты находились на госпитализации в детском клиническом отделении № 7 ФГБНУ НЦПЗ, длительность госпитализации составила 30-45 дней. Все больные получали лечение в виде антипсихотической терапии в сочетании с нормотимическими и тимоаналептическими средствами в соответствии с клиническими показаниями и стандартными протоколами лечения. Наиболее часто в схеме терапии сочетались конвенциональные препараты фенотиазинового либо тиоксантенового ряда с атипичными нейролептиками.

Краткая клинико-демографическая характеристика больных представлена в таблице 1.

Т а б л и ц а 1. Клинико-демографическая характеристика больных расстройствами шизофренического спектра

Показатель	Пациенты с расстройствами шизофренического спектра (n=30)	Пациенты с шизофренией (n=11)	Пациенты с шизотипическим расстройством (n=19)
Возраст (лет)	12±1,72 (7-16)	12 ±1,69 (9-16)	11± 1,63(7-14)
Пол: муж/жен	14/16	6/5	8/11
Возраст начала заболевания (лет)	До 3 лет, или раннее детство (n=15) После 3 лет, или детство (n=15)	До 3 лет (n=7) После 3 лет (n=4)	До 3 лет (n=8) После 3 лет (n=11)
Длительность заболевания (лет)	2-12 лет		
Характер течения	Непрерывный прогрессивный у больных шизофренией с кататоно-регрессивными приступами и ранним формированием дефектных состояний. У больных с ШТР преимущественно вялотекущий с нарастанием дефицитарных нарушений эмоционально-волевого характера		
Сопутствующие соматические заболевания	Пациенты со значительной соматической патологией в стадии обострения не включались в исследование. Наиболее частые заболевания вне стадии обострения: хронический гастроэзофагеальный рефлюкс, атопический дерматит, поллиноз, пищевые аллергии		

**Т а б л и ц а 2. Основные психофармакологические средства, их дозировки, хлорпромазиновый эквивалент, количество пациентов с расстройствами шизофренического спектра, которым они были назначены**

Препарат	Терапевтические дозы	Хлорпромазиновый эквивалент	Количество больных с диагнозами	
			Шизофрения (F20.x)	Шизотипическое расстройство (ШТР, F21.x).
Хлорпромазин	37,5-100 мг/сут	1	9	9
Хлорпротиксен	37,5-100 мг/сут	1,5	4	9
Клозапин	12,5-37,5 мг/сут	1	3	2
Арипипразол	7,5-15 мг/сут	13,3	3	2
Перфеназин	8-12 мг/сут	6	4	6
Палиперидон	3-9 мг/сут	66	5	7
Рisperидон	2-4 мг/сут	35	2	1
Оланзапин	5-10 мг/сут	15	4	2
Левомепромазин	50-100 мг/сут	1,6	3	2
Зуклопентиксол	6-15 мг/сут	4	2	-
Алимемазин	5-15 мг/сут	3	3	3
Галоперидол	1,8-10 мг/сут	30	6	8
Кветиапин	75-600 мг/сут	1,3	2	2
Неулептил	6-15 мг/сут	5	5	6
Вальпроаты	300-600 мг/сут	-	7	6
Карбамазепин	300-600 мг/сут	-	5	3
Амитриптилин	25-50 мг/сут	-	5	7
Флувоксамин	25-100 мг/сут	-	3	5

Основные препараты психофармакотерапии и их дозировки приведены в таблице 2.

#### **Статистическая обработка данных**

Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica (Statsoft 10), модулей непараметрического анализа (U-тест Манна-Уитни, ранговые корреляции Спирмена, тест парных сравнений Вилкоксона). Различия и корреляции считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

##### **Клиническая характеристика пациентов**

Состояние пациентов с ШТР ( $n=19$ ) определялось расстройствами средней степени тяжести субпсихотического уровня: психопатоподобным синдромом с психомоторным возбуждением, раздражительностью, импульсивностью, протестностью, агрессией, склонностью ко лжи и оговорам, патологией влечений разной направленности ( $n=10$ , 52,6%), неврозоподобными состояниями (тики, обсессивно-компульсивные нарушения) ( $n=9$ , 47,4%), тревожно-фобическим синдромом с различным контентом ( $n=9$ , 47,4%). Аффективные нарушения в основном проявлялись тревожно-депрессивной симптоматикой легкой и средней степени у большинства пациентов. Не достигающие бредового уровня идеи отношения и сверхценные интересы наблюдались у 12 больных (63,1%). Соматовегетативные, ипохондрические и астенические расстройства в той или иной степени присутствовали у всех пациентов. Негативные изменения имели тенденцию к нарастанию в препубертате и были выражены у большинства больных в виде эмоциональной дефицитарности, эгоцентричности и психического инфантилизма, мо-

