

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ ИМЕНИ В.М. БЕХТЕРЕВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ПЯТОЙКИНА

Анна Сергеевна

**РЕДОКС-ДИСБАЛАНС ПРИ ШИЗОФРЕНИИ
(КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)**

3.1.17 «Психиатрия и наркология»

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук,
Мазо Галина Элевна

Санкт-Петербург 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	21
1.1. Общие представления о редокс-дисбалансе при шизофрении	21
1.2. Окислительный стресс и клинико-психопатологические особенности шизофрении	32
1.3. Влияние терапии антипсихотиками на свободнорадикальное окисление	45
1.4. Применение N-ацетилцистеина у пациентов с шизофренией	48
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	57
2.1 Клинический материал	57
2.2. Методы исследования	60
2.3. Статистическая обработка результатов	66
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	68
3.1. Ассоциация маркеров оксидативного стресса с шизофренией и социодемографическими показателями	68
3.2. Вклад редокс-дисбаланса в клинико-психопатологические особенности шизофрении на разных стадиях заболевания	73
3.3. Влияние антипсихотиков на выраженность редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией	95
3.4. Влияние применения N-ацетилцистеина у пациентов с шизофренией на биохимические маркеры оксидативного стресса, выраженность клинико-психопатологической симптоматики и побочных эффектов психофармакотерапии	107
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	133
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	135

ВЫВОДЫ	136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	140
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	169

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АДНФГ - альдегид-2,4-динитрофенилгидразоны
- АФК - активные формы кислорода
- КДНФГ - кетон-2,4-динитрофенилгидразоны
- МКО – металл-катализируемое окисление
- ОС - оксидативный стресс
- СО – свободное окисление
- СРО - свободнорадикальное окисление
- ЭЭГ - электроэнцефалограмма
- BACS - шкала "Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией" (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia)
- BDNF - мозговой нейротрофический фактор
- CDSS - шкала депрессии Калгари у больных шизофренией (Calgary depression shizophrenia scale)
- Gln - глютамин
- Glu- глютамат
- GPX - глутатионпероксидаза
- GR - глутатионредуктаза
- GSH - восстановленный глутатион
- GSSG - дисульфида глутатиона
- HNE - 4-гидроксиноненал
- MDA - малоновый диальдегид
- MINI - краткий международный нейропсихиатрический опросник (Mini-International Neuropsychiatric Interview)
- MMN - амплитуда негативности рассогласования
- NMDA - N-метил-D-аспартат
- PANSS - шкала оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale)
- PSP - шкала социально ориентированного и социального

функционирования (Personal and Social Performance scale)

PVI - парвальбумин-содержащие ГАМК-ергические интернейроны

SHAPS - шкала ангедонии Стейта-Гамильтона (Snaitth-Hamilton Pleasure Scale)

sIL-6R - растворимый рецептор IL-6

SOD – супероксиддисмутаза

TAC - общая антиоксидантная способность

TD - поздняя дискинезия

TNF- α – фактор некроза опухолей альфа

TRX - тиоредоксин

UKU - шкала оценки побочного действия (UKU Side-Effect Rating Scale)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Шизофрения является тяжелым психическим расстройством, от которого страдает 20 миллионов человек по всему миру (GBD, 2017). В России распространенность расстройств шизофренического спектра составляет 384,5 на 100 000 населения (Семенова Н.В. и соавт., 2018). По данным, опубликованным в 2014 году, 356491 пациентам с диагностированной шизофренией в России была определена та или иная группа инвалидности (Казаковцев Б.А. и соавт., 2014). На сегодняшний день одной из ведущих причин стойкой утраты трудоспособности наряду с негативными симптомами все чаще называется нейрокогнитивный дефицит (Bosia M., 2017).

На сегодняшний день когнитивные нарушения расцениваются как одно из базовых проявлений шизофрении (Gaebel W., 2013). Предполагается, что специфические расстройства в когнитивной сфере в наибольшей степени разворачиваются в продромальном периоде у лиц из группы ультравысокого риска и в течение нескольких лет с дебюта заболевания (Зайцева Ю.С., Корсакова Н.К., 2008; Kim, K.R., 2011). Таким образом, наиболее оптимальным может быть раннее вмешательство, когда когнитивные функции остаются сохранными. Это снижает их дальнейшее прогрессирование, и, возможно, предотвращается глубокая инвалидность, ассоциированная со степенью нейрокогнитивного функционирования.

Первичные и вторичные негативные и когнитивные симптомы заболевания, сниженное качество жизни и функциональный статус пациентов, в отличие от продуктивной симптоматики, в значительно меньшей степени подвержены коррекции традиционной терапией

антипсихотиками (Barnes T.R., 2020). В связи с этим особую актуальность приобретает поиск дополнительных патогенетических механизмов. Одним из них является оксидативный стресс (ОС), давно рассматривающийся в качестве участника клеточной патологии шизофрении (Prasenjit M., 2015). Воздействие на нейроны свободных радикалов и активных форм кислорода (АФК) может привести к фрагментации ДНК, перекисному окислению липидов и повреждению клеточных белков (Higuchi Y., 2003). Это в свою очередь способствует дисфункции клеток и их последующему некрозу. Стресс-индуцированная гибель клеток в префронтальной и передней лобной области мозга обуславливает нарушение когнитивных и исполнительных функций при шизофрении, особенно на ранних этапах болезни (Gonzalez-Liencres C., 2014; Zhang X.Y., 2015). Особое внимание уделяется дисбалансу глутатиона (GSH), наиболее распространенного внутриклеточного антиоксиданта в мозге, защищающего клетки от токсического эффекта АФК путем связывания и элиминирования прооксидантов (Sies H., 1997). Многочисленные исследования продемонстрировали его дефицит при шизофрении (Raffa M., 2011; Samuelsson M., 2013).

Вопрос изменений антиоксидантной системы в результате терапии антипсихотиками до сих пор остается открытым. Препараты первого поколения, по мнению большинства исследователей, оказывают негативное влияние на окислительный метаболизм (Andreazza A.C., 2015). В частности, побочные эффекты галоперидола имеют в своей основе клеточное повреждение прооксидантами, в результате которого на клиническом уровне наблюдается экстрапирамидная симптоматика.

В отношении атипичных антипсихотиков, исследователи к настоящему моменту не пришли к единому мнению. В одних исследованиях демонстрируется повышение уровня антиоксидантов при терапии антипсихотиками второго поколения (Sadowska-Bartosz I., 2016; Sanaei Nezhad F., 2017; de la Fuente-Sandoval C., 2019), в других - усугубление редокс-дисбаланса независимо от принимаемой терапии (Eftekhari A., 2016;

Widschwendter C.G., 2016; Nucifora, L.G., 2017), третьи не находят какой-либо взаимосвязи между выраженностью ОС и принимаемой терапией (Либин Л.Я. и др., 2012; Sarandol A., 2015).

Противоречивые результаты исследований позволяют предположить, что ОС представляет собой обособленное патофизиологическое звено шизофренического процесса, на которое применяемая антипсихотическая терапия оказывает второстепенное воздействие. В связи с этим отдельный интерес исследователей вызывает перспектива альтернативной коррекции редокс-дисбаланса и ассоциированных с ним клинических симптомов.

Одним из таких способов называют применение антиоксиданта N-ацетилцистеина (NAC), являющегося предшественником восстановленной формы GSH (Berk M., 2008; Lavoie S., 2008). Несмотря на полученные к настоящему времени в ряде исследований данные о том, что дефицит GSH ассоциирован с тяжестью негативных и когнитивных симптомов шизофрении (Matsuzawa D., 2008) и о том, что коррекция ОС антиоксидантами, в частности NAC, может способствовать улучшению состояния пациентов (Ghaderi A., 2019), дальнейших исследований по этой теме в мире проводится мало, а в практическую психиатрию до сих пор не внедрены рекомендации по выявлению и коррекции редокс-дисбаланса. Однако поиск недорогих, но эффективных способов профилактики и лечения социально значимых заболеваний на сегодняшний день выходит на передний план. Себестоимость однократного забора крови и проведения лабораторного анализа информативных и прогностически значимых биохимических маркеров ОС в приферической крови и добавления к базовой фармакотерапии пациента эффективных в отношении негативных и когнитивных симптомов антиоксидантов ничтожна по сравнению с ценой проводимого психофармакологического лечения и социального бремени шизофрении в целом. Предполагаемый эффект, в том числе долгосрочный, с учетом полученных на сегодняшний день предварительных данных в перспективе может иметь значительную клиническую, экономическую, а

также социальную выгоду. В связи с этим получение данных о наиболее значимых биомаркерах ОС при шизофрении и об эффективности применения антиоксиданта NAC имеет высокую актуальность.

