

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ, ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО И ГЛУТАМАТНОГО МЕТАБОЛИЗМА, АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЮНОШЕСКИМИ ДЕПРЕССИЯМИ

© 2024 г. С. А. Зозуля¹, *, О. К. Савушкина¹, Т. А. Прохорова¹, Е. Б. Терешкина¹, И. С. Бокша¹,
М. А. Омельченко¹, Т. П. Ключник¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научный центр психического здоровья”, Москва,
Россия

*E-mail: s.ermakova@mail.ru

Поступила в редакцию 05.06.2023 г.

После доработки 06.06.2023 г.

Принята к публикации 07.06.2023 г.

Вовлеченность процессов воспаления, нарушений метаболизма глутамата и окислительного стресса в патогенез шизофрении и аффективных расстройств доказана многочисленными исследованиями. Представляется актуальной оценка роли этих систем в развитии ранних до- манифестных стадий шизофрении у пациентов юношеского возраста с депрессиями. Целью данного исследования было изучение связи маркеров воспаления, энергетического и глутаматного метаболизма, а также антиоксидантной защиты с клиническими особенностями пациентов с юношескими депрессиями. Обследовано 74 юноши в возрасте 16–25 лет с первым депрессивным эпизодом (F32.1–2, F32.38, F32.8), из них 32 человека с преобладанием аттенуированных позитивных симптомов, 22 человека с преобладанием аттенуированных негативных симптомов и 20 человек без аттенуированных симптомов шизофрении. Контрольная группа включала 57 психически здоровых молодых людей в возрасте 16–25 лет. Определяли ферментативную активность лейкоцитарной эластазы, функциональную активность $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора, уровень аутоантител к белку S100B и основному белку миелина в плазме крови и ферментативную активность цитохром *c*-оксидазы, глутаматдегидрогеназы, глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы в тромбоцитах. В рамках каждой клинической группы выявлены различия в профилях иммунологических и биохимических показателей. Разделение пациентов на кластеры по всем исследуемым биологическим показателям показало разный уровень воспаления и снижения показателей метаболизма глутамата и антиоксидантной защиты по сравнению с контролем, связанный с особенностями психопатологической симптоматики пациентов. Полученные результаты подтверждают взаимосвязь изученных метаболических систем и их различный вклад в развитие юношеских депрессий с разной психопатологической структурой, что важно для оценки роли этих систем в траектории развития заболевания и своевременной терапевтической коррекции.

Ключевые слова: юношеские депрессии, аттенуированные симптомы шизофрении, биомаркеры, нейровос-
паление, метаболизм глутамата, окислительный стресс

DOI: 10.31857/S1027813324010031, EDN: GZFFVF

Список сокращений:

HDRS-21 – шкала Гамильтона для оценки депрессии

NMDAR – рецептор N-метил-D-аспартата

SOPS – шкала продромальных симптомов

aAT – аутоантитела

AHC – аттенуированные негативные симптомы

APC – аттенуированные позитивные симптомы

АСШ – аттенуированные симптомы шизофрении

АФК – активные формы кислорода

ГДГ – глутаматдегидрогеназа

ГР – глутатионредуктаза

ГТ – глутатион-S-трансфераза

ЛЭ – лейкоцитарная эластаза

$\alpha 1$ -ПИ – $\alpha 1$ -протеиназный ингибитор

ОБМ – основной белок миелина

ЦО – цитохром *c*-оксидаза

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные исследования свидетельствуют, что нейровоспаление является ключевым механизмом психических заболеваний, включая шизофрению и аффективные расстройства [1, 2]. Процесс нейровоспаления связан с активацией микроглии и сопровождается ее морфологическими и функциональными изменениями. Активированная микроглия синтезирует повышенный уровень провоспалительных цитокинов, вызывающих нейротрансмиттерный дисбаланс, а также различные цитотоксические факторы, способствующие нейродегенеративным процессам [3, 4].

Активация воспаления в мозге сопровождается повышением в крови пациентов уровня провоспалительных факторов, острофазных белков, активных форм кислорода (АФК) и азота, протеаз, молекул клеточной адгезии и других факторов, а в ряде случаев — появлением аутоантител к антигенам мозга [5–7]. Выявлены также корреляции ряда периферических маркеров воспаления с особенностями психопатологической симптоматики пациентов [8, 9]. Нейроиммунные взаимосвязи в норме и при патологических состояниях осуществляются преимущественно посредством цитокинов.

Результаты собственных исследований свидетельствуют, что уровень активации иммунной системы (воспаления), оцененный по совокупности иммунологических показателей плазмы крови — активности протеазы нейтрофилов лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), активности острофазного белка $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ) и уровню аутоиммунных реакций к астроцитарному белку S100B и основному белку миелина (ОБМ) отражает активность текущего патологического процесса в мозге, коррелируя с тяжестью состояния пациентов [10, 11].

Показано, что нейровоспаление ассоциировано с глутаматергической дисфункцией и окислительным стрессом [12]. Вовлечение глутаматной системы в патологический процесс при психических заболеваниях связано с гиподисфункцией глутаматных NMDA-рецепторов (NMDAR), расположенных на ингибирующих ГАМК-интернейронах, что приводит к усилению глутаматергической нейротрансмиссии и различным симптомам, возникающим при остром психозе [13]. Нарушения в глутаматергической системе и метаболизме глутамата поддерживаются исследованиями мозга [14–16] и крови пациентов с психозами и аффективными расстройствами [17, 18], а также данными доклинических исследований об антидепрессивном действии антагонистов глутаматных рецепторов [19].

