

Биомаркёры глутаматного, глутатионового метаболизма и нейровоспаления у больных с поздно манифестирующими расстройствами шизофренического спектра

Савушкина О.К., Бокша И.С., Прохорова Т.А., Терешкина Е.Б., Андросова Л.В., Шешенин В.С., Почуева В.В., Бурбаева Г.Ш.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья».
115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Biomarkers of glutamate, glutathione metabolism and neuroinflammation in patients with late onset schizophrenia spectrum disorders

Savushkina O.K., Boksha I.S., Prokhorova T.A., Tereshkina E.B., Androsova L.V., Sheshenin V.S., Pochueva V.V., Burbaeva G.Sh.

Mental Health Research Center,
Kashirskoye shosse 34, Moscow 115522, Russian Federation

Известно, что при нервных и психических заболеваниях метаболические изменения затрагивают не только мозг, но и клетки крови. Тромбоциты могут служить удовлетворительной биохимической моделью, отражающей процессы, происходящие в нервной ткани при психотических расстройствах. В тромбоцитах найден ряд компонентов серотонинергической и глутаматной системы – рецепторы, переносчики. При шизофрении в тромбоцитах обнаружена сверхчувствительность глутаматных рецепторов к глутамату. В тромбоцитах выявлены ферменты глутаматного метаболизма глутаматдегидрогеназа (ГДГ) и глутатионового метаболизма – глутатионредуктаза (ГР) и глутатион-S-трансфераза (ГСТ), уровни активности которых при заболеваниях шизофренического спектра выходят за рамки нормы. Тромбоциты также активно участвуют в воспалительных и иммунных процессах в организме: провоспалительные факторы, поврежденный эндотелий и субэндотелиальный матрикс активируют тромбоциты при воспалении, на основании чего тромбоциты отнесены к системе врожденного иммунитета [1], а иммунные реакции вовлечены в патогенез эндогенных психических заболеваний шизофренического спектра. В крови пациентов выявляются повышенные уровни провоспалительных цитокинов, острофазных белков и других маркеров воспаления, а также повышенный уровень аутоантител к нейроантигенам, что свидетельствует об активации как врожденного, так и приобретенного звеньев иммунитета. Иммунная, окислительно-восстановительная и глутаматная системы взаимосвязаны и нарушение регуляции любой системы, входящей в эту триаду, влияет на функционирование и других систем, что приводит к патофизиологическому состоянию [2]. При этом

нет исследований, направленных на выяснение вопроса о том, связаны ли изменения глутаматного и глутатионового метаболизма в тромбоцитах с процессами нейровоспаления, регистрируемыми при психических патологиях.

Цель исследования: поиск взаимосвязей глутаматного, глутатионового метаболизма и нейровоспаления на основе определения периферических биомаркеров этих систем у больных с поздно манифестирующими расстройствами шизофренического спектра. Задачи исследования решались путем определения активности ферментов глутаматного и глутатионового метаболизма (ГДГ, ГР и ГСТ) в тромбоцитах крови, а также определения биомаркеров нейровоспаления: энзиматической активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и функциональной активности α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ) в плазме крови больных и поиска корреляционных связей между определяемыми параметрами.

Материалы и методы. В исследование включены 48 больных с поздно манифестирующими (после 40 лет) расстройствами шизофренического спектра (45 женщин и 3 мужчин) в возрасте 42–89 лет (медиана – 64 года), из них 32 пациента с диагнозом по МКБ-10 шизофрения, F20.0, и 16 – с шизоаффективным расстройством (ШАР), F25. Исключались пациенты с синдромом деменции и тяжелыми соматическими заболеваниями. Тромбоциты выделяли из образцов венозной крови, взятой в вакутейнеры с 3,8% цитратом натрия, как описано ранее [3]. Активности ферментов в тромбоцитах (ГДГ, ГР, ГСТ) определяли спектрофотометрическими кинетическими методами с использованием планшетного спектрофотометра xMark (Bio-Rad) как описано ранее [3, 4]. Энзиматическую

активность ЛЭ и функциональную активность α 1-ПИ в плазме крови определяли спектрофотометрическим методом [5]. Для статистической обработки данных использовали программу Statistica (Statsoft, непараметрический модуль).

Результаты. Базовый уровень (до курса лечения) активности ГДГ у пациентов с шизофренией оказался достоверно сниженным ($p=0,013$), а функциональная активность α 1-ПИ повышена ($p<0,002$) по сравнению с границами возрастной нормы, а остальные изучаемые показатели были в пределах возрастной нормы. У больных с ШАР выявлено достоверное снижение базовой активности ГСТ ($p=0,034$) и повышение функциональной активности α 1-ПИ ($p<0,001$) по сравнению с границами возрастной нормы.

У больных шизофренией обнаружены корреляционные связи базовых уровней активностей ГДГ и ГСТ ($r=0,47$, $p=0,007$). Кроме того, активность ГДГ оказалась связанной с показателями нейровоспаления: выявлена её положительная корреляция с активностью ЛЭ ($r=0,51$, $p=0,003$) и отрицательная – с функциональной активностью α 1-ПИ ($r=-0,35$, $p=0,047$), т.е. у пациентов с пониженной активностью ГДГ в плазме крови определялась низкая активность ЛЭ и высокая функциональная активность α 1-ПИ, что может говорить о несбалансированном иммунном ответе.

Заключение. Обнаруженные корреляционные связи уровней активности ферментов глутаматного мета-

болизма (ГДГ) и глутатионовой системы (ГСТ) между собой и с активностью ЛЭ и функциональной активностью α 1-ПИ – биомаркерами нейровоспаления – подтверждают функциональную связь этих физиологических систем при шизофрении позднего возраста.

Список литературы

1. Духинова М.С., Пономарёв Е.Д. Роль тромбоцитов в нейровоспалительных заболеваниях. Обзор. *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология*. 2018; 73(3): 125–131.
2. Steullet P., Cabungcal J.H., Monin A., Dwir D., O'Donnell P., Cuenod M., Do K.Q. Redox dysregulation, neuroinflammation, and NMDA receptor hypofunction: a “central hub” in schizophrenia pathophysiology? *Schizophr. Res.* 2016; 176(1): 41–51. DOI: 10.1016/j.schres.2014.06.021
3. Терешкина Е.Б., Савушкина О.К., Бокша И.С., Прохорова Т.А., Воробьева Е.А., Омельченко М.А., Помыткин А.Н., Каледа В.Г., Бурбаева Г.Ш. Глутатионредуктаза и глутатион-s-трансфераза в форменных элементах крови при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019; 119(2): 61–65. DOI: 10.17116/jnevro201911902161
4. Прохорова Т.А., Бокша И.С., Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Воробьева Е.А., Помыткин А.Н., Каледа В.Г., Бурбаева Г.Ш. Активность тромбоцитарной глутаматдегидрогеназы у больных с эндогенными психозами. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2016; 116(3): 44–48. DOI: 10.17116/jnevro20161163144-48
5. Доценко В.Л., Нешкова Е.А., Яровая Г.А. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным α 1-протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом. *Вопросы медицинской химии*. 1994; 40(3): 20–25.