

УДК 616.895.8-098-07-08:577.12
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-197-208>

Аминокислоты и ацилкарнитины как потенциальные метаболомные маркеры шизофрении: новые подходы к диагностике и терапии

Меднова И.А.¹, Серебров В.Ю.^{2,3}, Байков А.Н.², Бохан Н.А.^{1,2}, Иванова С.А.^{1,2,3}

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

³ Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

РЕЗЮМЕ

Введение. Шизофрения относится к социально значимым психическим заболеваниям с недостаточно изученной этиологией и патогенезом. Целый ряд гипотез патогенеза шизофрении (дофаминовую, глутаматную, кинуреновую и серотониновую) объединяет то, что предшественниками или промежуточными продуктами обмена этих метаболитов являются аминокислоты. Аминокислоты и их метаболиты играют важную роль в качестве основных субстратов и регуляторов во многих метаболитических путях.

Цель – анализ литературных данных об исследованиях аминокислот и ацилкарнитинов у больных шизофренией.

Методы. Литературный поиск был проведен с использованием базы данных PubMed для статей, опубликованных на английском языке по данной тематике в период с 1977 по апрель 2019 г. Были применены комбинации следующих ключевых слов для поиска: «шизофрения», «антипсихотики» и «аминокислоты», «ацилкарнитины», «метаболомика».

Результаты. В обзоре обобщены данные о содержании аминокислот и ацилкарнитинов в периферической крови больных шизофренией и их динамика в процессе фармакотерапии антипсихотическими препаратами. Рассмотрены потенциальные возможности определения аминокислот в качестве биомаркеров терапевтического ответа и побочных эффектов, а также их применение в комплексной терапии больных шизофренией.

Заключение. Дальнейшее исследование спектра аминокислот и их метаболитов с помощью современных масс-спектрометрических методов метаболомного анализа может привести к открытию новых терапевтических мишеней и стратегий; позволит оценить их роль в патофизиологии шизофрении, выявить механизмы, обеспечивающие как развитие антипсихотического эффекта нейролептиков, так и лекарственно-индуцированных побочных эффектов антипсихотиков, в частности метаболомического синдрома.

Ключевые слова: аминокислоты, ацилкарнитины, шизофрения, метаболомика, потенциальный маркер, антипсихотическая терапия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

✉ Меднова Ирина Андреевна, e-mail: irinka145@yandex.ru.

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФ № 18-15-00011 «Шизофрения, сочетанная с метаболическим синдромом: клиничко-конституциональные факторы и молекулярные маркеры».

Для цитирования: Меднова И.А., Серебров В.Ю., Байков А.Н., Бохан Н.А., Иванова С.А. Аминокислоты и ацилкарнитины как потенциальные метаболомные маркеры шизофрении: новые подходы к диагностике и терапии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 197–208. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-197-208>.

УДК 616.895.8-098-07-08:577.12

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-197-208>

Amino acids and acylcarnitines as potential metabolomic markers of schizophrenia: new approaches to diagnostics and therapy

Mednova I.A.¹, Serebrov V.Yu.^{2,3}, Baikov A.N.², Bohan N.A.^{1,2}, Ivanova S.A.^{1,2,3}

¹ *Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences*

4, Aleutskaya Str., Tomsk, 634014, Russian Federation

² *Siberian State Medical University (SSMU)*

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

³ *National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU)*

30, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Schizophrenia is a socially significant mental illness with insufficiently studied etiology and pathogenesis. A number of hypotheses of schizophrenia pathogenesis (dopamine, glutamate, kinurenin and serotonin hypotheses) bring together the fact that amino acids are precursors or intermediate metabolic products of these metabolites. Amino acids and their metabolites play an important role as significant substrates and regulators in many metabolic pathways.

The aim of this review is to analyze the literature data on the studies of amino acids and acylcarnitines in patients with schizophrenia.

Methods. A literature search was conducted using PubMed databases for articles published in English and covering the period from the first articles on this topic, dated 1977 to April 2019. Combinations of the following keywords were used to search for “schizophrenia”, “antipsychotics” and “amino acids”, “acylcarnitines”, “metabolomics”.

Results. The review summarizes the data on the content of amino acids and acylcarnitines in the peripheral blood of schizophrenia patients and their dynamics in the course of pharmacotherapy with antipsychotic drugs. The potential of determining amino acids as biomarkers of therapeutic response and side effects, as well as their use in the treatment of patients with schizophrenia, are considered.

Conclusion. Further investigation of the spectrum of amino acids and their metabolites with the using of mass spectrometric methods of metabolic analysis can lead to the discovery of new therapeutic targets and strategies, assess their role in the pathophysiology of schizophrenia, identify mechanisms that ensure the development of antipsychotic antipsychotics, and drug-induced side effects antipsychotics, in particular, **metabolic syndrome**.

Key words: amino acids, acylcarnitines, schizophrenia, antipsychotics, metabolomics, potential marker.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 18-15-00011 “Schizophrenia combined with metabolic syndrome: clinical and constitutional factors and molecular markers.”

For citation: Mednova I.A., Serebrov V.Yu., Baikov A.N., Bohan N.A., Ivanova S.A. Amino acids and acylcarnitines as potential metabolomic markers of schizophrenia: new approaches to diagnostics and therapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 197–208. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-197-208>.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным зарубежным направлениям исследований, применение omic's-технологий в психиатрии и неврологии позволит совершить прорыв в понимании нейробиологии психических и нейродегенеративных расстройств. Данные технологии обладают большим потенциалом для продвижения понимания биохимических и молекулярных основ этих расстройств и могут, в свою очередь, развивать и совершенствовать диагностические и терапевтические технологии [1–4].

Шизофрения относится к социально значимым психическим заболеваниям с недостаточно изученной этиологией и патогенезом [5]. Целый ряд гипотез патогенеза шизофрении (дофаминовую, глутаматную, кинуреновую и серотониновую) объединяет то, что предшественниками или промежуточными продуктами обмена этих метаболитов являются аминокислоты. Аминокислоты и их метаболиты играют важную роль в качестве основных субстратов и регуляторов во многих метаболических путях [6]. Первые исследования уровня отдельных аминокислот в периферической крови и спинномозговой жидкости при шизофрении датированы 1980-ми гг., интенсивно продолжаются в настоящее время и получили новое развитие с широким внедрением современных масс-спектрометрических метаболомных методов [7–10].

Целью настоящего обзора является анализ литературных данных об исследованиях аминокислот и ацилкарнитинов у больных шизофренией.

Литературный поиск был проведен с использованием базы данных PubMed для статей, опубликованных на английском языке или других языках, но имеющих резюме на английском языке. Глубина поиска охватывает период с первых статей по данной тематике, датированных 1977 г., по апрель 2019 г. Такой поиск позволяет оценить интерес к роли аминокислот в патогенезе шизофрении как в историческом аспекте, так и актуальность, и научную новизну на современном этапе развития медицинской науки. Были применены следующие ключевые слова и их комбинации для поиска: «шизофрения», «антипсихотики» и «аминокислоты», «ацилкарнитины», «метаболомика».

