УДК: 616.895+577.1
EDN: WLLMQU

Статья поступила: 15.02.2025
Принята к публикации: 27.04.2025

# АНТИТЕЛА К СУБЪЕДИНИЦАМ NR1 И NR2B NMDAR В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С АФФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ И РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА

**О.В. Павлова, И.Ю. Шамакина, К.А. Небогина, К.А. Павлов, Е.М. Кирьянова, М.В. Карякина, Л.И. Сальникова, В.А. Спектор, О.И. Гурина, А.Б. Шмуклер**

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия*

Результаты исследований показали важную роль аутоиммунных механизмов в патогенезе ряда неврологических и психических расстройств [1–4]. Так, у пациентов с симптомами энцефалита были выявлены антитела к нескольким синаптическим мишеням, включая глутаматные рецепторы GluA1 и GluA2, субъединицы рецептора α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA-рецептора) [5], субъединицу B1 рецептора гамма-аминомасляной кислоты (GABABR) [6] и метаботропный глутаматный рецептор [7]. Наиболее распространенная форма аутоиммунного энцефалита связана с аутоантителами к N-метил-D-аспартатному рецептору (NMDAR) и характеризуется иммуноопосредованной потерей NMDAR, что приводит к прогрессирующему ухудшению психического состояния [8–11]. Анти-NMDAR-энцефалит, часто ошибочно диагносцируемый как эпилепсия или психическое расстройство [10, 12], в настоящее время признан отдельным заболеванием, которое важно отличать от других психозов, в том числе развившихся впервые в жизни [13, 14].

В 2016 году группа экспертов разработала диагностические критерии вероятного анти-NMDAR-энцефалита [15, 16]. Диагноз может быть установлен при соответствии каждому из представленных ниже трех групп критериев. К ним были отнесены: острое (<3 мес.) развитие минимум 4 из 6 групп симптомов: а) поведенческие или когнитивные нарушения; б) нарушения речи («речь с напором», обеднение речи или мутизм); в) судорожные приступы; г) двигательные расстройства, дискинезии, повышенная ригидность или неестественные позы; д) сниженный уровень сознания; е) нарушения вегетативной нервной системы или гиповентиляция центрального генеза. Затем для установления данного диагноза необходим хотя бы один положительный результат следующих исследований: а) нарушения на ЭЭГ (фокальные, диффузные медленные волны или дезорганизованная активность, судорожная активность, дельта вспышки); б) плеоцитоз или олигоклональные антитела в ликворе. И, наконец, требуется исключить онкологическое заболевание (в первую очередь тератому яичников), а также другие энцефалиты (герпес-вирусный энцефалит, японский энцефалит B и пр.) [15, 17]. Ретроспективный анализ, проведенный F. Graus и соавт. [15], показал, что данным диагностическим критериям соответствовали 425 из 532 пациентов (80%) с анти-NMDAR-энцефалитом, включая 74,3% (254 из 342) пациентов без тератомы яичников и 90,5% (171 из 189) с тератомой [15].

Однако кроме клинических проявлений для установления окончательного диагноза необходимо наличие антител к NMDAR. В настоящее время при диагностике используют определение антител IgG к субъединице NR1 NMDAR в спинномозговой жидкости (СМЖ) и сыворотке крови [16]. В некоторых случаях диагноз может быть поставлен после обнаружения антител в СМЖ с одновременным отрицательным анализом в сыворотке крови [18]. С другой стороны, ложноположительные результаты анализов в сыворотке крови отмечались у 23,2% пациентов, которым в конечном итоге были поставлены альтернативные диагнозы [19]. Кроме того, ранее сообщалось о 10% положительных ре-

зультатах на антитела к NMDAR в сыворотке крови у здоровых лиц из контрольной группы ($n$=1703), а также у пациентов с шизофренией, аффективными расстройствами, инсультом, болезнью Паркинсона, боковым амиотрофическим склерозом [20, 21].

NMDAR – один из классов ионотропных рецепторов глутамата, отличающихся уникальными особенностями, включая необходимость одновременного связывания глутамата и глицина/D-серина для активации, высокую проницаемость для $Ca^{2+}$ и потенциал-зависимую блокаду $Mg^{2+}$. Они играют ключевую роль в таких физиологических процессах, как развитие нейронов, синаптическая пластичность и обучение, а также в ряде патологических состояний, включая эпилепсию, ишемическое повреждение, нейродегенеративные заболевания и психические расстройства [22]. NMDAR представляет собой тетрамеры, и на сегодняшний день идентифицировано семь различных субъединиц: субъединица GluN1 (NR1), четыре субъединицы GluN2 (NR2A, NR2B, GluN2C и GluN2D), которые кодируются четырьмя различными генами, и пара субъединиц GluN3 (GluN3A и GluN3B), кодируемых двумя генами [23]. Существование этого большого репертуара гомологичных субъединиц NMDAR допускает различные комбинации их сборки, что приводит к появлению множества подтипов рецепторов в ЦНС с различными биофизическими и фармакологическими свойствами и субклеточной локализацией. Состав субъединиц различается в разных областях ЦНС, на разных стадиях развития и при различных заболеваниях [24, 25]. Разнообразие субъединицы NR1 NMDAR создается путем альтернативного сплайсинга гена субъединицы NMDAR1 с получением восьми функциональных форм. Напротив, гетерогенность субъединиц NR2 возникает благодаря существованию множественных родственных генов NMDAR2A–2D.

Традиционно считается, что за развитие психических расстройств ответственны аутоантитела, направленные против субъединицы NR1 NMDAR [8, 26]. Было показано, что эти аутоантитела приводят к уменьшению количества NMDAR в клетках-мишенях, вызывая перекрестное связывание и интернализацию NMDAR путем аутофагии [27]. Исследования на животных продемонстрировали перераспределение NMDAR синаптической и экстрасинаптической областей после воздействия аутоантител к субъединице NR1 NMDAR с уменьшением других глутаматных рецепторов и некоторых синаптических белков [28]. Вместе с тем, неясна возможность образования аутоантител к субъединицам NR2 и их потенциальная роль в патогенезе анти-NMDAR-энцефалита.