Предполагается, что глутаматергическая гиподисфункция, опосредованная в основном блокадой NMDAR, ассоциирована с дофаминергической

дисфункцией при шизофрении. Повышенный уровень кинуреновой кислоты, эндогенного антагониста NMDAR, возникающий в результате нарушения метаболизма триптофана/кинуренина, может вызывать психотические симптомы и ухудшение когнитивных функций пациентов [20].

Недавние исследования показали, что провоспалительные цитокины в ЦНС регулируют концентрацию внеклеточного глутамата как при физиологических, так и при патологических состояниях. Связывание цитокинов с рецепторами микроглии и астроцитов индуцирует окислительный стресс и нарушение клиренса глутамата [21, 22].

Глутамат является универсальной сигнальной молекулой. Рецепторы и транспортеры глутамата присутствуют не только в ЦНС, но и в периферических органах, в том числе и в клетках крови. Связывание глутамата с периферическими иммунными клетками и тромбоцитами играет важную роль в патогенезе заболеваний, ассоциированных с воспалением [23]. Показано, что при расстройствах шизофренического спектра и депрессии повышается концентрация глутамата в сыворотке крови больных [17]. Кроме того, глутамат необходим для синтеза белков и является важным участником энергетического метаболизма.

Ключевым ферментом метаболизма глутамата является глутаматдегидрогеназа (ГДГ), катализирующая окислительное дезаминирование глутамата с образованием альфа-кетоглутарата, который служит промежуточным метаболитом цикла трикарбоновых кислот. Кроме участия в энергетическом обмене, ГДГ также участвует в поддержании окислительно-восстановительного баланса в клетках и внутриклеточной передаче сигналов. Ранее собственными исследованиями было обнаружено снижение активности ГДГ в тромбоцитах больных шизофренией при обострении психотической симптоматики [19] и больных депрессией пожилого возраста [24].

Активация воспаления тесно связана с окислительным стрессом, приводящим к формированию провоспалительного и прооксидативного статуса. Повышенная выработка АФК или снижение антиоксидантной защиты способствуют развитию окислительного стресса и повреждению мембранных фосфолипидов, ДНК и белков, что, в свою очередь, может привести к нарушению передачи сигналов и снижению пластичности [25, 26].

Данные биохимических и нейрофизиологических исследований свидетельствуют о том, что гиподисфункция NMDAR, нарушение метаболизма глутамата и окислительный стресс взаимосвязаны и способствуют развитию шизофрении и аффективных расстройств [27, 28].

Уровень окислительного стресса у пациентов с шизофренией и аффективными расстройствами

оценивается по активности антиоксидантных ферментов системы глутатиона — глутатион-S-трансферазы (ГТ) и глутатионредуктазы (ГР) в клетках крови и связан с психопатологической симптоматикой [29, 30].

Особую важность приобретает вопрос изучения состояния вышеперечисленных систем в развитии ранних доманифестных стадий шизофрении у пациентов юношеского возраста с депрессиями с различной психопатологической структурой, что важно для оценки роли этих систем в траектории развития заболевания и своевременной терапевтической коррекции.

Целью данного исследования было изучение связи маркеров воспаления, энергетического и глутаматного метаболизма, а также антиоксидантной защиты с клиническими особенностями пациентов с юношескими депрессиями, в первую очередь, с депрессиями с аттенуированными симптомами шизофрении, составляющими группу высокого риска манифестации психоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдательное исследование “случай — контроль” проведено на базе лаборатории нейроиммунологии и лаборатории нейрохимии совместно с отделом юношеской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ.

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (Протокол № 8 от 26.02.2019) и выполнено с соблюдением современных этических норм и правил биомедицинских исследований, утвержденных Хельсинкским соглашением Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 1975/2000 гг.).

Обследовано 74 пациента в возрасте 16–25 лет (медиана 19.0 лет, [18.0; 21.0]), госпитализированных в клинику с первым депрессивным эпизодом (F32.1, F32.2, F32.38, F32.8 по МКБ-10). Все пациенты были обследованы до начала терапии.

У 54 больных в структуре депрессивного состояния присутствовали аттенуированные (ослабленные) симптомы шизофрении (АСШ). “Подпороговая” степень выраженности симптомов делала их доступными для выявления, но не позволяла диагностировать в рамках расстройств шизофренического спектра.

На основании наличия в структуре депрессивного состояния ослабленных симптомов шизофрении, которые включают психопатологические феномены из спектра позитивных и негативных расстройств, все пациенты с депрессией и АСШ были разделены на две группы: 1-я группа — депрессия с аттенуированными позитивными симптомами (АПС, $n = 32$) и 2-я группа — депрессия с аттенуированными негативными симптомами (АНС, $n = 22$). Аттенуированные позитивные симптомы

клинически проявлялись в нестойких, кратковременных бредовых идеях, зрительных и слуховых иллюзиях, элементах истинных галлюцинаторных и псевдогаллюцинаторных переживаний, идеаторных, сенестопатических и кинестетических автоматизмах. Аттенуированные негативные симптомы были представлены отдельными явлениями социальной изоляции и социального избегания, истощаемости энергетического потенциала, снижением продуктивности волевой деятельности с признаками эмоционального обеднения, которые имеют тенденцию к усилению в структуре развившегося депрессивного эпизода и становятся доступными для клинической верификации.

Остальные пациенты (20 человек) составили 3-ю группу, которая характеризовалась наличием депрессивного эпизода без АСШ и обладала схожими социально-демографическими, возрастными и нозологическими характеристиками.

Группа контроля включала 57 психически и соматически здоровых юношей в возрасте 16–25 лет.

Оценку тяжести депрессивных симптомов проводили с помощью шкалы Гамильтона (HDRS-21). Для оценки тяжести аттенуированных психотических симптомов использовалась шкала продромальных симптомов (SOPS), представляющая собой часть структурированного интервью для продромальных симптомов (SIPS) [31] и включающая подшкалы позитивных (SOPS-P) и негативных симптомов (SOPS-N), симптомов дезорганизации (SOPS-D) и общих психопатологических симптомов (SOPS-G).

