

АНОМАЛИИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ И ВОЗМОЖНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ-ОРИЕНТИРОВАННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

© 2023 г. И. С. Бокша¹, Т. А. Прохорова¹, О. К. Савушкина¹ *,
Е. Б. Терешкина¹, Е. А. Воробьева¹, Г. Ш. Бурбаева¹

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

Поступила в редакцию 14.02.2023 г.

После доработки 03.04.2023 г.

Принята к публикации 04.04.2023 г.

Скоординированная регуляция процессов превращения энергии в головном мозге обеспечивает его высокопродуктивную работу и эффективность психической деятельности. Нарушения энергетического метаболизма рассматриваются в качестве одного из патогенетических факторов развития шизофрении, но на сегодняшний день сложно сказать, первичны ли эти нарушения и являются ли они одной из непосредственных причин развития заболевания или представляют собой следствие изменений в работе нейромедиаторных и других нейрохимических систем. В настоящем обзоре рассматриваются основные результаты исследований — на различных уровнях и разными подходами — энергетического метаболизма при шизофрении, а также некоторые попытки воздействия на энергетические процессы в мозге в качестве дополнительной терапии при шизофрении. Эффективность этих терапевтических подходов на сегодняшний день не доказана, что может быть связано с малочисленностью исследований и отсутствием предварительного выделения/стратификации подгрупп больных, для которых “энерготропная” терапия была бы наиболее эффективна. На основании полученных данных можно сделать вывод о необходимости проведения анализа связей между психопатологическими проявлениями шизофрении и нарушениями энергетического обмена в целях выделения подгрупп больных, для которых применение митохондриальных модуляторов, митопротекторов и других подходов может представлять перспективный метод дополнительной терапии.

Ключевые слова: шизофрения, энергетический обмен, терапевтические подходы, митохондрии, гликолиз

DOI: 10.31857/S1027813323040088, **EDN:** PGIOEM

В настоящее время диагноз шизофрении выставляется исключительно на основании клинической психиатрической симптоматики, представляющей сложный комплекс симптомов, обусловленных нарушением мышления (симптомы клинически относят к позитивным, негативным, общей психопатологии); для заболевания характерны нарушения когнитивных познавательных процессов, исполнительных функций, расстройство концентрации внимания. Шизофрения — ге-

терогенное заболевание, и выраженность ее отдельных симптомов сильно варьирует, что признается одной из главных проблем на пути поиска эффективной фармакотерапии. Кроме шизофрении к шизофреническому спектру относят также шизоаффективное расстройство, шизотипическое расстройство, первичные острые психозы и бредовые расстройства. В рамках данного обзора мы рассмотрим только данные о шизофрении и шизоаффективном расстройстве. Для терапии психоза (психотического состояния) и предупреждения релапсов при этих заболеваниях применяют антипсихотики, которые являются лигандами рецепторов нейромедиаторов — преимущественно дофамина и серотонина. Хотя рецепторные профили современных атипичных антипсихотиков весьма различаются, облегчают они в первую очередь и главным образом тяжесть позитивной симптоматики, но отнюдь не всех психотических симптомов, а состояние многих больных резистентно к действию антипсихотиков. Также при

Принятые сокращения: АЛК — альфа-липоевая кислота, КК ВВ — мозговая изоформа креатинкиназы, КрФ — креатинфосфат, мтКК — митохондриальная изоформа креатинкиназы, s-мтКК — саркомерная митохондриальная креатинкиназа, u-мтКК — повсеместно распространенная митохондриальная креатинкиназа, ЦО — цитохром c-оксидаза, ЦТК — цикл трикарбоновых кислот, ЭТЦ — электронно-транспортная цепь, НК — гексокиназа, НАС — N-ацетилцистеин.

* Адресат для корреспонденции: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34, e-mail: osavushkina1@yandex.ru.

применении антипсихотиков проявляются значительные побочные эффекты, неразрывно связанные с механизмом действия нейролептиков: прибавка веса, метаболический синдром, сердечно-сосудистые расстройства. Поэтому поиск новых лекарств при шизофрении связан с открытием новых альтернативных лекарственных терапевтических мишеней. На пути их разработки, наряду с гетерогенностью заболевания, стоит также проблема ограниченного понимания этиологии и патофизиологии шизофрении [1].

Современные концепции патогенеза шизофрении включают нарушение дофаминергической и глутаматергической нейромедиаторных систем [2] и провоспалительные процессы — как системные, так и ЦНС [3]. В качестве дополнительного патологического фактора при шизофрении рассматривается нарушение энергетического метаболизма — как в мозге, так и в организме в целом [4, 5].

Энергетическое состояние головного мозга является основой, обеспечивающей его высокопродуктивную работу и эффективность психической деятельности. Энергетический обмен характеризует функциональное состояние головного мозга и его физиологическую активность. На сегодняшний день сложно сказать, являются ли нарушения энергетического метаболизма/митохондриально-опосредованный патогенез шизофрении одной из основных причин развития заболевания или следствием — реакцией на отклонения в работе нейромедиаторных и других нейрохимических систем.

Вклад нарушений энергетического метаболизма в патогенез шизофрении интенсивно обсуждается в научной литературе [6, 7], но попыток тера-

певтических подходов к его коррекции известно немного.

Целью данной работы является обзор достижений в области изучения нарушений энергетического метаболизма при шизофрении и возможных терапевтических подходов, которые могут быть направлены на его коррекцию.

1. НОРМАЛЬНЫЙ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ МОЗГА. СОПРЯЖЕНИЕ НЕЙРОНОВ И ГЛИИ

Почти 3/4 энергетического запаса серого вещества используется при передаче нервных импульсов [8] и связано это с тем, что изменение постсинаптического потенциала зависит от наличия устойчивых ионных градиентов, опосредованных действием АТФ-зависимых насосов, в частности, градиента Na^+ , регулирующего также концентрацию других ионов, таких как Ca^{2+} , Mg^{2+} , H^+ и Cl^- , которые транспортируются или обмениваются с Na^+ для поддержания их физиологических уровней в клетках (или вне клеток). Высокая потребность мозга в энергии является следствием большого количества нейронов (синапсов), передающих десятки или сотни нервных импульсов в секунду.

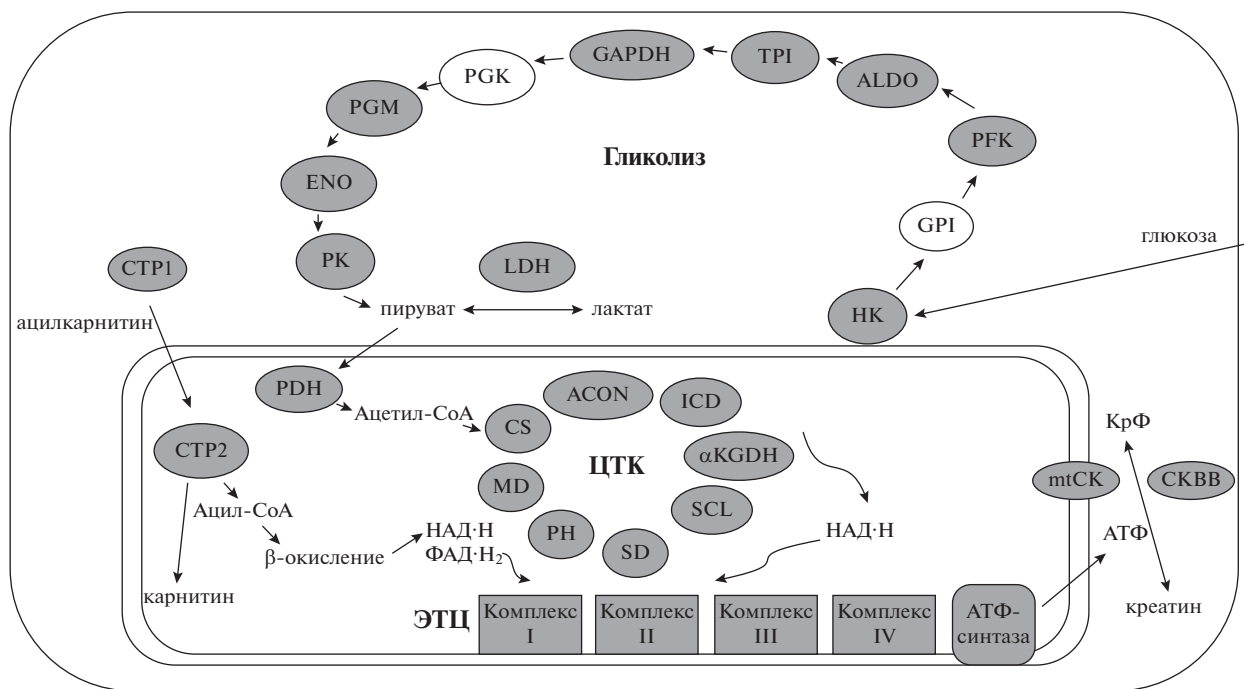
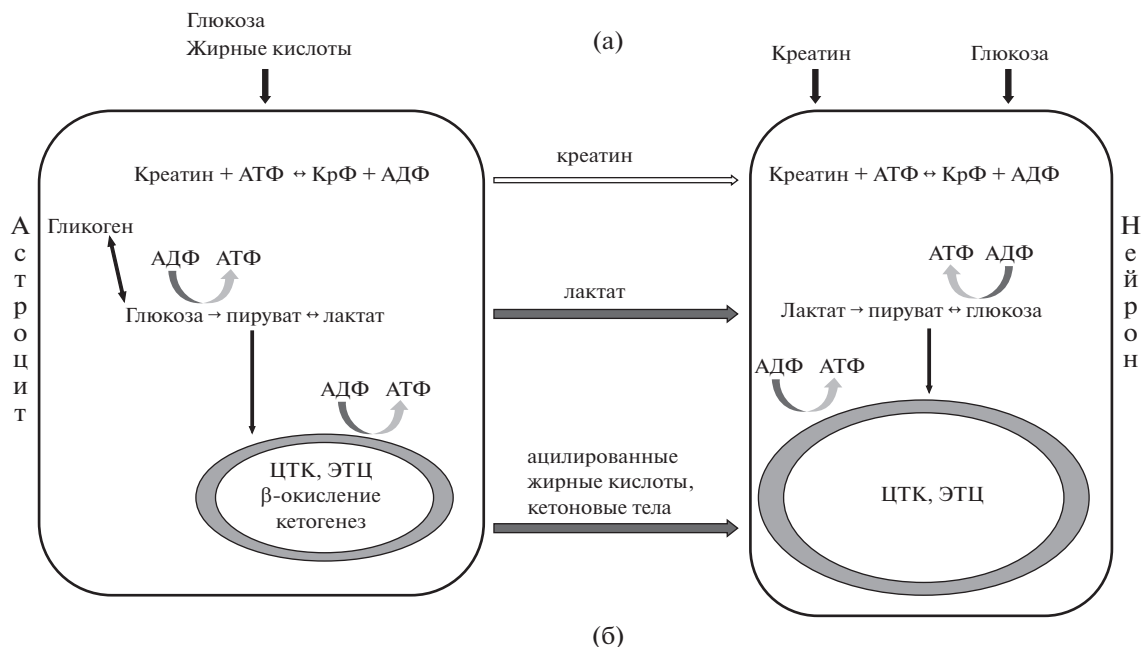
При нормальных физиологических условиях глюкоза служит основным и обязательным энергетическим субстратом в мозге (рис. 1).