тивационно-волевых нарушений, снижения познавательной активности. Когнитивный дефицит разной степени выраженности отмечался у всех больных. У некоторых пациентов обнаруживались рудиментарные обманы восприятия в виде простых слуховых и зрительных псевдогаллюцинаций либо галлюцинаций. 5 пациентов (26,3%) наносили самоповреждения в виде царапин и неглубоких порезов. Деперсонализационно-дереализационные нарушения с явлениями дисморфобии отмечались у 6 (31,6%) больных. По окончании курса лечения выявлено улучшение состояния со значимой редукцией психопатологических нарушений, снижением уровней тревоги и агрессии, улучшением настроения, уменьшением обсессивно-компульсивной и полным нивелированием рудиментарной галлюцинаторно-бредовой симптоматики. Сохранялась умеренная эмоциональная, когнитивная и волевая дефицитарность как неизбежное последствие эндогенного процесса либо как конституциональная особенность больного, присутствовавшая с раннего возраста. Все пациенты отличались личностным своеобразием, имели характерный, порой причудливый хабитус и специфические взгляды, хобби и интересы.

Для больных шизофренией ( $n=11$ ) наиболее характерным являлось наличие полиморфной психотической симптоматики с расстройствами различных регистров в зависимости от типа и тяжести процесса. Наиболее часто выявлялись кататонический ( $n=3$ , 27,8%), кататано-гебефренный ( $n=2$ , 18,9%), аффективный ( $n=7$ , 63,6%), психопатоподобный ( $n=11$ , 100%), неврозоподобный ( $n=2$ , 18,9%), галлюцинаторно-бредовый ( $n=4$ , 36,4%),

апат-абулический ( $n=11$ , 100%) и астеновегетативный ( $n=5$ , 45,5%) синдромы. Особенно выделялось преобладание симптоматики негативного регистра. Негативная симптоматика обнаруживалась у всех больных и была представлена ярко выраженными апато-абулическими нарушениями вплоть до отказа от гигиенических мероприятий, эмоциональным уплощением и нарастающим когнитивным дефицитом с декомпенсацией учебного процесса. Зачастую встречался интеллектуальный дефицит, включая олигофреноподобный дефект с обеднением или отсутствием речи, выраженными двигательными стереотипиями, неусидчивостью, нарушением внимания. Характерными особенностями течения болезни были раннее начало, тяжесть и острота состояния, нередко злокачественное течение с устойчивостью к психофармакотерапии, начало формирования дефектных состояний. Что касается клинического улучшения на фоне

проводимой терапии, группа больных шизофренией являлась неблагоприятной в плане прогноза, вероятности улучшения и подбора терапии с частым формированием резистентных состояний и вынужденной полипрагмазией в схемах лечения.

#### Динамика клинических параметров за курс фармакотерапии

Согласно результатам лечения по данным теста парных сравнений Вилкоксона, все пациенты выборки продемонстрировали улучшение психического состояния к моменту выписки, во 2-й контрольной точке исследования, что подтверждалось снижением баллов по PANSS  $\Sigma$  и её субшкалам ( $p=0,000002$ ). В обеих группах пациентов (с диагнозами шизофрении и ШТР) отмечалось клиническое улучшение с незначительным преимуществом у пациентов с ШТР ( $p=0,00004$ ) по сравнению пациентами с шизофренией ( $p=0,003$ , тест Вилкоксона) (табл. 3).

**Таблица 3. Данные обследования пациентов по PANSS и её субшкалам до и после курса антипсихотической фармакотерапии для выборки в целом и групп пациентов с шизофренией и шизотипическим расстройством**

Диагноз	Контрольная точка	PANSS Pos*	PANSS Neg*	PANSS Gen*	PANSS $\Sigma$ *
Расстройства шизофренического спектра	1-я	17 (12-32)	24 (12-48)	44 (38-57)	88 (69-116)
	2-я	11 (7-17)	17 (9-42)	34 (20-42)	62 (41-97)
Шизофрения	1-я	19 (12-32)	26 (12-48)	44 (38-57)	89 (69-114)
	2-я	12 (7-17)	22 (10-42)	34 (22-40)	63 (44-97)
Шизотипическое расстройство	1-я	17 (12-22)	23 (14-46)	48 (40-56)	86 (71-116)
	2-я	10 (7-16)	16 (9-39)	35 (20-42)	62 (41-95)

Примечание. Контрольные точки (1-я, 2-я) – до и после курса антипсихотической терапии. \* – Баллы по PANSS: медиана (минимум-максимум).

Группы больных с диагнозами шизофрении и ШТР статистически значимо не различались по базовым клиническим показателям (баллы PANSS  $\Sigma$  в 1-й контрольной точке), клиническим показателям после лечения во 2-й контрольной точке, изменениям клинических показателей за курс лечения ( $\Delta$  PANSS  $\Sigma$ ).

Анализ биохимических показателей показал, что уровни активности тромбоцитарной КФК в группах пациентов с шизофренией и ШТР статистически значимо различались ( $p=0,037$ , U-тест Манна-Уитни): у больных шизофренией уровень КФК был значимо ниже, чем у пациентов с ШТР

(табл. 4). Корреляций между уровнем КФК и качеством клинического ответа на психофармакотерапию у больных шизофренией не выявлено. Для получения более точных данных и объяснения этого феномена требуются расширенные исследования на большей по объему выборке больных. Значимых корреляций (зависимости) между активностью ферментов и возрастом не обнаружено. Что касается связи с полом пациентов, установлено, что активность ГР у мальчиков статистически значимо ниже, чем у девочек ( $p=0,031$ ), активность ЦО – статистически значимо выше ( $p=0,038$ , U-тест Манна-Уитни).