***Целью*** настоящего исследования был анализ содержания антител к субъединицам NR1 и NR2B NMDAR в сыворотке крови пациентов с аффективными расстройствами и расстройствами шизофренического спектра.

## Материал и методы

Исследование производилось на базе Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России. Протокол и информированное согласие для участников исследования были одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (протокол № 40/12 от 21.12.2022 г.).

С помощью специально разработанной карты и с применением психометрических шкал было обследовано 56 пациентов с аффективными расстройствами и расстройствами шизофренического спектра. Диагноз устанавливали на основе диагностических критериев МКБ-10. В общей выборке было 23 пациента с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (41,1%), 14 пациентов с биполярным расстройством настроения (25,0%), 8 – с депрессивным эпизодом (14,3%), 11 – с рекуррентным депрессивным расстройством (19,6%).

Клинико-демографические характеристики обследованных пациентов представлены в таблице.

Использовали следующие психометрические инструменты: шкала позитивных и негативных симптомов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS), шкала мании Янга (Young Mania Rating Scale – YMRS) и шкала депрессии Калгари (Calgary Depression Scale for Schizophrenia – CDSS). У всех пациентов осуществлялся забор крови для дальнейшей оценки содержания в сыворотке антител к субъединицам NR1 и NR2B NMDA-рецепторов методом иммуноферментного анализа.

*Получение рекомбинантных белков с целью определения антител к NR2B субъединице NMDA рецептора методом ИФА.* Для разработки тест-системы иммуноферментного анализа (ИФА) были выбраны два внеклеточных топологических домена человеческого гена hGRIN2B, кодирующего субъединицу NR2B NMDAR. Идентификация соответствующих участков (Ex1 и Ex2) проводилась с использованием базы UniProt (ID: Q5R1P3, NMDE2_CANLF) [29]. Нуклеотидные последовательности, соответству-

**Клинико-демографические характеристики обследованных пациентов**

| Показатель | Значение *n* (%) |
|---|---|
| **Половозрастной статус** | |
| Мужчины | 21 (37,5) |
| Женщины | 35 (62,5) |
| Возраст, лет (среднее значение ± стандартное отклонение) | 24,7±6,7 |
| **Диагноз** | |
| Шизофрения и расстройства шизофренического спектра | 23 (41,1) |
| Шизофрения (F20) | 11 (19,6) |
| Шизоаффективное расстройство(F25) | 8 (14,3) |
| Острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении (F23.1) | 3 (5,4) |
| Хроническое бредовое расстройство (F20) | 1 (1,8) |
| Биполярное аффективное расстройство (F31) | 14 (25,0) |
| Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод легкой или умеренной депрессии (F31.3) | 11 (19,6) |
| Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод смешанного характера (F31.6) | 3 (5,4) |
| Депрессивный эпизод средней степени (F32.3) | 8 (14,3) |
| Рекуррентное депрессивное расстройство (F33) | 11 (19,6) |
| Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени (F33.1) | 9 (16,1) |
| Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжелой степени без психотических симптомов (F33.2) | 2 (3,5) |
| Суммарный балл по шкале PANSS (среднее значение ± стандартное отклонение, *n*=23) | 74,0±17,7 |
| Суммарный балл по шкале CDSS (среднее значение ± стандартное отклонение, *n*=56) | 11,9±5,6 |
| Суммарный балл по шкале YMRS (среднее значение ± стандартное отклонение, *n*=11) | 15,9±4,3 |
| **Семейное положение** | |
| Состоят в браке | 12 (21,4) |
| Холосты, разведены | 44 (78,6) |
| **Образование** | |
| Высшее или незаконченное высшее | 34 (60,7) |
| Среднее или среднее специальное | 15 (26,8) |
| Незаконченное среднее | 7 (12,5) |
| **Трудовой статус** | |
| Работают | 12 (21,4) |
| Учатся | 16 (28,6) |
| Не работают и не учатся, не имея группы инвалидности | 23 (41,1) |
| Имеют группу инвалидности | 5 (8,9) |

*Примечания.* С учетом разнообразия диагностических категорий и, соответственно, выявляемой у пациентов симптоматики во избежание искажения результатов в таблице приведены данные обследования по психометрическим шкалам, только релевантным симптоматике при определенном диагнозе.

ющие этим доменам, были определены на основе референсной последовательности из базы данных GeneBank (NCBI, номер NM_001413994.1). Для выделения полиаденилированной мРНК применяли реагенты набора ExtractRNA, следуя инструкции производителя (ЗАО «Евроген», Россия), из гиппокампа крысы, так как первый внеклеточный домен крысы идентичен человеческому на 99,4% (528 аминокислот из 531), а второй внеклеточный домен крысы полностью идентичен человеческому [29]. При получении кДНК и амплификации целевой последовательности использовали набор OneTube RT-PCR TaqMan (ЗАО «Евроген», Россия), следуя инструкции производителя. Выделение ампликонов, лигирование с выбранным вектором, трансформация и получение штамма-продуцента *E. coli* (DE3 BL21) было проведено по протоколу, разработанному ранее [30].

Сконструированные рекомбинантные домены hGRIN2B представляли собой белки-слияния, включающие аминокислотные последовательности соответствующих участков NR2B и тиоредоксина (TrxA). Полученные конструкции обозначили как GRIN2B_Ex1 и GRIN2B_Ex2. В состав каждой рекомбинантной молекулы также входил гистидиновый тег (6His) для упрощения выделения белков методом аффинной хроматографии на носителе Ni-NTA агарозе. Чистоту и молекулярную массу белков оценивали с помощью электрофореза в 7,5% полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия

(SDS-PAGE), по результатам которого для каждого из образцов наблюдалась по одной полосе, соответствующей теоретическим массам: около 75 кДа для GRIN2B_Ex1 и около 37 кДа для GRIN2B_Ex2 (рис. 1). Эти белки далее использовали в качестве антигенов при проведении ИФА для детекции аутоантител к субъединице NR2B NMDAR в образцах сыворотки крови пациентов.