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ АМИНОКИСЛОТ И АЦИЛКАРНИТИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ШИЗОФРЕНИИ

Наиболее изученной аминокислотой и ее роли в патогенезе шизофрении является глутамат, что связано с развитием глутаматергической гипотезой шизофрении. Глутамат является преобладающим возбуждающим нейротрансмиттером центральной нервной системы, действующим на разные типы рецепторов, среди которых выделяют N-метил-D-аспартатные (NMDA) глутаматные рецепторы, каинатные-глутаматные рецепторы и метаботропные глутаматные рецепторы. Глутамат играет критическую роль в синаптическом поддержании и пластичности, а также участвует в обучении и формировании памяти [11]. В ряде проведенных независимых исследованиях было показано повышение уровня сывороточного глутамата у пациентов с шизофренией [8, 9, 12–16] и его корреляция с давностью заболевания [17, 18]. В одном из последних исследований было продемонстрировано, что уровень глутамата был повышен как у пациентов с первым эпизодом шизофрении, так и у здоровых лиц из группы с высоким уровнем риска развития шизофрении [9]. В исследовании М. Orešič и соавт. (2011) было показано, что содержание глутамата в сыворотке при различных психозах (шизофрения, биполярное аффективное расстройство и неаффективный психоз) повышено во всех случаях психозов по сравнению со здоровыми добровольцами, что позволило авторам высказать предположение об общности метаболических аномалий, связанные с глутаматом при психотических расстройствах [13]. В связи с последними тенденциями в зарубежной литературе поиска периферических маркеров заболеваний стоит вопрос о возможной корреляции концентраций метаболитов в мозге и на периферии. По мнению ряда исследователей, зависимость концентраций глутамата между головным мозгом и кровью является слабой из-за ограниченного и строго контролируемого прохождения глутамата через гематоэнцефалический барьер [19]; уровень сывороточного глутамата не коррелирует с уровнем глутамата в головном мозге, измеренным с использованием ядерной

магнитно-резонансной спектроскопии [20]. В то же время изменение уровня глутамата в сыворотке может иметь неврологическое значение, так как оно тесно связано с метаболизмом γ -аминомасляной кислоты, главного тормозного нейромедиатора, кроме того, может указывать на недостаточное энергоснабжение головного мозга при шизофрении, поскольку глутамат мобилизуется в качестве альтернативного топлива в глюкозу при недостаточном поступлении последней в головной мозг [14]. Более ранние исследования демонстрировали корреляцию между уровнем следующих аминокислот в плазме и спинномозговой жидкости здоровых добровольцев: глутамат, глутамин, треонин, серин, глицин, метионин, лейцин, тирозин, фенилаланин, орнитин, лизин, гистидин, аргинин [21]. Исследования G. Alfredsson подтверждают положительную корреляцию между уровнем глутамата в спинномозговой жидкости и сывороткой [22]. Данные относительно содержания остальных аминокислот в сыворотке крови больных шизофренией противоречивы. В работе L. Vjerkenstedt с соавт. (1985) отмечались значительно более высокие концентрации в плазме таурина, метионина, валина, изолейцина, лейцина, фенилаланина и лизина у пациентов с шизофренией по сравнению с контрольной группой обследуемых. Получившиеся данные были интерпретированы изменением сродства L-транспортной системы для нейтральных аминокислот или снижением ее общей транспортной способности при шизофрении. Повышенные уровни концентрации конкурирующих аминокислот в плазме могут ограничивать поглощение мозга тирозином, что приводит к компенсаторному увеличению чувствительности дофаминовых рецепторов [23]. T. Fukushima с соавт. (2014) объясняют изменение метаболитного состава сыворотки пациентов с шизофренией окислительным стрессом, который может быть вовлечен в патогенез данного заболевания. Авторы обнаружили, что уровни γ -глутамилцистеина, линолевой кислоты, арахидоновой кислоты, D-серина, 3-гидроксипутирата, глутатиона, 5-гидрокситриптамина, треонина и тирозина были значительно ниже, тогда как уровни D-лактата, триптофана, кинуренина и глутамата были значительно выше у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми лицами [17]. При исследовании уровня L-аргинина у пациентов с первым эпизодом шизофрении не обнаружено статистически значимых отличий по этому метаболиту между группой больных и здоровых людей [24]. При исследовании уровня глицина, серина и соотношения глицин/серин у больных

шизофренией, не получавших антипсихотическую терапию, выявлено, что уровни глицина и соотношение глицин/серин снижены у пациентов с шизофренией по сравнению с контрольной группой. Уровень серина был увеличен у пациентов с шизофренией, тогда как при лечении антипсихотиками различий не найдено [25]. Плазменный уровень D-серина и соотношение D-серина к суммарному серину были значительно ниже у лиц с шизофренией по сравнению со здоровыми донорами, причем уровни D-серина отрицательно коррелировали с негативными симптомами шизофрении [26]. В более ранних исследованиях показано, что помимо снижения уровня D-серина и соотношения D-серина к суммарному серину наблюдается повышение общего (D- и L-) серина и L-серина у пациентов с шизофренией [27]. При анализе корреляций с позитивными и негативными симптомами шизофрении были подтверждены отрицательные корреляции уровня серина и негативных синдромов шизофрении и выявлены корреляции также между уровнем глицина и негативными и позитивными синдромами по шкале PANSS [28]. На основании редуцирования симптомов шизофрении после введения D-серина, I. Bendikov с соавт. (2007) высказали предположение о снижении уровня эндогенного D-серина вследствие снижения его синтеза или повышении деградации в головном мозге. Они показали снижение уровня D-серина и соотношение D-серина к L-серину в спинномозговой жидкости пациентов с шизофренией [29]. Снижение уровня D-серина в спинномозговой жидкости у мужчин с первым эпизодом шизофрении подтверждают и другие исследования [30]. Помимо этого, обнаруживаются значительно более высокие уровни аланина, глицина, лейцина и фенилаланина в спинномозговой жидкости пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми людьми [31]. Положение, что нарушенный метаболизм D-серина может являться предиктором шизофрении, нашло подтверждение и в последних статьях [32, 33]. S. Saleem с соавт. (2017) сообщают о повышенной концентрации глицина, серина, глутамата, гомоцистеина и аргинина в крови пациентов с шизофренией [34]. В работе по измерению активности фосфосерин фосфатазы (PSP), фермента, ограничивающего скорость синтеза L-серина, в периферических мононуклеарных клетках крови больных шизофренией, показано, что концентрация L-серина в плазме крови была статистически значимо выше только у пациентов-мужчин [35]. В исследовании Y. He (2012) уже четыре аминокислоты – аргинин, глутамин, гистидин и орнитин – были предложе-