Уточнение и дополнительный сбор сведений об ассоциации различных маркеров редокс-дисбаланса с риском шизофрении, тяжестью отдельных симптомов и ответом на аугментацию NAC будет способствовать более точному и глубокому пониманию молекулярных механизмов развития заболевания.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время появляется все больше исследований, посвященных роли ОС в патогенезе, прогрессировании и лечении шизофрении (Aparicio-Razo M., 2018). Известно, что свободные радикалы, усугубляющие редокс-дисбаланс, имеют очень короткий период полувыведения, и поэтому прямые измерения их *in vivo* оказываются трудновыполнимыми. В связи с этим степень ОС в большинстве исследований изучалась с использованием косвенных показателей, таких как анализ состояния антиоксидантной системы и содержания в крови продуктов перекисного окисления клеточных элементов. Особое внимание исследователей привлекла оценка изменения уровня GSH как основного внутриклеточного антиоксиданта головного мозга (Nucifora, L.G., 2017). В частности, выявлен его дефицит в префронтальной коре (Gawryluk J.W., 2011), цереброспинальной жидкости (Nezhad S.F., 2017), плазме крови (Tsugawa S., 2019) пациентов на ранних этапах шизофрении.

В дополнение к этому, в ряде исследований обнаружена значимая взаимосвязь между уровнями параметров окислительного метаболизма с клинико-психопатологическими и нейрокогнитивными показателями (Simsek S., 2016). В частности, редокс-дисбаланс ассоциирован со снижением познавательной способности, в большей степени

исполнительной функции (Gonzalez-Liencre C., 2014; Newton D.F., 2015). Исследователями было выдвинуто предположение, что нерегулируемый синтез и накопление прооксидантов способен привести к потере нейропластичности, усилению нейродегенерации (Marin O., 2016), что клинически проявляется в негативном исходе у пациентов с шизофренией.

Некоторые исследователи дополнительно проанализировали влияние окислительного стресса на шизофрению, сосредоточив внимание на применении различных антиоксидантов, в частности, NAC (Rapado-Castro M., 2016; Schiavone S., 2017). Полученные исследователями положительные результаты позволили выдвинуть предположение, что его можно считать возможной новой стратегией аугментации основной фармакотерапии шизофрении.

Рандомизированные контролируемые исследования на пациентах с хронической шизофренией показали, что прием NAC способствует значительному снижению негативных симптомов и побочных эффектов основной терапии, улучшению нейрокогнитивных функций, в частности, скорости обработки информации (Berk M., 2008, Farokhnia M., 2013, Rapado-Castro M., 2017). В нескольких мета-анализах было показано, что по сравнению с плацебо прием NAC способствовал значительному улучшению по шкале позитивных и негативных симптомов (Zheng W., 2018; Ghaderi A., 2019). При этом авторы сошлись во мнении, что NAC может быть в большей степени эффективен на ранних этапах заболевания, когда все еще разворачивается неблагоприятное воздействие редокс-дисрегуляции.

При применении NAC у пациентов с первым психотическим эпизодом выявлено значительное улучшение негативной шкалы и шкалы общей психопатологии PANSS (Do K., 2016; Breier A., 2018). Однако, его эффективность в отношении продуктивных симптомов PANSS и когнитивных показателей BACS осталась неясной.

Продemonстрировано, что NAC способен восстанавливать сниженную активность нейронов префронтальной коры головного мозга. В частности, у

пациентов с шизофренией на фоне приема данного антиоксиданта по данным электроэнцефалограммы выявлено улучшение параметров связности отдельных участков головного мозга, наблюдаемое за несколько дней и недель до обнаруживаемого клинического улучшения (Carmeli S., 2012). Предполагается, что повышение уровня GSH в результате аугментации NAC способно оказать протективное действие на целостность белого вещества, что представляет одну из целей раннего фармакологического вмешательства при шизофрении (Klauser P., 2018). Помимо этого, прием NAC способствует модулированию нейровоспаления, дисфункции нейронов и апоптоза, содействию нейрогенезу и репарации нейронов, а также нормализации глутаматдисрегуляции (Deermala D., 2015).

В целом, результаты проведенных исследований содержат предварительные данные о том, что NAC может быть эффективным способом аугментации основной фармакотерапии у пациентов с шизофренией. Необходимы дальнейшие исследования, позволяющие более глубоко изучить механизмы воздействия и оценку эффективности данного подхода к аугментации основной терапии шизофрении.

Гипотеза исследования

У пациентов с шизофренией выражен редокс-дисбаланс, ассоциированный с клинико-психопатологической симптоматикой и нейрокогнитивным дефицитом, являющийся отдельным патогенетическим звеном данного заболевания, требующим дополнительной коррекции.

Цель исследования

Выявление наиболее информативных параметров оксидативного статуса у пациентов с шизофренией, ассоциированных с выраженностью

клинико-психопатологической симптоматики и нейрокогнитивного дефицита.

Задачи исследования:

1. Определить степень выраженности и половозрастные особенности редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми добровольцами;

2. Провести анализ ассоциации маркеров оксидативного стресса с длительностью, типом течения заболевания, клинико-психопатологическими и нейрокогнитивными симптомами пациентов с шизофренией;

3. Сравнить выраженность параметров свободнорадикального окисления у пациентов в зависимости от типа, поколения, дозы, наличия или отсутствия корректора побочных действий антипсихотика;

4. Оценить возможность применения антиоксиданта N-ацетилцистеина с целью улучшения показателей редокс-дисбаланса, выраженности клинико-психопатологической симптоматики и нейрокогнитивного профиля, социального функционирования и побочных эффектов основной фармакотерапии пациентов с шизофренией.

Научная новизна

Впервые определена степень выраженности широкого спектра биохимических параметров редокс-дисбаланса и выявлены половозрастные особенности оксидативного профиля у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми добровольцами. Произведена оценка ассоциации маркеров оксидативного стресса с длительностью, типом течения заболевания, клинико-психопатологическими и нейрокогнитивными симптомами пациентов с шизофренией. Выявлены на основе доказательной

базы с использованием клинических психометрических шкал и описаны клинико-психопатологические особенности пациентов, имеющих биомаркеры редокс-дисбаланса. Впервые в России получены данные об эффективности аугментации антипсихотической терапии шизофрении антиоксидантом N-ацетилцистеином. Выделены наиболее прогностически значимые биохимические и клинические показатели оксидативного стресса при шизофрении.

Теоретическая и практическая значимость

На основе полученных в результате данного исследования данных в клинической практике будет возможно выявление среди больных шизофренией лиц с высокой вероятностью наличия редокс-дисбаланса. Определены наиболее подходящие для скрининга биохимические маркеры, с помощью которых станет возможным определение выраженности оксидативного стресса у пациентов с шизофренией на различных этапах заболевания. Проведены первые экспериментальные исследования применения N-ацетилцистеина у пациентов с первым эпизодом шизофрении, на основании которых могут быть созданы рекомендации по коррекции биохимических маркеров оксидативного стресса и клинико-психопатологической симптоматики у пациентов с шизофренией на ранних этапах заболевания. Благодаря своевременному выявлению и персонифицированной коррекции биомаркеров редокс-дисбаланса у больных шизофренией ожидается улучшение клинико-психопатологических, когнитивных симптомов, улучшение социального функционирования, минимизация побочных эффектов антипсихотиков, что может значительно снизить бремя заболевания в целом и экономические расходы на лечение и реабилитацию пациентов с шизофренией.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол и информированное согласие для участников исследования были одобрены Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол №4 от 13.03.2019). Сбор материала для исследования производился на базе ГБУЗ НО «Клиническая психиатрическая больница №1 г. Нижнего Новгорода». Для решения поставленных задач данного исследования было выполнено в три основных этапа:

I Этап (n=200): Изучение ассоциации биохимических маркеров оксидативного стресса (восстановленного глутатиона (GSH), супероксиддисмутазы (SOD), каталазы (CAT), малонового диальдегида (MDA), фракции свободного окисления (CO) и металл-катализируемого окисления (МКО) альдегид-2,4-динитрофенилгидразонов(АДНФГ) и кетон-2,4-динитрофенилгидразонов(КДНФГ)) с шизофренией и социодемографическими показателями.