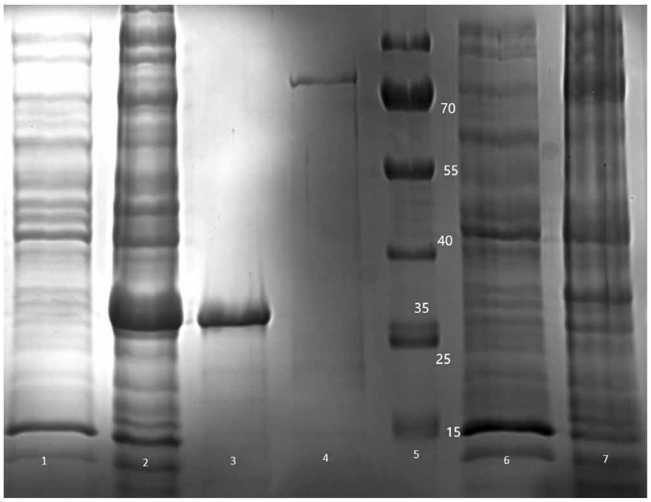


*Рис. 1. Электрофореграмма рекомбинантных белков с использованием диск-электрофореза.*

1 – культура, трансформированная плазмидой pET-32a/NR2B Ex2, до индукции экспрессии; 2 – та же культура после индукции; 3 – очищенный второй внеклеточный домен NR2B (GRIN2B_Ex2); 4 – очищенный первый внеклеточный домен NR2B (GRIN2B_Ex1); 5 – стандартные маркеры молекулярной массы (указаны в кДа); 6 – культура, трансформированная плазмидой pet-32a NR2B Ex1, до индукции экспрессии; 7 – индуцированная культура, трансформированная плазмидой pet-32a NR2B Ex1.

*ИФА образцов сыворотки крови пациентов. Сравнительное определение антител к субъединицам NR1 и NR2B.* Для выявления антител к субъединицам NMDAR в образцах сыворотки крови пациентов применяли две разные ИФА-системы, основанные на использовании рекомбинантных внеклеточных доменов: GRIN2B_Ex1 и GRIN2B_Ex2 (NR2B), а также GRIN_Ed1 и GRIN_Ed2 (NR1). Исследования проводились на образцах, разведённых до 1:50, в соответствии с ранее опубликованным протоколом [30].

## Результаты

При анализе образцов сыворотки пациентов, страдающих аффективными и расстройствами психотического спектра, в 16 случаях из 59 (27,1%) были обнаружены аутоантитела, специфичные к субъединице NR1NMDAR (рис. 2).

Ни у одного из обследованных пациентов не было обнаружено антител к субъединице NR2BNMDAR (рис. 3).

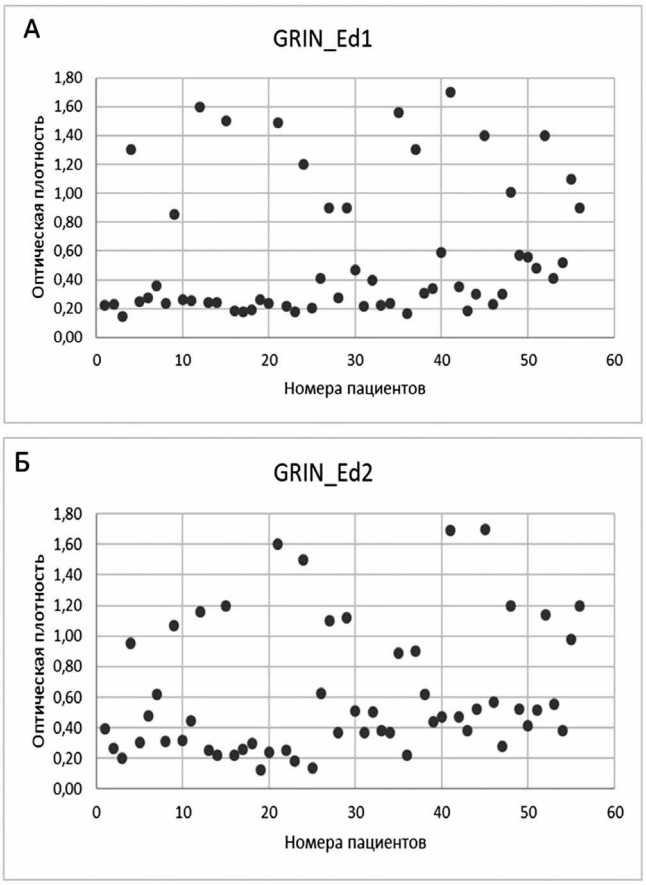


*Рис. 2. Результаты анализа образцов сыворотки крови пациентов с аффективными расстройствами и расстройствами психотического спектра методом ИФА с использованием антигенов GRIN_Ed1 (панель А) и GRIN_Ed2 (панель Б).*

## Обсуждение

В последние годы особое внимание исследователей было обращено на субъединицу NR2B NMDAR [31]. Ранее было показано, что этот белок вовлечен в модуляцию таких функций, как обучение и память, восприятие боли и пищевое поведение, а также в патогенез ряда психических и неврологических расстройств [31–33]. По-видимому, субъединица NR2B играет важную роль в механизмах эпилептогенеза [34]. Кроме того, описан клинический случай анти-NMDAR-энцефалита с антителами к NMDAR в СМЖ и сыворотке крови у пациентки с тератомой яичника, которая экспрессировала субъединицу NR2B NMDAR [35].