ны как кандидаты в биомаркеры шизофрении [36]. В 2013 г. было проведено масштабное исследование с участием более 100 пациентов с шизофренией и здоровых добровольцев для поиска потенциальных биологических маркеров данного заболевания и разработки диагностической тест-системы [14]. С помощью метаболомного профилирования сыворотки крови было показано увеличение содержания глутамата, аспартата, оксипролина, серина, фенилаланина, глицериновой, тетрадекановой, гексадекановой, олеиновой, октадекановой, β -оксимасляной, пировиноградной, линоленовой, эйкозеновой кислот и снижение содержания цистина в сыворотке крови больных. При метаболомном анализе мочи были обнаружены статистически значимые увеличения цистина, валина, изолейцина, глутамата, субериновой, 3-гидроксисебариновой, 3-гидроксиадипиновой, 2-этил 3-гидроксипропионовой, 4-пентеновой и треониновой, β -оксимасляной кислот, а также снижение 2,3-гидроксипропионовой, гликолевой кислот. В пределах идентифицированных метаболитов была предложена диагностическая панель прогноза шизофрении, включающая пять метаболитов (глицериновую, эйкозеновую, β -оксимасляную, пировиноградные кислоты и цистин) [14].

В. Сао (2018) было показано повышение концентраций сывороточного цистеина, γ -аминомасляной кислоты, глутамин и саркозина и снижение аргинина, L-орнитина, треонина, таурина, триптофана, метилцистеина и кинуренина в группе больных шизофренией с коррективкой на пол, возраст и индекс массы тела по сравнению со здоровыми лицами. Кроме того, у пациентов с первым эпизодом шизофрении в отличие от пациентов с рецидивирующей шизофренией зафиксировано снижение уровня аспартата и повышение уровня глутамин в сыворотке крови [37]. Представляют интерес проведенные в последнее время исследования в отношении связи повышения деградации триптофана с изменением целостности белого вещества мозга и уровнем глутамата белого вещества мозга у пациентов с шизофренией. Было выявлено снижение уровня триптофана и увеличение отношения кинуренин/триптофан у пациентов по сравнению с контролем. У больных шизофренией снижение уровня триптофана в плазме соответствовало более низкой структурной целостности белого вещества головного мозга. Как у пациентов, так и у здоровых людей соотношение кинуренин/триптофан обратно коррелировало с уровнем глутамата белого вещества головного мозга [38].

В последние годы появились единичные работы, в которых в качестве биомаркеров сложных заболеваний предлагают и ацилкарнитины – промежуточные продукты окисления жирных и органических кислот [39]. Ацилкарнитин принимает участие в производстве энергии путем β -окисления жирных кислот и детоксикации метаболитов путем образования и экскреции ацилкарнитиновых эфиров. Найдена связь повышения концентрации разветвленных аминокислот с ацилкарнитинами, содержащими нечетное число атомов углерода [39]. В работе M.L. Liu et al. (2015) было показано, что при шизофрении изменения метаболитов в основном связаны с обменом ацилкарнитинных, липидным обменом и метаболизмом триптофана, что приводит к комбинации биомаркеров, включающих ацилкарнитин C10:1 и триптофан [40]. Анализ спектра 29 ацилкарнитинных в плазме крови 225 больных шизофренией и 175 здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу, показал значительно более высокие уровни C4–ОН (C3–DC) и C16:1, на фоне низких концентраций C3, C8, C10, C10:1, C10:2, C12, C14:1–ОН, C14:2 и C14:2–ОН у больных шизофренией по сравнению со здоровыми лицами [41].

Проведенный анализ литературных данных позволяет сделать заключение, что в целом в большинстве исследований выявляются более высокие концентрации глицина, серина, глутамата, гомоцистеина и аргинина в образцах крови больных шизофренией. В отношении уровня остальных аминокислот в литературе представлены противоречивые результаты.

АМИНОКИСЛОТЫ КАК МАРКЕРЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА АНТИПСИХОТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

Следующим направлением исследований является изучение влияния антипсихотической терапии на аминокислотный спектр и возможность использования этих показателей для прогноза ответа на терапию. В исследованиях Т.У. Не с соавт. (2012) было выявлено пять аминокислот (аргинин, глутамин, гистидин, орнитин и метионин), значительно отличающиеся у больных шизофренией по сравнению со здоровыми лицами, и проанализировано их содержание в зависимости от применения антипсихотической терапии. В результате были получены данные о более высоком содержании орнитина и сниженном содержании аргинина, глутамин и гистидина у пациентов с

шизофренией, не получающих антипсихотическую терапию по сравнению с группой здоровых лиц [36]. Аспарагин, цитруллин, фенилаланин и цистеин были выше, тогда как тирозин и триптофан были значительно ниже у пациентов, не получающих антипсихотическую терапию, чем у здоровых людей. Для пациентов, принимающих антипсихотики, был показан увеличенный уровень аспарагина по сравнению с пациентами без терапии, увеличение фенилаланина и снижение триптофана в отличие от контрольной группы добровольцев [42]. Было выявлено снижение содержания тирозина у пациентов с шизофренией, дебютирующей до 20 лет и не получающих терапию, а также снижено соотношение тирозин/фенилаланин по сравнению с пациентами с поздним дебютом шизофрении (после 20 лет) [43]. Исследование влияния атипичного нейролептика клозапина на содержание аминокислот в сыворотке крови выявило значительно более высокие уровни сывороточного аспартата, глутамата, изолейцина, гистидина и тирозина и значительно более низкие концентрации сывороточного аспарагина, триптофана и серина у пациентов с шизофренией, резистентных к лечению клозапином, по сравнению с контролем. Лечение клозапином в течение 12 нед значительно снижало уровень глутамата в сыворотке, но не приближалось к уровню здоровых добровольцев и не влияло на концентрации остальных аминокислот [44]. Однако А.Е. Evins и соавт. обнаружили, что лечение клозапином увеличивает уровень сывороточного аспартата, при этом клиническое улучшение отрицательно коррелирует с исходными концентрациями глицина [45]. Изменение содержания периферических аминокислот при лечении клозапином у пациентов с шизофренией, резистентных к терапии, было показано и в других исследованиях. Так, выявлено снижение плазменного D-серина и соотношения D-серин/L-серин и данное соотношение, а также уровень глицина и соотношение глицин/L-серин значительно увеличивались после терапии клозапином. Полученные результаты позволили сделать вывод, что эти аминокислоты и их соотношения могут быть маркерами терапевтической эффективности у пациентов с терапевтически резистентной формой шизофрении [46]. При исследовании содержания глицина, серина, аланина и гомоцистеина у пациентов, получающих разную антипсихотическую терапию (типичные антипсихотики, клозапин, рисперидон/оланзапин), было выявлено, что пациенты имели более низкий уровень плазменного серина по сравнению с контролем, коррелирующей с количеством негативных симптомов шизофрении.