**Таблица 4. Уровни активности эритроцитарных и тромбоцитарных ферментов для выборки в целом и групп пациентов с шизофренией и шизотипическим расстройством до начала курса психофармакотерапии**

Биохимический параметр (ферментативная активность)	Расстройства шизофренического спектра ( $n=30$ )	Шизофрения ( $n=11$ )	Шизотипическое расстройство ( $n=19$ )
Эритроцитарная глутатионредуктаза	1,64 [1,38; 1,87]	1,63 [1,42; 2,00]	1,65 [1,25; 1,87]
Эритроцитарная глутатионпероксидаза	7,83 [6,26; 9,40]	7,89 [4,726; 11,30]	7,83 [6,68; 8,22]
Тромбоцитарная цитохром с-оксидаза	2,69 [2,06; 4,29]	2,76 [2,10; 4,66]	2,68 [2,01; 4,29]
Тромбоцитарная глутаматдегидрогеназа	3,18 [2,54; 4,27]	3,09 [2,54; 4,22]	3,44 [2,54; 4,27]
Тромбоцитарная глутатион-S-трансфераза	17,79 [15,10; 20,90]	20,90 [13,28; 22,48]	17,19 [15,10; 19,21]
Тромбоцитарная креатинфосфокиназа	8,59 [6,13; 10,56]	7,03 [2,83; 9,95] *	9,96 [8,05; 10,71] *

Примечание. Приведены медианы [25%, 75%-квартили]; \* – статистически значимое различие между исследуемыми группами (U-тест Мана-Уитни,  $p<0,05$ ).

### Клинико-биохимические корреляции

В выборке в целом и в выделенных группах пациентов по диагнозам шизофрении и ШТР мы пытались определить наличие/отсутствие корреляционных связей.

Для выявления базовых биохимических параметров, связанных с клиническим ответом на терапию, анализировались значимые корреляции между базовой активностью ферментов (в 1-й контрольной точке) и психометрической оценкой состояния во 2-й контрольной точке и/или изменением баллов ( $\Delta$  PANSS) за курс терапии.

### Корреляции базовых биохимических параметров с тяжестью состояния (оценкой по PANSS) во 2-й контрольной точке после курса терапии

По результатам анализа данных об активности ферментов в выборке пациентов в целом ( $n=30$ ) обнаружены значимые корреляции базовых биохимических параметров с тяжестью психического состояния по шкале PANSS во 2-й точке после курса терапии (PANSS2). Так, выявлены прямые корреляции баллов по PANSS2 с активностью ферментов глутатионового обмена ГП и ГСТ и обратные корреляции – с активностью фермента энергетического обмена ЦО (табл. 5). Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с более высокими базовыми уровнями ГП и ГСТ и более низкими уровнями ЦО состояние, оцененное в баллах во 2-й контрольной точке (PANSS2), будет хуже, чем у остальных.

Т а б л и ц а 5. Корреляции базовых биохимических параметров с психометрической оценкой психического состояния больных (в баллах PANSS) во 2-й контрольной точке – после курса терапии

Пара переменных	Расстройства шизофренического спектра ( $n=30$ )		Шизофрения ( $n=11$ )		Шизотипическое расстройство ( $n=19$ )	
	Spearman R	p-значение	Spearman R	p-значение	Spearman R	p-значение
ГП и PANSS2 Pos	0,39	<b>0,033</b>			0,49	<b>0,032</b>
ГП и PANSS2 Neg	0,36	<b>0,048</b>			0,54	<b>0,017</b>
ГП и PANSS2 Gen	0,43	<b>0,017</b>				
ГП и PANSS2 $\Sigma$	0,45	<b>0,014</b>			0,62	<b>0,004</b>
ЦО и PANSS2 Pos	-0,47	<b>0,009</b>			-0,63	<b>0,003</b>
ЦО и PANSS2 Neg	-0,44	<b>0,014</b>			-0,64	<b>0,003</b>
ЦО и PANSS2 $\Sigma$	-0,43	<b>0,016</b>			-0,65	<b>0,003</b>
ГСТ и PANSS2 Pos					0,45	0,053 тенденция
ГСТ и PANSS2 Neg	0,36	0,052 тенденция			0,55	<b>0,016</b>
ГСТ и PANSS2 Gen	0,48	<b>0,007</b>	0,64	<b>0,035</b>	0,49	<b>0,031</b>
ГСТ и PANSS2 $\Sigma$	0,40	<b>0,030</b>			0,64	<b>0,003</b>

П р и м е ч а н и е. ГП – эритроцитарная глутатионпероксидаза, ЦО – тромбоцитарная цитохром *c*-оксидаза, ГСТ – тромбоцитарная глутатион-S-трансфераза.