Критериями включения пациентов в исследование являлись: юношеский возраст (16–25 лет), впервые развившееся депрессивное состояние и добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

К критериям исключения относились: наличие анамнестических данных о нарушениях психического развития, выраженные психотические симптомы, сопутствующая психическая патология, клинически значимые хронические соматические и неврологические заболевания, наличие инфекционных, воспалительных и аутоиммунных заболеваний в течение двух месяцев до начала обследования.

В плазме крови пациентов и здоровых добровольцев определяли активность маркеров воспаления лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), α 1-ПИ, а также уровень аАТ к S100B и ОБМ [32]. В тромбоцитах определяли активность фермента энергетического метаболизма цитохром *c*-оксидазы (ЦО), фермента глутаматного метаболизма (ГДГ) и активности ферментов антиоксидантной защиты (ГР и ГТ).

Активность маркеров воспаления определялась с помощью кинетических методов с использованием

спектрофотометра Ultrospec 5300 (Amersham, США). Ферментативная активность ЛЭ оценивалась по скорости гидролиза субстрата N-t-BOC-Ala-p-NP, предварительно растворенного в ацетонитриле (Sigma, США). Активность оценивали по нарастанию поглощения, регистрируемому при 347 нм. Функциональную активность α 1-ПИ определяли по степени торможения ВАЕЕ-эстеразной активности трипсина (Sigma, США). Смесь предварительно инкубировали в течение 3 мин. Концентрацию образующегося продукта измеряли при 253 нм.

Количественное определение уровня аАТ к белкам S100B и ОБМ проводили методом стандартного твердофазного иммуноферментного анализа. Оптическую плотность регистрировали при 492 нм на планшетном спектрофотометре ИФА-анализаторе Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США). В качестве антигенов использованы белки S100B и ОБМ из головного мозга быка (Sigma, США), в качестве конъюгата – антитела кролика к IgG и IgM с пероксидазой хрена (ООО “ИМТЕК”, Россия).

Активность ферментов определялась спектрофотометрическими кинетическими методами с использованием планшетного спектрофотометра xMark (Bio-Rad, США). Удельная активность ЦО определялась по скорости ферментативного окисления кислородом воздуха химически восстановленного ферроцитохрома *c* до феррицитохрома *c* посредством мониторинга кинетики снижения поглощения реакционной среды при 550 нм [29]. Активность ГДГ определялась по убыли поглощения НАД•Н, регистрируемого при 340 нм [18]. Активность ГР определялась по окислению НАДФ•Н (по убыли поглощения, регистрируемого при 340 нм) в реакции восстановления окисленного глутатиона [30]. Активность ГТ определялась по скорости образования хромогенных конъюгатов глутатиона с 1-хлор-2,4-динитробензолом (нарастанию поглощения, регистрируемого при 340 нм) [30]. После определения концентрации белка по методу Лоури для всех ферментов рассчитывали удельную активность.

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение Statistica 8.0. Поскольку при проверке нормальности распределения показателей по критерию Шапиро – Уилка выборка не соответствовала закону нормального распределения, полученные данные анализировались с помощью непараметрических статистических методов анализа (критерий Краскела – Уоллиса, критерий Манна – Уитни, корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговых корреляций Спирмена). Результаты представлены в виде медианы (*Me*), нижнего (*Q25*) и верхнего (*Q75*) квартилей. Для разделения исследуемой совокупности на кластеры, схожие

или различающиеся между собой по изучаемым иммунологическим и биохимическим показателям, использовался кластерный анализ с предварительным нормированием переменных по максимуму. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Иммунологические и биохимические показатели в обследованных группах пациентов с юношескими депрессиями. Психометрическая оценка пациентов по шкале HDRS-21 показала, что степень тяжести депрессии во всех клинических группах была схожей (26 [23; 31.5], 26.5 [21; 32], 26 [21.5; 28.5] баллов в группе с АПС, группе с АНС и группе без АСШ соответственно).

В табл. 1 представлены результаты определения показателей воспаления, энергетического и глутаматного метаболизма, а также антиоксидантной защиты в выделенных группах пациентов и их сопоставление с контрольной группой.

Во всех клинических группах пациентов наблюдалось статистически значимое повышение активности ЛЭ и α 1-ПИ ($p < 0.0001$), а также снижение активности ГДГ, ГР и ГТ ($p < 0.001$) по сравнению с контрольной группой. Статистически значимых изменений относительно контроля уровня аАТ к S100B и ОБМ, а также активности ЦО выявлено не было.

Таким образом, юношеские депрессии (как с АСШ, так и без таковых) сопровождаются активацией воспалительных реакций и снижением активности метаболических систем, связанных с метаболизмом глутамата и глутатиона.

При сравнении выделенных клинических групп по исследуемым биологическим показателям, проведенным методом Краскела–Уоллиса, оказалось, что значимые различия выявлены только по активности тромбоцитарных ферментов ГДГ, ГР и ГТ ($p < 0.001$). Поиск внутригрупповых различий методом Манна–Уитни выявил, что более выраженное снижение активности этих ферментов было характерно для пациентов с юношескими депрессиями, ассоциированными с аттенуированными симптомами шизофрении (как АПС, так и АНС), по сравнению с больными без АСШ. Следует отметить также, что самые низкие значения активности ГДГ и ГР отмечались в группе больных с депрессиями с АНС. Остальные биологические показатели у пациентов выделенных клинических групп значимо не различались.

Таким образом, депрессии с АСШ характеризуются более выраженными изменениями активности ферментов глутаматного метаболизма и антиоксидантной защиты по сравнению с депрессией без аттенуированных симптомов шизофрении.