Соотношение серин/глицин также было снижено у больных, в то время как уровень гомоцистеина плазмы, наоборот, был значительно повышен. Несмотря на то, что не было найдено различий абсолютного уровня аминокислот в зависимости от типа антипсихотика, принимаемого пациентами, соотношение серин/глицин было значительно увеличено у пациентов, получавших клозапин, и практически было сравнимо с уровнем у здоровых лиц [47]. Монотерапия атипичным нейролептиком рисперидоном приводила к повышению уровня триптофана после 8 нед лечения и сывороточного фенилаланина, но еще больше снижала пониженные до начала терапии уровни аспартата и глицина [48]. Содержание ряда аминокислот возможно использовать для оценки прогноза ответа на терапию (респондеров и нон-респондеров). Пациенты без ответа на терапию демонстрировали более низкие исходные значения метионина по сравнению с пациентами с хорошим клиническим ответом и здоровыми добровольцами; соотношение триптофана к другим крупным нейтральным аминокислотам у пациентов, не отвечающих на терапию антипсихотиками, уменьшилось во время лечения по сравнению с пациентами с хорошим клиническим ответом [15]. Из широкого спектра исследуемых в работе В. Сао (2018) метаболитных биомаркеров шесть – олеоилкарнитин, линоилкарнитин, L-ацетилкарнитин, LysoPC, D-глутаминовая кислота и L-аргинин – были определены как наиболее устойчивые и предсказуемо изменяемые в процессе 8 нед лечения антипсихотическими препаратами [49].

Изменения в уровнях гомоцистеина были ассоциированы с полом и основными метаболическими параметрами (индекс массы тела, глюкоза, триглицериды и другие показатели) у больных шизофренией с первым эпизодом, получающих монотерапию атипичными нейролептиками (оланзапином или рисперидоном) [50].

В исследовании L. Leppik (2018) были продемонстрированы изменения содержания спектра аминокислот и биогенных аминов, ассоциированные одновременно с динамикой некоторых показателей метаболического синдрома, в частности с индексом массы тела (ИМТ), после проведения терапии антипсихотическими препаратами через 7 мес у пациентов с первым эпизодом шизофрении. Была продемонстрирована положительная ассоциация ИМТ с изменениями пролина, аспартата, гистидина, α -аминоадипиновой кислоты, аланина, и кинурена под влиянием антипсихоти-

ческой терапии. Напротив, содержание таурина и спермина было отрицательно ассоциировано с повышением ИМТ в процессе фармакотерапии [51].

Таким образом, исследования роли аминокислот в развитии нежелательных тяжелых побочных эффектов антипсихотической терапии практически отсутствуют, за исключением исследований глутамата, в отношении которого является доказанным факт его участия в механизмах развития тардивной дискинезии [52]. В то же время в последние годы отмечается необходимость поиска потенциальных биомаркеров развития нежелательных эффектов для прогноза их возникновения, особенно метаболического синдрома, как выходящего на первый план по частоте его встречаемости и бремени медицинских, экономических и социальных последствий на фоне широкого применения атипичных антипсихотиков [49, 53].

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АМИНОКИСЛОТ, АЦИЛКАРНИТИНОВ И ПРЕПАРАТОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ИХ ОБМЕН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Выявляемые изменения в аминокислотном спектре создают предпосылки для развития новых перспективных терапевтических стратегий в плане применения в терапии психических расстройств аминокислот или препаратов, воздействующих на их метаболизм [54–60].

Первое экспериментальное использование глицина в доклинических моделях шизофрении было выполнено еще до того, как была продемонстрирована роль NMDA-рецепторов в опосредовании психомиметическими эффектами фенилциклидина и глицина. В 1980-х гг. Tothand Lajtha, во-первых, продемонстрировали, что заменимые аминокислоты пересекают гематоэнцефалический барьер при назначении в больших дозах, а во-вторых, из ряда аминокислот только глицин редуцирует поведенческие эффекты, вызванные фенилциклидином. Первое рандомизированное двойное слепое клиническое исследование, показывающее значительное снижение негативных симптомов шизофрении в ответ на прием глицина, опубликовано в 1994 г. [55]. Позже это было подтверждено в ряде независимых исследований [54, 56, 57]. При сравнении влияния глицина и циклосерина на негативные симптомы шизофрении выявлено, что потребление глицина дает более выраженный клинический ответ. Это предполагает, что полные агонисты, такие как гли-

цин и D-серин, могут быть более эффективными, чем частичные агонисты, такие как D-циклосерин [56], в то же время в других плацебо-контролируемых исследованиях не показано преимущество терапии глицином по сравнению с плацебо на негативные симптомы шизофрении [61].

Основываясь на положительных клинических результатах с глицином, была проведена серия исследований с альтернативным агонистом глицин-сайта, D-серином [62]. Первоначальное клиническое исследование включало 29 пациентов, лечившихся в течение 6 нед либо D-серином, либо плацебо. Значительное снижение негативных симптомов шизофрении было показано у пациентов, получавших D-серин [63]. Эти результаты впоследствии были воспроизведены в других работах [64–66]. Однако при исследовании действия низких доз D-серина не обнаружено существенной разницы между приемом препарата и плацебо [67]. Подобные результаты были также получены в исследовании с использованием D-аланина, агониста с более низкой аффинностью к глициновому сайту NMDA-рецептора [68].

Тем не менее большие дозы аминокислот, необходимые для клинического улучшения, делают их нецелесообразным для широкого терапевтического использования, что требует альтернативных подходов. Блокада глицин-транспортера типа 1 для ингибирования обратного захвата глицина и повышения концентрации синаптического глицина представляет собой эффективную стратегию для увеличения передачи рецепторов N-метил-D-аспартата. Для этой цели было проведено исследование препарата битопертина, ингибитора обратного захвата глицина, у пациентов с шизофренией с преобладающей негативной симптоматикой, резистентных к терапии антипсихотиками. В итоге лечение битопертином в течение 8 нед было ассоциировано со значительной редукцией негативных симптомов шизофрении. Таким образом, битопертин-опосредованное ингибирование обратного захвата глицина может представлять собой новый вариант лечения шизофрении с возможностью устранения негативных симптомов [69].

Ингибирование оксидазы D-аминокислот, фермента, который катаболизирует D-аминокислоты, например D-серин и D-аланин, может увеличить доступность агонистов глицинового сайта NMDA-рецептора [70]. Бензоат натрия является естественным ингибитором оксидазы D-аминокислот, одобренный FDA как безопасный пищевой консервант. В небольшом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом

исследовании бензоат натрия значительно улучшал позитивные, негативные и когнитивные симптомы у пациентов с шизофренией, принимающих дополнительно антипсихотики. Хотя для подтверждения этих результатов необходимы более крупные исследования, оно открывает перспективы разработки новых препаратов на основе ингибирования оксидазы D-аминокислот [70].

Было проведено 12-недельное открытое неконтролируемое исследование, направленное на изучение эффективности ацетил-L-карнитина на клинические симптомы и когнитивное функционирование у 15 пациентов с шизофренией на фоне приема клозапина. Однако анализ данных девяти полностью завершивших исследование пациентов не показал существенных различий между разными методами лечения, что можно связать с крайне малым размером выборки [71].