II Этап (n=125): Изучение ассоциации биохимических маркеров оксидативного стресса (GSH, SOD, CAT, MDA, АДНФГ, КДНФГ) с клинико-психопатологическими симптомами, социальным функционированием, течением заболевания, приемом основной фармакотерапии у пациентов с шизофренией с различной длительностью заболевания.

III Этап (n=40): Оценка динамики клинико-психопатологических симптомов, когнитивных функций, побочных эффектов основной фармакотерапии на фоне аугментации антипсихотической терапии антиоксидантом N-ацетилцистеином у пациентов с длительностью заболевания не более 3 лет.

Таким образом, в группы исследования включались:

1. Пациенты (n=125), чье состояние отвечало диагностическим

критериям диагноза шизофрении (MINI для DSM-5), находящиеся в стадии становления ремиссии или ремиссии.

2. Здоровые добровольцы (n=75) без установленных в процессе осмотра психических расстройств.

Критериями включения пациентов с шизофренией являлись: полученное письменное информированное добровольное согласие от больного на участие в исследовании; подтверждение диагноза шизофрении с помощью структурированного клинического диагностического «Международного нейропсихиатрического интервью» для психотических расстройств Диагностического и статистического руководства 5-й версии (Mini International Neuropsychiatric Interview, MINI для DSM-5); возраст от 18 до 44 лет, что соответствует группе молодого возраста, согласно ВОЗ; уровень образования не менее законченного основного среднего образования; пациент получает стабильную антипсихотическую терапию и находится в стадии становления ремиссии или ремиссии.

Критериями невключения пациентов с шизофренией являлись: отказ от участия в исследовании; возраст младше 18 и старше 44 лет; наличие тяжёлой психической патологии, сопровождающейся изменённым сознанием, нарушениями поведения; наличие органического заболевания головного мозга, злоупотребления или зависимости от психоактивных веществ, тяжелого нестабильного соматического состояния, способного повлиять на процедуры исследования; прием биологически активных добавок и/или лекарственных препаратов с антиоксидантным действием в течение месяца до включения в исследование.

Критериями включения/невключения здоровых добровольцев являлись: отсутствие зарегистрированных ранее на протяжении жизни психических расстройств (здоровый доброволец не наблюдается у психиатра и ранее не обращался к психиатрам по поводу проблем с психическим здоровьем), социальной дезадаптации, злоупотребления психоактивными веществами; соответствие по полу и возрасту пациентам, включенным в исследование;

отсутствие хронических соматических заболеваний и неврологических расстройств, ассоциированных с оксидативным стрессом; отсутствие приема антиоксидантов в течение месяца до включения в исследование.

Критериями исключения для пациентов с шизофренией и здоровых добровольцев являлись: нежелание участника принимать дальнейшее участие в исследовании; неспособность продолжать участие вследствие ухудшения психического состояния, агрессивного и аутоагрессивного поведения.

Данные о каждом из участников исследования вносились в специально разработанную карту исследования, включающую в себя стандартные антропометрические и социодемографические данные, клинические параметры психического расстройства.

На этапе включения в исследование все пациенты проходили диагностическое обследование с помощью полуструктурированного интервью MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview). В ходе исследования использовались следующие психометрические инструменты: шкала оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) (Kay S.R., 1987), шкала "Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией" (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS) (Keefe R.S., 2006), шкала оценки побочного действия UKU (UKU Side-Effect Rating Scale) (Lingjaerde O., 1987), шкала депрессии Калгари у больных шизофренией (Calgary depression schizophrenia scale, CDSS) (Addington D., 1993), шкала ангедонии Стайта-Гамильтона (Snaith-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS) (Snaith R.P., 1995), шкала социально ориентированного и личностного функционирования (Personal and Social Performance scale, PSP) (Morosini P.L., 2000).

Биохимический анализ. У всех участников исследования взяты образцы крови для биохимического исследования уровней восстановленного глутатиона (GSH) крови, супероксиддисмутаза (SOD),

каталазы (CAT), малонового диальдегида (MDA), альдегид-2,4-динитрофенилгидразонов (АДНФГ), кетон-2,4-динитрофенилгидразонов (КДНФГ) плазмы крови (фракции свободного окисления – СО и металл-катализированного окисления – МКО). Уровни маркеров оксидативного стресса оценивали спектрофотометрическим методом.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся на базе MS Excel и Statistica 10.0. Оценка нормальности распределения данных в выборках производилась с помощью критерия Шапиро-Вилка (W-тест Shapiro-Wilk). В качестве мер центральной тенденции использовались арифметическая средняя и стандартное отклонение – $M(\sigma)$, а также медиана и межквартильный размах – Md (IQR). Категориальные переменные описывались процентными долями с приведением абсолютных чисел – $\%(n)$. Для анализа количественных переменных использовались t-тест, тест Крускала-Уоллиса и пост-хок критерий Манна-Уитни для попарных сравнений. Для анализа категориальных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса; для оценки корреляции между биохимическими параметрами использовался критерий ранговой корреляции Спирмена. Для оценки взаимосвязи зависимых выборок использовался критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с шизофренией, особенно женщины и лица старшего возраста, демонстрируют большую выраженность редокс-дисбаланса по сравнению со здоровыми добровольцами.

2. Пациенты с шизофренией с более выраженным оксидативным стрессом характеризуются большим числом приступов, непрерывным типом течения заболевания, большей тяжестью клинико-психопатологической симптоматики, нейрокогнитивного дефицита и

экстрапирамидных побочных эффектов основной фармакотерапии.

3. Тип, доза принимаемого антипсихотика, прием корректоров не оказывает значимого влияния на выраженность редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией.

4. Аугментация антипсихотической терапии антиоксидантом N-ацетилцистеином у пациентов с первым эпизодом шизофрении может способствовать улучшению когнитивных функций, клинико-психопатологической симптоматики и редукции экстрапирамидных побочных эффектов основной фармакотерапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Высокая степень достоверности результатов диссертации обоснована достаточным размером исследуемых выборок, использованием валидных методик, согласно поставленным целям и задачам, применением корректных методов статистического анализа данных. Основные результаты диссертационной работы доложены на таких мероприятиях, как: IV съезд неврологов и психиатров Средневолжского научно-образовательного медицинского кластера ПФО «Актуальные вопросы клинической неврологии и психиатрии» (18 ноября 2020 года, Нижний Новгород), 5-я Костромская Всероссийская школа молодых ученых и специалистов в области психического здоровья (6-8 октября 2022 года, Кострома), IX Всероссийский (с международным участием) Нейрофорум «Neuro Week Kazan - 2023» (14-17 февраля 2023 года, Казань), XVI Всероссийская Школа молодых психиатров "Суздаль-2023" (13-17 апреля 2023 года, Суздаль).

Личный вклад соискателя

Автором самостоятельно проведён анализ отечественных и

зарубежных исследований по изучаемому направлению, разработан дизайн исследования, выполнено комплексное обследование пациентов и здоровых добровольцев с последующим анализом результатов. Первый этап исследования проводился в рамках гранта Российского Фонда Фундаментальных Исследований; доля участия в подготовке и сборе данных – 60 %, в статистическом анализе – 100 %, в обобщении и анализе материала – 90 %. Интерпретация полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций проводились при непосредственном участии автора. Доля участия автора на последующих этапах в сборе данных исследования – 100 %, в статистическом анализе – 100 %, в обобщении и анализе материала – 90 %.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 3.1.17 «Психиатрия и наркология» и областям исследования: п.3 – «Частная психиатрия»; п.4 – «Клиника, диагностика, терапия психических расстройств и реабилитация психически больных».

Публикация результатов исследования

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 работ, в том числе 7 статей в журналах, входящих в перечень ВАК, 2 статьи, индексируемые в международных базах данных «Scopus» и «Web of Science».