В основной оси продукции АТФ в мозге можно выделить вклад: гликолиза, окислительного фосфорилирования, а также β -окисления и метаболизма кетоновых тел [9]. Кроме того, в мозге есть небольшие запасы гликогена, которые преимущественно присутствуют в астроцитах [10], но

Рис. 1. Схема компартментализации основных процессов энергетического метаболизма в мозге. *а* — Схема взаимодействия между нейронами и глией (астроцитами). *б* — Внутриклеточные энергетические процессы с изображением белков, активность и/или концентрация которых изменены при шизофрении.

(*а*) Глюкоза переносится в клетки белками-переносчиками глюкозы или образуется в результате распада гликогена в астроцитах. В астроцитах глюкоза используется в главной “оси” производства АТФ (гликолиз), для восстановления запасов восстановительных эквивалентов и процессов биосинтеза. В нейронах глюкоза используется для восстановления запасов восстановительных эквивалентов. Конечный продукт гликолиза пируват поступает в цикл трикарбоновых кислот. Большая часть пирувата в астроцитах превращается лактатдегидрогеназой 5 в лактат и транспортируется во внеклеточное пространство и в нейроны (“астроцитарно-нейрональный челнок”). В нейронах лактат снова превращается в пируват, который может участвовать в ЦТК и окислительном фосфорилировании с генерацией трансмембранного протонного градиента и образованием АТФ АТФ-синтазой. Жирные кислоты окисляются в астроцитах с образованием кетоновых тел, которые могут либо служить субстратом для дальнейших реакций в митохондриях астроцитов, либо транспортироваться в нейроны. Обратимая реакция фосфорилирования креатина до креатинфосфата, катализируемая креатинкиназой, служит для временного запасания энергии АТФ в форме креатинфосфата, в основном, в астроцитах, окружающих глутаматные синапсы, где существует потребность быстрого высвобождения АТФ для преобразования захваченного глутамата в глутамин, транспортируемый далее в нейроны.

(*б*) Внутриклеточные энергетические процессы с изображением белков, активность и/или концентрация которых изменены при шизофрении (выделены темным градиентным фоном). Принятые сокращения: КрФ — креатинфосфат, ЦТК — цикл трикарбоновых кислот, ЭТЦ — электронно-транспортная цепь, АСОН — аконитаза, АЛДО — альдолаза, СК ВВ — креатинкиназа ВВ, СС — цитратсинтаза, СТР1 — карнитинпальмитилтрансфераза 1, СТР2 — карнитинпальмитилтрансфераза 2, ЕНО — енолаза, FH — фумаратгидратаза, НК — гексокиназа, GAPDH — глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, GPI — глюкозо-6-фосфатизомераза, ICD — изоцитратдегидрогеназа, α KGDH — α -кетоглутаратдегидрогеназа, LDH — лактатдегидрогеназа, MD — малатдегидрогеназа, mtCK — митохондриальная креатинкиназа, PDH — пируватдегидрогеназа, PFK — фосфофруктокиназа, PGK — фосфоглицераткиназа, PGM — фосфоглицератмутаза, PK — пируваткиназа, SCL — сукцинат-KoA лигаза, SD — сукцинатдегидрогеназа, TPI — триозофосфатизомераза.



также обнаруживаются и в нейронах и могут мобилизоваться при определенных условиях [11]. Важную роль в поддержании концентрации АТФ играет креатинфосфокиназная система [12].

Для компенсации различных потребностей в энергии и повышения эффективности снабжения клеток необходимыми метаболитами в мозге существуют механизмы, обеспечивающие усиление кровотока и утилизацию метаболитов в областях повышенной нервной активности [13]. Источники АТФ динамически меняются в зависи-

мости от активности нейронов. Хотя и нейроны, и астроциты способны поглощать глюкозу и осуществлять как гликолиз, так и цикл Кребса (цикл трикарбоновых кислот, ЦТК), накопленные данные подтверждают гипотезу о том, что “активные” нейроны могут “делегируют” гликолитическую активность астроцитам [14]. Для объяснения механизма этого явления и обеспечения энергетических потребностей нейронов была выдвинута модель “астроцитарно-нейронального лактатного челнока” [15], согласно которой при поглоще-

нии астроцитами глутамата (благодаря глутамат/глутаминовому циклу) [16] происходит увеличение скорости поглощения глюкозы, переключение с окислительного метаболизма на аэробный гликолиз и высвобождение во внеклеточное пространство лактата, который используется нейронами. Эта модель поддерживается многочисленными исследованиями, обнаружившими повышенное содержание лактата в участках мозговой активности и показавшими необходимость лактата для поддержания синаптической активности [13]. В то же время получены данные, указывающие на то, что при разных метаболических условиях могут реализоваться различные стратегии, касающиеся транспорта энергетических субстратов между астроцитами и нейронами [17, 18]. В настоящее время модель “астроцитарно-нейронального лактатного челнока” рассматривается как один из нескольких способов удовлетворения энергетических потребностей нейронов [18, 19].

Кроме того, исследования Ebert D. et al. показали, что в астроцитах активно осуществляется β -окисление жирных кислот, за счет которого образуется до 20% энергии, расходуемой головным мозгом [20], поэтому в тканях головного и спинного мозга содержатся значительные количества карнитина и ацил-карнитинов.

Нейроны также имеют механизмы обеспечения обратной связи и регуляции потоков энергии и контроля продукции и потребления энергии для поддержания гомеостаза [21–23].

Таким образом, в ЦНС различные нейрональные и не нейрональные источники АТФ работают “по запросу”, в зависимости от локальных уровней синаптической активности.

2. ГЕНОМНЫЕ, ТРАНСКРИПТОМНЫЕ И ПРОТЕОМНЫЕ ДАННЫЕ О НАРУШЕНИЯХ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

2.1. Геномные и транскриптомные исследования.

Многочисленные исследования близнецов, семей с повышенной частотой встречаемости заболевания шизофренией и крупные популяционные исследования шизофрении показали, что шизофрения относится к полигенным заболеваниям, при которых нарушения экспрессии нескольких или многих генов объединяются, формируя общий фенотип заболевания. Генетические локусы, ассоциированные с шизофренией, сходятся на определенных молекулярных кластерах: “постсинаптическая плотность”, “организация цитоскелета” и “митохондрии” [24].

Проводимые с начала XXI века широкомасштабные транскриптомные исследования посредством микроэлектронных (микрочипов) аутопсийного материала разных структур мозга больных

шизофренией выявили изменение экспрессии ряда генов, кодирующих белки, связанные с энергетическим метаболизмом, а именно, белки малатно/аспартатного шаттла (малатно/аспартатный шаттл обеспечивает импорт в митохондрии восстановительных эквивалентов НАДН/НАДФН, образующихся в цитоплазме путем гликолиза) и ЦТК [25], белки, связанные с метаболизмом креатинфосфата (КрФ) [25], а также генов, кодирующих митохондриальные белки [26, 27]. Показано, что нарушение работы митохондрий при шизофрении может быть связано с полиморфизмами и перестройками (абберациями) митохондриальных генов и генов ядерного генома, кодирующих митохондриальные белки [24].

Результаты генетических исследований (мультиплексного анализа) шизофрении указали на сцепленность генов, кодирующих гликолитические ферменты фосфофруктокиназу-2/фруктозо-2,6-бисфосфатазу, гексокиназу (НК) и пируваткиназу, с этим заболеванием [28], что также свидетельствует о вкладе биоэнергетических нарушений в патогенез шизофрении.

Транскриптомные исследования обнаружили, что при шизофрении снижена экспрессия гена, кодирующего мембранную субъединицу АТФ-синтазы [29].

2.2. Протеомные исследования. Протеомные исследования мозга и биологических жидкостей больных шизофренией предоставили новые возможности для конкретизации молекулярных процессов, определяющих патогенез шизофрении [30]. При этом даже высказывалось предположение о том, что протеомика может предоставить больше информации о патофизиологии шизофрении, чем геномика и транскриптомика, поскольку протеомика характеризует спектр белков, присутствующих в конкретные моменты времени в ходе развития болезни [31, 32].

При обширном сравнительном анализе данных, полученных в различных протеомных исследованиях образцов аутопсийного мозга больных шизофренией, обнаружено изменение концентрации белков, имеющих отношение к энергетическому метаболизму [5, 32]. Также выявлены отклонения в концентрации белков, имеющих отношение к глюконеогенезу, метаболизму глутамата, окислительному стрессу и сигнальным путям, связанным с энергетическим метаболизмом [5].

2.2.1. Изменения в гликолитическом пути при шизофрении. Уже давно известны и неоднократно подтверждены различными исследователями аномалии метаболизма глюкозы и повышение содержания лактата в спинномозговой жидкости и мозге при шизофрении [33–36], свидетельствующие о нарушении энергетического метаболизма. Далее мы рассмотрим подробнее известные на се-

годняшний день нарушения в основных звеньях энергетического метаболизма, в том числе объясняющие и эти феномены.

При шизофрении выявлены следующие изменения содержания ферментов гликолиза.

Гексокиназа. По-видимому, изменение концентрации этого фермента при шизофрении может различаться в зависимости от структуры мозга. Так, в одном исследовании сообщается о повышенной концентрации НК1 в дорсолатеральной префронтальной коре [37]. При этом в другом исследовании в поле 10 (по Бродману) было обнаружено снижение концентрации НК1 [38]. Возможно также, что различие результатов объяснялось различными способами экстракции белков из образцов ткани мозга, использованными в разных работах. Еще в одном исследовании наблюдали повышение отношения уровня НК1, локализованной в цитоплазматической фракции, к НК1, ассоциированной с митохондриальной фракцией [39]. В норме НК1 связывается с наружной мембраной митохондрий за счет N-концевого домена связывания митохондрий, и это связывание регулирует активность глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы [40]. НК1 взаимодействует также с потенциал-зависимым ионным каналом VDAC [41]. НК1 функционально сопрягает окислительное фосфорилирование с гликолизом в цитоплазме (использует образовавшуюся в результате окислительного фосфорилирования АТФ для фосфорилирования глюкозы), что регулирует скорость метаболизма глюкозы в соответствии с потребностями клетки в энергии и позволяет избежать чрезмерного производства лактата [42]. Диссоциация НК1 от митохондрий может приводить к усилению анаэробного метаболизма глюкозы и увеличению концентрации лактата, что и наблюдается в мозге и спинномозговой жидкости больных шизофренией [42]. Учитывая важность регуляторных свойств НК1, необходимы дополнительные исследования этого фермента при шизофрении.

Альдолаза. В литературе имеются данные о том, что при шизофрении концентрация альдолазы С повышена в поле 46 [43] и снижена в поле 22 [44] и передней поясной коре [45], концентрации альдолаз А и В снижены в поле 10 [38], а в поле 24 концентрация альдолазы А повышена [46].

Триозофосфатизомераза 1. Концентрация ее при шизофрении повышена в поле 22 [44] и таламусе [47].

Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа. Концентрация ее при шизофрении понижена в поле 22 [44] и повышена в дорсолатеральной коре [37] и таламусе [47].

Фосфоглицератмутаза 1. Концентрация фермента при шизофрении повышена в поле 22 [44] и таламусе [47].

Енолаза 2. Концентрация фермента при шизофрении повышена в поле 22 [44], снижена в поле 10 [38] и поле 9 [48].