При рассмотрении отдельно группы пациентов с ШТР обнаружены статистически значимые корреляции, практически полностью воспроизводящие связи в общей выборке пациентов с расстройствами шизофренического спектра (табл. 5).

Что касается группы пациентов с шизофренией, обнаружена одна статистически значимая прямая корреляция уровня активности тромбоцитарной ГСТ с данными PANSS2 Gen. Таким образом, при более высоких базовых уровнях тромбоцитарной ГСТ у пациентов с шизофренией зарегистрированы более высокие баллы PANSS2 Gen после курса антипсихотической терапии, что можно трактовать либо как недостаточный ответ на терапию, либо как очень тяжелое течение болезни в целом.

Также обнаружено, что ряд статистически значимых корреляций прослеживается только в подгруппе мальчиков, не дифференцированной по диагнозам ( $n=14$ ). При этом коэффициенты корреляции были выше, чем в общей группе, не разделенной по полу: уровень ГП коррелировал с PANSS Gen и PANSS  $\Sigma$  после лечения ( $R=0,61$ ,  $p=0,020$ ,  $R=0,56$ ,  $p=0,037$  соответственно), уровень ГСТ коррелировал с PANSS Gen и PANSS  $\Sigma$  после

лечения ( $R=0,63$ ,  $p=0,015$ ,  $R=0,59$ ,  $p=0,025$  соответственно).

Различия в активности ферментов и клинико-биологических корреляциях по половому признаку представляют особый интерес предположительно как явление биохимической дифференциации не только больных расстройствами шизофренического спектра, но и нормотипичных детей, что требует более углубленного изучения.

### Корреляции базовых биохимических параметров с выраженностью клинического улучшения (редукцией баллов по PANSS, $\Delta$ PANSS)

При анализе биохимических параметров в общей выборке больных были обнаружены значимые обратные (отрицательные) корреляции базовых уровней активности ГДГ с выраженностью клинического улучшения (величиной редукции баллов,  $\Delta$ PANSS по всем подшкалам) ко 2-й контрольной точке (после курса фармакотерапии, табл. 6). Таким образом, чем выше базовый уровень активности фермента ГДГ до лечения, тем менее выраженная редукция баллов по PANSS и менее значимое клиническое улучшение в состоянии пациентов наблюдаются к концу исследования.

**Таблица 6. Корреляции биохимических параметров с редукцией баллов ( $\Delta$ PANSS) у пациентов с расстройствами шизофренического спектра в целом, шизофренией и шизотипическим расстройством**

Коррелирующая переменная	Расстройства шизофренического спектра (n=30)	Шизофрения (n=11)	Шизотипическое расстройство (n=19)
Тромбоцитарная цитохром с-оксидаза	$\Delta$ PANSS Pos R=-0,51, p=0,004		$\Delta$ PANSS Pos R=-0,71, p=0,00097
Тромбоцитарная глутаматдегидрогеназа	$\Delta$ PANSS Neg R=-0,44, p=0,016 $\Delta$ PANSS $\Sigma$ R=-0,43, p=0,018	Rel $\Delta$ PANSS Pos R=-0,65, p=0,029	$\Delta$ PANSS Neg R=-0,47, p=0,03
Тромбоцитарная глутатион-S-трансфераза			Rel $\Delta$ PANSS Gen R=-0,48, p=0,040 Rel $\Delta$ PANSS $\Sigma$ R=-0,60, p=0,006
Тромбоцитарная креатинфосфокиназа			$\Delta$ PANSS Gen R=-0,47, p=0,043

У пациентов с шизофренией обнаружена статистически значимая отрицательная корреляция между базовым уровнем активности ГДГ, абсолютной ( $\Delta$ PANSS Pos) и относительной (Rel $\Delta$ PANSS Pos, %) редукцией баллов (табл. 6). У пациентов с ШТР выявлены статистически значимые отрицательные корреляции между базовыми активностями ГДГ, ГСТ и КФК и абсолютной редукцией баллов ( $\Delta$ PANSS). Найденные корреляции демонстрируют обратную зависимость клинического улучшения у больных на фоне психофармакотерапии от исходных базовых уровней активности указанных ферментов; чем ниже их базовая активность, тем значительно будет разность баллов в абсолютном ( $\Delta$  PANSS) и относительном (Rel $\Delta$ PANSS, %) выражении и лучший ответ на антипсихотическое лечение.

Коэффициенты корреляции R при рассмотрении отдельных групп пациентов (по диагнозам) были выше, чем в общей выборке больных. Это может объясняться тем, что в выделенных группах пациентов по диагнозам (шизофрения, ШТР) установлены тесные корреляционные связи по причине большей гомогенности групп по сравнению с выборкой в целом. При этом клинико-биологические закономерности у пациентов в группах с разными диагнозами различны. Как и для корреляционной зависимости биохимических показателей с оценками тяжести по PANSS2, получены сходные корреляционные связи между биохимическими показателями и редукцией баллов  $\Delta$ PANSS с наибольшим коэффициентом R и наибольшим уровнем значимости для мальчиков (табл. 7).