Структура и объем диссертации

Материал диссертации изложен на 167 страницах машинописного текста. Работа содержит введение, три главы, обсуждение, выводы, список

условных обозначений, список литературы. Диссертация проиллюстрирована 21 таблицей и 15 рисунками. Список литературы включает 203 наименования, в том числе 22 отечественных и 181 зарубежный источник.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие представления о редокс-дисбалансе при шизофрении

Процессы свободнорадикального окисления (СРО) липидов и белков являются одним из важных регуляторов метаболизма углеводов, белков, липидов, нуклеиновых кислот, лежащего в основе пластического и энергетического обеспечения функций клетки и организма в целом. Кроме того, они являются лимитирующим звеном регуляции морфофункционального состояния биологических мембран, их проницаемости и внутриклеточного гомеостаза (Луцкий М.А., 2014). В большинстве физиологических клеточных процессов в ходе СРО образуются побочные продукты, способные повреждать липиды, белки, молекулы ДНК и другие клеточные компоненты. В нормальных условиях оно находится под контролем ферментативных и неферментативных систем клетки. Химические соединения и физические воздействия, влияющие на скорость СРО, делят на прооксиданты и антиоксиданты.

Прооксиданты усиливают процессы СРО. Это активные формы кислорода (АФК), ферментные системы, генерирующие супероксидные радикалы (например, ксантиноксидаза, ферменты плазматической мембраны фагоцитов и др.), ионы двухвалентного железа. АФК определяются как группа реакционноспособных молекул, полученных из кислорода и включают супероксид-анион (O_2^-), синглетный кислород (1O_2), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал ($OH\cdot$) и другие (Bolisetty S., 2013).

Их содержание в организме контролируется антиоксидантной системой, чьи реакции восстановления-окисления превращают токсичные свободные радикалы в менее реакционноспособные молекулы. Антиоксиданты, находящиеся в организме, образуют его ферментативную и неферментативную антиоксидантную систему. Основными ферментами, оказывающими протективное действие на клетки, являются каталаза (CAT),

супероксиддисмутаза (SOD), глутатионпероксидаза (GPX) и глутатион-S-трансферазы. Помимо ферментативного звена система антиоксидантной защиты организма включает в себя неферментативное звено, состоящее из гидрофильных антиоксидантов (GSH, аскорбат, цистеин, эрготионеин) и гидрофобных (липидных) антиоксидантов (α -токоферол, витамин А, каротиноиды, убихиноны, витамины группы К).

Редокс-дисбаланс - это состояние высокого ОС, вызванное преобладанием прооксидантов над антиоксидантами, результатом которого являются четыре основных повреждающих процесса: окисление ДНК, белков, липидов и глюкооксидация, которые, в свою очередь, нарушают функционирование клетки, могут вызвать ее дегенерацию и последующий апоптоз. Истощение антиоксидантной системы происходит за счет двух основных причин: повышения синтеза прооксидантов и окислительной модификации антиоксидантов в присутствии повышенной концентрации биорадикалов. Системы репарации не справляются с лавинообразно нарастающей концентрацией АФК.

Из всех тканей мозг считают одним из наиболее уязвимых органов для развития оксидативного стресса. Причиной этого является высокая скорость обменных процессов в нейронах и глиальных клетках, низкая скорость их деления, относительно высокое содержание липидов (более 50%), в наибольшей степени подверженных окислению. Кроме того, мозг является основным потребителем кислорода в организме и имеет высокую чувствительность к гипоксии, нарушениям микроциркуляции и энергетическому дисбалансу.

Гипотеза о том, что при шизофрении повышено количество АФК и имеется дисфункция системы антиоксидантной защиты, надежно подтверждена в большом количестве исследований (Ozyurt H., 2014; Djordjević V.V., 2022), а также в мета-анализах (Fraguas D., 2017). Доказано, что этот механизм наряду с нейроинфламацией, гипофункцией NMDA-рецепторов и дисфункцией дофамина может принадлежать центральному

патофизиологическому узлу: дисбаланс в любой из этих систем приведет к микро- и макроциркулярным дефектам головного мозга, что в совокупности приводит к клиническим нарушениям при шизофрении (Steullet P., 2016; Hardingham G.E., 2016).

В литературе используется три ключевых метода изучения роли ОС в патогенезе шизофрении: во-первых, чаще всего, путем количественной оценки различных про- и антиоксидантов (Yao J.K., 2006). во-вторых, клинические испытания, исследующие антиоксидантные свойства нейролептиков (Zhang X.Y., 2012); и, наконец, исследования, посвященные влиянию терапии антиоксидантами на симптомы шизофрении (Berk M., 2008; Ng F., 2008). В связи с тем, что свободные радикалы имеют очень короткий период полувыведения, и поэтому прямые измерения их *in vivo* оказываются трудновыполнимыми, активность свободных радикалов в большинстве исследований изучалась с использованием косвенных мер, таких как оценка состояния антиоксидантной системы и уровня продуктов перекисного окисления биомакромолекул.

1.1.1. Изменения активности антиоксидантных ферментов при шизофрении

В настоящее время имеются данные о том, сверхгенерация прооксидантов является первичным звеном редокс-дисбаланса, в отличие от дефицита антиоксидантов, носящего вторичный характер и возникающего как следствие истощения пула ферментов и неферментативных молекул, которые в окисленном состоянии сами проявляют прооксидантную активность (Sarandol A, 2015).

Одним из важнейших ферментов антиоксидантной защиты, которые чаще всего изучались при шизофрении, является супероксиддисмутаза (SOD), которая детоксицирует супероксидные радикалы.

Есть данные, демонстрирующие увеличение активности SOD у более молодых пациентов на ранней стадии шизофрении. Наблюдаемый феномен

может быть результатом ответа на ОС и повышенную выработку АФК (Schiavone S., 2018), что подтверждается наличием маркеров окислительного клеточного повреждения у этих пациентов (Okusaga O.O., 2013). Эти данные указывают на то, что ОС является первичным событием, и изменение активности SOD является его следствием, что также было подтверждено в экспериментальной модели шизофрении на лабораторных животных (Cabungcal J.H., 2014). Обнаружено, что в плазме пациентов с первым психотическим эпизодом, никогда не принимавших нейролептики, активность SOD была статистически значимо выше, чем у здоровых добровольцев (Hardingham G.E., 2016; Hasam-Henderson L.A., 2018). Помимо этого, выявлена обратная корреляция активности этого фермента у нелеченых пациентов с первым эпизодом шизофрении с баллами продуктивных симптомов по шкале PANSS, что говорит о возможном протективном участии ферментов антиоксидантной защиты (Wu Z., 2012; Simsek S., 2016). В целом было обнаружено, что изначально повышенная общая активность SOD со временем снижалась у пациентов с шизофренией (Gonzalez-Liencre C., 2014; Đorđević VV, 2017). Кроме того, было обнаружено, что у пациентов с поздней дискинезией (TD) активность SOD была ниже, чем у пациентов без TD (Wu J.Q., 2014). Несмотря на большое количество работ, все еще существуют противоречия результатов оценки активности SOD при шизофрении. Существенной причиной этого может быть большой диапазон возраста пациентов (18–60 лет), которые рассматриваются как одна группа.

В отличие от повышенной активности SOD при шизофрении, большинство исследований GPX обнаружили, что ее активность снижалась по сравнению с нормальным контролем (Pandya C.D., 2013). Однако были опубликованы и противоположные данные о заметно увеличенной активности GPX у пациентов с дезорганизованным и остаточным подтипами заболевания, которые могли указывать на различия в антиоксидантных маркерах между различными подтипами шизофрении, а

третьи исследования вообще не выявили разницы уровня GPX в плазме группы контроля и пациентов с шизофренией (Yao J.K., 1999).

В то время как вышеупомянутые исследования в основном проводились в периферических тканях, определение активности GPX в префронтальной коре продемонстрировало ее снижение в группе шизофрении по сравнению со здоровым контролем (Ozyurt H., 2014). Полученные результаты соответствовали большинству данных, полученных с использованием периферических маркеров, что говорит о том, что маркеры ОС в периферических тканях могут с высокой степенью достоверности использоваться для определения параметров редокс-дисбаланса в центральной нервной системе при шизофрении. В частности, была обнаружена достоверная отрицательная корреляция между активностью GPX в тромбоцитах и КТ-признаками атрофии головного мозга у пациентов с хронической шизофренией. При этом авторы предположили, что снижение активности GPX можно расценивать как фактор, ассоциированный со структурными нарушениями мозга (Yao J.K., 2011).