Фосфофруктокиназа. Концентрация фермента при шизофрении повышена в дорсолатеральной префронтальной коре [37].

Уровень *лактатдегидрогеназы А* снижен при шизофрении в поле 24 [45], *лактатдегидрогеназы В* — в мозолистом теле [49] и гиппокампе [50].

Таким образом, изменения концентрации ряда гликолитических ферментов при шизофрении происходит не единообразно, а специфично для каждой структуры мозга.

Данные нейровизуализации (ЯМР) и метаболического анализа аутопсийного мозга больных шизофренией также свидетельствуют о нарушении регуляции гликолиза и усилении катаболизма гликогена (из-за повышенной потребности в глюкозе), увеличении концентрации лактата и снижении внутриклеточного pH (pHi), что указывает на переход от аэробного дыхания к анаэробному гликолизу [51]. Интересно, что повышение уровня лактата в мозге у больных шизофренией прямо коррелирует со снижением когнитивных функций и функциональной несостоятельностью (проблемами социального функционирования) [35].

2.2.2. Нарушения митохондриального энергетического метаболизма

2.2.2.1. Роль митохондрий в обеспечении нейронных функций в норме и митохондриальных нарушениях при шизофрении. Митохондрии играют решающую роль в энергетическом обеспечении и регуляции клеточных функций, включая биоэнергетику, гомеостаз кальция, передачу редокс-сигналов и гибель клеток путем апоптоза. Митохондрии также необходимы для многих аспектов развития нервной системы и функционирования нейронов. Нарушение митохондриальной функции, приводящее к нарушению энергетического состояния клеток, влечет аномалии развития нервной системы из-за воздействия на дифференцировку клеток, образование связей между нейронами, нейромедиаторные системы и миелинизацию, что имеет место при шизофрении [52, 53].

Известно, что митохондрии могут модулировать активность нейронов, морфогенез и пластичность шипиков и синапсов [54]. В экспериментальных моделях на животных показано, что факторы, связанные с делением и слиянием митохондрий, необходимы для эмбрионального развития и образования синапсов [55, 56], а дефекты в этих процессах приводят к аномальному развитию нейронов. Нарушения дифференцировки нейронов, возникающие вследствие митохондриальной дисфункции, были моделированы в инду-

цированных плюрипотентных стволовых клетках волосяных фолликул пациентов с шизофренией [57].

Принято считать, что шизофрения — это нейроонтогенетическое заболевание, т.е. в ее основе лежат аномалии развития нервной системы. Перечисленные выше наблюдения указывают на возможный вклад дополнительного патогенетического фактора — участия митохондриальных нарушений в аномалиях развития нервной системы при шизофрении [58].

Интересно, что при экспериментальном моделировании нарушения работы нейромедиаторной глутаматной системы наблюдается развитие митохондриальной дисфункции. Так, при экспериментальном моделировании шизофрении на животных посредством воздействия кетамином (антагонистом глутаматных рецепторов NMDA-типа, симулирующим глутаматергическую “гипофункцию”, имеющую место при шизофрении, и аномальное поведение, напоминающее психоз), у животных развивались митохондриальная дисфункция и поведенческие изменения, что тоже подтверждают связь митохондриальной патологии с патогенезом шизофрении [59].

Некоторые исследователи полагают, что молекулярные изменения, приводящие к митохондриальной дисфункции, — не дополнительный, а ключевой патогенетический фактор шизофрении [60, 61]. Повышенная частота психических отклонений при митохондриальных заболеваниях, вызванных мутациями в митохондриальных генах, указывает на важность митохондриального генома для риска развития психических расстройств, включая шизофрению [62, 63]. У больных с митохондриальными заболеваниями часто описываются когнитивные нарушения, депрессивные симптомы и нарушения поведения, такие как абстиненция, социальные проблемы, дефицит внимания, нарушения сна и эмоционального реагирования у детей. Реже галлюцинации, симптомы шизофрении и шизофреноподобных состояний [64, 65].

2.2.2.2. Изменения при шизофрении активности ферментов ЦТК. Митохондриальные нарушения в мозге больных шизофренией различаются в зависимости от структуры мозга и типа клеток. Данные протеомных исследований мозга больных шизофренией свидетельствуют об изменении как концентрации митохондриальных белков и ферментов, так и активности митохондриальных ферментов.

Так, показано, что в поле 9 и полосатом теле снижена концентрация пируватдегидрогеназы [38, 66], с чем, возможно, связано повышенное содержание пирувата и лактата в этих областях мозга. Обнаружено снижение концентрации ферментов аконитазы и малатдегидрогеназы в поле 10 [38, 43], цитратсинтазы в поле 24 [67] и повы-

шение содержания малатдегидрогеназы в таламусе [47].

В работе Bubber P. показано, что в поле 46 изменена активность ферментов ЦТК: снижена активность пируватдегидрогеназы, цитратсинтазы, а также аконитазы, изоцитратдегидрогеназы, альфа-кетоглутаратдегидрогеназы, сукцинаттиокиназы и повышена активность сукцинатдегидрогеназы, фумаразы и малатдегидрогеназы [68].

2.2.2.3. Нарушения дыхательной электронно-транспортной цепи митохондрий при шизофрении. Митохондриальная электронно-транспортная цепь (ЭТЦ) — сложный мультиферментный комплекс, состоящий из белков-переносчиков электронов, условно объединенных в комплексы I–IV.

Комплекс I. Еще в начале этого века было проведено подробное сравнительное исследование комплексов I–IV ЭТЦ в аутопсийных образцах мозга пациентов с шизофренией и контрольной группы. Критически сниженная активность НАДН-дегидрогеназного комплекса (комплекса I — крупнейшего белкового комплекса дыхательной цепи, через который электроны транспортируются в систему окислительного фосфорилирования), наблюдалась в образцах базальных ганглиев и височной коры больных шизофренией [69]. В тех же структурах у больных обнаружено снижение активности комплекса III, в то время как активность комплекса IV была снижена в лобной и височной коре [69].

Более того, в поле 10 и полосатом теле при шизофрении было обнаружено снижение экспрессии мРНК и количества субъединиц комплекса I [38, 70, 71]. Было высказано предположение, что aberrантная динамика митохондриальной сети, включая слияние и деление митохондрий, также может иметь отношение к аномалиям комплекса I у пациентов с шизофренией [72], поскольку, как известно, аномалии комплекса I могут нарушать клеточное дыхание и динамику митохондриальной сети, индуцировать усиление генерации активных форм кислорода и активацию апоптоза [73].

Комплекс III. В протеомных исследованиях аутопсийного мозга при шизофрении выявлено изменение концентрации корового белка комплекса цитохром *bc1* (убихинол-цитохром *c*-оксидоредуктаза, комплекса III) [38, 43]. Коровый белок комплекса цитохром *bc1* локализован в митохондриальном матриксе, а весь этот комплекс — ключевой компонент ЭТЦ, интегральный компонент внутренней митохондриальной мембраны.

Комплекс IV. Активность комплекса IV (цитохром *c*-оксидаза, ЦО) и концентрация белков ключевых субъединиц комплекса IV были оценены в аутопсийном мозге больных шизофренией и лиц без психической патологии. Хотя общая активность ЦО в контроле и у больных не различалась, при шизофрении наблюдалось снижение

концентрации отдельных субъединиц ЦО [74, 75]. В некоторых исследованиях отмечалось снижение активности ЦО [76, 77]. В фармакологических моделях на животных, в течение длительного времени получавших антипсихотические препараты, не было обнаружено каких-либо изменений в концентрации субъединиц ЦО, что позволяет предположить, что изменения, наблюдаемые при шизофрении, не были вызваны лекарственными препаратами [78].

2.2.2.4. Исследования митохондриальной ЭТЦ в клетках крови. Изменения концентраций и активности дыхательных ферментов, обнаруженные в митохондриях мозга больных шизофренией, могут обнаруживаться в митохондриях клеток крови. Многие авторы ранних работ регистрировали в тромбоцитах больных с шизофренией изменение активности митохондриального комплекса I относительно контрольных значений [79, 80]. Выявленные при шизофрении изменения ферментативной активности комплекса I в митохондриях тромбоцитов в значительной степени зависели от состояния больных [80, 81]. Так, в клетках периферической крови у пациентов с шизофренией в острой стадии (как получающих медикаментозное лечение, так и не получающих) активность комплекса I была повышена, в то время как она была снижена у получающих лечение пациентов с хроническим течением шизофрении и с наличием резидуальных симптомов [80].

В наших работах при сравнении с контрольными значениями мы обнаружили достоверное снижение активности тромбоцитарной ЦО как у больных с первым приступом шизофрении до начала лечения (*U*-тест Манна–Уитни, $p < 0.001$) [81], так и у больных с хронически протекающей параноидной шизофренией в стадии обострения ($p = 0.000001$) [82]. Однако в группе пациентов при первых юношеских депрессиях с аттенуированными симптомами шизофрении и высоким риском развития психоза различий в активности тромбоцитарной ЦО по сравнению с контрольной группой не зарегистрировано [83, 84]. Возможно, снижение активности тромбоцитарной ЦО происходит лишь при развитии психоза или обострении заболевания с хроническим течением. Интерпретировать результаты, полученные при изучении энергетического метаболизма (митохондрий) на клетках периферической крови, нужно с пониманием того, что мутации генов митохондриальной ДНК (как и генов ядерного генома) могут происходить лишь в отдельных тканях и органах, что приводит к мозаичности [85].

2.2.2.5. Нарушение энергетического звена АТФ-синтазы при шизофрении. Как упоминалось выше, в недавних транскриптомных [29] и протеомных исследованиях [5] при шизофрении обнаружено изменение экспрессии гена и концентрации

белка, являющегося субъединицей АТФ-синтазы. АТФ-синтаза отвечает за превращение АДФ в АТФ за счет трансмембранного градиента концентрации протонов, формируемого переносчиками дыхательной митохондриальной цепи (реакции окислительного фосфорилирования).

2.2.2.6. β -окисление и транспорт карнитина и жирных кислот в митохондриях. При исследовании образцов аутопсийного мозга больных шизофрений (поле 9) были обнаружены изменения, касающиеся ферментов, участвующих в β -окислении, и ферментов транспортной системы карнитина [38]. Так, количество транскриптов карнитинпальмитоилтрансферазы 1, осуществляющей перенос ацильной группы от молекулы ацил-СoА на карнитин, и карнитинпальмитоилтрансферазы 2, расщепляющей ацилкарнитина на карнитин и ацил-СoА, на внешней и внутренней митохондриальных мембранах было значительно повышено в мозге больных шизофренией. Инициация и регуляция β -окисления внутри митохондрий и пероксисом связана с активностью карнитилацетилтрансферазы [86], содержание которой при шизофрении также было значительно повышено на уровне транскриптов.

2.3. Система макроэргических соединений креатинфосфат/АТФ. Уровень АТФ в мозге контролируется ферментативными реакциями, катализируемыми АТФ-азой и креатинфосфокиназой (КК). При резком повышении энергетических потребностей КК использует КрФ для быстрого фосфорилирования АДФ до АТФ [12]. Преобразование креатина в КрФ посредством КК действует как биоэнергетический датчик, поддерживающий стабильные уровни АТФ при значительных потребностях энергии в клетке.