Метаанализ, включающий 10 исследований, посвященных изучению влияния биологически активных добавок жирных кислот к стандартной антипсихотической терапии пациентов с шизофренией, показал положительные результаты с точки зрения улучшения психотических симптомов и (или) снижения экстрапирамидных побочных эффектов от антипсихотических препаратов [72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно констатировать факт, что в последнее время неуклонно растет число работ, в которых современными протеомными и метаболомными методами анализа предпринимаются попытки определить биомаркеры психических и нейродегенеративных расстройств в сыворотке или плазме крови пациентов [73–75]. Большая часть литературных данных получена на небольших когортах пациентов, неоднозначность и противоречивость ряда исследований обусловлены различной длительностью заболевания, применяемой терапией, ведущей симптоматикой и другими факторами.

Как правило, малые молекулы и продукты метаболизма вовлечены в различные пути молекулярных превращений, что затрудняет использование отдельных субстанций применять в качестве потенциальных биомаркеров. В связи с чем перспективным является решение данной задачи путем одновременного определения метаболомного спектра ряда молекул, совокупные изменения которых уже могут служить потенциальными биомаркерами.

На основе анализа литературы нам представляется, что наиболее перспективными потенциальными биомаркерами являются аминокислотные и ацилкарнитиновые профили в совокупности, дальнейшее исследование которых может привести к открытию новых терапевтических мишеней и стратегий, а также позволит лучше понять патофизиологию шизофрении наряду с углублением знания механизмов, обеспечивающих как развитие терапевтического эффекта, так и лекарственно-индуцированных побочных эффектов антипсихотиков, в частности метаболомического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Davaliev K., Maleva Kostovska I., Dwork A.J. Proteomics research in schizophrenia. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2016; 10: 18. DOI: 10.3389/fncel.2016.00018.
2. Guest F.L., Guest P.C., Martins-de-Souza D. The emergence of point-of-care blood-based biomarker testing for psychiatric disorders: enabling personalized medicine. *Biomarkers in Medicine*. 2016; 10 (4): 431–443. DOI: 10.2217/bmm-2015-0055.
3. Li C., Wang A., Wang C., Ramamurthy J., Zhang E., Guadagno E., Trakadis Y. Metabolomics in patients with psychosis: a systematic review. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2018; 177 (6): 580–588. DOI: 10.1002/ajmg.b.32662.
4. Pedrini M., Cao B., Nani J.V.S., Cerqueira R.O., Mansur R.B., Tasic L., Hayashi M.A.F., McIntyre R.S., Britzke E. Advances and challenges in development of precision psychiatry through clinical metabolomics on mood and psychotic disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2019; 93: 182–188. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2019.03.010.
5. Бойко А.С., Бохан Н.А. Бунева В.Н., Ветлугина Т.П., Зозуля С.А., Иванова С.А., Ключник Т.П., Корнетова Е.Г., Лосенков И.С., Олейчик И.В., Семке А.В., Смирнова Л.П., Узбеков М.Г., Федоренко О.Ю. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение / под. ред. Н.А. Бохана, С.А. Ивановой. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2017: 146. [Boyko A.S., Bohan N.A. Buneva V.N., Vetlugina T.P., Zozulya S.A., Ivanova S.A., Klyushnik T.P., Kornetova E.G., Losenkov I.S., Oleychik I.V., Semke A.V., Smirnova L.P., Uzbekov M.G., Fedorenko O.Ju. Biological markers of schizophrenia: search and clinical application edited by N.A. Bohan, S.A. Ivanova. Novosibirsk: SB RAS Publ., 2017: 146 (in Russ.)].
6. Hisamatsu T., Okamoto S., Hashimoto M., Muramatsu T., Andou A., Uo M., Kitazume M.T., Matsuoka K., Yajima T., Inoue N., Kanai T., Ogata H., Iwao Ya., Yamakado M., Sakai R., Ono N., Ando T., Suzuki M., Hibi T. Novel, objective, multivariate biomarkers composed of plasma amino acid profiles for the diagnosis and assessment of inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2012; 7 (1): e31131. DOI: 10.1371/journal.pone.0031131.