В отношении уровней САТ результаты разных исследовательских групп мало согласованы и демонстрируют как снижение, увеличение, так и нормальную активность у пациентов с шизофренией (Nandi A, 2019). Продemonстрировано, что относительная каталазная активность IgG из сыворотки пациентов с шизофренией и здоровых доноров значительно варьирует, однако активность IgG здоровых доноров в среднем в 15,8 раз ниже, чем у больных шизофренией (Ermakov E.A., 2017). Аналогичные результаты получены V.V. Djordjević и соавт. (2022), выявившими снижение активности САТ эритроцитов и GPX у больных шизофренией по сравнению со здоровыми лицами. Ими был сделан вывод о том, что снижение активности САТ не зависит от наследственности, начала заболевания, количества эпизодов или длительности заболевания

Хотя в приведенных выше исследованиях есть некоторая

несогласованность результатов, касающихся ассоциации ключевых ферментов системы окислительной защиты (SOD, GPX и CAT) с шизофренией, в целом можно считать доказанным, что антиоксидантная система участвует в патофизиологии данного заболевания. Выявленные ассоциации дефицита антиоксидантных ферментов с выраженностью симптомов заболевания, низким преморбидным функциональным статусом пациентов, аномалиями томографии мозга при шизофрении подтвердили роль антиоксидантных систем при этом заболевании, а также их потенциальную пользу в качестве биологических маркеров заболевания. Вероятно, повышение активности антиоксидантных ферментов на ранних этапах заболевания может отражать компенсаторный эффект в ответ на предшествующий окислительный стресс в клетке, а последующее снижение активности имеет прямое значение для усугубления процессов пероксидации.

1.1.2. Измененные уровни неферментных антиоксидантов в плазме при шизофрении

Большинство исследований состояния антиоксидантной защиты при шизофрении было сосредоточено на ферментативном звене и лишь немногие были посвящены неферментативным антиоксидантам, несмотря на то, что именно они вносят основной вклад в общее антиоксидантное состояние.

Имеются данные, что уровни сывороточных α -токоферолов (McCreadie R.G., 1995) в плазме значительно ниже у пациентов с шизофренией. Полученные результаты подтверждали вклад нарушения неферментативного звена антиоксидантной защиты в ранние патофизиологические изменения при шизофрении, и это изменение не было следствием лекарственной терапии, хронических заболеваний или курения (Reddy R., 2003).

Тиоредоксин (TRX) – антиоксидантный белок, содержащий

окислительно-восстановительный дисульфид – дитиол, присутствует во многих живых организмах и играет важную роль в окислительно-восстановительных процессах, соответственно является маркером окислительного стресса. В специальных исследованиях обнаружено значительное увеличение сывороточной концентрации TRX у пациентов с первым эпизодом шизофрении по сравнению с хроническими пациентами с шизофренией и нормальным контролем (Zhang XY, 2009). Было также установлено, что этот белок положительно коррелирует с позитивными симптомами шизофрении (Raffa M, 2011). Согласно предположениям авторов исследования, окислительный стресс активно развивается в острой стадии шизофренического эпизода, а более низкие уровни TRX у хронических пациентов, получающих антипсихотические препараты, могут быть следствием длительной фармакотерапии.

В то время как вышеупомянутые исследования измеряли уровни конкретных антиоксидантных молекул, в некоторых исследованиях определялась общая антиоксидантная способность (Total antioxidant capacity - TAC), которая является суммарным индексом активности всех антиоксидантов (Li X.F., 2011). В исследовании, проведенном Li и соавт., изучалась взаимосвязь между уровнями TAC и психопатологией у пациентов с первым эпизодом и недееспособных пациентов с шизофренией (Li X.F., 2011). Ими было продемонстрировано, что уровень TAC был значительно ниже у пациентов с первым эпизодом шизофрении, чем в общей популяции, и имел тенденцию к значительной обратной корреляции с негативными симптомами PANSS. Эти данные позволили им сделать вывод о том, что ОС возникает на ранних стадиях шизофрении и может играть важную роль в возникновении негативных симптомов шизофрении. Аналогичные данные были получены С.Б.Болевичем и соавт. В своей работе они показали, что наиболее выраженные свободнорадикальные нарушения наблюдаются у пациентов с непрерывным течением заболевания, а также при наличии выраженной психопатологической

симптоматики (Болевич С.Б., 2013).

В совокупности как наблюдаемое уменьшение ТАС, так и отдельных антиоксидантов плазмы демонстрируют повышенный риск патогенного воздействия прооксидантов на клеточные элементы при шизофрении.

1.1.2.1. Нарушение обмена глутатиона

Глутатион (GSH) - трипептид, синтезированный из глутамата, цистеина и глицина, и является наиболее распространенным внутриклеточным антиоксидантом, синтезируемым в мозге (Aquilano K., 2014). Дефицит GSH при шизофрении был установлен в многочисленных исследованиях (Nucifora L.G., 2017; Das T.K., 2019). Также было выявлено, что уровни плазменного GSH значительно коррелировали с результатами обследования пациентов с помощью шкалы PANSS, что говорит в пользу гипотезы о том, что изменения уровня GSH ассоциированы с выраженностью психоза, лежащего в основе этого заболевания (Dietrich-Muszalska A., 2014; Gu F., 2015). Было обнаружено, что цереброспинальная жидкость содержит меньше общего GSH у нелеченых пациентов с шизофренией по сравнению с контролем. Кроме того, было обнаружено, что уровень GSH значительно ниже в группе первого психотического эпизода, тогда как более высокие уровни GSH и ТАС коррелируют с улучшением исполнительных функций при хронической шизофрении (Dietrich-Muszalska A., 2014; Gonzalez-Liencre C., 2014; Gu F., 2015).

В сочетании с периферическими антиоксидантными аномалиями, обнаруженными у пациентов с шизофренией, посмертные исследования показали снижение уровня GSH в хвостатом ядре (Yao J.K., 2006) и префронтальной коре (Gawryluk J.W., 2011). Кроме того, с помощью магнитно-резонансной спектроскопии было выявлено, что именно в передней коре отмечается локальное снижение GSH у пациентов с шизофренией, что также свидетельствует о том, что дефицит GSH может

лежать в основе патофизиологии шизофрении (Sarandol A., 2015). Исследования показали, что у пациентов с шизофренией, не получавших терапию, уровни GSH в префронтальной коре были ниже на 52%, а в цереброспинальной жидкости - на 27% по сравнению со здоровым контролем (Do K.Q., 2000).

Zang X.Y. и соавт. также обнаружили положительную корреляцию между уровнями GSH и GPX, GSH и глутатионредуктазы (GR), а также уровнями GPX и GR у контрольных субъектов без психических расстройств, но отсутствие такой корреляции при шизофрении (Zhang X.Y., 2012; Zhang X.Y., 2015). Это может свидетельствовать о том, что в норме указанные параметры окислительного метаболизма находятся в равновесном состоянии, которое нарушено у пациентов с шизофренией. Согласно мнению авторов, это нарушение в системе антиоксидантной защиты может возникнуть из-за первичного снижения уровня GSH, что приводит к дальнейшему дисбалансу антиоксидантной защиты.

Сообщалось, что уровни GSH в передней коре головного мозга и медиальной лобной коре головного мозга пациентов с шизофренией не отличались от уровней нормального контроля (Matsuzawa D., 2008). Однако, в них продемонстрирован повышенный уровень GSH в медиальной височной доле у пациентов с первым психотическим эпизодом по сравнению со здоровыми добровольцами и значительная отрицательная корреляция уровня GSH и показателей негативных симптомов у пациентов, что суммарно может быть связано с компенсаторным ответом на перекисидацию клеточных элементов коры головного мозга на ранней стадии заболевания (Matsuzawa D., 2008).

Обобщая имеющиеся данные, можно сделать вывод, что система антиоксидантной защиты связана с клинико-психопатологической симптоматикой, когнитивными нарушениями, и с экстрапирамидными побочными эффектами, вызываемыми антипсихотическими препаратами (Zhang X.Y., 2013). Многие исследования параметров ОС у больных

шизофренией показали, что дефекты системы антиоксидантной защиты отражают ранние патофизиологические изменения, а не такие факторы, как лечение, хронические сопутствующие заболевания или курение.

По-видимому, существует значительная гетерогенность в системах антиоксидантной защиты при шизофрении, что указывает на то, что она может ассоциироваться с подтипами шизофрении, стадиями развития заболевания, употреблением антипсихотических препаратов, полом и другими факторами. Поэтому для уточнения изменений в системе антиоксидантной защиты при разных состояниях у пациентов требуются более стандартизированные рандомизированные контролируемые исследования.