Таблица 1. Показатели воспаления, энергетического, глутаматного метаболизма и антиоксидантной защиты в группах пациентов с юношескими депрессиями (с АПС и без них) и контрольной группе, *Me* [25–75%]

Показатель	Пациент			Контрольная группа, <i>n</i> = 57
	Депрессии с АПС, <i>n</i> = 32	Депрессии с АНС, <i>n</i> = 22	Депрессии без АСШ, <i>n</i> = 20	
Лейкоцитарная эластаза, нмоль/мин × мл	239.1* [211.1; 254.8]	245.7* [222.5; 265.7]	239.2* [222.8; 262.9]	195.2 [184.6; 211.6]
α1-протеиназный ингибитор, ИЕ/мл	47.0* [38.0; 52.0]	44.7* [36.6; 52.4]	45.7* [36.7; 49.3]	34.6 [30.5; 37.9]
аАТ к S100В, ед. опт. пл.	0.68 [0.61; 0.78]	0.69 [0.65; 0.79]	0.75 [0.69; 0.81]	0.71 [0.60; 0.78]
аАТ к ОБМ, ед. опт. пл.	0.66 [0.60; 0.80]	0.71 [0.65; 0.86]	0.74 [0.63; 0.90]	0.75 [0.60; 0.82]
Цитохром <i>c</i> -оксидаза, Ед/мг	6.2 [5.6; 7.2]	6.0 [5.0; 7.1]	6.9 [5.5; 10.3]	6.2 [5.2; 7.9]
Глутаматдегидрогеназа, Ед/мг	5.6* [4.8; 6.9]	4.7* [3.9; 6.5]	6.1* [5.2; 6.8]	7.2 [6.1; 7.9]
Глутатионредуктаза, Ед/мг	8.6* [6.8; 9.5]	6.9* [6.1; 7.9]	8.8* [7.1; 9.7]	11.4 [9.9; 13.4]
Глутатион-S-трансфераза, Ед/мг	11.1* [9.7; 13.3]	11.3* [10.0; 14.9]	13.3* [12.0; 15.9]	18.8 [17.2; 25.0]

* Сравнение с контролем, *p* < 0.001.

Активация воспалительных маркеров, сопровождаемая наименьшими изменениями показателей глутаматного метаболизма и антиоксидантной защиты, характерна для пациентов с депрессиями с преобладанием АПС. Большее снижение биохимических показателей характерно для пациентов с депрессиями и преобладанием АНС. Депрессии без АСШ характеризуются умеренными изменениями изучаемых показателей.

Клинико-биологические корреляции в различных клинических группах пациентов с юношескими депрессиями. Корреляционный анализ выявил наличие ряда значимых клинико-биологических взаимосвязей между оценкой клинического состояния пациентов с юношескими депрессиями по шкалам HDRS-21 и SOPS и анализируемыми биологическими показателями.

В группе с депрессией и АПС тяжесть депрессивной симптоматики положительно коррелировала с активностью ЛЭ (*R* = 0.37, *p* < 0.05). Выявлены положительные корреляции между некоторыми биохимическими показателями и балльной оценкой по подсшкалам SOPS. Интересно, что в группе с АПС наблюдалась связь между активностью ЦО и суммой баллов по подсшкале негативных симптомов SOPS-N (*R* = 0.42, *p* < 0.05), а в группе АНС – корреляция между активностью ГДГ и суммой баллов по подсшкале позитивных симптомов SOPS-P (*R* = 0.47, *p* < 0.05).

Таким образом, чем выше активность ЛЭ, тем больше тяжесть выявляемых у пациентов депрессивных симптомов (по HDRS-21). Нарастание активности ЦО сопровождается усилением выраженности аттенуированной негативной симптоматики, а увеличение активности ГДГ – аттенуированной позитивной симптоматики по SOPS.

Помимо клинико-биологических взаимосвязей, значимые положительные корреляции обнаружены также между биологическими показателями. У пациентов с АПС выявлена прямая связь между активностью α1-ПИ и активностью ГДГ (*R* = 0.472, *p* < 0.05), а также прямая корреляция между активностью ЛЭ и активностью ГТ (*R* = 0.387, *p* < 0.05). Корреляция ферментативной активности ГДГ с активностью ГТ выявлена в общей группе больных, а также у пациентов с депрессией и АНС и в группе с депрессией без АСШ (*R* = 0.34, *p* < 0.05, *R* = 0.49, *p* < 0.05 и *R* = 0.49, *p* < 0.05 соответственно). Во всех клинических группах пациентов обнаружена высокозначимая корреляционная связь между уровнем аАТ к S100В и ОБМ (*R* = 0.707, *p* < 0.001).

Выявленные корреляционные связи свидетельствуют о вовлеченности воспалительных и аутоиммунных реакций в развитие как депрессивных симптомов, так и аттенуированных психотических симптомов у пациентов на ранних стадиях заболевания. Повышение уровня воспаления у этих пациентов сопряжено с изменением глутаматного

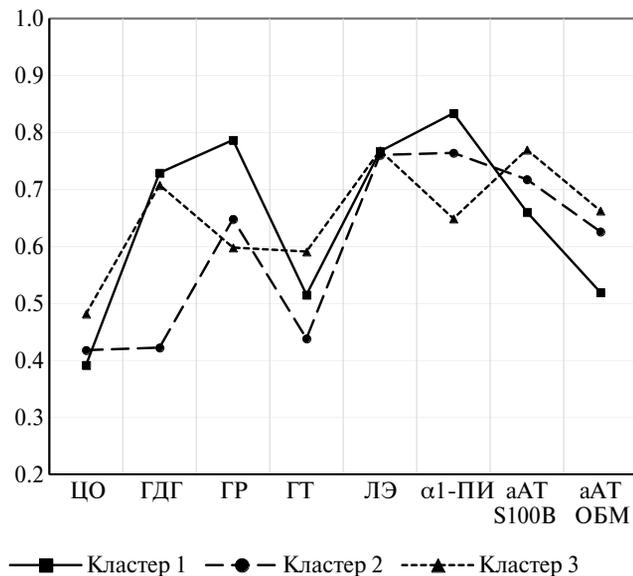


Рис. 1. Кластеры иммунологических и биохимических показателей у пациентов с юношескими депрессиями.