Основываясь на данных экспериментальных и клинических исследований о роли NR2B в патогенезе ряда заболеваний ЦНС [36, 37], мы предположили, что антитела к NR2B могут быть одним из факторов развития у пациентов с аффективными расстройствами и расстройствами шизофренического спектра психотической симптоматики. Тем не менее, результаты проведённых серий ИФА свидетельствуют о том, что у части пациентов с

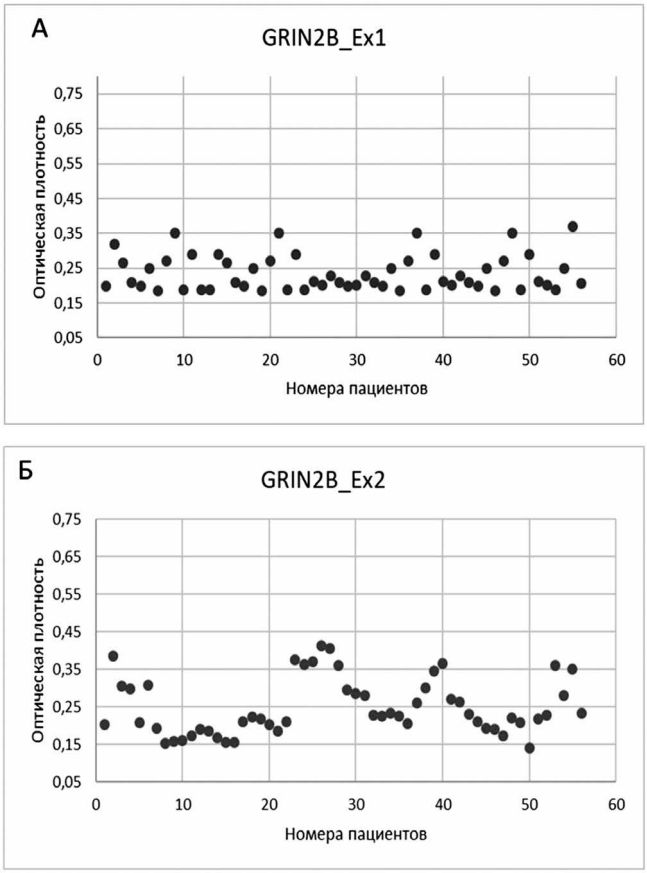


*Рис. 3. Результаты анализа образцов сыворотки крови пациентов с аффективными расстройствами и расстройствами психотического спектра методом ИФА с использованием антигенов GRIN2B_Ex1 (панель А) и GRIN2B_Ex2 (панель Б).*

психическими расстройствами аффективного и шизофренического спектра выявляются антитела, направленные против субъединицы NR1 NMDAR, при отсутствии антител к NR2B.

Отдельные исследования также указывают на присутствие антител к субъединицам NR1 или NR2B NMDAR в образцах сыворотки крови или спинномозговой жидкости у пациентов, страдающих атипичными психозами, аффективными расстройствами и впервые возникшей или повторной шизофреноподобной симптоматикой [17, 38–40]. При этом наличие антител к указанным субъединицам оценивалось методом клеточного анализа (cell based assay, CBA) – иммуноцитохимического метода с использованием клеточных культур. В методе CBA могут применяться как первичные нейрональные культуры, способные к функциональной экспрессии NMDAR, так и трансфицированные клеточные линии, экспрессирующие одну или несколько субъединиц рецептора в различных комбинациях [41]. При ИФА в качестве антигенов используют рекомбинантные пептиды, синтезированные на основе аминокислотных последовательностей субъединиц NR1 и NR2B. При этом обнаружена меньшая реактивность в анализах антигенов, основанных на С-концевых последовательностях, что можно объяснить их внутриклеточной локализацией [42, 43]. Ранее нами было показано, что применение в ИФА рекомбинантных внеклеточных доменов субъединицы NR1 NMDAR в качестве антигенов обеспечивает более высокую специфичность и позволило идентифицировать случаи анти-NMDA-рецепторного энцефалита, которые также были подтверждены методом CBA с высокой степенью достоверности [30].

Таким образом, проведенное исследование подтвердило, что повышение уровня антител к субъединице NR1 NMDAR в сыворотке крови наблюдается в клинически значимом числе случаев у пациентов с расстройствами шизофренического спектра и аффективными расстройствами. Согласно полученным нами данным, аутоантитела к субъединице NR2B NMDAR в крови в этих случаях не выявляются. Требуются дальнейшие исследования, позволяющие более подробно описать подгруппу пациентов с повышенным уровнем антител к субъединице NR1 NMDAR в сыворотке крови. Согласно одной из гипотез, подобные аутоиммунные нарушения у пациентов могут быть связаны с резистентностью и интолерантностью к проводимой психофармакотерапии, что может быть предметом последующего анализа.

*Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.*

*Исследование выполнено в рамках темы государственного задания «Изучение аффективных расстройств и расстройств психотического спектра у пациентов с различным уровнем антител к NMDA-рецепторам» (регистрационный номер 123022000057-4).*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wang J., Liu X., Lian J., Zheng H., Cai D., Cai H., Zhou D.., Lin S., Kong F., Qin X., Bi J. Autoimmune antibodies in first-episode psychosis with red flags: A hospital-based case-control study protocol // Front. Psychiatry. 2022. Vol. 13. P. 976159. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.976159
2. Bhagavati S. Autoimmune Disorders of the Nervous System: Pathophysiology, Clinical Features, and Therapy // Front. Neurol. 2021. Vol. 12. P. 664664. DOI: 10.3389/fneur.2021.664664
3. Hansen N., Timäus C. Autoimmune encephalitis with psychiatric features in adults: historical evolution and prospective challenge // J. Neural. Transm. (Vienna). 2021. Vol. 128, No 1. P. 1–14. DOI: 10.1007/s00702-020-02258-z