1.1.3. Продукты окислительного стресса при шизофрении

Помимо изучения непосредственных биохимических процессов окислительно-восстановительного обмена при шизофрении важным направлением является исследование продуктов, которые образуются в результате действия АФК на различные типы веществ в организме.

Измененные уровни продуктов перекисного окисления липидов при шизофрении

Хотя уровни продуктов перекисного окисления липидов были изучены в меньшем количестве исследований, с помощью этого метода производится более непосредственная оценка окислительного повреждения. Результаты данного типа исследований в целом более согласованы между собой.

Процесс перекисного окисления липидов является главным источником различных цитотоксических продуктов, например, альдегидов. Малоновый диальдегид (MDA) образуется в результате перекисного окисления жирных кислот, содержащих три или более двойных связей. MDA был выше в плазме, сыворотке, эритроцитах и цереброспинальной

жидкости пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми добровольцами (Joshi Y.B., 2014). Полученные результаты могут быть интерпретированы как признак перекисного повреждения мембранных фосфолипидов при шизофрении. Это поражение может повлиять на работу нейронов путем изменения мембранной текучести или функционирования рецепторов, что, в свою очередь, приводит к нарушению высвобождения и обратного захвата нейротрансмиттеров, изменению ионных токов, потенциала мембран (Gama C.S., 2006).

Zhang и соавт. изучали последствия окислительного стресса путем оценки как пероксидации липидов, так и активности антиоксидантных ферментов у пациентов с шизофренией, получающих медикаментозную терапию (Zhang X.Y., 2006; Zhang M., 2010; Zhang X.Y., 2015). Результаты их исследований показали, что активность SOD и GPX была статистически значимо ниже у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми добровольцами, а также у пациентов с параноидной и резидуальной клинической формой по сравнению с дезорганизованной и группой контроля, тогда как уровни MDA были значительно выше у хронических пациентов и при всех подтипах по сравнению с контролем, соответственно. Эти результаты показывают, что окислительный стресс может быть вовлечен в патофизиологию всех подтипов шизофрении, но за счет несколько разных молекулярных механизмов.

Помимо исследования уровней MDA, изучались также другие маркеры перекисного окисления липидов: продукты ферментативного пероксидирования арахидоновой кислоты, включая тромбоксан B₂, его метаболит 11-дегидротромбоксан B₂ и изопростан-8-эпи-простагландин F₂α (8-isoPGF₂α) (Dietrich-Muszalska A., 2009). Был выявлен значительно повышенный уровень изопростанов в моче пациентов с шизофренией, в связи с чем было выдвинуто предположение, что неинвазивное измерение 8-isoPGF₂α может быть ценным и чувствительным индикатором статуса ОС при шизофрении (Yan L., 2018).

Однако, несмотря на положительные результаты, в связи с технической сложностью прямого измерения продуктов перекисного окисления липидов этот метод в настоящее время не нашел широкого применения.

Окислительные повреждения белка и нуклеиновых кислот при шизофрении

Благодаря современным исследованиям с помощью масс-спектрометрии сформировалось целое направление исследований различных белков в клетке – протеомика. И в рамках этого направления активно изучаются в том числе процессы окислительного повреждения белка. В частности, выделяется такая ветвь исследований, как редокс-протеомика (Andreazza A.C., 2012). Проводились отдельные исследования, посвященные окислительному повреждению белка при шизофрении. В частности, при посмертном анализе состояния различных фракций белка мозга было показано, что при шизофрении белки митохондрий и синаптосомальные белки подвержены разным типам оксидативных повреждений (Andreazza A.C., 2013). В исследовании, проведенном Tunçel Ö.K. и соавт., обнаружено повышение уровня пероксидации протеинов в группе острого психотического приступа шизофрении по сравнению с контрольной группой с последующим значительным снижением уровня окислительных модификаций белков по достижении ремиссии шизофрении до уровня контрольной группы (Tunçel Ö.K., 2015).

1.2. Окислительный стресс и клинико-психопатологические особенности шизофрении

1.2.1. Ассоциация редокс-дисбаланса и клинического варианта, типа течения заболевания у пациентов с шизофренией

Отдельный интерес представляет выраженность редокс-дисбаланса у

пациентов с различными клиническими типами шизофрении. Однако, в данном направлении проведено не так много исследований. В частности, выявлено значительное увеличение активности SOD у пациентов с резидуальной симптоматикой по сравнению с параноидной. Однако, различий в активности CAT и GPX не было обнаружено (Yao J.K., 1999). Zhang и соавт. продемонстрировали, что активность SOD и GPX значительно ниже у пациентов с параноидной и резидуальной шизофренией по сравнению как с дезорганизованной, так и со здоровыми добровольцами. Уровни MDA, несмотря на статистически значимое повышение по сравнению с контрольной группой, между собой значимо не отличались (Zhang X.Y., 2006; Zhang M., 2010; Zhang X.Y., 2015).

В отношении ассоциации типа течения и выраженности ОС у пациентов с шизофренией также в доступных нам источниках имеется ограниченное число данных. В исследовании, проведенном Е.В. Колесниченко и соавт. (2008), было обнаружено, что у пациентов с рекуррентным типом течения заболевания активность антиоксидантов статистически значимо превосходила показатели у пациентов с непрерывным типом течения заболевания. Однако, несмотря на напряжение как ферментного, так и неферментного звеньев антиоксидантной защиты у больных шизофренией в обеих группах, сопоставимо повышенный уровень продукта липоокислации MDA указывал на их функциональную несостоятельность. В результате оценки влияния фактора длительности заболевания на показатели окислительного метаболизма было установлено, что, начиная с дебюта заболевания и в течение первых пяти лет за счет сохранности антиоксидантной защиты клеточные элементы подвержены перекисному окислению в меньшей степени, чем у пациентов с длительностью заболевания от 5 до 10 лет и более 10 лет, особенно в период обострения психотической симптоматики (Колесниченко Е.В., 2008).

1.2.2. Позитивные, негативные симптомы шизофрении и их ассоциация с редокс-дисбалансом

К настоящему времени имеются данные о взаимосвязи параметров редокс-дисбаланса и клинических симптомов шизофрении. В частности, выявлена положительная корреляция между MDA и PANSS по всем субшкалам у пациентов с шизофренией, получающих терапию рисперидоном и перфеназином, и отрицательная корреляция сывороточного GSH и негативных симптомов у пациентов, получавших клозапин (Hendouei N., 2018).

С другой стороны, в метаанализе, проведенном Fraguas D. и соавт. (2017), никаких существенных ассоциаций между какими-либо исходными окислительными маркерами и клиническими показателями продемонстрировано не было (Fraguas D., 2017). Аналогичные данные были получены Đorđević V.V. и соавт. (2017), не обнаружившими существенных различий в активности SOD между подгруппами с разными баллами PANSS (Đorđević V.V., 2017).

Dudzińska E. и соавт. (2022) также не было выявлено значимых корреляций между уровнем GSH, активностью SOD и показателями PANSS у пациентов с первым эпизодом шизофрении, не получающими антипсихотическую терапию. Однако, ими обнаружена положительная корреляция между MDA, С-реактивным белком и шкалой позитивной симптоматики PANSS. Исследователями сделан вывод, что данная корреляция может указывать на вклад вялотекущего воспаления и редокс-повреждения клеток в развитие первых симптомов шизофрении (Dudzińska E., 2022). Существует предположение, что более сильное воспаление и окислительный стресс могут привести к нарушению нейронной пластичности и усилению нейродегенерации (Marin O., 2016), ассоциированными в дальнейшем с более плохим исходом у пациентов с первым психотическим эпизодом (Garcia-Bueno B., 2014).

1.2.2.1. Механизмы влияния оксидативного стресса на клинические симптомы шизофрении

К настоящему времени описаны различные механизмы, путем которых ОС может быть задействован в патогенезе шизофрении.

Первая гипотеза гласит, что потенциальным источником редокс-дисбаланса в головном мозге является самоокисление избытка дофамина (Weng M., 2018). Из всех областей мозга базальные ганглии и, в частности, полосатое тело, подвергаются наибольшему риску повреждения, вызванного окислительным стрессом, из-за большого количества содержащегося там дофамина (Uttara B., 2009). Предполагается, что данный процесс влияет на развитие мозга внутриутробно и в первые годы жизни, достигая своего пика в раннем взрослом возрасте (Weinberger D.R., 1987).