Методом ^{31}P -ЯМР, позволяющей определять уровень высокоэнергетических фосфатов, было обнаружено снижение концентрации АТФ и КрФ в префронтальной коре мозга пациентов с шизофренией [87], а также у пациентов с шизофренией и их родственников первой степени [88]. В одной из ранних работ было показано, что тяжесть негативных симптомов и нейропсихологические показатели коррелируют с уровнями АТФ и КрФ [89]. Несмотря на наличие нескольких исследований, результаты которых единообразны в том, что в мозге пациентов с психозами по сравнению со здоровыми субъектами происходит изменение уровней КрФ и АТФ, в недавнем обзоре доступной литературы [90] подчеркивается, что имеющиеся данные сильно варьируют и неоднозначны с точки зрения интерпретации метаболических изменений.

Изменение уровня КрФ при шизофрении может быть связано с изменением концентрации мозговой изоформы КК (КК ВВ). Протеомные исследования разных структур аутопсийного мозга

показали как повышение, так и снижение уровня КК ВВ [49, 67, 91]. В наших работах было обнаружено сильное и достоверное снижение креатинкиназной активности и количества мозговой цитоплазматической формы КК ВВ во фракции легко растворимых белков, экстрагированных из аутопсийных образцов полей 10, 23, 24, гиппокампа и коры мозжечка больных шизофренией при сравнении с контролем [92, 93]. Эти данные согласуются с результатами, полученными группой американских исследователей, измеривших скорость реакции КК в лобной коре мозга пациентов с шизофренией *in vivo* с использованием техники переноса намагничивания в сочетании с ³¹P-ЯМР и обнаруживших ее значительное снижение относительно контроля [94]. Позднее той же группой специалистов тем же методом был количественно определен поток метаболитов через реакцию КК (“поток КК”) и было показано его снижение в медиальной префронтальной коре больных шизофренией по сравнению с контролем [95]. В другом исследовании той же группы ученых тем же методом в лобной коре больных с первым эпизодом психоза показано достоверное снижение (на 15%) константы скорости реакции КК, снижение (на 12%) “потока КК” (тенденция, не достоверно), тогда как достоверных изменений в уровнях КрФ и АТФ не обнаружено [90].

Кроме цитоплазматических форм КК, существуют митохондриальные формы КК (мтКК). мтКК локализована на наружной митохондриальной мембране и представлена двумя формами — саркомерной (s-мтКК) и повсеместно распространенной (u-мтКК) [12]. мтКК играет важную роль в процессе энергетического метаболизма митохондрий, однако, если цитоплазматической форме КК ВВ при шизофрении посвящен ряд цитированных выше работ, то исследования мтКК при шизофрении практически отсутствуют. Так, проведенный Clark et al протеомный анализ поля 24 мозга больных шизофренией не показал наличия u-мтКК [67]. Что касается исследований мтКК при других патологиях нервной системы, то опубликована единственная работа [96], в которой активность u-мтКК и s-мтКК определяли с использованием метода иммуноингибирования в сыворотке 50 больных болезнью Паркинсона и контрольной группы, и у больных было выявлено достоверное и значительное снижение активности u-мтКК, но не s-мтКК. При этом у больных наблюдалась достоверная корреляция между активностью u-мтКК и скоростью прогрессирования заболевания, продолжительностью и возрастом начала заболевания. Мы считаем, было бы интересно исследовать мтКК при шизофрении.

Многочисленные исследования в конце прошлого—начале нынешнего века показали, что в крови пациентов с психозами, в том числе при шизофрении, определяются высокие уровни ак-

тивности сывороточной КК, которая, в основном, представлена изоформой КК ММ, преобладающей в скелетной мускулатуре [97–99]. При этом уровни сывороточной КК у больных с шизоаффективным расстройством выше, чем у больных шизофренией [99] и коррелируют с показателями по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS), а проведенный в Китае ретроспективный анализ сывороточной КК у 2780 больных шизофренией показал ее достоверную связь с уровнем агрессии больных [100].

3. ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ, НАПРАВЛЕННОЙ НА КОРРЕКЦИЮ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Таким образом, у больного шизофренией могут оказаться нарушенными различные звенья энергетического метаболизма. Существующие на сегодняшний день методы инструментальных и биохимических исследований митохондриальных нарушений [101] не могут дать ответ на вопрос, какую долю составляют такие больные среди всех пациентов с шизофренией и какие именно биохимические процессы должны и могут быть подвергнуты коррекции для улучшения клинического состояния пациентов.

Митохондриальная дисфункция рассматривается как одно из основных звеньев нарушений при шизофрении. Поэтому в качестве препаратов дополнительной терапии часто испытывают энерготропные препараты, которые применяются для лечения митохондриальных заболеваний, витамины и антиоксиданты [102]. В таких испытаниях прежде всего оцениваются изменения выраженности негативных симптомов, астении и специфических для шизофрении когнитивных нарушений, которые логически (и часто гипотетически) выводятся из “недостаточности” митохондриальной функции и энергетического метаболизма в целом.

3.1. Препараты, влияющие на доступность субстратов ЭТЦ

L-карнитин и его производные. Карнитин (три-метиламино-β-дироксибутират) присутствует в клетках в виде свободного карнитина и ацилкарнитинов. Он играет важную роль в метаболизме липидов и митохондриальном β-окислении жирных кислот, регулирует соотношение пула свободного кофермента А и ацил-кофермента А и удаление избытка ацильных групп. В литературе обсуждаются антиоксидантные свойства карнитина и его способность предотвращать апоптоз клеток [103]. Кроме того, производные карнитина играют роль в окислении глюкозы и могут повышать инсулиновую резистентность [104].

L-карнитин и его ацилированные и ацетилированные производные при шизофрении представляют интерес с диагностической точки зрения [105, 106].

Что же касается терапии, то препараты с L-карнитином и ацетил-L-карнитином применяются в лечении астении [107], которой часто страдают больные шизофренией. Интерес к ацетил-L-карнитину обусловлен еще и тем, что он является модулятором активности глутаматной системы [108]. 12-недельное открытое неконтролируемое клиническое испытание, направленное на выяснение эффективности ацетил-L-карнитина в отношении клинических симптомов и когнитивных функций у пациентов, частично отвечающих на терапию клозапином, показало, что дополнительное лечение ацетил-L-карнитином усиливает (аугментирует) действие клозапина в отношении позитивных симптомов и неэффективно в отношении негативной симптоматики и когнитивных нарушений [109]. Другое контролируемое клиническое испытание эффективности ацетил-L-карнитина в качестве дополнительной терапии к оланзапину в отношении негативных симптомов и когнитивных нарушений также не показало существенных различий в отношении улучшения негативной симптоматики и тяжести когнитивных нарушений между группами больных, участвующих в испытании [110]. Отечественных исследований по эффективности L-карнитина и его производных при шизофрении не опубликовано.

3.2. Препараты, влияющие на перенос электронов по ЭТЦ

Кофермент Q10. Кофермент Q10 является компонентом митохондриальной ЭТЦ, участвующим в переносе электронов от комплексов I и II на комплекс III и синтезе АТФ. При применении кофермента Q10 указывается на важность дифференциации состояния первичного дефицита кофермента Q10, которое поддается коррекции при введении добавки к пище.

Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого испытания эффективности кофермента Q10 в отношении когнитивных функций и симптомов шизофрении и шизоаффективного расстройства показали некоторые улучшения состояния больных шизофренией в отношении общей утомляемости, когнитивных функций и аффективных нарушений. Было высказано предположение о том, что кофермент Q10 можно применить в терапии шизофрении [111]. Однако, в опубликованном позднее отчете о проведенном клиническом испытании сообщалось об отсутствии положительного эффекта препарата в отношении исхода лечения, хотя и было отмечено повышение уровня кофермента Q10 в плазме через 3 мес. лечения, но по прошествии полугода

это повышение стало статистически незначимым в сравнении с плацебо [112].

Идебенон. Синтетический аналог коэнзима Q10 активизирует синтез глюкозы и АТФ, способствует выведению лактата. Замедляет перекисное окисление липидов и предохраняет мембраны нейронов и митохондрий от повреждений. Модулирует нейрофизиологические реакции мозговых структур. Опубликовано единственное японское исследование с описанием опыта эффективного применения идебенона [113] вместо антипсихотической терапии (при неэффективности и побочных эффектах последней). Опубликованных результатов контролируемых клинических испытаний не найдено.

3.3. Препараты, снижающие концентрации токсических метаболитов

Другой подход к коррекции энергетического метаболизма включает снижение концентрации токсических метаболитов, в том числе активных форм кислорода и перекисей, посредством соединений, проявляющих антиоксидантную активность, таким как альфа-липоевая кислота (АЛК), N-ацетилцистеин (NAC) [114, 115], этилметилгидроксипиридина сукцинат, ресвератрол.

Альфа-липоевая кислота. АЛК является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот, таких как пируват и альфа-кетоглутарат, и играет существенную роль в процессе образования энергии в организме. АЛК — сильный антиоксидант. Она также активизирует деятельность других антиоксидантов — витаминов А, С, глутатиона и коэнзима Q10 [116].

АЛК обладает способностью обращать гипofункцию глутаматных рецепторов NMDA-типа и блокировать дофаминовые рецепторы. Предполагалось, что сочетание таких свойств может оказаться благоприятным и применяться в лечении шизофрении, устойчивой к терапии конвенционными препаратами. Действительно, известен положительный опыт применения АЛК в таких клинических случаях [117]. Исследование эффективности АЛК как дополнительного лекарственного агента в отношении позитивных и негативных симптомов, когнитивных нарушений и побочного действия при шизофрении, устойчивой к действию препаратов, показало более выраженное улучшение по сумме баллов шкалы негативных расстройств, в подгруппе пациентов, получавших АЛК. Также наблюдалось снижение показателей окислительного стресса.

В то же время в контролируемом клиническом испытании АЛК в качестве дополнительной терапии при шизофрении не было обнаружено значительного улучшения когнитивных функций, психопатологических показателей, побочных эф-

фектов нейролептиков или показателей окислительного стресса и воспаления в экспериментальной группе по сравнению с плацебо. В группе больных, получавших АЛК, отмечалось значительное снижение количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов [118].

N-ацетилцистеин. Благодаря тому, что НАС проявляет антиоксидантную активность и способен модулировать активность глутаматной системы, уменьшать действие окислительного стресса на митохондрии и восстанавливать недостаточность митохондриальной активности, НАС перспективен с точки зрения его применения при шизофрении для коррекции энергетического метаболизма [114, 119].

При применении НАС при шизофрении был обнаружен статистически значимый эффект, выражающийся в улучшении характеристик рабочей памяти [115, 120], а также отмечено достоверное снижение баллов по шкалам, оценивающим позитивную, негативную симптоматику и общую психопатологию, причем по сравнению с группой плацебо достоверно отличалась динамика негативных симптомов и общей психопатологии. Таким образом, НАС оказывает положительное влияние на выраженность негативных симптомов и других психопатологических проявлений шизофрении, а также улучшает когнитивное функционирование больных [114].

Этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол). Отечественный оригинальный препарат мексидол имеет широкий спектр действия. Он обладает антиоксидантным и антигипоксическим эффектами, оказывает влияние на физико-химические свойства мембран, способен улучшать энергетический статус клетки и восстанавливать процессы в ЦТК, индуцировать митохондриогенез и уменьшать глутаматную эксайтотоксичность [121, 122].