**Таблица 7. Корреляции биохимических параметров с редукцией баллов по PANSS у пациентов с шизофренией и шизотипическим расстройством в подгруппах по полу**

КБП	Шизофрения (n=11)		Шизотипическое расстройство (n=19)	
	Мальчики (n=6)	Девочки (n=5)	Мальчики (n=8)	Девочки (n=11)
ГР	$\Delta$ PANSS Gen R=0,94, p=0,005 $\Delta$ PANSS Neg R=0,81, p=0,049	$\Delta$ PANSS Neg R=-0,90, p=0,037	$\Delta$ PANSS Gen R=-0,83, p=0,010 PANSS2 Neg R=0,79, p=0,019 PANSS $\Sigma$ R=0,90, p=0,002 $\Delta$ PANSS Gen R=-0,88, p=0,004 $\Delta$ PANSS $\Sigma$ R=-0,95, p=0,004	
ЦО	PANSS2 Gen R=0,82, p=0,049 $\Delta$ PANSS Gen R=-0,82, p=0,049		$\Delta$ PANSS Pos R=-0,80, p=0,017	
ГДГ	$\Delta$ PANSS $\Sigma$ R=-0,95, p=0,004	PANSS2 Neg R=0,87, p=0,053 – тенденция PANSS2 Gen R=0,87, p=0,053 – тенденция PANSS2 $\Sigma$ R=0,90, p=0,037		PANSS2 Pos R=-0,67, p=0,048 PANSS2 Neg R=-0,70, p=0,016 PANSS2 $\Sigma$ R=-0,69, p=0,018
ГСТ	$\Delta$ PANSS Neg R=0,82, p=0,049		PANSS2 Pos R=0,75, p=0,031 PANSS2 Neg R=0,68, p=0,062 – тенденция PANSS2 Gen R=0,75, p=0,031 PANSS $\Sigma$ R=0,92, p=0,0009 $\Delta$ PANSS Pos R=0,75, p=0,031 $\Delta$ PANSS Gen R=-0,73, p=0,037 $\Delta$ PANSS $\Sigma$ R=-0,79, p=0,020	

**Примечание.** В первой колонке (КБП – коррелирующий биохимический параметр) приведены базовые биохимические параметры: ГР – эритроцитарная глутатионредуктаза, ЦО – тромбоцитарная цитохром с-оксидаза, ГДГ – тромбоцитарная глутаматдегидрогеназа, ГСТ – тромбоцитарная глутатион-S-трансфераза, коррелирующие либо с баллами по PANSS2 во 2-й контрольной точке исследования, либо с их изменением ( $\Delta$ PANSS) за курс терапии.

Кроме того, нами выявлен ряд связей, которые напрямую не имеют отношения к цели и задачам, поставленным в данном исследовании, но могут представлять интерес в дальнейшем в плане понимания биохимических процессов, происходящих при проявлении симптомов психической патологии, диагностируемой как шизофрения и ШТР у детей. Так, мы наблюдали значимые обратные связи между уровнями активности ГДГ, ЦО и выраженностью психопатологических симптомов до начала курса терапии (как в общей выборке, так и в группе ШТР).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расстройства шизофренического спектра являются актуальной проблемой в психиатрии детского возраста и остаются недостаточно изученными в плане диагностики и реабилитации [1, 2, 3, 4, 5, 6]. На сегодняшний день средства современной психофармакотерапии представлены широким спектром препаратов, однако наиболее фундаментальными в терапии расстройств этого спектра являются нейролептики конвенционального и атипичного ряда в сочетании с антиконвульсантами и антидепрессантами [2, 15]. Особенно важным вопросом является привлечение современных лабораторных исследований для своевременной диагностики расстройств шизофренического спектра и прогностической оценки эффективности фармакологической коррекции [7, 8, 9, 11, 14, 16, 17, 18].

В представленном пилотном исследовании мы изучили роль биохимических параметров в оценке эффективности лечения больных с расстройствами шизофренического спектра, основываясь на данных базовых уровней ферментативной активности и показателях психометрической оценки состояния пациентов в контрольных точках исследования. Наши наблюдения показали, что для выборки больных в целом и в группах, разделенных по диагнозам, справедливы значимые обратные корреляции биохимических показателей (ГДГ, ГСТ и КФК) с редукцией баллов  $\Delta$ PANSS, характеризующей выраженность клинического улучшения и положительный ответ на терапию.

Констатация прямых корреляций оценок в баллах по PANSS после курса фармакотерапии с активностью ферментов глутатионового обмена ГП и ГСТ и обратных корреляций с активностью фермента энергетического обмена ЦО можно трактовать как то, что у пациентов с более высокими базовыми уровнями ГП и ГСТ и низкими уровнями ЦО состояние, оцененное в баллах по PANSS, после курса терапии будет хуже относительно остальных пациентов выборки.