4. Endres D., Maier V., Leypoldt F., Wandinger K.P., Lennox B., Pollak T.A., Nickel K., Maier S., Feige B., Domschke K., Prüss H., Bechter K., Dersch R., Tebartz van Elst L. Autoantibody-associated psychiatric syndromes: a systematic literature review resulting in 145 cases // Psychol. Med. 2022. Vol. 52, No 6. P. 1135–1146. DOI: 10.1017/S0033291720002895
5. Lai M., Hughes E.G., Peng X. et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location // Annals of Neurology. 2009. Vol. 65, No 4. P. 424–434. DOI: 10.1002/ana.21589
6. Lancaster E., Lai M., Peng X. et al. Antibodies to the GABAB receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen // The Lancet Neurology. 2010. Vol. 9, No 1. P. 67–76. DOI: 10.1016/s1474-4422(09)70324-2
7. Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Titulaer M.J. et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. Neurology. 2011. Vol. 77, No 18. P. 1698–1701. DOI: 10.1212/wnl.0b013e3182364a44
8. Dalmau J., Tüzün E., Wu H.-Y. et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma // Annals of Neurology. 2007. Vol. 61, No 1. P. 25–36. DOI: 10.1002/ana.21050
9. Dalmau J., Gleichman A.J., Hughes E.G. et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies // The Lancet Neurology. 2008. Vol. 7, No 12. P. 1091–1098. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2
10. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Rosenfeld M.R., Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis // The Lancet Neurology. 2011. Vol. 10, No 1. P. 63–74. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2
11. Hansen N. NMDAR autoantibodies in psychiatric disease – An immunopsychiatric continuum and potential predisposition for disease pathogenesis // J. Transl. Autoimmun. 2022. Vol. 5. P. 100165. DOI: 10.1016/j.jtauto.2022.100165
12. Endres D., Leypoldt F., Bechter K., Hasan A., Steiner J., Domschke K., Wandinger K.P., Falkai P., Arolt V., Stich O., Rauer S., Prüss H., van Elst L.T. Autoimmune encephalitis as a differential diagnosis of schizophreniform psychosis: clinical symptomatology, pathophysiology, diagnostic approach, and therapeutic considerations // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2020. Vol. 270, No 7. P. 803–818. DOI: 10.1007/s00406-020-01113-2
13. Kleinig T.J., Thompson P.D., Matar W. et al. The distinctive movement disorder of ovarian teratoma-associated encephalitis // Movement Disorders. 2008. Vol. 23, No 9. P. 1256–1261. DOI: 10.1002/mds.22073
14. Tidswell J., Kleinig T., Ash D., Thompson P., Galletly C. Early recognition of anti-N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis presenting as acute psychosis // Australasian Psychiatry. 2013. Vol. 21, No 6. P. 596–599. DOI: 10.1177/1039856213506502
15. Graus F., Titulaer M.J., Balu R. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis // Lancet Neurol. 2016. Vol. 15, No 4. P. 391–404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9
16. Nguyen L., Wang C. Anti-NMDA Receptor Autoimmune Encephalitis: Diagnosis and Management Strategies // Int. J. Gen. Med. 2023. Vol. 16. P. 7–21. DOI: 10.2147/IJGM.S397429
17. Павлова О.В., Павлов К.А., Мурашко А.А., Гурина О.И., Шмуклер А.Б. NMDA-рецепторы, антитела к ним и их роль при различных психических и нейровоспалительных заболеваниях // Молекулярная медицина. 2021. Т. 19, № 1. С. 3–10. DOI: 10.29296/24999490-2021-01-02
18. Samanta D., Lui F. Anti-NMDAR Encephalitis. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 31869136
19. Zandi M.S., Paterson R.W., Ellul MA. et al. Clinical relevance of serum antibodies to extracellular N-methyl-D-aspartate receptor epitopes // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2015. Vol. 86, No 7. P. 708–713.
20. Dahm L., Ott C., Steiner J. et al. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease // Ann. Neurol. 2014. Vol. 76, No 1. P. 82–94. DOI: 10.1002/ana.24189
21. Спектор В.А. Роль антител к NMDA-рецепторам в развитии аффективных расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 2023. Т. 33, № 2. С. 82–90.
22. Hansen K.B., Yi F., Perszyk R.E., Menniti F.S., Traynelis S.F. NMDA Receptors in the Central Nervous System // Methods Mol. Biol. 2017. Vol. 1677. P. 1–80. DOI: 10.1007/978-1-4939-7321-7_1
23. Paoletti P., Bellone C., Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: Impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease // Nat. Rev. Neurosci. 2013. Vol. 14. P. 383–400. DOI: 10.1038/nrn3504
24. Mony L., Kew J.N., Gunthorpe M.J., Paoletti P. Allosteric modulators of NR2B-containing NMDA receptors: Molecular mechanisms and therapeutic potential // Br. J. Pharmacol. 2009. Vol. 157. P. 1301–1317. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00304.x
25. Traynelis S.F., Wollmuth L.P., McBain C.J., Menniti F.S., Vance K.M., Ogden K.K., Hansen K.B., Yuan H., Myers S.J., Dingledine R. Glutamate Receptor Ion Channels: Structure, Regulation, and Function // Pharmacol. Rev. 2010. Vol. 62. P. 405–496. DOI: 10.1124/pr.109.002451
26. Барканова В., Шмуклер А.Б. Роль нарушения целостности гематоэнцефалического барьера в развитии двигательных нарушений при аутоиммунных заболеваниях, сопровождающихся психопатологической симптоматикой // Российский психиатрический журнал. 2023. № 3. С. 91–103.
27. Hughes E.G., Peng X., Gleichman A.J. et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis // The Journal of Neuroscience. 2010. Vol. 30, No 17. P. 5866–5875. DOI: 10.1523/jneurosci.0167-10.2010
28. Castillo-Gómez E., Oliveira B., Tapken D., Bertrand S., Klein-Schmidt C., Pan H. et al. All naturally occurring autoantibodies against the NMDA receptor subunit NR1 have pathogenic potential irrespective of epitope and immunoglobulin class // Mol. Psychiatr. 2017. Vol. 22. P. 1776–1784. DOI: 10.1038/mp.2016.125
29. База UniProtKB [Электронный ресурс]. URL: https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q5R1P3/entry (дата доступа: 05.12.2024).
30. Павлова О.В., Мурашко А.А., Морозова А.Ю., Павлов К.А., Гурина О.И., Шмуклер А.Б. Метод иммуноферментного анализа для количественного определения аутоантител к NMDA-рецепторам в сыворотке крови // Социальная и клиническая психиатрия. 2022. Т. 32, № 4. С. 5–13.
31. Raïch I., Lillo J., Rebassa J.B., Capó T., Cordomí A., Reyes-Resina I., Pallàs M., Navarro G. Dual Role of NMDAR Containing NR2A and NR2B Subunits in Alzheimer's Disease // Int. J. Mol. Sci. 2024. Vol. 25, No 9. P. 4757. DOI: 10.3390/ijms25094757
32. Loftis J.M., Janowsky A. The N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B: localization, functional properties, regulation, and clinical implications // Pharmacol. Ther. 2003. Vol. 97, No 1. P. 55–85. DOI: 10.1016/s0163-7258(02)00302-9
33. Li D., He L. Association study between the NMDA receptor 2B subunit gene (GRIN2B) and schizophrenia: A HuGE review and meta-analysis // Genet. Med. 2007. Vol. 9. P. 4–8. DOI: 10.1097/01.gim.0000250507.96760.4b
34. Guli X., Tokay T., Kirschstein T., Köhling R. Status Epilepticus Enhances Depotentiation after Fully Established LTP in an NMDAR-Dependent but GluN2B-Independent Manner // Neural. Plast. 2016. P. 6592038. DOI: 10.1155/2016/6592038
35. Števková Z., Krastev G., Mako M., Čierna. IgG-NR2B-A Potentially Valuable Biomarker in the Management of Refractory Anti-NMDAR Encephalitis // Int. J. Mol. Sci. 2025. Vol. 26, No 2. P. 513. DOI: 10.3390/ijms26020513
36. Peng W.F., Ding J., Li X., Fan F., Zhang Q.Q., Wang X. N-methyl-D-aspartate receptor NR2B subunit involved in depression-like behaviours in lithium chloride-pilocarpine chronic rat epilepsy model // Epilepsy Res. 2016. Vol. 119. P. 77–85. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.09.013
37. Kristiansen L.V., Bakir B., Haroutunian V., Meador-Woodruff J.H. Expression of the NR2B-NMDA receptor trafficking complex in prefrontal cortex from a group of elderly patients with schizophrenia // Schizophr. Res. 2010. Vol. 119, No 1-3. P. 198–209. DOI: 10.1016/j.schres.2010.02.1069
38. Hinotsu K., Miyaji C., Yada Y., Kawai H., Sakamoto S. et al. The validity of atypical psychosis diagnostic criteria to detect anti-NMDA receptor encephalitis with psychiatric symptoms // Schizophr. Res. 2022. Vol. 248. P. 292–299. DOI: 10.1016/j.schres.2022.08.024
39. Kawai H., Takaki M., Sakamoto S., Shibata T. et al. Anti-NMDA-receptor antibody in initial diagnosis of mood disorder // Eur. Neuropsychopharmacol. 2019. Vol. 29, No 9. P. 1041–1050. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2019.07.137