метаболизма и со снижением уровня активности ферментов антиоксидантной защиты и коррелирует с тяжестью депрессивной и аттенуированной психотической симптоматики.

Кластерный анализ иммунологических и биохимических показателей у пациентов с депрессией. При анализе общей выборки больных по каждому из изучаемых биологических показателей было обнаружено, что, с одной стороны, исследуемая группа была достаточно однородна как по иммунологическим, так и биохимическим параметрам (медианы значений), а с другой стороны, для каждого показателя была характерна значительная вариабельность, характеризующая разную степень отклонений от нормы отдельных патогенетических звеньев. Для некоторых из показателей, в частности, ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ, разброс значений был максимальным, что наблюдалось главным образом у пациентов с депрессией и АСШ.

Для решения поставленной задачи в работе был использован кластерный анализ с предварительным нормированием по максимуму значений иммунологических (ЛЭ, $\alpha 1$ -ПИ, аАТ к S100В и ОБМ) и биохимических (ЦО, ГДГ, ГР, ГТ в тромбоцитах) показателей. Заданное число кластеров составило 3, число итераций было равно 2 [33]. Графическое изображение кластеров (Кластер 1 ($n = 21$), Кластер 2 ($n = 30$), Кластер 3 ($n = 23$)) представлено на рис. 1, а их характеристики – в табл. 2.

По сравнению с контролем выделенные кластеры характеризовались преимущественно повышением в крови активности маркеров воспаления ЛЭ ($p < 0.01$) и $\alpha 1$ -ПИ ($p < 0.01$) и снижением

в тромбоцитах всех изучаемых биохимических показателей ($p < 0.05$), за исключением ЦО.

Методом Краскела–Уоллиса обнаружены достоверные различия между кластерами по активности $\alpha 1$ -ПИ ($p < 0.001$), уровню аАТ к S100В и ОБМ ($p < 0.05$ и $p < 0.001$ соответственно), а также по показателям активности ГДГ ($p < 0.0001$), ГР ($p < 0.05$) и ГТ ($p < 0.001$).

Кластер 1 характеризуется наиболее высокой активностью $\alpha 1$ -ПИ и наиболее низким уровнем аАТ к S100В и ОБМ по сравнению с кластерами 2 и 3. Этот кластер характеризуется также наименьшим снижением ферментативной активности ГДГ и ГР по сравнению с другими кластерами.

Кластер 2 характеризуется самыми низкими значениями показателей активности ГДГ, ГР и ГТ.

Кластер 3 характеризуется не отличающейся от контроля функциональной активностью $\alpha 1$ -ПИ. По активности ферментов глутаматного метаболизма (ГДГ) и антиоксидантной защиты (ГР) этот кластер занимает промежуточное положение между кластерами 1 и 2. Этот кластер характеризуется также наиболее высокой активностью ГТ по сравнению с кластерами 1 и 2.

Таким образом, можно заключить, что выделенные биологические кластеры характеризуются разным уровнем воспаления, снижающимся от кластера 1 к кластеру 3, и разной степенью снижения уровня активности ферментов глутаматного метаболизма и антиоксидантной защиты.

Оценка клинических проявлений у пациентов, попавших в разные кластеры, не выявила различий по тяжести депрессии (26 [24; 30], 25 [20; 30] и 28 [21; 33] баллов по HDRS-21 в кластерах 1, 2 и 3 соответственно), но продемонстрировала разную выраженность аттенуированных позитивных симптомов (11 [10; 12], 7.5 [5; 11] и 9 [4; 12] у пациентов кластеров 1, 2 и 3 соответственно), которые преобладали у пациентов кластера 1 ($p < 0.05$, метод Краскела – Уоллиса).

Клинико-биологические корреляции в выделенных кластерах. В кластере 1 клинико-биологических взаимосвязей обнаружено не было. В кластере 2 суммарная балльная оценка тяжести депрессии по шкале HDRS-21 положительно коррелировала с активностью ЛЭ ($R = 0.48$, $p < 0.05$). В кластере 3 выявлены отрицательные корреляции между выраженностью аттенуированных симптомов дезорганизации SOPS-D и суммарным баллом SOPS и активностью $\alpha 1$ -ПИ ($R = -0.52$, $p < 0.05$ и $R = -0.46$, $p < 0.05$), а также активностью ГДГ и суммарным баллом SOPS ($R = -0.46$, $p < 0.05$).