Интересно, что при анализе корреляций уровней ферментативной активности и балльных оценок по PANSS у пациентов с ШТР большинство

коэффициентов корреляции и уровни значимости оказались выше, а корреляционные связи теснее, чем в общей выборке, что, видимо, объясняется сравнительно высокой степенью гомогенности группы. Вместе с тем у пациентов с шизофренией обнаружена единственная значимая корреляция. Это может указывать на некоторую клиническую гетерогенность данной группы (разные формы шизофрении) и малую численность группы, так как пациентов с этим диагнозом меньше в общей популяции детей [1]. Учитывая данный факт, представляется необходимым продолжить дальнейшие расширенные исследования на более массивной выборке пациентов детского возраста с диагнозом шизофрении.

Помимо того, наблюдаются разные типы корреляционных связей биохимических и клинических параметров в зависимости от половой принадлежности пациентов. Так, выявлены значимые корреляции биохимических параметров для мальчиков как с данными PANSS2 во 2-й контрольной точке исследования, так и с редукцией баллов  $\Delta$ PANSS и выраженностью клинического улучшения, следовательно, и с лучшим положительным ответом на психофармакотерапию, что диктует необходимость более глубокого изучения.

В настоящем исследовании обнаружены закономерности, перспективные в плане применения на практике для выявления индивидуального клинического ответа на психофармакотерапию (различной вариабельной эффективности психофармакотерапии) у детей с расстройствами шизофренического спектра. Можно предположить, что данные закономерности могут быть потенциально полезными для предикции положительного ответа на психофармакотерапию.

Однако для лучшего понимания причинно-следственных связей, улучшения оценки и прогноза индивидуальной эффективности терапии и разработки алгоритмов лечения необходимы дальнейшие расширенные исследования на более значительных по объему выборках.

Что касается дополнительных наблюдений, таких как, например, различия уровней КФК в группах, разделенных по диагнозам, то это, возможно, связано с разным количеством пациентов с ранним возрастом начала заболевания в этих группах, особенностями течения болезни, а также может объясняться некоторой гетерогенностью и малочисленностью выборки больных. Наблюдаемая корреляция уровня активности ГДГ – фермента метаболизма глутамата – со степенью улучшения клинического состояния пациентов привлекает внимание в связи с данными литературы об участии нарушений глутаматной системы в развитии психотических заболеваний и патологии психического развития детей [17, 18].



Углубленный анализ этих находок на столь малой группе пациентов представляется преждевременным, поэтому в данном исследовании описана только оценка базовых биохимических параметров в ракурсе предикции положительного ответа на терапию. Малочисленность выборки, существенная диспропорция в численности групп, выделенных по диагнозам шизофрении и ШТР, а также краткосрочность наблюдений сильно лимитировали наши исследования. В частности последнее касается отсутствующей либо ограниченной информации относительно предшествующей терапии и приверженности пациентов фармакотерапии до момента обострения и госпитализации в стационар до проведения настоящего исследования и лечения. Основываясь на имеющихся в истории болезни данных, не представляется возможным оценить, насколько могла повлиять предшествующая терапия на уровни биохимических параметров в 1-й контрольной точке настоящего исследования. Также не было возможности включить в исследование пациентов со значительной сопутствующей соматической патологией, так как обострение соматических заболеваний служило критерием исключения из исследования. Резюмируя сказанное, можно сделать вывод, что обнаруженные закономерности в случае подтверждения их на более многочисленных выборках могут послужить в клинической практике детской психиатрии для индивидуального прогноза изменения остроты и тяжести состояния в результате психофармакотерапии и выявить биомаркеры – предикторы положительного ответа на лечение. Выполненное нами пилотное исследование намечает направления для дальнейшей работы, но для окончательных выводов следует осуществить более углубленное изучение на крупных выборках пациентов детского возраста с диагнозами шизофрении и шизотипического расстройства для подтверждения выявленных закономерностей.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено по плановой теме ФГБНУ НЦПЗ «Биологические маркеры психических и нейродегенеративных заболеваний: фундаментальные и прикладные аспекты» (№ госрегистрации 124020700032-9, уникальный № научной темы FURU-2024-0016).

#### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование осуществлено согласно «Этическим принципам проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилам клинической практики в Российской Федерации». Одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 926 от 27.03.2025).