40. Ando Y., Shimazaki H., Shiota K., Tetsuka S., Nakao K. et al. Prevalence of elevated serum anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody titers in patients presenting exclusively with psychiatric symptoms: a comparative follow-up study // BMC Psychiatry. 2016. Vol. 16. P. 226. DOI: 10.1186/s12888-016-0948-9
41. Murashko A.A., Pavlov K.A., Pavlova O.V., Gurina O.I., Shmukler A. Antibodies against N-Methyl D-Aspartate Receptor in Psychotic Disorders: A Systematic Review // Neuropsychobiology. 2022. Vol. 81, No 1. P. 1–18. DOI: 10.1159/000515930
42. Fukuyama T., Takahashi Y., Kubota Y. et al. Semi-quantitative analyses of antibodies to N-methyl-d-aspartate type glutamate receptor subunits (GluN2B & GluN1) in the clinical course of Rasmussen syndrome // Epilepsy research. 2015. Vol. 113. P. 34–43.
43. Fujita K., Yuasa T., Takahashi Y. et al. Antibodies to N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in Creutzfeldt–Jakob disease patients // Journal of Neuroimmunology. 2012. Vol. 251. P. 90–93.

## REFERENCES

1. Wang J, Liu X, Lian J, Zheng H, Cai D, Cai H, Zhou D, Lin S, Kong F, Qin X, Bi J. Autoimmune antibodies in first-episode psychosis with red flags: A hospital-based case-control study protocol. Front Psychiatry. 2022;13:976159. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.976159
2. Bhagavati S. Autoimmune Disorders of the Nervous System: Pathophysiology, Clinical Features, and Therapy. Front Neurol. 2021;12:664664. DOI: 10.3389/fneur.2021.664664
3. Hansen N, Timäus C. Autoimmune encephalitis with psychiatric features in adults: historical evolution and prospective challenge. J Neural Transm (Vienna). 2021;128(1):1–14. DOI: 10.1007/s00702-020-02258-z
4. Endres D, Maier V, Leypoldt F, Wandinger KP, Lennox B, Pollak TA, Nickel K, Maier S, Feige B, Domschke K, Prüss H, Bechter K, Dersch R, Tebartz van Elst L. Autoantibody-associated psychiatric syndromes: a systematic literature review resulting in 145 cases. Psychol Med. 2022;52(6):1135–46. DOI: 10.1017/S0033291720002895
5. Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. Annals of Neurology. 2009;65(4):424–34. DOI: 10.1002/ana.21589
6. Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABAB receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. The Lancet Neurology. 2010;9(1):67–76. DOI: 10.1016/s1474-4422(09)70324-2
7. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. Neurology. 2011;77(18):1698–701. DOI: 10.1212/wnl.0b013e3182364a44
8. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Annals of Neurology. 2007;61(1):25–36. DOI: 10.1002/ana.21050
9. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. The Lancet Neurology. 2008;7(12):1091–8. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2
10. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. The Lancet Neurology. 2011;10(1):63–74. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2
11. Hansen N. NMDAR autoantibodies in psychiatric disease – An immunopsychiatric continuum and potential predisposition for disease pathogenesis. J Transl Autoimmun. 2022;5:100165. DOI: 10.1016/j.jtauto.2022.100165
12. Endres D, Leypoldt F, Bechter K, Hasan A, Steiner J, Domschke K, Wandinger KP, Falkai P, Arolt V, Stich O, Rauer S, Prüss H, van Elst LT. Autoimmune encephalitis as a differential diagnosis of schizophreniform psychosis: clinical symptomatology, pathophysiology, diagnostic approach, and therapeutic considerations. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2020;270(7):803–18. DOI: 10.1007/s00406-020-01113-2
13. Kleinig TJ, Thompson PD, Matar W, et al. The distinctive movement disorder of ovarian teratoma-associated encephalitis. Movement Disorders. 2008;23(9):1256–61. DOI: 10.1002/mds.22073
14. Tidswell J, Kleinig T, Ash D, Thompson P, Galletly C. Early recognition of anti-N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis presenting as acute psychosis. Australas Psychiatry. 2013;21(6):596–9. DOI: 10.1177/1039856213506502
15. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. 2016;15(4):391–404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9
16. Nguyen L, Wang C. Anti-NMDA Receptor Autoimmune Encephalitis: Diagnosis and Management Strategies. Int J Gen Med. 2023;16:7–21. DOI: 10.2147/IJGM.S397429
17. Pavlova OV, Pavlov KA, Murashko AA, Gurina OI, Shmukler AB. [NMDA receptors, anti-NMDA receptor antibodies and their role in psychiatric and neuroinflammatory disorders]. Molekulyarnaya meditsina. 2021;19(1):3–10. (In Russ.) DOI: 10.29296/24999490-2021-01-01
18. Samanta D, Lui F. Anti-NMDAR Encephalitis. StatPearls Publishing; 2025. PMID: 31869136
19. Zandi MS, Paterson RW, Ellul MA, et al. Clinical relevance of serum antibodies to extracellular N-methyl-D-aspartate receptor epitopes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(7):708–13.
20. Dahm L, Ott C, Steiner J, et al. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. Ann Neurol. 2014;76(1):82–94. DOI: 10.1002/ana.24189
21. Spektor VA. [The role of antibodies to NMDA-receptors in the development of affective disorders]. Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya [Social and Clinical Psychiatry]. 2023;33(2):82–90. (In Russ.)