Применение мексидола в качестве дополнительной терапии при лечении параноидной шизофрении показало, что оно обеспечивает более быстрое и полное купирование психопатологических симптомов по сравнению с традиционной терапией нейролептиками у определенных групп больных [123, 124]. В психиатрической практике мексидол, в основном, применяется для коррекции побочного действия нейролептиков [125].

Ресвератрол. Ресвератрол — природный полифенол, обладающий широким спектром действия. Ресвератрол известен как антиоксидант, нейтропротектор, противовоспалительное, антиапоптотическое и противоопухолевое соединение. Разнообразие биологических эффектов ресвератрола обусловлено большим количеством молекулярных мишеней [126].

Подобно сукцинату этилметилгидроксипиридина, ресвератрол (200 мг/день) был успешно

применен при шизофрении как дополнительное терапевтическое средство к антипсихотику рисперидону в плане улучшения переносимости основной терапии и снижения побочного действия нейролептика, причем в одном исследовании сообщалось и об улучшении на фоне ресвератрола негативных симптомов и общей психопатологии, оцененных по психометрическим шкалам [127]. С другой стороны, опубликованы результаты исследований, в которых не было найдено значимых преимуществ в улучшении психического состояния пациентов и когнитивных функций от применения ресвератрола [126, 128, 129].

Кофеин. Потребление кофеина больными шизофренией (в среднем 500 мг/день) почти вдвое превышает среднее его потребление в общей популяции, причем в одном исследовании показано, что треть пациентов вне стационаров потребляют его более 550 мг/день [130]. Несмотря на давность этих наблюдений, влияние усиленного потребления кофеина на симптоматику и когнитивные функции до сих пор изучено недостаточно [131, 132].

В недавнем исследовании, посвященном вопросу потребления кофеина больными шизофренией и шизоаффективным расстройством и его влияния на состояние больных и их когнитивные способности [133], выяснено, что у 13 пациентов, которые потребляли умеренные дозы кофеина (≤ 250 мг/день), по сравнению с 14 пациентами, потребляющими высокие (> 250 мг/день) дозы, оказались выше способности решения задач и прохождения тестов на исполнительные функции. У пациентов, потребляющих высокие дозы кофеина, были менее выражены негативные симптомы, но у них сильнее проявлялась позитивная симптоматика. Хотя группы достоверно различались по количеству выкуренных сигарет, никотиновая зависимость не влияла на результат исследования.

Влияние кофеина на мозг и его функционирование в норме (сон, когнитивные функции, память, обучение) и при патологиях (включая шизофрению) нейрохимически объясняется его антагонизмом к аденозиновым рецепторам A1, A2A, A3, and A2B [134]. Кроме того, ксантины, включая кофеин, проявляют и другие нейрохимические эффекты: ингибируют фосфодиэстеразы 1, 4 и 5, усиливают высвобождение кальция из внутриклеточных пулов, взаимодействуют с рецепторами ГАМК-A. В контексте настоящего обзора еще одним важным эффектом кофеина является стимуляция экспрессии генов, кодирующих субъединицы ЦО и, таким образом, усиление ее ферментативной активности [135]. Последний факт важен, если учесть, что при шизофрении обнаружено снижение активности ЦО в мозге [76] и тромбоцитах крови [81, 82].

3.4. Препараты, повышающие запасы АТФ в мозге

Креатин. Еще один подход в коррекции митохондриальной дисфункции направлен на коррекцию недостаточности такого звена энергетического метаболизма, как система КрФ/АТФ. Как отмечалось выше, эта система служит для поддержания уровней АТФ в мозге, и ее компоненты локализованы как в цитоплазме, так и в митохондриальной мембране. Подход предполагает использование соединений, увеличивающих запасы АТФ, например, креатина. При пероральном приеме креатина в мозге увеличивается содержание креатина и КрФ [136]. Известен положительный эффект применения креатина (как пищевой добавки) на когнитивные процессы и функционирование мозга при восстановлении после травмы, депривации сна при депрессии, ишемии, митохондриальных нарушениях, снижении когнитивных функций при старении и старческих деменциях [137, 138]. Поэтому было высказано предположение о возможном использовании креатина в качестве терапевтического средства для изменения метаболизма высокоэнергетических фосфатов в головном мозге больных шизофренией [137].

Клиническое испытание креатина на 7 больных шизофренией с выраженной негативной симптоматикой, резистентной к антипсихотической терапии, показало, что на фоне приема креатина умеренно улучшилось состояние больных, измеренное по подшкале общей психопатологии PANSS. Улучшений со стороны негативной, позитивной симптоматики и когнитивного функционирования отмечено не было [139]. Креатин также облегчал симптомы тардивной (поздней) дискинезии. Также известно двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности применения креатина в качестве добавки при лечении шизофрении [140]. Хотя в целом положительного эффекта применения креатина отмечено не было, авторы предложили продолжать и развивать исследования с тем, чтобы выявить подгруппу больных, для которых добавка креатина может оказаться терапевтически ценной. Отсутствие эффекта у больных от приема креатина может объясняться гетерогенностью заболевания и, соответственно, различиями биохимических характеристик пациентов, включенных в исследование без предварительной стратификации.

3.5. Терапия, направленная на изменение уровня окисления жирных кислот

Кетогенная диета. Метаболомную оценку интенсивности метаболизма жирных кислот и степень ее нарушений при шизофрении предлагается проводить по спектру метаболических маркеров — сывороточных концентраций глицериновой кислоты, бета-оксибутират, пируват и цистин [141].

Нам не удалось найти публикаций, в которых этот метод был бы применен, но, возможно, в будущем определение спектра данных биомаркеров позволит стратифицировать пациентов перед назначением кетогенной диеты (КД). КД, содержащая высокое количество жиров и минимальное количество углеводов, предполагает, что в качестве источника энергии используются образующиеся при распаде жиров кетонные тела, такие как бета-оксибутират (БОБ) и ацетат. Показано, что повышенный уровень БОБ может улучшать симптомы неврологических заболеваний [142]. КД может способствовать нормализации окислительно-восстановительных процессов и препятствовать развитию окислительного стресса [142], а БОБ может функционировать не только как энергетический метаболический субстрат, но и как сигнальная молекула в мозге, поэтому посредством него предполагается влиять на патологические процессы, связанные с развитием заболеваний, включая шизофрению.

КД рекомендована при лечении эпилепсии, и в данном случае механизм терапевтического действия КД связан с ингибированием сигнального пути mTOR и влиянием на соотношение активности ГАМК- и глутаматергической систем [143, 144].

Связь между эпилепсией и шизофренией, относящимися к группе нейроонтогенетических заболеваний, хорошо прослеживается, и эффективность некоторых противоэпилептических средств у больных шизофренией подразумевает, что патогенез этих заболеваний имеет сходные черты [142, 145], поэтому можно ожидать, что КД окажется полезной и при лечении шизофрении.

Примерами клинического применения КД при шизофрении являются недавние исследования [146, 147] и публикация почти 60-летней давности [148].

Клинические исследования КД при шизофрении малочисленны и проведены на ограниченных группах больных или описывают истории болезни отдельных пациентов. Однако у отдельных пациентов с хроническим длительным течением шизофрении при лечении КД наблюдалось существенное улучшение состояния и достоверное стабильное облегчение симптоматики в течение продолжительного времени [149, 150]. КД также успешно применена при лечении 2 больных с шизоаффективным расстройством [151]. Недавний ретроспективный анализ подтвердил положительные результаты, полученные при применении КД у 10 больных с шизоаффективным расстройством [152]: отмечено статистически значимое улучшение позитивных и негативных симптомов, снижение дозы антипсихотика у 6 из 10 пациентов к моменту выписки и достоверное улучшение общего состояния больных.

Относительно применения КД для коррекции энергетического метаболизма при шизофрении не сложилось единого мнения — встречаются как критически-пессимистические обзоры этого направления [153], так и выдвигаются интересные предположения о возможных перспективах развития направления КД [154, 155], что, вероятно, резонно, если учитывать гетерогенность заболевания и состояния больных, а также проводить предварительную стратификацию пациентов.

Эффект КД можно симулировать введением БОБ. Однако в ранних сообщениях о применении БОБ при шизофрении сообщалось об отсутствии эффекта, дополнительного к действию антипсихотика [156], что предположительно было связано с неправильно рассчитанной дозой препарата и отсутствием стратификации пациентов перед включением в испытание.

Действительно, оценка уровней БОБ в сыворотке крови 54 больных шизофренией [157] показала, что уровни БОБ у больных достоверно превышают значения в контрольной группе, и это, по мнению авторов, указывает на более высокие потребности в использовании энергии у больных, при этом в концентрации пирувата различий между группами больных и контроля не наблюдалось. Хотя ни концентрации БОБ, ни пирувата не были связаны с клиническими характеристиками заболевания, авторы предполагают, что сывороточные уровни БОБ потенциально могут служить показателем нарушения потребления энергии при шизофрении. Интересно, что выявлена прямая корреляция Пирсона между изменениями уровня БОБ и изменениями исполнительных функций пациентов за период наблюдения 12 нед. С другой стороны, в систематическом обзоре метаболических исследований психозов [158] приведены данные определения концентрации БОБ в сыворотке крови [159] и моче больных шизофренией [141], причем по сравнению с контролем в крови было обнаружено снижение уровня БОБ, тогда как в моче уровень БОБ оказался повышен. Вследствие расхождений в оценках уровней БОБ при шизофрении по сравнению с контролем очевидна необходимость дальнейших исследований, направленных на выявление подгрупп больных шизофренией, в которых отклонения от контроля уровней БОБ могут оказаться разнонаправленными.

Милдронат и реамберин. Милдронат (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата дигидрат) — конкурентный ингибитор фермента синтеза карнитина гамма-бутиробетаингидроксилазы, который улучшает метаболизм головного мозга, мозговой кровотока и микроциркуляцию, повышает физическую и умственную работоспособность. Милдронат классифицируется как частичный ингибитор окисления жирных кислот. В отсутствие

карнитина жирные кислоты не могут транспортироваться в митохондрии и, следовательно, не могут выступать в качестве источника энергии. Милдронат также увеличивает относительную метаболическую скорость окисления глюкозы, процесса, требующего меньшее количество кислорода по сравнению с окислением жирных кислот.

Реамберин (N-метилглюкамина натрия сукцинат) препарат с дезинтоксикационным, антигипоксическим и антиоксидантным действием. Главный фармакологический эффект реамберина обусловлен наличием в его составе 1.5% соли сукцината натрия, усиливающей компенсаторную активацию аэробного гликолиза и активирующий метаболические процессы в ЦТК, что приводит к увеличению содержания макроэргических соединений — АТФ и КрФ.

Опубликованы положительные результаты применения милдроната и реамберина в качестве дополнительной терапии у больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью [160]. В данном исследовании были определены основные биохимические показатели активности энергетического метаболизма больных: концентрации АТФ, АДФ и АМФ, активность и соотношение изоформ лактатдегидрогеназы в эритроцитах до и после курса лечения. У 60 больных, включенных в исследование, содержание АТФ в эритроцитах выросло по отношению к исходному уровню в среднем в 1.95 раза и достигло нижней границы нормы, а содержание АДФ и АМФ, напротив, снизилось до верхней границы нормы. Авторы сделали вывод о том, что включение комбинации реамберина с милдронатом в лечебный комплекс при шизофрении с наличием терапевтической резистентности к нейролептикам способствует повышению эффективности аэробного гликолиза и стимуляции вследствие этого продукции АТФ, что сопровождается восстановлением энергетического потенциала организма.