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ivanov M, Boksha I, Balakireva E, Klyushnik T. Epidemiological study on the early detection of mental disorders in young children in Russia. *Consort Psychiatr.* 2022 Dec 28;3(4):18-26. <https://doi.org/10.17816/CP208>. PMID: 39045580; PMCID: PMC11262077.
2. Kendhari J, Shankar R, Young-Walker L. A review of childhood-onset schizophrenia. *Focus (Am Psychiatr Publ.)*. 2016 Jul;14(3):328-332. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20160007>. Epub 2016 Jul 8. PMID: 31975813; PMCID: PMC6526799.
3. Tonge BJ, Testa R, Díaz-Arteche C, Brereton AV, Stephanou K, Pantelis C. Schizotypal disorder in children – A neglected diagnosis. *Schizophrenia Bull Open.* 2020;1(1):sgaa048. <https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgaa048>
4. Fellowes S. A history of childhood schizophrenia and lessons for autism. *Hist Philos Life Sci.* 2024 Aug 12;46(3):29. <https://doi.org/10.1007/s40656-024-00627-5>. PMID: 39133341; PMCID: PMC11319613.
5. Remberk B, Bogumił B, Bronowska Z, Namysłowska I, Potocki P. Retrospektywna analiza obrazu psychopatologicznego epizodów psychotycznych u hospitalizowanej młodzieży [Retrospective analysis of psychopathological presentation of psychotic episodes in adolescent inpatients]. *Psychiatr Pol.* 2012 Mar-Apr;46(2):177-88. Polish. PMID: 23214389.
6. Barneveld PS, Pieterse J, de Sonnevile L, van Rijn S, Lahuis B, van Engeland H, Swaab H. Overlap of autistic and schizotypal traits in adolescents with autism spectrum disorders. *Schizophr Res.* 2011 Mar;126(1-3):231-6. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.09.004>. Epub 2010 Oct 8. PMID: 20933368.
7. Boksha IS, Omel'chenko MA, Savushkina OK, Prokhorova TA, Tereshkina EB, Vorobyeva EA, Burbaeva GS. Links of platelet glutamate and glutathione metabolism with attenuated positive and negative symptoms in depressed patients at clinical high risk for psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2023 Feb;273(1):157-168. <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01396-7>. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35292857.
8. Савушкина О.К., Бокша И.С., Омел'ченко 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. *Журн. 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 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. <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122081136> (in Russian).

9. 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. Журн. 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 GSh. The activity of enzymes of glutathione metabolism in blood cells of patients with a high risk of manifestation of endogenous psychoses and patients with the first psychotic episode. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019;119(4):47-54. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911904147> (in Russian).
10. Fisher HF. L-Glutamate dehydrogenase from bovine liver. Methods Enzymol. 1985;113:16-27. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(85\)13006-5](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(85)13006-5). PMID: 4088065.
11. 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. <https://doi.org/10.2478/jomb-2019-0018>. PMID: 32549778; PMCID: PMC7282235.
12. Rustin P, Chretien D, Bourgeron T, Gérard B, Rötig A, Saudubray JM, Munnich A. Biochemical and molecular investigations in respiratory chain deficiencies. Clin Chim Acta. 1994 Jul;228(1):35-51. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(94\)90055-8](https://doi.org/10.1016/0009-8981(94)90055-8). PMID: 7955428.
13. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике: в 2 т. / [В.В. Алексеев и др.]; под ред. А.И. Карпищенко. 3-е изд., перераб. и доп. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 792 с. Medical laboratory technologies: a guide to clinical laboratory diagnostics: in 2 volumes / [VV Alekseev et al.]; AI Karpishchenko (ed.). 3rd ed., revised and updated. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media, 2013:792 (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, Vorobyeva 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. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911902161> (in Russian).
15. Шушпанова О.В. Использование нейролептической терапии для лечения больных с расстройствами шизофренического спектра у детей и подростков. Бюллетень медицинской науки. 2024. № 4 (36). С. 5-19. Shushpanova OV. Use of neuroleptic therapy for the treatment of patients with schizophrenia spectrum disorders in children and adolescents. Bulletin of Medical Science. 2024;4(36):5-19. <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-4-5> (in Russian).
16. Taylor JH, Bermudez-Gomez J, Zhou M, Gómez O, Ganz-Leary C, Palacios-Ordóñez C, Huque ZM, Barzilay R, Goldsmith DR, Gur RE. Immune and oxidative stress biomarkers in pediatric psychosis and psychosis-risk: Meta-analyses and systematic review. Brain Behav Immun. 2024 Mar;117:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.12.019>. Epub 2023 Dec 21. PMID: 38141839; PMCID: PMC10932921.
17. Митюкова Т.А., Докукина Т.В., Полулях О.Е., Богданович И.П., Короткевич Т.В., Захаревич О.Ю., Мартыненко А.И. Глутамат сыворотки крови при аутизме и других нарушениях психоречевого развития у детей. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2020. Т. 9, № 4. С. 420-430. Mityukova TA, Dokukina TV, Polulyakh OE, Bogdanovich IP, Korotkevich TV, Zakharevich OYu, Martynenko AI. Serum glutamate in children with autism and other disorders of psycho-speech development. Laboratory Diagnostics. Eastern Europe. 2020;9(4):420-430. <https://doi.org/10.34883/PI.2020.9.4.007> (in Russian).
18. Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Корнетова Е.Г. Роль полиморфизма генов дофаминовой и глутаматной систем в клинической гетерогенности шизофрении и развитии антипсихотик-индуцированных побочных эффектов. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 1 (118). С. 5-13. Fedorenko OYu, Ivanova SA, Kornetova EG. The role of gene polymorphism of the dopamine and glutamate systems in the clinical heterogeneity of schizophrenia and the development of antipsychotic-induced side effects. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2023;1(118):5-13. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1\(118\)-5-13](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-5-13) (in Russian).