22. Hansen KB, Yi F, Perszyk RE, Menniti FS, Traynelis SF. NMDA Receptors in the Central Nervous System. Methods Mol Biol. 2017;1677:1–80. DOI: 10.1007/978-1-4939-7321-7_1
23. Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: Impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. Nat Rev Neurosci. 2013;14:383–400. DOI: 10.1038/nrn3504
24. Mony L, Kew JN, Gunthorpe MJ, Paoletti P. Allosteric modulators of NR2B-containing NMDA receptors: Molecular mechanisms and therapeutic potential. Br J Pharmacol. 2009;157:1301–17. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00304.x
25. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, Hansen KB, Yuan H, Myers SJ, Dingledine R. Glutamate Receptor Ion Channels: Structure, Regulation, and Function. Pharmacol Rev. 2010;62:405–96. DOI: 10.1124/pr.109.002451
26. Barkanova V, Shmukler AB. [Disruption of the blood-brain barrier integrity and the development of movement disorders in patients with autoimmune diseases, characterized by the presence of psychopathological symptoms]. Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal [Russian Journal of Psychiatry]. 2023;(3):91–103. (In Russ.)
27. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. The Journal of Neuroscience. 2010;30(17):5866–75. DOI: 10.1523/jneurosci.0167-10.2010
28. Castillo-Gómez E, Oliveira B, Tapken D, Bertrand S, Klein-Schmidt C, Pan H, et al. All naturally occurring autoantibodies against the NMDA receptor subunit NR1 have pathogenic potential irrespective of epitope and immunoglobulin class. Mol Psychiatr. 2017;22:1776–84. DOI: 10.1038/mp.2016.125
29. UniProtKB. URL: https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q5R1P3/entry (accessed on: 05.12.2024).
30. Pavlova OV, Murashko AA, Morozova AYu, Pavlov KA, Gurina OI, Shmukler AB. [Enzyme-linked immunosorbent assay for quantitative determination of serum antibodies to NMDA receptors]. Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya [Social and Clinical Psychiatry]. 2022;32(4):5–13. (In Russ.)
31. Raïch I, Lillo J, Rebassa JB, Capó T, Cordomí A, Reyes-Resina I, Pallàs M, Navarro G. Dual Role of NMDAR Containing NR2A and NR2B Subunits in Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci. 2024;25(9):4757. DOI: 10.3390/ijms25094757
32. Loftis JM, Janowsky A. The N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B: localization, functional properties, regulation, and clinical implications. Pharmacol Ther. 2003;97(1):55–85. DOI: 10.1016/s0163-7258(02)00302-9

33. Li D, He L. Association study between the NMDA receptor 2B subunit gene (GRIN2B) and schizophrenia: A HuGE review and meta-analysis. Genet Med. 2007;9:4–8. DOI: 10.1097/01.gim.0000250507.96760.4b
34. Guli X, Tokay T, Kirschstein T, Köhling R. Status Epilepticus Enhances Depotentiation after Fully Established LTP in an NMDAR-Dependent but GluN2B-Independent Manner. Neural Plast. 2016:6592038. DOI: 10.1155/2016/6592038
35. Ševková Z, Krastev G, Mako M, Čierna. IgG-NR2B-A Potentially Valuable Biomarker in the Management of Refractory Anti-NMDAR Encephalitis. Int J Mol Sci. 2025;26(2):513. DOI: 10.3390/ijms26020513
36. Peng WF, Ding J, Li X, Fan F, Zhang QQ, Wang X. N-methyl-D-aspartate receptor NR2B subunit involved in depression-like behaviours in lithium chloride-pilocarpine chronic rat epilepsy model. Epilepsy Res. 2016;119:77–85. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.09.013
37. Kristiansen LV, Bakir B, Haroutunian V, Meador-Woodruff JH. Expression of the NR2B-NMDA receptor trafficking complex in prefrontal cortex from a group of elderly patients with schizophrenia. Schizophr Res. 2010;119(1-3):198–209. DOI: 10.1016/j.schres.2010.02.1069
38. Hinotsu K, Miyaji C, Yada Y, Kawai H, Sakamoto S, et al. The validity of atypical psychosis diagnostic criteria to detect anti-NMDA receptor encephalitis with psychiatric symptoms. Schizophr Res. 2022:248:292–9. DOI: 10.1016/j.schres.2022.08.024
39. Kawai H, Takaki M, Sakamoto S, Shibata T, et al. Anti-NMDA-receptor antibody in initial diagnosis of mood disorder. Eur. Neuropsychopharmacol. 2019;29(9):1041–50. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2019.07.137
40. Ando Y, Shimazaki H, Shiota K, Tetsuka S, Nakao K, et al. Prevalence of elevated serum anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody titers in patients presenting exclusively with psychiatric symptoms: a comparative follow-up study. BMC Psychiatry. 2016;16:226. DOI: 10.1186/s12888-016-0948-9
41. Murashko AA, Pavlov KA, Pavlova OV, Gurina OI, Shmukler A. Antibodies against N-Methyl D-Aspartate Receptor in Psychotic Disorders: A Systematic Review. Neuropsychobiology. 2022;81(1):1–18. DOI: 10.1159/000515930
42. Fukuyama T, Takahashi Y, Kubota Y, et al. Semi-quantitative analyses of antibodies to N-methyl-d-aspartate type glutamate receptor subunits (GluN2B & GluN1) in the clinical course of Rasmussen syndrome. Epilepsy research. 2015;113:34–43.
43. Fujita K, Yuasa T, Takahashi Y, et al. Antibodies to N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in Creutzfeldt–Jakob disease patients. Journal of Neuroimmunology. 2012;251:90–3.