7. Kim J.S., Kornhuber H.H., Schmid-Burgk W., Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neuroscience Letters*. 1980; 20 (3): 379–382. DOI: 10.1016/0304-3940(80)90178-0.
8. Van de Kerkhof N.W., Fekkes D., van der Heijden F.M., Hoogendijk W.J., Stuber G., Egger J.I., Verhoeven W.M. Cycloid psychoses in the psychosis spectrum: evidence for biochemical differences with schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016; 12: 1927–1933. DOI: 10.2147/NDT.S101317.
9. Nagai T., Kirihara K., Tada M., Koshiyama D., Koike S., Suga M., Araki T., Hashimoto K., Kasai K. Reduced mismatch negativity is associated with increased plasma level of glutamate in first-episode psychosis. *Scientific Reports*. 2017; 7 (1): 2258. DOI: 10.1038/s41598-017-02267-1.
10. Steen N.E., Dieset I., Hope S., Vedal T.S.J., Smeland O.B., Matson W., Kaddurah-Daouk R., Agartz I., Melle I., Djurovic S., Jönsson E.G., Bogdanov M., Andreassen O.A. Metabolic dysfunctions in the kynurenine pathway, noradrenergic and purine metabolism in schizophrenia and bipolar disorders. *Psychological Medicine*. 2019; 1–12. DOI: 10.1017/S0033291719000400.
11. McDonald J.W., Johnston M.V. Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Research Reviews*. 1990; 15 (1): 41–70. DOI: 10.1016/0165-0173(90)90011-C.
12. Macciardi F., Lucca A., Catalano M., Marino C., Zanardi R., Smeraldi E. Amino acid patterns in schizophrenia: some new findings. *Psychiatry Research*. 1990; 32 (1): 63–70. DOI: 10.1016/0165-1781(90)90136-s.
13. Oresic M., Tang J., Seppanen-Laakso T., Mattila I., Saarni S.E., Saarni S.I., Lonnqvist J., Sysi-Aho M., Hyotylainen T., Perala J., Suvisaari J. Metabolome in schizophrenia and other psychotic disorders: a general population-based study. *Genome Medicine*. 2011; 3 (3): 19. DOI: 10.1186/gm233.
14. Yang J., Chen T., Sun L., Zhao Z., Qi X., Zho 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. Potential metabolite markers of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*. 2013; 18 (1): 67–78. DOI: 10.1038/mp.2011.131.
15. Van der Heijden F.M.M.A., Fekkes D., Tuinier S., Sijben A.E.S., Kahn R.S., Verhoeven W.M.A. Amino acids in schizophrenia: evidence for lower tryptophan availability during treatment with atypical antipsychotics? *Journal of Neural Transmission*. 2005; 112 (4): 577–585. DOI: 10.1007/s00702-004-0200-5.
16. Madeira C., Alheira F.V., Calcia M.A., Silva T.C., Tannos F.M., Vargas-Lopes C., Fisher M., Goldenstein N., Brasil M.A., Vinogradov S., Ferreira S.T., Panizzutti R. Blood levels of glutamate and glutamine in recent onset and chronic schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*. 2018; 9: 713. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00713.
17. Fukushima T., Iizuka H., Yokota A., Suzuki T., Ohno C., Kono Y., Nishikiori M., Seki A., Ichiba H., Watanabe Y., Hongo S., Utsunomiya M., Nakatani M., Sadamoto K., Yoshio T. Quantitative analyses of schizophrenia-associated metabolites in serum: serum D-lactate levels are negatively correlated with gamma-glutamylcysteine in medicated schizophrenia patients. *PLoS One*. 2014; 9 (7): e101652. DOI: 10.1371/journal.pone.0101652.
18. Ivanova S.A., Boyko A.S., Fedorenko O.Y., Krotenko N.M., Semke A.V., Bokhan N.A. Glutamate concentration in the serum of patients with schizophrenia. *Procedia Chemistry*. 2014; 10: 80–85. DOI: 10.1016/j.proche.2014.10.015.
19. Smith Q.R. Transport of glutamate and other amino acids at the blood-brain barrier. *The Journal of Nutrition*. 2000; 130 (4): 1016–1022S. DOI: 10.1093/jn/130.4.1016S.
20. Shulman Y., Grant S., Seres P., Hanstock C., Baker G., Tibbo P. The relation between peripheral and central glutamate and glutamine in healthy male volunteers. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2006; 31 (6): 406–410.
21. McGale E.H.F., Pye I.F., Stonier C., Hutchinson E.C., Aber G.M. Studies of the inter-relationship between cerebrospinal fluid and plasma amino acid concentrations in normal individuals. *Journal of Neurochemistry*. 1977; 29 (2): 291–297. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1977.tb09621.x.
22. Alfredsson G., Wiesel F.A., Lindberg M. Glutamate and glutamine in cerebrospinal fluid and serum from healthy volunteers-analytical aspects. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 1988; 424 (2): 378–384. DOI: 10.1016/S0378-4347(00)81116-0.
23. Bjerkenstedt L., Edman G., Hagenfeldt L., Sedvall G., Wiesel F.A. Plasma amino acids in relation to cerebrospinal fluid monoamine metabolites in schizophrenic patients and healthy controls. *The British Journal of Psychiatry*. 1985; 147 (3): 276–282. DOI: 10.1192/bjp.147.3.276.
24. Misiak B., Wiśniewski J., Fleszar M.G., Frydecka D. Alterations in l-arginine metabolism in first-episode schizophrenia patients: Further evidence for early metabolic dysregulation. *Schizophrenia Research*. 2016; 178 (1–3): 56–57. DOI: 10.1016/j.schres.2016.08.032.
25. Sumiyoshi T., Anil A.E., Jin D., Jayathilake K., Lee M., Meltzer H.Y. Plasma glycine and serine levels in schizophrenia compared to normal controls and major depression: relation to negative symptoms. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2004; 7 (1): 1–8. DOI: 10.1017/S1461145703003900.
26. Calcia M.A., Madeira C., Alheira F.V., Silva T.C., Tannos F.M., Vargas-Lopes C., Goldenstein N., Brasil M.A., Ferreira S.T., Panizzutti R. Plasma levels of D-serine in Brazilian individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2012; 142 (13): 83–87. DOI: 10.1016/j.schres.2012.09.014.
27. Hashimoto K., Fukushima T., Shimizu E., Komatsu N., Watanabe H., Shinoda N., Nakazato M., Kumakiri C., Okada S., Hasegawa H., Imai K., Masaomi I. Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia:

- evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 2003; 60 (6): 572–576. DOI: 10.1001/archpsyc.60.6.572.
28. Takano Y., Ozeki Y., Sekine M., Fujii K., Watanabe T., Okayasu H., Shinozaki T., Aoki A., Akiyama K., Homma H., Shimoda K. Multi-regression analysis revealed a relationship between l-serine and methionine, a component of one-carbon metabolism, in the normal control but not in the schizophrenia. *Annals of General Psychiatry*. 2016; 15 (1): 23. DOI: 10.1186/s12991-016-0113-3.
 29. Bendikov I., Nadri C., Amar S., Panizzutti R., De Miranda J., Wolosker H., Agam G. A CSF and postmortem brain study of D-serine metabolic parameters in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2007; 90 (1–3): 41–51. DOI: 10.1016/j.schres.2006.10.010.
 30. Hashimoto K., Engberg G., Shimizu E., Nordin C., Lindström L.H., Iyo M. Reduced D-serine to total serine ratio in the cerebrospinal fluid of drug naive schizophrenic patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2005; 29 (5): 767–769. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2005.04.023.
 31. Reveley M.A., De Bellerocche J., Recordati A., Hirsch S.R. Increased CSF amino acids and ventricular enlargement in schizophrenia: a preliminary study. *Biological Psychiatry*. 1987; 22 (4): 413–420. DOI: 10.1016/0006-3223(87)90163-6.
 32. El-Tallawy H.N., Saleem T.H., El-Ebidi A.M., Hassan M.H., Gabra R.H., Farghaly W.M., El-Maal N.A., Sherkawy H.S. Clinical and biochemical study of D-serine metabolism among schizophrenia patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017; 13: 1057–1063. DOI: 10.2147/NDT.S126979.
 33. Genchi G. An overview on D-amino acids. *Amino Acids*. 2017; 49 (9): 1521–1533. DOI: 10.1007/s00726-017-2459-5.
 34. Saleem S., Shaukat F., Gul A., Arooj M., Malik A. Potential role of amino acids in pathogenesis of schizophrenia. *International Journal of Health Sciences*. 2017; 11 (3): 63–68.
 35. Ozeki Y., Sekine M., Fujii K., Watanabe T., Okayasu H., Takano Y., Shinozaki T., Aoki A., Akiyama K., Homma H., Shimoda K. Phosphoserine phosphatase activity is elevated and correlates negatively with plasma D-serine concentration in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2016; 237: 344–350. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.01.010.
 36. He Y., Yu Z., Giegling I., Xie L., Hartmann A.M., Prehn C., Adamski J., Kahn R., Li Y., Illig T., Wang-Sattler R., Rujescu D. Schizophrenia shows a unique metabolomics signature in plasma. *Translational Psychiatry*. 2012; 2: e149. DOI: 10.1038/tp.2012.76.
 37. Cao B., Wang D., Brietzke E., McIntyre R.S., Pan Z., Cha D., Rosenblat J.D., Zuckerman H., Liu Y., Xie Q., Wang J. Characterizing amino-acid biosignatures amongst individuals with schizophrenia: a case-control study. *Amino Acids*. 2018; 50(8): 1013–1023. DOI: 10.1007/s00726-018-2579-6.
 38. Chiappelli J., Postolache T.T., Kochunov P., Rowland L.M., Wijtenburg S.A., Shukla D.K., Tagamets M., Du X., Savransky A., Lowry C.A., Can, A., Fuchs D., Hong L.E. Tryptophan metabolism and white matter integrity in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41 (10): 2587–2595. DOI: 10.1038/npp.2016.66.
 39. Giesbertz P., Ecker J., Haag A., Spanier B., Daniel H. An LC-MS/MS method to quantify acylcarnitine species including isomeric and odd-numbered forms in plasma and tissues. *Journal of Lipid Research*. 2015; 56 (10): 2029–2039. DOI: 10.1194/jlr.D061721.
 40. Liu M.L., Zhang X.T., Du X.Y., Fang Z., Liu Z., Xu Y., Zheng P., Xu X.J., Cheng P.F., Huang T., Bai S.J., Zhao L.B., Qi Z.G., Shao W.H., Xie P. Severe disturbance of glucose metabolism in peripheral blood mononuclear cells of schizophrenia patients: a targeted metabolomic study. *Journal of Translational Medicine*. 2015; 13 (1): 226. DOI: 10.1186/s12967-015-0540-y.
 41. Cao B., Wang D., Pan Z., Brietzke E., McIntyre R.S., Musial N., Mansur R.B., Subramaniepillai M., Zeng J., Huang N., Wang J. Characterizing acyl-carnitine biosignatures for schizophrenia: a longitudinal pre- and post-treatment study. *Translational Psychiatry*. 2019; 9 (1): 19. DOI: 10.1038/s41398-018-0353-x.
 42. Rao M.L., Gross G., Strebel B., Bräunig P., Huber G., Klosterkötter J. Serum amino acids, central monoamines, and hormones in drug-naive, drug-free, and neuroleptic-treated schizophrenic patients and healthy subjects. *Psychiatry Research*. 1990; 34 (3): 243–257. DOI: 10.1016/0165-1781(90)90003-n.
 43. Wei J., Xu H., Ramchand C. N., Hemmings G.P. Low concentrations of serum tyrosine in neuroleptic-free schizophrenics with an early onset. *Schizophrenia Research*. 1995; 14 (3): 257–260. DOI: 10.1016/0920-9964(94)00080-R.
 44. Tortorella A., Monteleone P., Fabrazzo M., Viggiano A., De Luca B., Maj M. Plasma concentrations of amino acids in chronic schizophrenics treated with clozapine. *Neuropsychobiology*. 2001; 44 (4): 167–171. DOI: 10.1159/000054937.
 45. Evins A.E., Amico E.T., Shih V., Goff D.C. Clozapine treatment increases serum glutamate and aspartate compared to conventional neuroleptics. *Journal of Neural Transmission*. 1997; 104 (6–7): 761–766. DOI: 10.1007/BF01291892.
 46. Yamamori H., Hashimoto R., Fujita Y., Numata S., Yasuda Y., Fujimoto M., Ohi K., Umeda-Yano S., Ito A., Ohmorie T., Hashimoto, K., Takeda M. Changes in plasma D-serine, L-serine, and glycine levels in treatment-resistant schizophrenia before and after clozapine treatment. *Neuroscience Letters*. 2014; 582: 93–98. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.08.052.
 47. Neeman G., Blararu M., Bloch B., Kremer I., Ermilov M., Javitt D.C., Heresco-Levy U. Relation of plasma glycine, serine, and homocysteine levels to schizophrenia symptoms and medication type. *American Journal of Psychiatry*. 2005; 162 (9): 1738–1740. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.9.1738.

48. Xuan J., Pan G., Qiu Y., Yang L., Su, M., Liu Y., Chen J., Feng G., Fang Y., Jia W., Xing Q., He L. Metabolomic profiling to identify potential serum biomarkers for schizophrenia and risperidone action. *Journal of Proteome Research*. 2011; 10 (12): 5433–5443. DOI: 10.1021/pr2006796.
49. Cao B., Jin M., Brietzke E., McIntyre R.S., Wang D., Rosenblat J.D., Raguett R.M., Zhang C., Sun X., Rong C., Wang J. Serum metabolic profiling using small molecular water-soluble metabolites in individuals with schizophrenia: A longitudinal study using a pre-post-treatment design. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2019; 73 (3): 100–108. DOI: 10.1111/pcn.12779.
50. Misiak B., Frydecka D., Łaczmański Ł., Ślęzak R., Kiejna A. Effects of second-generation antipsychotics on selected markers of one-carbon metabolism and metabolic syndrome components in first-episode schizophrenia patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2014; 70 (12): 1433–1441. DOI: 10.1007/s00228-014-1762-2.
51. Leppik L., Kriisa K., Koido K., Koch K., Kajalaid K., Haring L., Vasar E., Zilmer M. Profiling of amino acids and their derivatives biogenic amines before and after antipsychotic treatment in first-episode psychosis. *Frontiers in Psychiatry*. 2018; 9: 155. DOI: 10.3389/fpsyt.2018.00155.
52. Ivanova S.A., Loonen A.J.M., Pechlivanoglou P., Freidin M.B., Al Hadithy A.F.Y., Rudikov E.V., Zhukova I.A., Govorin N.V., Sorokina V.A., Fedorenko O.Y., Alifirova V.M., Semke A.V., Brouwers J.R., Wilffert B. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia. *Translational Psychiatry*. 2012; 2: e67. DOI: 10.1038/tp.2011.66.
53. Ward K.M., Yeoman L., McHugh C., Kraal A.Z., Flowers S.A., Rothberg A.E., Karnovsky A., Das A.K., Ellingrod V.L., Stringer K.A. Atypical antipsychotic exposure may not differentiate metabolic phenotypes of patients with schizophrenia. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2018; 38 (6): 638–650. DOI: 10.1002/phar.2119.
54. Javitt D.C., Silipo G., Cienfuegos A., Shelley A.M., Bark N., Park M., Lindenmayer J.P., Suckow R., Zukin S.R. Adjunctive high-dose glycine in the treatment of schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2001; 4 (4): 385–391. DOI: 10.1017/S1461145701002590.
55. Javitt D.C. Glycine transport inhibitors in the treatment of schizophrenia. *Novel Antischizophrenia Treatments*. 2012; 367–399. DOI: 10.1007/978-3-642-25758-2_12.
56. Heresco-Levy U., Ermilov M., Lichtenberg P., Bar G., Javitt D. C. High-dose glycine added to olanzapine and risperidone for the treatment of schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2004; 55 (2): 165–171. DOI: 10.1016/S0006-3223(03)00707-8.
57. Greenwood L.M., Leung S., Michie P.T., Green A., Nathan P.J., Fitzgerald P., Johnston P., Solowij N., Kulkarni J., Croft R.J. The effects of glycine on auditory mismatch negativity in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2018; 191: 61–69. DOI: 10.1016/j.schres.2017.05.031.
58. Kato Y., Hin N., Maita N., Thomas A.G., Kurosawa S., Rojas C., Yorita K., Slusher B.S., Fukui K., Tsukamoto T. Structural basis for potent inhibition of d-amino acid oxidase by thiophene carboxylic acids. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018; 159: 23–34. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.09.040.
59. Koçyiğit Y., Yoca G., Karahan S., Ayhan Y., Yazıcı M.K. L-arginine add-on treatment for schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2018; 29 (3): 147–153. DOI: 10.5080/u22702.
60. Tayeb H.O., Murad H.A., Rafeeq M.M., Tarazi F.I. Pharmacotherapy of schizophrenia: toward a metabolomic-based approach. *CNS Spectrums*. 2018; 24 (3): 1–6. DOI: 10.1017/S1092852918000962.
61. Serrita J., Ralevski E., Yoon G., Petrakis I. A pilot randomized, placebo-controlled trial of glycine for treatment of schizophrenia and alcohol dependence. *Journal of Dual Diagnosis*. 2019; 15 (1): 1–10. DOI: 10.1080/15504263.2018.1549764.
62. MacKay M.B., Kravtzenyuk M., Thomas R., Mitchell N.D., Dursun S.M., Baker G.B. D-serine: potential therapeutic agent and/or biomarker in schizophrenia and depression? *Frontiers in Psychiatry*. 2019; 10: 25. DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00025.
63. Tsai G., Yang P., Chung L.C., Lange N., Coyle J.T. D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 1998; 44 (11): 1081–1089. DOI: 10.1016/S0006-3223(98)00279-0.
64. Heresco-Levy U., Javitt D.C., Ebstein R., Vas A., Lichtenberg P., Bar G., Catinari S., Ermilov M. D-serine efficacy as add-on pharmacotherapy to risperidone and olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2005; 57 (6): 577–585. DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.12.037.
65. Kantrowitz J.T., Malhotra A.K., Cornblatt B., Silipo G., Balla A., Suckow R.F., Souza C.D., Saksa J., Woods S.W., Javitt D.C. High dose D-serine in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2010; 121 (1–3): 125–130. DOI: 10.1016/j.schres.2010.05.012.
66. Kantrowitz J.T., Epstein M.L., Lee M., Lehrfeld N., Nolan K.A., Shope C., Petkova E., Silipo G., Javitt D.C. Improvement in mismatch negativity generation during d-serine treatment in schizophrenia: correlation with symptoms. *Schizophrenia Research*. 2018; 191: 70–79. DOI: 10.1016/j.schres.2017.02.027.
67. Weise M., Heresco-Levy U., Davidson M., Javitt D.C., Werbeloff N., Gershon A.A., Abramovich Y., Amital D., Doron A., Konas S., Levkovitz Y., Liba D., Teitelbaum A., Mashiah M., Zimmerman Y. A multicenter, add-on randomized controlled trial of low-dose d-serine for negative and cognitive symptoms of schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2012; 73 (6): 728–734. DOI: 10.4088/JCP.11m07031.