Также в кластерах были обнаружены различные корреляции между биологическими показателями. В кластере 1 обнаружены значимые отрицательные связи между активностью ЦО и аАТ к S100В

Таблица 2. Иммунологические и биохимические параметры у пациентов с юношескими депрессиями, входящих в разные кластеры, *Me* [25–75%]

Показатель	Пациент			<i>p</i>
	Кластер 1, <i>n</i> = 21	Кластер 2, <i>n</i> = 30	Кластер 3, <i>n</i> = 23	
Лейкоцитарная эластаза, нмоль/мин × мл	246.2 [224.6; 261.4]	239.6 [209.5; 265.7]	236.8 [226.8; 259.2]	—
α1-протеиназный ингибитор, ИЕ/мл	51.5 [46.5; 53.6]	48.2 [38.0; 52.2]	38.0 [34.8; 42.6]	$p^{2-3} < 0.01$ $p^{1-3} < 0.0001$
аАТ к S100В, ед. опт. пл.	0.64 [0.59; 0.69]	0.72 [0.64; 0.78]	0.78 [0.69; 0.83]	$p^{1-2} < 0.05$ $p^{1-3} < 0.01$
аАТ к ОБМ, ед. опт. пл.	0.62 [0.58; 0.66]	0.75 [0.64; 0.87]	0.80 [0.66; 0.90]	$p^{1-2} < 0.001$ $p^{1-3} < 0.001$
Цитохром <i>c</i> -оксидаза, Ед/мг	6.11 [5.52; 7.18]	5.69 [3.99; 7.42]	6.80 [5.97; 10.40]	—
Глутаматдегидрогеназа, Ед/мг	6.97 [5.96; 7.49]	4.00 [3.27; 4.64]	6.41 [5.80; 7.17]	$p^{1-2} < 0.0001$ $p^{2-3} < 0.0001$
Глутатионредуктаза, Ед/мг	9.01 [7.92; 9.92]	7.23 [5.71; 9.46]	7.71 [5.57; 9.16]	$p^{1-2} < 0.01$ $p^{1-3} < 0.01$
Глутатион-S-трансфераза, Ед/мг	11.44 [9.67; 13.94]	10.43 [9.62; 12.74]	14.96 [12.62; 17.40]	$p^{2-3} < 0.0001$ $p^{1-3} < 0.05$

($R = -0.57, p < 0.05$) и аАТ к ОБМ ($R = -0.48, p < 0.05$), а также отрицательные корреляции между активностью ЛЭ и аАТ к S100В ($R = -0.68, p < 0.05$) и аАТ к ОБМ ($R = -0.56, p < 0.05$).

В кластере 2 функциональная активность α1-ПИ положительно коррелировала с активностью ГДГ ($R = 0.4, p < 0.05$), а активность ГР – с уровнем аАТ к S100В ($R = 0.39, p < 0.05$) и ОБМ ($R = 0.4, p < 0.05$).

В кластере 3 активность α1-ПИ положительно коррелировала с активностью ГДГ ($R = 0.42, p < 0.05$), а активность ГТ отрицательно коррелировала с уровнем антител к S100В ($R = -0.53, p < 0.05$).

Далее было проведено распределение пациентов клинических групп по выделенным кластерам. За 100% принималось количество пациентов в соответствующей клинической группе. Показано, что в каждом кластере доля пациентов разных клинических групп оказалась различной (табл. 3).

Различия между кластерами были статистически значимы. Значение критерия χ^2 составило 19.996 при уровне значимости $p < 0.001$. Связь между отдельными кластерами составила: для кластеров 1 и 2 – $\chi^2 = 24.40, p < 0.0001$; с поправкой Йетса $\chi^2 = 22.71, p < 0.0001$; для кластеров 1 и 3 $\chi^2 = 21.56, p < 0.0001$, с поправкой Йетса $\chi^2 = 19.94, p < 0.0001$.

В рамках каждой клинической группы встречаются пациенты с различными профилями иммунологических и биохимических маркеров. Следует отметить, что большинство пациентов с депрессией с АПС входят в кластер 1, характеризующийся

максимальным уровнем воспаления и наименьшим изменением активности ферментов глутаматного метаболизма и антиоксидантной защиты. Большинство пациентов с депрессией и АНС составляют кластер 2, который отличается наибольшим снижением всех биохимических показателей по сравнению с контролем. Наименьший уровень воспаления и изменений активностей тромбоцитарных ферментов характерен для кластера 3, который составляют преимущественно пациенты с депрессией без аттенуированных психотических расстройств.

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают вовлеченность воспаления, нарушений глутаматного и энергетического метаболизма и окислительного стресса в развитие юношеских депрессий с различными психопатологическими особенностями, а также подтверждают взаимосвязь этих систем при развитии изучаемых психопатологических состояний.

Выявлены различия в профилях иммунологических и биохимических показателей и клинико-биологические корреляции у пациентов выделенных клинических групп с депрессией, которые связаны с метаболически воспалительным дисбалансом разной степени выраженности. Наиболее яркие отличия характерны для пациентов с депрессией, ассоциированной с аттенуированными симптомами шизофрении.

Интересным является также результат о том, что пациенты каждой клинической группы входят

Таблица 3. Распределение пациентов с юношескими депрессиями по биологическим кластерам

Группа (<i>n</i> = 74)	Кластер		
	1-й (<i>n</i> = 21)	2-й (<i>n</i> = 30)	3-й (<i>n</i> = 23)
Депрессия с АПС (<i>n</i> = 32, 43.2%)	16 пациентов 50%	11 пациентов 34.4%	5 пациентов 15.6%
Депрессия с АНС (<i>n</i> = 22, 29.7%)	3 пациента 13,6%	13 пациентов 59.1%	6 пациентов 27.3%
Депрессии без АСШ (<i>n</i> = 20, 27.1%)	2 пациента 10%	6 пациентов 30%	12 пациентов 60%

в каждый из выделенных кластеров, т.е. схожее фенотипическое проявление заболевания может быть обусловлено различной биологической основой, связанной с различной вовлеченностью в патологический процесс тех или иных метаболических систем.