Поступила в редакцию 07.07.2025  
Утверждена к печати 08.12.2025

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

Шушпанова Ольга Владимировна, к.м.н., научный сотрудник, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код РИНЦ 8979-9700. ResearcherID S-3346-2016. ORCID iD 0000-0003-3484-3447. sertraline@list.ru

Савушкина Ольга Константиновна, к.б.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория нейробиологии Института биологической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код РИНЦ 6558-9906. ResearcherID J-7330-2016. Scopus Author ID 6507180392. ORCID iD 0000-0002-5996-6606. osavushkina1@yandex.ru

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

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

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

Бурбаева Гульнур Шингожиевна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник, лаборатория нейробиологии Института биологической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код РИНЦ 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

UDC 616.895.89-02:616-037:614.253.81:616.89-02-053:616.89-02-085:616-008.831

For citation: Boksha I.S., Shushpanova O.V., Savushkina O.K., Prokhorova T.A., Tereshkina E.B., Vorobyeva E.A., Burbaeva G.Sh. Determination of blood enzyme activity and evaluation of the effectiveness of psychopharmacotherapy in children with schizophrenia spectrum disorders: a pilot study. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2025; 4 (129): 31-42. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-4\(129\)-31-42](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-4(129)-31-42)

## **Determination of blood enzyme activity and evaluation of the effectiveness of psychopharmacotherapy in children with schizophrenia spectrum disorders: a pilot study**

**Boksha I.S., Shushpanova O.V., Savushkina O.K., Prokhorova T.A., Tereshkina E.B., Vorobyeva E.A., Burbaeva G.Sh.**

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

### **ABSTRACT**

**Background.** Schizophrenia spectrum disorders (SSD) in childhood represent a pressing issue in modern child psychiatry. They are characterized by a severe course and are often resistant to psychopharmacotherapy, which particularly complicates the work of clinical psychiatrists. Pharmacological correction of mental disorders in children is the main method of treatment and provides the opportunity for further psychological and pedagogical work and social adaptation of the child. Therefore, its success is extremely important in the rehabilitation of patients and will always remain a sought-after object of scientific research. Recently, the identification of biological markers that help evaluate the effectiveness of psychopharmacotherapy and act as predictors of an individual patient's response to treatment has become

increasingly important. **Objective:** To study the relationship between platelet and erythrocyte enzyme activity levels and assessments of the effectiveness of psychopharmacotherapy in children with SSD. **Materials and Methods.** The sample consisted of 30 children hospitalized due to deterioration of their mental state, with diagnoses of schizophrenia (F20.x, n=11) and schizotypal personality disorder (SPD, F21.x, n=19). Clinical and psychopathological assessment of the condition was conducted at two control points (before and after the course of therapy) using individual interviews and the PANSS rating scale. As biological markers, the activity levels of glutamate, glutathione, and energy metabolism enzymes in platelets and erythrocytes were determined only at the first control point. Statistical analysis was performed using the nonparametric analysis modules of the Statistica program (Statsoft 10). **Results.** In patients with schizophrenia and STD, under the influence of pharmacotherapy, clinical improvement was observed at the 2nd control point, with a slight advantage in the group of patients with STD ( $p=0.00004$ ) compared to patients with schizophrenia ( $p=0.003$ , Wilcoxon test). Statistically significant correlations were found between the activity levels of glutamate, glutathione, and energy metabolism enzymes and (1) the PANSS scores at time point 2: these scores directly correlated with the activity levels of glutathione peroxidase (Spearman  $R=0.45$ ,  $p=0.014$ ) and glutathione-S-transferase ( $R=0.40$ ,  $p=0.030$ ) and inversely correlated with the activity levels of cytochrome-c oxidase ( $R=-0.43$ ,  $p=0.016$ ), as well as (2) with the degree of clinical improvement, i.e., with the reduction in scores on the PANSS and its subscales: the magnitude of reduction in the total score on the PANSS and its subscales inversely correlated with the activity levels of glutamate dehydrogenase ( $R=-0.43$ ;  $p=0.018$ ). **Conclusion.** The statistically significant correlations obtained in this pilot study represent innovative data that are of particular importance in modern psychiatry; however, they require further development and expanded study in larger representative samples. The use of the identified markers as predictors of individual therapeutic response may be used in the future for practical purposes as a routine study to improve the quality of psychopharmacotherapy.

**Keywords:** childhood, schizophrenia, schizotypal disorder, glutamate dehydrogenase, cytochrome-c-oxidase, glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, creatine phosphokinase, platelets, erythrocytes.

Received July 07, 2025

Accepted December 08, 2025

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. ResearcherID B-6644-2009. Author ID Scopus 6602547274. ORCID iD 0000-0003-1369-8658.

Shushpanova Olga V., Cand. Sc. (Medicine), researcher of the Department of Child Psychiatry, Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Center", Moscow, Russian Federation. SPIN-code RSCI 8979-9700. ResearcherID S-3346-2016. ORCID iD 0000-0003-3484-3447. sertraline@list.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. osavushkina1@yandex.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

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

Vorobyeva 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

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



Boksha Irina S., boksha\_irina@mail.ru