Итак, какой можно сделать вывод о возможности коррективки митохондриальных нарушений при шизофрении? Исследования малочисленны, и, как правило, проводились на небольших группах больных. Большинство препаратов хорошо переносились, но из-за ограниченного количества доклинических данных и отсутствия надежных результатов клинических испытаний сложно делать вывод об эффективности, потенциальной токсичности и оптимальных дозах используемых добавок у пациентов с шизофренией. В опубликованных в 2022 г. зарубежных клинических рекомендациях для лечения шизофрении рекомендовано использование в качестве дополнительной терапии при шизофрении НАС, метилфолата и экстракта гинкго билоба [161].

В большинстве проведенных испытаний отсутствуют положительные результаты лечения, что, возможно, связано с отсутствием верифицированных биологических показателей, которые можно использовать для определения мишени терапевтического воздействия и назначения соответствующей дополнительной терапии, а также для выделения групп больных, для которых определенная терапия была бы наиболее эффективна. Нам не удалось найти опубликованные исследования, в которых проводилась бы стратификация пациентов и предварительный поиск специфических нарушений какого-либо звена энергетического метаболизма перед проведением клинических испытаний, но в некоторых работах отслеживалась концентрация лекарственного соединения, которым лечили пациентов, и некоторые показатели интенсивности энергетического метаболизма.

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытые в недавних нейрохимических, транскриптомных и протеомных исследованиях изменения экспрессии генов и концентрации ферментов при шизофрении означают изменения активности в основных звеньях главной метаболической оси генерации АТФ, а также затрагивают окислительное фосфорилирование. Кроме того, при шизофрении обнаружены нейрохимические изменения в мозге, свидетельствующие о нарушении не только продукции АТФ, но и различных других звеньев энергетического метаболизма с вовлечением митохондриальной дисфункции, что влечет за собой окислительные повреждения и приводит к нарушениям синаптической проводимости и аномалиям в функционировании не только нейронных сетей, но и глии, в том числе, олигодендроглии и нарушениям процесса миелинизации. Эти молекулярные изменения приводят к структурным аномалиям и в целом нарушению развития мозга и возникновению психотических симптомов и когнитивных нарушений при шизофрении.

В связи с этим коррекция энергетического метаболизма, в том числе применение митохондриальных модуляторов и митопротекторов, может представлять собой довольно перспективный патогенетически-направленный подход к терапии шизофрении.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pankevich D.E., Altevogt B.M., Dunlop J., Gage F.H., Hyman S.E. // *Neuron*. 2014. V. 84. № 3. P. 546–553.
2. Thomas E.H.X., Bozaoglu K., Rossell S.L., Gurvich C. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017. V. 77. P. 369–387.
3. Müller N. // *Schizophr. Bull.* 2018. V. 44. № 5. P. 973–982.
4. Sullivan C.R., O'Donovan S.M., McCullumsmith R.E., Ramsey A. // *Biol. Psychiatry*. 2018. V. 83. № 9. P. 739–750.
5. Zuccoli G.S., Saia-Cereda V.M., Nascimento J.M., Martins-de-Souza D. // *Front. Neurosci.* 2017. V. 11. P. 493.
6. Kim Y., Vadodaria K.C., Lenkei Z., Kato T., Gage F.H., Marchetto M.C., Santos R. // *Antioxid. Redox Signal.* 2019. V. 31. № 4. P. 275–317.
7. Li S., Xiong G.J., Huang N., Sheng Z.H. // *Nat. Metab.* 2020. V. 2. № 10. P. 1077–1095.
8. Harris J.J., Jolivet R., Attwell D. // *Neuron*. 2012. V. 75. № 5. P. 762–777.
9. Magistretti P., Allaman I. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2018. V. 19. № 4. P. 235–249.
10. Brown A.M., Ransom B.R. // *Glia*. 2007. V. 55. № 12. P. 1263–1271.
11. Saez I., Duran J., Sinadinovs C., Beltran A., Yanes O., Tevy M.F., Martínez-Pons C., Milán M., Guinovart J.J. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014. V. 34. V. 6. P. 945–955.
12. Wallimann T., Tokarska-Schlattner M., Schlattner U. // *Amino Acids*. 2011. V. 40. № 5. P. 1271–1296.
13. Watts M.E., Pocock R., Claudianos C. // *Front. Mol. Neurosci.* 2018. V. 11. P. 216.
14. Weber B., Barros L.F. // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2015. V. 7. № 12. a020396.
15. Pellerin L., Magistretti P.J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994. V. 91. № 22. P. 10625–10629.
16. Boksha I.S. // *Biochemistry (Mosc.)*. 2004. V. 69. № 7. P. 705–19.
17. Rose J., Brian C., Pappa A., Panayiotidis M.I., Franco R. // *Front. Neurosci.* 2020. V. 14. P. 536682.
18. Panov A., Orynbayeva Z., Vavilin V., Lyakhovich V. // *Biomed. Res. Int.* 2014. V. 2014. P. 472459.
19. Patel A.B., Lai J.C.K., Chowdhury G.M.I., Hyder F., Rothman D.L., Shulman R. G., Behar K.L. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014. V. 111. P. 5385–5390.
20. Ebert D., Haller R.G., Walton M.E. // *J. Neurosci.* 2003. V. 23. № 13. P. 5928–5935.
21. Jekabsons M.B., Nicholls D.G. // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 32989–3000.
22. Connolly N.M.C., Dussmann H., Anilkumar U., Huber H.J., Prehn J.H.M. // *J. Neurosci.* 2014. V. 34. P. 10192–10205.
23. Rangaraju V., Calloway N., Ryan T.A. // *Cell*. 2014. V. 156. P. 825–835.
24. Hjelm B.E., Rollins B., Mamdani F., Lauterborn J.C., Kirov G., Lynch G., Gall C.M., Sequeira A., Vawter M.P. // *Mol. Neuropsychiatry*. 2015. V. 1. № 4. P. 201–219.
25. Middleton F.A., Mirnics K., Pierri J.N., Lewis D.A., Levitt P. // *J. Neurosci.* 2002. V. 22. № 7. P. 2718–2729.

26. *Iwamoto K., Bundo M., Kato T.* // Hum. Mol. Genet. 2005. V. 14. № 2. P. 241–253.
27. *Altar C.A., Jurata L.W., Charles V., Lemire A., Liu P., Bukhman Y., Young T. A., Bullard J., Yokoe H., Webster M.J., Knable M.B., Brockman J.A.* // Biol. Psychiatry. 2005. V. 58. № 2. P. 85–96.
28. *Stone W.S., Faraone S.V., Su J., Tarbox S.I., Van Eerdeghe P., Tsuang M.T.* // Am J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2004. V. 127B. № 1. P. 5–10.
29. *Saleh A.A., Elhelbawy N.G., Azmy R.M., Abdelshafy M.S., Donia S.S., Abd El Gayed E.M.* // Biochem. Biophys. Rep. 2022. V. 30. P. 101234.
30. *Nascimento J.M., Martins-de-Souza D.* // NPJ Schizophr. 2015. V. 1. P. 14003.
31. *Bayés A., Grant S.G.N.* // Nat. Rev. Neurosci. 2009. V. 10. P. 635–646.
32. *Saia-Cereda V.M., Cassoli J.S., Martins-de-Souza D., Nascimento J.M.* // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2017. V. 267. № 1. P. 3–17.
33. *Regenold W.T., Phatak P., Marano C.M., Sassan A., Conley R.R., Kling M.A.* // Biol. Psychiatry. 2009. V. 65. № 6. P. 489–494.
34. *Holmes E., Tsang T.M., Huang J.T., Leweke F.M., Koethe D., Gerth C.W., Nolden B.M., Gross S., Schreiber D., Nicholson J.K., Bahn S.* // PLoS Med. 2006. V. 3. № 8. e327.
35. *Rowland L.M., Pradhan S., Korenic S., Wijtenburg S.A., Hong L.E., Edden R. A., Barker P.B.* // Transl. Psychiatry. 2016 V. 6. № 11. e967.
36. *McCullumsmith R.E.* // Sci. Rep. 2019. V. 9. № 1. P. 5087.
37. *Martins-de-Souza D., Gattaz W.F., Schmitt A., Rewerts C., Maccarrone G., Dias-Neto E., Turck C.W.* // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2009. V. 259. № 3. P. 151–163.
38. *Prabakaran S., Swatton J.E., Ryan M.M., Huffaker S.J., Huang J.T., Griffin J.L., Wayland M., Freeman T., Dudgeon F., Lilley K.S., Karp N.A., Hester S., Tkachev D., Mimmack M.L., Yolken R.H., Webster M.J., Torrey E.F., Bahn S.* // Mol. Psychiatry. 2004. V. 9. № 7. P. 684–697, 643.
39. *Shan D., Mount D., Moore S., Haroutunian V., Meador-Woodruff J.H., McCullumsmith R.E.* // Schizophr Res. 2014. V. 154. № 1–3. P. 1–13.
40. *De Jesus A., Keyhani-Nejad F., Pusec C.M., Goodman L., Geier J.A., Stoolman J.S., Stanczyk P.J., Nguyen T., Xu K., Suresh K.V., Chen Y., Rodriguez A.E., Shapiro J.S., Chang H.C., Chen C., Shah K.P., Ben-Sahra I., Layden B.T., Chandel N.S., Weinberg S.E., Ardehali H.* // Mol. Cell. 2022. V. 82. № 7. P. 1261–1277.e9.
41. *Genda E.N., Jackson J.G., Sheldon A.L., Locke S.F., Greco T.M., O'Donnell J.C., Spruce L.A., Xiao R., Guo W., Putt M., Seeholzer S., Ischiropoulos H., Robinson M.B.* // J. Neurosci. 2011. V. 31. № 50. P. 18275–18288.
42. *Regenold W.T., Pratt M., Nekkhalap S., Shapiro P.S., Kristian T., Fiskum G.* // J. Psychiatr. Res. 2012. V. 46. № 1. P. 95–104.
43. *Martins-de-Souza D., Gattaz W.F., Schmitt A., Maccarrone G., Hunyadi-Gulyás E., Eberlin M.N., Souza G.H., Marangoni S., Novello J.C., Turck C.W., Dias-Neto E.* // J. Psychiatr. Res. V. 43. № 11. P. 978–986.
44. *Martins-de-Souza D., Gattaz W.F., Schmitt A., Novello J.C., Marangoni S., Turck C.W., Dias-Neto E.* // BMC Psychiatry. V. 9. P. 17.
45. *Clark D., Dedova I., Cordwell S., Matsumoto I.* // Proteomics Clin. Appl. 2007. V. 1. № 2. P. 157–166.
46. *Beasley C.L., Pennington K., Behan A., Wait R., Dunn M.J., Cotter D.* // Proteomics. 2006. V. 6. № 11. P. 3414–3425.
47. *Martins-de-Souza D., Maccarrone G., Wobrock T., Zerr I., Gormanns P., Reckow S., Falkai P., Schmitt A., Turck C.W.* // J. Psychiatr. Res. 2010. V. 44. № 16. P. 1176–1189.
48. *Pennington K., Beasley C.L., Dicker P., Fagan A., English J., Pariante C.M., Wait R., Dunn M.J., Cotter D.R.* // Mol. Psychiatry. 2008. V. 13. № 12. P. 1102–1117.
49. *Sivagnanasundaram S., Crossett B., Dedova I., Cordwell S., Matsumoto I.* // Proteomics Clin. Appl. 2007. V. 1. № 10. P. 1291–1305.
50. *Nesvaderani M., Matsumoto I., Sivagnanasundaram S.* // Aus. N. Z. J. Psychiatry. V. 43. № 4. P. 310–322.
51. *Pruett B.S., Meador-Woodruff J.H.* // Schizophr. Res. 2020. V. 223. P. 29–42.
52. *Rajasekaran A., Venkatasubramanian G., Berk M., Debnath M.* // Neurosci. Biobehav. Rev. 2015. V. 48. P. 10–21.
53. *Xu H., Yang F.* // Transl. Psychiatry. 2022. V. 12. № 1. P. 464.
54. *Li Z., Okamoto K., Hayashi Y., Sheng M.* // Cell. 2004. V. 119. № 6. P. 873–887.
55. *Chen H., Detmer S.A., Ewald A.J., Griffin E.E., Fraser S.E., Chan D.C.* // J. Cell. Biol. 2003. V. 160. № 2. P. 189–200.
56. *Ishihara N., Nomura M., Jofuku A., Kato H., Suzuki S.O., Masuda K., Otera H., Nakanishi Y., Nonaka I., Goto Y., Taguchi N., Morinaga H., Maeda M., Takayanagi R., Yokota S., Mihara K.* // Nat. Cell. Biol. 2009. V. 11. № 8. P. 958–966.
57. *Robicsek O., Karry R., Petit I., Salman-Kesner N., Müller F.J., Klein E., Aberdam D., Ben-Shachar D.* // Mol. Psychiatry. 2013. V. 18. № 10. P. 1067–1076.
58. *Ene H.M., Karry R., Farfara D., Ben-Shachar D.* // Mol. Psychiatry. 2023. V. 28. № 3. P. 1170–1181. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01865-4>
59. *de Oliveira L., Fraga D.B., De Luca R.D., Canevar L., Ghedim F.V., Matos M. P., Streck E.L., Quevedo J., Zugno A.I.* // Metab. Brain. Dis. 2011. V. 26. № 1. P. 69–77.
60. *Ben-Shachar D.* // J. Neurochem. 2002. V. 83. № 6. P. 1241–1251.
61. *Park C., Park S.K.* // Mol. Cells. 2012. V. 33. № 2. P. 105–110.
62. *Anglin R.E., Tarnopolsky M.A., Mazurek M.F., Rosebush P.I.* // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2012. V. 24. № 4. P. 394–409.
63. *Marin S.E., Saneto R.P.* // Neurol. Clin. 2016. V. 34. № 1. P. 247–94.
64. *Rosebush P.I., Anglin R.E., Rasmussen S., Mazurek M.F.* // Schizophr. Res. 2017. V. 187. P. 33–37.