Кроме этого, в качестве потенциальных причин негативных симптомов при шизофрении большой интерес для исследователей представляют патологические изменения в корковых тормозных цепях (Lewis D.A., 2005). Известно, что парвальбумин-содержащие ГАМК-ергические интернейроны (PVI) и олигодендроциты, обеспечивающие функционирование корковых сенсорных тормозных цепей, обладают высокой чувствительностью к окислительному стрессу (Do K.Q., 2009). PVI являются одними из самых энергозатратных клеток головного мозга в связи с необходимостью высокочастотной синхронизации нейронов. Следовательно, их митохондрии продуцируют АФК с очень высокой скоростью, и им требуется функциональная антиоксидантная система (Lewis D.A., 2012). Олигодендроциты имеют низкий уровень антиоксидантов, несмотря на их высокую метаболическую активность, и поэтому также очень восприимчивы к АФК (Back S.A., 1998).

Изменение функции нейронов PVI также может быть связано с гипофункцией рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) — одной из ключевых особенностей патогенеза шизофрении, лежащей в основе глутаматергической гипотезы шизофрении (Uno Y., 2019). Примечательно,

что дефицит GSH в периферической крови, прямо коррелирует с низким уровнем глутамата в передней поясной коре (Coughlin J.M., 2021).

1.2.3. Редокс-дисбаланс и когнитивные функции пациентов с шизофренией

1.2.3.1. Общее представление о нейрокогнитивном дефиците у пациентов с шизофренией

В настоящее время имеется представление, что нейрокогнитивный дефицит выражается в гетерогенных паттернах нарушений: внимании, моторных навыках, слухоречевой памяти, скорости обработки информации и исполнительных функциях, рабочей памяти, развивающихся вследствие структурно-функциональных нарушений головного мозга (Harvey P.D., 2004). Когнитивные нарушения регистрируются примерно у 75% пациентов с шизофренией (Harvey P.D., 2001). Эти данные поддерживают гипотезу о том, что когнитивные нарушения являются эндофенотипическим маркером шизофрении (Gkintoni E., 2017).

В ранних исследованиях шизофрения рассматривалась как заболевание, характеризующееся генерализованным характером когнитивных нарушений, характеризующаяся дефицитом во всех доменах функционирования (Andreasen N.C., 1999). В противовес этому мнению, в более поздних работах выявлена селективность когнитивного дефицита у пациентов с шизофренией: исполнительных функций (Braw Y., 2008) и памяти (Nuyen J., 2005).

По данным М.В.Магомедовой (2003), у пациентов с первым психотическим эпизодом и шизоаффективным расстройством ряд когнитивных функций был нарушен по сравнению со здоровыми добровольцами, однако отсроченное воспроизведение задания на зрительную память и акустический невербальный гнозис не имели статистически значимых различий (Магомедова М.В., 2003).

Ей было выделено 4 варианта нейрокогнитивных расстройств у

пациентов с шизофренией с различным типом течения заболевания:

Первый вариант характеризовался диффузностью нарушений с вовлечением в патологический процесс лобных отделов и глубинных структур головного мозга. Они проявлялись в дефицитности процессов вербального и вербально-логического мышления, динамической апраксии, сужении объема слухоречевой памяти, нарушений зрительно-пространственных функций, общего снижения энергетического обеспечения психической деятельности. Клинико-психопатологически эта группа характеризовалась выраженной тяжестью заболевания.

Второй вариант нейропсихологических расстройств характеризовался преимущественным вовлечением в патологический процесс передних отделов левого полушария, задних отделов правого и глубинных структур. В этой группе выявлены тенденция к неустойчивому вниманию, ригидность нарушений работоспособности, преобладание конформности, стереотипности в общении при сохранности социального функционирования. Клинико-психопатологической особенностью этой группы являлась яркая выраженность аффективного компонента.

В третью группу вошли больные с преимущественной дисфункцией передних и задних отделов правого полушария головного мозга и глубинных структур. Клинико-психопатологически у этих больных преобладали аффективные и бредовые расстройства.

Четвертый вариант характеризовался преимущественным вовлечением задних отделов коры, что нашло свое отражение в наибольшей сохранности когнитивных функций. Клинико-патологически данная группа характеризовалась наиболее благоприятным течением.

В последнее время нарушение скорости обработки информации становится объектом особого внимания (Dickinson D., 2007), поскольку дефицит данного кластера когнитивных функций может иметь решающее значение для сопряженных когнитивных процессов, в частности, кодирования и поиска информации, ее преобразования и последующего

принятия решения (Andersen R., 2013). Скорость обработки информации нарушена в большей степени, чем другие нейрокогнитивные домены у пациентов с шизофренией (Dickinson D., 2007), в том числе у людей с высоким риском развития шизофрении (Jahshan C., 2010). Кроме того, ряд исследований указывает на сопоставимое снижение скорости обработки информации у пациентов с шизофренией независимо от уровня IQ (Bechi M., 2018). Имеющиеся в литературе данные подтверждают, что дефицит находящихся в зависимости от скорости обработки информации когнитивных функций может быть стабильным и информативным признаком шизофрении (Leeson V.C., 2010).

Многочисленные исследования проливают свет на ассоциацию между дефицитом скорости обработки информации и общим функциональным статусом пациентов (Ojeda N., 2010). Leeson et al. (2010) отметили, что скорость обработки информации была снижена при недавно дебютировавшей шизофрении, и в дальнейшем вносила значимый вклад в нарастание нарушений функции памяти в течение первого года с дебюта заболевания (Leeson V.C., 2010). Нарушение скорости обработки информации, по-видимому, может быть основной когнитивной характеристикой шизофрении, лежащей в основе нарушений исполнительной функции, рабочей памяти и прочих когнитивных функций (Dickinson D., 2007). Таким образом, нарушение скорости обработки рассматривается в качестве возможного эндофенотипа шизофрении, поскольку оно обнаруживалось ранее и было выражено в большей степени, чем в других когнитивных доменах.

Взятые вместе, эти данные позволяют предположить, что когнитивный профиль пациентов с шизофренией характеризуется высокой вариабельностью из-за взаимодействия многочисленных факторов. Несмотря на разнородность когнитивных нарушений в разных группах, было продемонстрировано, что в 83,75% в их структуру вовлечена лобная доля. При этом степень ее вовлеченности коррелирует со степенью тяжести

психопатологической симптоматики шизофрении (Cummings J.L., 1993).

1.2.3.2. Динамика когнитивных расстройств при шизофрении

В настоящее время остается дискуссионным вопрос о динамике когнитивных нарушений на разных этапах шизофрении. Существует два противоположных взгляда на этот вопрос.

Один из них состоит в том, что когнитивный дефицит остается относительно стабильным на протяжении жизни. Этот взгляд, таким образом, согласуется с понятием статической энцефалопатии.

В нескольких исследованиях (Censits D.M., 1997; Gold S., 1999) при сравнении нейропсихологического профиля пациентов с первым психотическим эпизодом и пациентов с хронической шизофренией не было выявлено статистически значимых различий, при последующем наблюдении в течение нескольких лет не наблюдался спад когнитивных функций. Было выдвинуто предположение, что высокие дозы нейролептиков и долгосрочная формализация социальных отношений оказали значительное влияние на повседневные жизненные навыки и некоторые когнитивные функции.

Вторая точка зрения предполагает, что нейрокогнитивный дефицит нарастает на протяжении заболевания. В то время как когнитивные нарушения достаточно стабильны у пациентов с хронической шизофренией, в продромальном периоде и в течение короткого периода после начала заболевания наблюдается их максимальное нарастание (Harvey P.D., 1999).

Дефицит внимания, рабочей памяти, скорости обработки информации, вербальной памяти и исполнительных функций наблюдаются не только после дебюта, но и в преморбиде шизофрении (Cornblatt B.A., 2015). На сегодняшний день имеются данные о нарушениях в различных когнитивных доменах у лиц ультравысокого риска шизофрении (Fusar-Poli P., 2012). Однако, эти нарушения не достигают степени, характерной для людей с первым психотическим эпизодом (Zhang T., 2015). М.Г.Янушко с соавт.

(2008) было выдвинуто предположение, что в течение продромального периода нейрокогнитивный дефицит нарастает вместе с морфофункциональными изменениями головного мозга, что в конечном итоге приводит к развитию психоза (Янушко М.Г., 2008). Вышеупомянутые данные демонстрируют, что, хотя нейрокогнитивный дефицит предшествует проявлению острого психоза, период до начала психоза может включать постепенное когнитивное снижение (Kim K.R., 2011).