68. Tsai G.E., Yang P., Chang Y.C., Chong M.Y. D-alanine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2006; 59 (3): 230–234. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.06.032.
69. Umbricht D., Alberati D., Martin-Facklam M., Borroni E., Youssef E.A., Ostland M., Wallace T.L., Knoflach F., Dorflinger E., Wettstein J.G., Bausch, A., Garibaldi G., Santarelli L. Effect of bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, on negative symptoms of schizophrenia: a randomized, double-blind, proof-of-concept study. *JAMA Psychiatry*. 2014; 71 (6): 637–646. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.163.
70. Lane H.Y., Lin C.H., Green M.F., Helleman G., Huang C.C., Chen P.W., Tun R., Chang Y.C., Tsai G.E. Add-on treatment of benzoate for schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of D-amino acid oxidase inhibitor. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70 (12): 1267–1275. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.2159.
71. Bruno A., Pandolfo G., Crucitti M., Lorusso S., Zoccali R.A., Muscatello M.R.A. Acetyl-L-carnitine augmentation of clozapine in partial-responder schizophrenia: a 12-week, open-label uncontrolled preliminary study. *Clinical Neuropharmacology*. 2016; 39 (6): 277–280. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000170.
72. Chen A.T., Chibnall J.T., Nasrallah H.A. A meta-analysis of placebo-controlled trials of omega-3 fatty acid augmentation in schizophrenia: Possible stage-specific effects. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2015; 27 (4): 289–296.
73. Sethi S., Brietzke E. Omics-based biomarkers: application of metabolomics in neuropsychiatric disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2015; 19 (3): pyv096. DOI: 10.1093/ijnp/pyv096.
74. Chan M.K., Gottschalk M.G., Haenisch F., Tomasik J., Ruland T., Rahmoune H., Guest P. C., Bahn S. Applications of blood-based protein biomarker strategies in the study of psychiatric disorders. *Progress in Neurobiology*. 2014; 122: 45–72. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2014.08.002.
75. Nascimento J.M., Martins-de-Souza D. The proteome of schizophrenia. *NPJ Schizophrenia*. 2015; 1: 14003. DOI: 10.1038/npschz.2014.3.

Сведения об авторах

Меднова Ирина Андреевна, мл. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-8057-3305.

Серебров Владимир Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ; профессор, кафедра биотехнологии и органической химии, НИ ТПУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9899-9734.

Байков Александр Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией, СибГМУ, г. Томск.

Бохан Николай Александрович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, директор НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ; зав. кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-1052-855X.

Иванова Светлана Александровна, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией молекулярной генетики и биохимии, зам. директора по научной работе, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ; профессор, кафедра экологии и безопасности жизнедеятельности, НИ ТПУ, г. Томск; ст. науч. сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-7078-323X.

✉ **Меднова Ирина Андреевна**, e-mail: irinka145@yandex.ru.

Authors information

Mednova Irina A., Junior Researcher, Molecular Genetics and Biochemistry Laboratory, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8057-3305.

Serebrov Vladimir Yu., DM, Professor, Head of the Biochemistry and Molecular Biology with a Course of Clinical Laboratory Diagnosis Department, SSMU; Professor, Biotechnology and Organic Chemistry Department, NR TPU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9899-9734.

Baikov Alexandr N., DM, Professor, Head of the Central Research Laboratory, Professor, Normal Physiology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

Bokan Nikolay A., DM, Professor, Academician of the RAS, Director, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russian Federation; Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, SSMU; Professor, Department of Psychotherapy and Psychological Counseling, NR TSU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1052-855X.

Ivanova Svetlana A., DM, Professor, Head of the Molecular Genetics and Biochemistry Laboratory, Deputy Director, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC; Professor, Department of Ecology and Basic Safety, NR TPU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7078-323X.

✉ **Mednova Irina A.**, e-mail: irinka145@yandex.ru.

Received 31.05.2019
Accepted 12.09.2019

Поступила в редакцию 31.05.2019
Подписана в печать 12.09.2019