65. *Riquin E., Duverger P., Cariou C., Barth M., Prouteau C., Van Bogaert P., Bonneau D., Roy A.* // Front. Psychiatry. 2020. V. 11. P. 747.
66. *Dean B., Thomas N., Scarr E., Udawela M.* // Transl. Psychiatry. 2016. V. 6. № 11. e949.
67. *Clark D., Dedova I., Cordwell S., Matsumoto I.* // Mol. Psychiatry. 2006. V. 11. № 5. P. 459–470. 423.
68. *Bubber P., Hartounian V., Gibson G.E., Blass J.P.* // Eur. Neuropsychopharmacol. 2011. V. 21. № 3. P. 254–260.
69. *Maurer I., Zierz S., Möller H.* // Schizophr. Res. V. 48. № 1. P. 125–136.
70. *Ben-Shachar D., Karry R.* // PloS One. 2008. V. 3. № 11. e3676.
71. *Das S.C., Hjelm B.E., Rollins B.L., Sequeira A., Morgan L., Omidasalar A.A., Schatzberg A.F., Barchas J.D., Lee F.S., Myers R.M., Watson S.J., Akil H., Bunney W.E., Vawter M.P.* // Transl. Psychiatry. 2022. V. 12. № 1. P. 353.
72. *Rosenfeld M., Brenner-Lavie H., Ari S.G., Kavushansky A., Ben-Shachar D.* // Biol. Psychiatry. 2011. V. 69. № 10. P. 980–988.
73. *Невиницына Т.А., Шеремет Н.Л.* // Вестник офтальмологии. 2016. Т. 132. № 1. С. 91–96.
74. *Whatley S.A., Curti D., Marchbanks R.M.* // Neurochem. Res. 1996. V. 21. № 9. P. 995–1004.
75. *Rice M.W., Smith K.L., Roberts R.C., Perez-Costas E., Melendez-Ferro M.* // PLoS One. V. 9. № 6. e100054.
76. *Maurer I., Zierz S., Möller H.* // Schizophr. Res. 2001. V. 48. № 1. P. 125–136.
77. *Cavelier L., Jazin E.E., Eriksson I., Prince J., Båve U., Orelund L., Gyllenstein U.* // Genomics. 1995. V. 29. № 1. P. 217–224.
78. *Holper L., Ben-Shachar D., Mann J.J.* // Eur. Neuropsychopharmacol. 2019. V. 29. № 9. P. 986–1002.
79. *Ben-Shachar D., Zuk R., Gazawi H., Reshef A., Sheinkman A., Klein E.* // Int. J. Neuropsychopharmacol. 1999. V. 2. № 4. P. 245–253.
80. *Dror N., Klein E., Karry R., Sheinkman A., Kirsh Z., Mazor M., Tzukunft M., Ben-Shachar D.* // Mol. Psychiatry. 2002. V. 7. № 9. P. 995–1001.
81. *Бурбаева Г.Ш., Бокша И.С., Каледа В.Г., Бархатова А.Н., Турищева М.С., Омельченко М.А., Терешкина Е.Б., Савушкина О.К., Стародубцева Л.И., Прохорова Т.А., Воробьева Е.А.* // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 9. С. 61–66.
82. *Burbaeva G., Boksha I., Turishcheva M., Savushkina O., Beniashvili A., Rupchev G., Morozova M.* // Health. 2011. V. 3. P. 13–19.
83. *Савушкина О.К., Бокша И.С., Омельченко М.А., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш.* // Журн. неврол. психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. Т. 122. № 8. С. 136–144.
84. *Boksha I.S., Omel'chenko M.A., Savushkina O.K., Prokhorova T.A., Tereshkina E.B., Vorobyeva E.A., Burbaeva G.S.* // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2023. V. 273. № 1. P. 157–168.
<https://doi.org/10.1007/s00406-022-01396-7>
85. *Clay H.B., Sullivan S., Konradi C.* // Int. J. Dev. Neurosci. 2011. V. 29. № 3. P. 311–324.
86. *Ramsay R.R., Gandour R.D., van der Leij F.R.* // Biochim. Biophys. Acta. 2001. V. 1546. № 1. P. 21–43.
87. *Yuksel C., Tegin C., O'Connor L., Du F., Ahat E., Cohen B.M., Ongur D.* // J. Psychiatric Res. 2015. V. 68. P. 157–166.
88. *Klemm S., Rzanny R., Riehemann S., Volz H.P., Schmidt B., Gerhard U.J., Filz C., Schönberg A., Mentzel H.J., Kaiser W.A., Blanz B.* // Am. J. Psychiatry. 2001. V. 158. № 6. P. 958–960.
89. *Volz H.P., Rzanny R., Rössger G., Hübner G., Kreitschmann-Andermahr I., Kaiser W.A., Sauer H.* // Psychiatry Res. 1997. V. 76. № 2–3. P. 123–129.
90. *Yuksel C., Chen X., Chouinard V.A., Nickerson L.D., Gardner M., Cohen T., Öngür D., Du F.* // Schizophr. Bull. Open. 2021. V. 2. № 1. sgaa073.
91. *Behan A.T., Byrne C., Dunn M.J., Cagney G., Cotter D.R.* // Mol. Psychiatry. 2009. V. 14. № 6. P. 601–613.
92. *Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Воробьева Е.А., Бокша И.С., Бурбаева Г.Ш.* // Журн. неврол. психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 9. С. 62–68.
93. *Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Воробьева Е.А., Бокша И.С., Бурбаева Г.Ш.* // Психиатрия. 2016. Т. 2. № 70. С. 21–27.
94. *Du F., Cooper A.J., Thida T., Sehic S., Lukas S.E., Cohen B.M., Zhang X., Ongür D.* // JAMA psychiatry. 2014. V. 71. № 1. P. 19–27.
95. *Song X., Chen X., Yuksel C., Yuan J., Pizzagalli D.A., Forester B., Öngür D., Du F.* // Mol. Psychiatry. 2021. V. 26. № 6. P. 2483–2492.
96. *Xu J., Fu X., Pan M., Zhou X., Chen Z., Wang D., Zhang X., Chen Q., Li Y., Huang X., Liu G., Lu J., Liu Y., Hu Y., Pan S., Wang Q., Wang Q., Xu Y.* // Aging Dis. 2019. V. 10. № 3. P. 601–610.
97. *Meltzer H.Y., Ross-Stanton J.* // Arch. Gen. Psychiatry. 1980. V. 37. № 6. P. 650–655.
98. *Manor I., Hermesh H., Valevski A., Benjamin Y., Munitz H., Weizman A.* // Biol. Psychiatry. 1998. V. 43. № 4. P. 288–292.
99. *Hollander S., Hochman E., Shoval G., Taler M., Trommer S., Hermesh H., Weizman A., Krivoy A.* // Psychiatry Res. 2016. V. 238. P. 333–337.
100. *Meng X.D., Cao X., Li T., Li J.P.* // Schizophr. Res. 2018. V. 197. P. 478–483.
101. *Parikh S., Goldstein A., Koenig M.K., Scaglia F., Enns G.M., Saneto R., Anselm I., Cohen B.H., Falk M.J., Greene C., Gropman A.L., Haas R., Hirano M., Morgan P., Sims K., Tarnopolsky M., Van Hove J.L., Wolfe L., DiMauro S.* // Genet. Med. 2015. V. 17. № 9. P. 689–701.
102. *Avula S.* // Curr. Treat. Options Neurol. 2014. V. 16. № 6. P. 292.
103. *Jones L.L., McDonald D.A., Borum P.R.* // Prog. Lipid Res. 2010. V. 49. № 1. P. 61–75.
104. *Nierenberg A.A., Kinsky C., Brennan B.P., Shelton R.C., Perlis R., Iosifescu D.V.* // Aust. N Z J. Psychiatry. 2013. V. 47. № 1. P. 26–42.
105. *Меднова И.А., Серебров В.Ю., Байков А.Н., Бохан Н.А., Иванова С.А.* // Бюлл. сибирской медицины. 2019. Т. 18. № 4. С. 197–208.