## АНТИТЕЛА К СУБЪЕДИНИЦАМ NR1 И NR2B NMDAR В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С АФФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ И РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА

**О.В. Павлова, И.Ю. Шамакина, К.А. Небогина, К.А. Павлов, Е.М. Кирьянова, М.В. Карякина, Л.И. Сальникова, В.А. Спектор, О.И. Гурина, А.Б. Шмуклер**

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия*

Целью исследования являлся анализ содержания антител к субъединицам NR1 и NR2B NMDAR в сыворотке крови пациентов с аффективными расстройствами и расстройствами шизофренического спектра. В исследовании принимали участие 56 пациентов с аффективными расстройствами и расстройствами шизофренического спектра. Были разработаны и использованы две оригинальные тест-системы для проведения сравнительного иммуноферментного анализа (ИФА) содержания антител к субъединицам NR1 и NR2B, где в качестве антигенов использовались рекомбинантные белки внеклеточных доменов NMDAR GRIN_Ed1 и GRIN_Ed2 и GRIN2B_Ex1 и GRIN2B_Ex2. Проведенный иммуноферментный анализ образцов сыворотки крови пациентов с аффективными расстройствами и расстройствами психотического спектра в 16 случаях (27,1%) выявили наличие антител к субъединице NR1 NMDAR, при этом не было обнаружено антител к субъединице NR2B у этих пациентов. Проведенное исследование подтвердило, что повышение уровня антител к субъединице NR1 NMDAR в сыворотке крови наблюдается в значительном числе случаев у пациентов с расстройствами шизофренического спектра и при аффективных расстройствах. Повышение уровня аутоантител к субъединице NR2B NMDAR в крови в этих случаях не выявляется. Требуются дальнейшие исследования, позволяющие более подробно описать подгруппу пациентов с повышенным уровнем антител к субъединице NR1 NMDAR в сыворотке крови. Подобные аутоиммунные нарушения выявляются у пациентов с резистентностью и интолерантностью к проводимой психофармакотерапии, что может быть предметом последующего анализа.

**Ключевые слова:** аффективные расстройства, расстройства шизофренического спектра, N-метил-D-аспартатный рецептор, аутоантитела, иммуноферментный анализ.

## SERUM ANTIBODIES AGAINST NR1 AND NR2B SUBUNITS OF THE NMDA RECEPTOR IN PATIENTS WITH AFFECTIVE DISORDERS AND SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDERS

**OV Pavlova, IYu Shamakina, KA Nebogina, KA Pavlov, EM Kirianova, MV Karyakina, LI Salnikova, VA Spektor, OI Gurina, AB Shmukler**

*V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia*

The aim of this study is to analyze the levels of antibodies against the NR1 and NR2B NMDAR subunits in blood serum from patients with affective and schizophrenia spectrum disorders. The study included 56 participants with affective disorders or schizophrenia spectrum disorders. Two custom-designed enzyme-linked immunosorbent assay tests were developed to measure antibody levels against the NR1 and NR2B proteins, using recombinant proteins from the extracellular domains of NMDAR (GRIN_Ed1, GRIN_Ed2, GRIN2B_Ex1, and GRIN2B_Ex2) as antigens. An enzyme-linked immunosorbent assay of blood serum samples from patients with affective and psychotic disorders revealed the presence of antibodies against the NR1 subunit of the NMDAR in 16 patients (27.1%). No antibodies to the NR2B subunit were found. The study confirms that an increase in antibodies to the NR1 NMDAR is observed in patients with schizophrenia and affective disorders. An increase in the level of autoantibodies to the NR2B NMDAR subunit in the blood is not detected in these cases. Further research is needed to better understand the subgroup of patients with high NR1 antibody levels. These autoimmune disorders may be linked to resistance or intolerance to psychotropic medication, which will be explored in future studies.

**Keywords:** affective disorders, schizophrenia spectrum disorders, N-methyl-D-aspartate receptors, autoantibodies, enzyme-linked immunosorbent assay.

**Павлова Ольга Валерьевна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 3925-1554; e-mail: uovnew@mail.ru (автор для корреспонденции)

**Шамакина Инна Юрьевна** – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией психофармакологии отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 9729-1573; e-mail: shamakina.i@serbsky.ru

**Небогина Кира Алексеевна** – лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 9583-9262; e-mail: nebogina.r@serbsky.ru

**Павлов Константин Александрович** – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 8157-1098; e-mail: pavlov.k@serbsky.ru

**Кирьянова Елена Михайловна** – кандидат медицинских наук, руководитель отделения расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 6386-8254; e-mail: lenakiryanova@yandex.ru

**Карякина Мария Владимировна** – кандидат психологических наук, старший научный сотрудник отделения расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 2265-4589; e-mail: karyakina.m@serbsky.ru

**Сальникова Людмила Ивановна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: salnkova.l@serbsky.ru

**Спектор Валерий Андреевич** – научный сотрудник отделения расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 9154-8092; e-mail: spektor.v@serbsky.ru

**Гурина Ольга Ивановна** – член-корр. РАН, профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории нейрохимии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 7953-1609; e-mail: gurina.o@serbsky.ru

**Шмуклер Александр Борисович** – профессор, доктор медицинских наук, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; и.о. директора Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 4932-7980; e-mail: shmukler.a@serbsky.ru