Стратификация пациентов не только по особенностям клинических проявлений, но также с учетом индивидуальных биологических показателей является важнейшим направлением персонализированной медицины. Такой подход способствует не только раннему выявлению нарушений в метаболических системах, но также повышению эффективности терапии.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что биохимические и иммунологические маркеры могут использоваться для диагностики риска развития шизофрении у пациентов юношеского возраста с депрессией в качестве дополнительного объективного инструмента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подтверждает взаимосвязь процессов воспаления, нарушений энергетического и глутаматного метаболизма, а также окислительного стресса, их вовлеченность в развитие юношеских депрессий с аттенуированными симптомами шизофрении и различную выраженность нарушений этих метаболических систем у пациентов с различными психопатологическими особенностями.

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 АА-АА-А19-119040490097-2).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое одобрение. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (Протокол № 8 от 26.02.2019) и выполнено с соблюдением современных этических норм и правил биомедицинских исследований, утвержденных Хельсинкским соглашением Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 1975/2000 гг.).

Информированное согласие. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Comer A.L., Carrier M., Tremblay M.-È., Cruz-Martin A. // *Front Cell Neurosci.* 2020. V. 14. P. 274. doi: 10.3389/fncel.2020.00274
2. Richardson B., MacPherson A., Bambico F. // *Brain Behav Immun Health.* 2022. V. 26. P. 100554. doi: 10.1016/j.bbih.2022.100554
3. Ключник Т.П., Смулевич А.Б., Зозуля С.А., Воронина Е.И. // *Психиатрия.* 2021. Т. 19. № 1. С. 6–15. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15
4. DiSabato D.J., Quan N., Godbout J.P. // *J Neurochem.* 2016. V. 139. Suppl 2. P. 136–153. doi: 10.1111/jnc.13607
5. Miller B.J., Goldsmith D.R. // *Focus (Am. Psychiatr. Publ.).* 2020. V. 18. № 4. P. 391–401. doi: 10.1176/appi.focus.20200015
6. Bien C.G., Rohleder C., Mueller J.K., Bien C.I., Koethe D., Leweke F.M. // *Front. Psychiatry.* 2020. V. 12. P. 654602. doi: 10.3389/fpsy.2021.654602
7. Beydoun M.A., Obhi H.R., Weiss J., Canas J.A., Beydoun H.A., Evans M.K., Zonderman A.B. // *Mol Psychiatry.* 2020. V. 25. № 6. P. 1286–1300. doi: 10.1038/s41380-019-0408-2
8. Малашенкова И.К., Крынский С.А., Огурцов Д.П., Мамошина М.В., Захарова Н.В., Ушаков В.Л.,

- Величковский Б.М., Дидковский Н.А. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 12. С. 72–80.
doi: 10.17116/jnevro201811812172
9. Osimo E.F., Pillinger T., Rodriguez I.M., Khandaker G.M., Pariante C.M., Howes O.D. // *Brain Behav Immun*. 2020. V. 87. P. 901–909.
doi: 10.1016/j.bbi.2020.02.010
 10. Ключник Т.П., Смудевич А.Б., Зозуля С.А., Романов Д.В., Лобанова В.М. Клинико-иммунологические аспекты бредовых расстройств при параноидной шизофрении // *Психиатрия*. 2023. Т. 21. № 2. С. 6–16.
doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-2-6-16
 11. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Олейчик И.В., Левченко Н.С., Субботская Н.В., Бархатова А.Н., Сафарова Т.П., Омельченко М.А., Андросова Л.В. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021. Т. 121. № 5. Вып. 2. С. 67–74.
doi: 10.17116/jnevro202112105267
 12. Koga M., Serritella A.V., Sawa A., Sedlak T.W. // *Schizophr Res*. 2016. V. 176. № 1. P. 52–71.
doi: 10.1016/j.schres.2015.06.022
 13. Nakazawa K., Sapkota K. // *Pharmacol Ther*. 2020. V. 205. P. 107426.
doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107426
 14. Moriguchi S., Takamiya A., Noda Y., Horita N., Wada M., Tsugawa S., Plitman E., Sano Y., Tarumi R., ElSalhy M., Katayama N., Ogyu K., Miyazaki T., Kishimoto T., Graff-Guerrero A., Meyer J.H., Blumberger D.M., Daskalakis Z.J., Mimura M., Nakajima S. // *Mol Psychiatry*. 2019. V. 24. № 7. P. 952–964.
doi: 10.1038/s41380-018-0252-9
 15. Merritt K., McCutcheon R.A., Aleman A., Ashley S., Beck K., Block W., Bloemen O.J.N., Borgan F., Boules C., Bustillo J.R., Capizzano A.A., Coughlin J.M., David A., de la Fuente-Sandoval C., Demjaha A., Dempster K., Do K.Q., Du F., Falkai P., Galińska-Skok B., Gallinat J., Gasparovic C., Ginestet C.E., Goto N., Graff-Guerrero A., Ho B.C., Howes O., Jauhar S., Jeon P., Kato T., Kaufmann C.A., Kegeles L.S., Keshavan M.S., Kim S.Y., King B., Kunugi H., Lauriello J., León-Ortiz P., Liemburg E., McIlwain M.E., Modinos G., Mouchlianitis E., Nakamura J., Nenadic I., Öngür D., Ota M., Palaniyappan L., Pantelis C., Patel T., Plitman E., Posporelis S., Purdon S.E., Reichenbach J.R., Renshaw P.F., Reyes-Madriral F., Russell B.R., Sawa A., Schaefer M., Shungu D.C., Smesny S., Stanley J.A., Stone J., Szulc A., Taylor R., Thakkar K.N., Théberge J., Tibbo P.G., van Amelsvoort T., Walecki J., Williamson P.C., Wood S.J., Xin L., Yamasue H., McGuire P., Egerton A.; *IN-MRS in Schizophrenia Investigators* // *Mol Psychiatry*. 2023.
doi: 10.1038/s41380-023-01991-7
 16. Савушкина О.К., Бокша И.С., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. // *Психиатрия*. 2018. № 1(77). С. 16–25.
doi: 10.30629/2618-6667-2018-77-16-25
 17. Серёгин А.А., Смирнова Л.П., Дмитриева Е.М., Васильева С.Н., Семке А.В., Иванова С.А. // *Психиатрия*. 2020. Т. 18. № 3. С. 22–31.
doi:10.30629/2618-6667-2020-18-3-22-31
 18. Savushkina O.K., Tereshkina E.B., Prokhorova T.A., Boksha I.S., Burminskii D.S., Vorobyeva E.A., Morozova M.A., Burbaeva G.S. // *J Med Biochem*. 2020. V. 39. № 1. P. 54–59.
doi: 10.2478/jomb-2019-0018
 19. Koike H., Chaki S. // *Behav Brain Res*. 2014. V. 271. P. 111–115.
doi: 10.1016/j.bbr.2014.05.065
 20. Huang X., Ding W., Wu F., Zhou S., Deng S., Ning Y. // *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020. V. 16. P. 263–271.
doi: 10.2147/NDT.S239763
 21. Fenn-Moltu S., Deakin B., Drake R., Howes O.D., Lawrie S.M., Lewis S., Nikkheslat N., Walters J.T.R., MacCabe J.H., Mondelli V., Egerton A. // *Brain Behav Immun*. 2023. V. 111. P. 343–351.
doi: 10.1016/j.bbi.2023.05.005
 22. Haroon E., Miller A.H., Sanacora G. // *Neuropsychopharmacology*. 2017. V. 42. № 1. P. 193–215.
doi: 10.1038/npp.2016.199
 23. Hodo T.W., de Aquino M.T.P., Shimamoto A., Shanker A. // *Front Immunol*. 2020. V. 11. P. 1869.
doi:10.3389/fimmu.2020.01869
 24. Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Бокша И.С., Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Корнилов В.В., Шупилова Е.С., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. // *Психиатрия*. 2021. Т. 19. № 4. С. 34–41.
doi:10.30629/2618-6667-2021-19-4-34-41
 25. Ansari Z., Pawar S., Seetharaman R. // *Postgrad Med*. 2022. V. 134. № 2. P. 187–199.
doi: 10.1080/00325481.2021.2006514
 26. Czarny P., Wigner P., Gałeczki P., Śliwiński T. // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018. V. 80. Pt C. 309–321.
doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.036
 27. Xin H., Cui Y., An Z., Yang Q., Zou X., Yu N. // *RSC Adv*. 2019. V. 9. № 60. P. 34735–34743.
doi: 10.1039/c9ra03848e
 28. Mandal P.K., Gaur S., Roy R.G., Samkaria A., Ingole R., Goel A. // *ACS Chem Neurosci*. 2022. V. 13. № 19. P. 2784–2802.
doi: 10.1021/acscchemneuro.2c00420
 29. Савушкина О.К., Бокша И.С., Омельченко М.А., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022. Т. 122. № 8. С. 136–144.
doi: 10.17116/jnevro2022122081136
 30. 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. //

- Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119. № 2. С. 61–65. doi:10.17116/jnevro201911902161
31. Miller T.J., McGlashan T.H., Woods S.W., Stein K., Driesen N., Corcoran C.M., Hoffman R., Davidson L. // *Psychiatr. Q.* 1999. V. 70. № 4. P. 273–287.
32. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В., Сарманова З.В., Отман И.Н., Дупин А.М., Столяров С.А., Шипилова Е.С., Борисова О.А. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. Вып. 3. № 2. С. 37–42.
33. Смородинский С.С., Батин Н.В. Методы анализа и принятия решений в слабоструктурированных задачах: учеб. пособие по курсу “Методы и системы принятия решений” для студентов специальности “Автоматизированные системы обработки информации”. Минск: БГУИР, 2002. 116 с.

Markers of Inflammation, Energy and Glutamate Metabolism, and Antioxidant Defense in Patients with Adolescent Depression

S. A. Zozulya¹, O. K. Savushkina¹, T. A. Prokhorova¹, E. B. Tereshkina¹, I. S. Boksha¹, M. A. Omelchenko¹, and T. P. Klyushnik¹

¹*Mental Health Research Center, Moscow, Russia*

The involvement of inflammation, disturbances of glutamate metabolism and oxidative stress in the pathogenesis of schizophrenia and affective disorders has been proven by numerous studies. It seems relevant to assess the role of these systems in the development of prodromal stages of schizophrenia in juvenile patients with depression. The aim of this study was to investigate the connection between markers of inflammation, energy and glutamate metabolism, and antioxidant defense with the clinical features of patients with adolescent depression. 74 males aged 16–25 years with a first depressive episode (F32.1–2, F32.38, F32.8) were observed: 32 subjects with attenuated positive symptoms, 22 persons with attenuated negative symptoms, 20 individuals without attenuated schizophrenia symptoms. The control group included 57 mentally healthy adults aged 16–25 years. The activity of leukocyte elastase and α 1-proteinase inhibitor, the level of autoantibodies to S100B and myelin basic protein in plasma and the activity of cytochrome *c*-oxidase, glutamate dehydrogenase, glutathione reductase and glutathione-S-transferase in platelets were determined. Within each clinical group, differences in the profiles of immunological and biochemical parameters were identified. Division of patients into clusters according to all biological parameters showed different level of inflammation and changes of glutamate metabolism and antioxidant defense related to the features of psychopathological symptoms. The results confirm the connection of the studied metabolic systems and their different involvement to the development of adolescent depression with different psychopathological structure, which is important to assess the role of these systems in the trajectory of the disease and early therapeutic correction.

Keywords: juvenile depression, attenuated symptoms of schizophrenia, biomarkers, (neuro)inflammation, glutamate metabolism, oxidative stress