106. Cao B., Wang D., Pan Z., Brietzke E., McIntyre R.S., Musial N., Mansur R.B., Subramanieapillai M., Zeng J., Huang N., Wang J. // *Transl. Psychiatry*. 2019. V. 9. № 1. P. 19.
107. Соколова Л.П., Старых Е.В. // *Журн. неврол. психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022. Т. 122. № 4. С. 44–51.
108. Freo U., Brugnatelli V., Turco F., Zanette G. // *Front. Neurosci.* 2021. V. 15. P. 584649.
109. Bruno A., Pandolfo G., Crucitti M., Lorusso S., Zoccali R.A., Muscatello M.R. // *Clin. Neuropharmacol.* 2016. V. 39. № 6. P. 277–280.
110. Kulkarni S., Biswal J., Mohapatra D., Mishra S.N., Sahoo S. // *Indian. J. Psychiatry*. 2022. V. 64. Suppl 3. S568.
111. Maguire Á., Hargreaves A., Gill M. // *Nutr. Neurosci.* 2020. V. 23. № 10. P. 756–769.
112. Maguire Á., Mooney C., Flynn G., Ferguson Y., O'Keane V., O'Rourke D., McMonagle T., Heaton R., Phillips S., Hargreaves I., Gill M., Hargreaves A. // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2021. V. 41. № 1. P. 53–57.
113. Yamazaki M., Igarashi H., Hamamoto M., Miyazaki T., Nonaka I. // *Rinsho Shinkeigaku*. 1991. V. 31. № 11. P. 1219–1223.
114. Bradlow R.C.J., Berk M., Kalivas P.W., Back S.E., Kanaan R.A. // *CNS Drugs*. 2022. V. 36. № 5. P. 451–482.
115. Пятойкина А.С., Жилева Т.В., Семенов И.В., Мишанов Г.А., Благоданова А.С., Мазо Г.Э. // *Журн. неврол. психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020. Т. 120. № 9. С. 66–71.
116. Тутельян В.А., Махова А.А., Погосева А.В., Шух Е.В., Елизарова Е.В., Хотимченко С.А. // *Вопр. питания*. 2019. Т. 88. № 4. С. 6–11.
117. Mishra A., Reeta K.H., Sarangi S.C., Maiti R., Sood M. // *Psychopharmacol (Berl)*. 2022. V. 239. № 11. P. 3525–3535.
118. De Lima D.N. Jr., Costa Filho C.W.L., Frota I.J., de Oliveira A.L.B., Menezes C.E.S., Chaves Filho A.J.M., Viana G.A., Campos E.M., Collares M., de Queiroz M.G.R., da Cruz Fonseca S.G., Vasconcelos S.M.M., Macêdo D.S., Sanders L.L.O. // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2023. V. 43. № 1. P. 39–45.
119. Samuni Y., Goldstein S., Dean O.M., Berk M. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2013. V. 1830. № 8. P. 4117–4129.
120. Yolland C.O., Hanratty D., Neill E., Rossell S.L., Berk M., Dean O.M., Castle D.J., Tan E.J., Phillipou A., Harris A.W., Barreiros A.R., Hansen A., Siskind D. // *Aust. N Z J. Psychiatry*. 2020. V. 54. № 5. P. 453–466.
121. Воронина Т.А. // *Фарматека*. 2009. Т. 180. № 6. С. 1–4.
122. Шулькин А.В. // *Журн. неврол. психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012. Т. 112. № 2. С. 35–39.
123. Шамрей В.К., Курасов Е.С., Нечипоренко В.В., Колчев А.И., Цыган Н.В. // *Журн. неврол. психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020. Т. 120. № 5. С. 160–164.
124. Савушкина О.К., Бокиа И.С., Шешенин В.С., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Почуева В.В., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. // *Неврологический вестник*. 2021. Т. LIII. № 4. С. 40–50.
125. Дьяконов А.Л. // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2011. Т. 4. С. 28–32.
126. Mehran Shayganfard // *Cell Biosci.* 2020. V. 10. № 1. P. 128.
127. Samaei A., Moradi K., Bagheri S., Ashraf-Ganjouei A., Alikhani R., Mousavi S.B., Rezaei F., Akhondzadeh S. // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2020. V. 23. № 12. P. 775–782.
128. Zortea K., Franco V.C., Francesconi L.P., Cereser K.M., Lobato M.I., Belmonte-de-Abreu P.S. // *Nutrients*. 2016. V. 8. № 2. P. 73.
129. Zortea K., Franco V.C., Guimarães P., Belmonte-de-Abreu P.S. // *Front. Psychiatry*. 2016. V. 7. P. 159.
130. Mayo K.M., Falkowski W., Jones C.A. // *Br. J. Psychiatry*. 1993. V. 162. P. 543–545.
131. Topyurek M., Tibbo P., Núñez C., Stephan-Otto C., Good K. // *Schizophr. Res.* 2019. V. 211. P. 34–35.
132. Núñez C., Stephan-Otto C., Cuevas-Esteban J., Maria Haro J., Huerta-Ramos E., Ochoa S., Usall J., Brébion G. // *Psychiatr. Res.* 2015. V. 230. № 3. P. 924–931.
133. Topyurek M., Tibbo P.G., Good K. // *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses*. 2020. V. 14. P. 1.
134. Ribeiro J.A., Sebastião A.M. // *J. Alzheimers Dis.* 2010. V. 20. Suppl 1. P. S3–S15.
135. Jones F. Jing J., Stonehouse A.H., Stevens A., Edelman G.M. // *Mol. Pharmacol.* 2008. V. 74. № 3. P. 673–684.
136. Lyoo I.K., Kong S.W., Sung S.M., Hirashima F., Parow A., Hennen J., Cohen B.M., Renshaw P.F. // *Psychiatry Res.* 2003. V. 123. № 2. P. 87–100.
137. Marshall R.P., Droste J.N., Giessing J., Kreider R.B. // *Nutrients*. 2022. V. 14. № 3. P. 529.
138. Smith R.N., Agharkar A.S., Gonzales E.B. // *F1000Res*. 2014. V. 3. P. 222.
139. Levental U., Bersudsky Y., Dwalatzky T., Lerner V., Medina S., Levine J. // *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* 2015. V. 52. № 1. P. 6–10.
140. Kaptzan A., Odessky A., Osher Y., Levine J. // *J. Clin. Psychiatry*. 2007. V. 68. № 6. P. 881–884.
141. Yang J., Chen T., Sun L., Zhao Z., Qi X., Zhou K., Cao Y., Wang X., Qiu Y., Su M., Zhao A., Wang P., Yang P., Wu J., Feng G., He L., Jia W., Wan C. // *Mol. Psychiatry*. 2013. V. 18. № 1. P. 67–78.
142. Sethi S., Ford J.M. // *J. Psychiatr. Brain Sci.* 2022. V. 7. № 5. P. e220009.
143. McDaniel S.S., Rensing N.R., Thio L.L., Yamada K.A., Wong M. // *Epilepsia*. 2011. V. 52. № 3. P. e7–e11.
144. Calderón N., Betancourt L., Hernández L., Rada P. // *Neurosci. Lett.* 2017. V. 642. P. 158–162.
145. Bozzi Y., Casarosa S., Caleo M. // *Front. Psychiatry*. 2012. V. 3. P. 19.
146. Palmer C.M., Gilbert-Jaramillo J., Westman E.C. // *Schizophr. Res.* 2019. V. 208. P. 439–440.
147. Sarnyai Z., Kraeuter A.K., Palmer C.M. // *Curr. Opin. Psychiatry*. 2019. V. 32. № 5. P. 394–401.
148. Pacheco A., Easterling W.S., Pryer M.W. // *Am. J. Psychiatry*. 1965. V. 121. P. 1110–1111.
149. Kraft B.D., Westman E.C. // *Nutr. Metab. (Lond.)*. 2009. V. 6. P. 10.

150. Gilbert-Jaramillo J., Vargas-Pico D., Espinosa-Mendoza T., Falk S., Llanos-Fernandez K., Guerrero-Haro J., Orellana-Roman C., Poveda-Loor C., Valdevila-Figueira J., Palmer C. // *Clin. Nutr. Metab.* 2018. V. 5. P. 1–5.
<https://doi.org/10.15761/CNM.1000105>
151. Palmer C.M. // *Schizophr. Res.* 2017. V. 189. P. 208–209.
152. Danan A., Westman E.C., Saslow L.R., Ede G. // *Front. Psychiatry.* 2022. V. 13. P. 951376.
153. Bostock E.C., Kirkby K.C., Taylor B.V. // *Front. Psychiatry.* 2017. V. 8. P. 43.
154. Morris G., Puri B.K., Carvalho A., Maes M., Berk M., Ruusunen A., Olive L. // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2020. V. 23. № 6. P. 366–384.
155. Kovács Z., D'Agostino D.P., Diamond D., Kindy M.S., Rogers C., Ari C. // *Front. Psychiatry.* 2019. V. 10. P. 363.
156. Schulz S.C., van Kammen D.P., Buchsbaum M.S., Roth R.H., Alexander P., Bunney W.E., Jr. // *Pharmacopsychiatry.* 1981. V. 14. № 4. P. 129–134.
157. Huang Y.C., Lin P.Y., Lee Y., Wu C.C., Hsu S.T., Hung C.F., Chen C.C., Chong M.Y., Lin C.H., Wang L.J. // *Psychoneuroendocrinology.* 2016. V. 73. P. 1–8.
158. Li C., Wang A., Wang C., Ramamurthy J., Zhang E., Guadagno E., Trakadis Y. // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2018. V. 177. № 6. P. 580–588.
159. Fukushima T., Iizuka H., Yokota A., Suzuki T., Ohno C., Kono Y., Yoshio T. // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 7. P. e101652.
160. Фролов В.М., Кутько И.И., Пересадин Н.А. // *Росс. психиатр. журн.* 2012. № 4. С. 71–75.
161. Sarris J., Ravindran A., Yatham L.N., Marx W., Rucklidge J.J., McIntyre R.S., Akhondzadeh S., Benedetti F., Caneo C., Cramer H., Cribb L., de Manincor M., Dean O., Deslandes A.C., Freeman M.P., Gangadhar B., Harvey B.H., Kasper S., Lake J., Lopresti A., Lu L., Metri N.J., Mischoulon D., Ng C.H., Nishi D., Rahimi R., Seedat S., Sinclair J., Su K.P., Zhang Z.J., Berk M. // *World J. Biol. Psychiatry.* 2022. V. 23. № 6. P. 424–455.

Anomalies of Energy Metabolism in Schizophrenia and Possible Pathogenetic-Targeted Therapeutic Approaches

I. S. Boksha^a, T. A. Prokhorova^a, O. K. Savushkina^a,
E. B. Tereshkina^a, E. A. Vorobyeva^a, and G. Sh. Burbaeva^a

^a*Federal state budgetary scientific institution Mental health research center, Moscow, Russia*

Coordinated regulation of energy conversion processes in the brain maintains its highly productive work and efficient mental activity. Impairments of the brain energy metabolism are considered among pathogenetic factors in the schizophrenia origin, but presently it is difficult to say whether these impairments are primary and causative the development of the disease or represent consequences of certain changes in the functioning of neurotransmitter and other neurochemical systems. This review discusses the main results of the energy metabolism research in schizophrenia — at various levels and using different approaches, as well as regards some attempts of influencing the energy processes in the brain as an adjunctive therapy in schizophrenia. To date, the efficacy of these therapeutic approaches has not been proven, this may be due to the paucity of studies and the lack of preliminary identification/stratification of patient subgroups to whom the energy metabolism-targeted therapy would be the most useful. Based on the data presented, one can conclude that an analysis is necessary of relationships between the psychopathological manifestations of schizophrenia and energy metabolism deviations for further identification of those patients to whom the use of mitochondrial modulators, mitoprotection, and other approaches may represent a promising method of adjunctive therapy.

Keywords: schizophrenia, energy metabolism, therapeutic approaches, mitochondria, glycolysis