Группа исследователей высказали точку зрения о «биологической токсичности» первых лет заболевания (Зайцева Ю.С., Корсакова Н.К., 2008). В частности, Зайцева Ю.С. и Корсакова Н.К. в своих исследованиях пришли к выводу, что, несмотря на широкий диапазон нарушений, в зависимости от клинико-психопатологического профиля, имеет место сходство "когнитивного профиля" по форме (что подтверждает единство патогенетического механизма). Максимальное наблюдаемое ими ухудшение когнитивных функций пришлось на первые 2 года с дебюта шизофрении. Затем, начиная с третьего года, формировалось "плато" нейрокогнитивного дефицита, хотя отдельные когнитивные домены (зрительная память, зрительный гнозис) продолжали снижаться и на более поздних стадиях заболевания (Зайцева Ю.С., Корсакова Н.К., 2008).

Показано, что неэффективная фармакотерапия в течение более одного года после дебюта шизофренического процесса обуславливает снижение социального функционирования и качества жизни пациентов (Мовина Л.Г., 2005), большее число госпитализаций (Freitas-Silva L., 2014) и сопряженное с этим увеличение затрат на оказание психиатрической помощи. При этом персонализированная комплексная терапия шизофрении в течение первых пяти лет с дебюта заболевания способна оказывать нейропротекторное действие, о чем может свидетельствовать не только улучшение когнитивного статуса пациентов, но и положительная динамика морфофункционального состояния головного мозга (Софронов А.Г., Спикина А.А., Савельев А.П., 2012).

Таким образом, суммируя вышеизложенные данные, можно предположить, что наиболее эффективным может быть раннее вмешательство, направленное на конкретные дефекты, в то время, когда они все еще имеют умеренную интенсивность, тем самым снижая дальнейшее прогрессирование нейрокогнитивного дефицита и, возможно, ограничивая глубокую инвалидность, которая связана со степенью когнитивного функционирования.

1.2.3.3. Влияние психофармакотерапии на когнитивные функции у пациентов с шизофренией

В настоящее время одним из факторов оценки нейрокогнитивного функционирования является влияние на него фармакотерапии. Особое значение имеет вопрос когнитотропности препаратов в зависимости от поколения, дозы и особенностей фармакодинамики.

Высказывается мнение, что традиционные антипсихотики, в противовес высокой эффективности в редукции продуктивной психоптологической симптоматики, имеют незначительное положительное воздействие на нейрокогнитивный дефицит (Spohn H.E., 1989). Более того, в связи с высокой антидофаминергической активностью, сопряженным в этом повышенным риском возникновения экстрапирамидных побочных эффектов с последующим назначением препаратов-корректоров, имеющих антихолинергические свойства, применение антипсихотиков первой генерации может привести к усугублению имеющихся у пациента когнитивных нарушений (Галхофер Б., 2008). Таким образом, помимо прямого прооксидантного действия, препараты первого поколения могут нарушать окислительный метаболизм косвенно за счет более частого применения антихолинергических корректоров экстрапирамидных побочных эффектов, компрометирующих нейрокогнитивные способности.

Имеющиеся в литературе данные касательно влияния атипичных антипсихотиков на когнитивное функционирование зачастую противоречат

друг другу и не позволяют сложить единого представления. Первым когнитотропный эффект исследовался у клозапина (Purdon S.E., 2000). По результатам этих исследований были сформулированы два вывода: первый - в большинстве исследований применение клозапина приводило к улучшению вербальной беглости и, в доле случаев, повышению психомоторной скорости. Во-вторых, старт терапии клозапином в некоторых исследованиях имел кратковременные негативные последствия для зрительной памяти и, частично, словесной рабочей памяти.

Исследования влияния антипсихотиков второго поколения на нейрокогнитивный профиль пациентов с шизофренией в основном продемонстрировали их преимущества по сравнению с типичными антипсихотиками (Янушко М.Г., 2008; Welham J., 2009). Предполагается, что большее сродство антипсихотиков нового поколения к серотонинергическим рецепторам, в особенности 5-HT_{2A}, обуславливает снижение гипофронтальности и, таким образом, когнитотропный эффект этой группы препаратов (Мосолов С.Н., 2012).

Одновременно с этим высказывается противоположная точка зрения, что на сегодняшний день отсутствуют убедительные свидетельства в пользу большей эффективности антипсихотиков второй генерации по сравнению с препаратами первого поколения в отношении когнитивных нарушений (Juckel G., 2014). Имеются данные, что непрерывная психофармакотерапия вне зависимости от класса нейрорептика приводит к улучшению исполнительных, вербальных функций, зрительной и слухоречевой памяти, а принимавшие препараты второго поколения пациенты не обнаруживают более существенного улучшения когнитивных функций по сравнению с пациентами, получавшими терапию традиционными антипсихотиками (Мосолов С.Н., 2002). Группа исследователей придерживается мнения, что подавляющее большинство антипсихотиков, независимо от класса, в лучшем случае способны привести к незначительному улучшению когнитивного функционирования, а специфическое их влияние на

отдельные домены когнитивного профиля пациентов с шизофренией отсутствует (Welham J., 2009).

Суммируя вышесказанное, единое мнение по вопросу влияния антипсихотиков на нейрокогнитивный дефицит по настоящее время отсутствует. Рассогласованность в данном вопросе может быть связана с большой вариабельностью доз антипсихотиков, методов оценки когнитивных функций, методологической неоднородностью исследований, размеров выборок и их клиничко-патологических характеристик, длительности терапии и прочих факторов (Woodward N.D., 2005).

1.2.3.4. Механизмы влияния оксидативного стресса на когнитивные симптомы шизофрении

Отмечено, что у пациентов с шизофренией степень нарушения исполнительной функции коррелирует с более высокими уровнями АФК и меньшими уровнями антиоксидантов (Gonzalez-Liencres C., 2014), что позволяет непосредственно связывать редокс-дисбаланс с когнитивной дисфункцией (Zhang X.Y., 2015). Это подтверждает гипотезу о непосредственном вовлечении редокс-дисбаланса в развитие когнитивной дисфункции при шизофрении. Большое количество исследований посвящено изучению как ассоциации, так и механизмов развития когнитивных нарушений у больных шизофренией в связи с редокс-дисбалансом.

В обзоре, проведенном Newton D.F. и соавт. (2015), приводятся данные, демонстрирующие, что окислительный стресс связан с уменьшением познавательной способности, в особенности исполнительной функции. Существует четыре основные теории относительно предполагаемого механизма, с помощью которого окислительный стресс может способствовать нейрональной дисфункции и, следовательно, когнитивным нарушениям (Newton D.F., 2015).

Первая теория гласит, что стресс-индуцированная гибель клеток в префронтальной и передней лобной области и уменьшение объема мозга в этих регионах приводят к снижению когнитивных и исполнительных функций (Talarowska M., 2012). D.A. Maas в своей работе указывает на ключевую роль дисфункции клеток-предшественников олигодендроцитов в префронтальной области, вызванную окислительно-восстановительными нарушениями, в этиологии когнитивных симптомов при шизофрении. Им выявлено, что сочетание повышенных уровней АФК, вызванных генетическими и/или факторами окружающей среды, и нарушение дезактивации АФК, вызванное неисправностями антиоксидантной системы, приводит к накоплению прооксидантов в клетках-предшественниках олигодендроцитов. Вследствие этого нарушается пролиферация и дифференциация этого типа клеток. Дисфункция клеток-предшественников олигодендроцитов происходит в позднем подростковом возрасте, в критический период миелинизации префронтальной коры. Таким образом, у пациентов с шизофренией имеет место гипомиелинизация этой области мозга. Повреждение белого вещества приводит к нарушению работы нейронных сетей и, в свою очередь, когнитивной дисфункции (Maas D.A., 2017).

Другие данные демонстрируют, что окислительный стресс, в частности снижение GSH, приводит к истощению мозгового нейротрофического фактора (BDNF) (Martinez-Cengotitabengoa M., 2012). Zhang X.Y. и соавт. (Zhang X.Y., 2015) обнаружили, что сниженная концентрация BDNF и CAT была в значительной степени ассоциирована с когнитивными нарушениями у людей с хронической шизофренией. Эти данные поддерживают представление о том, что уменьшение концентрации BDNF и усугубление редокс-дисбаланса может способствовать когнитивному дефициту при шизофрении.

Кроме того, ОС был связан с гипофункцией NMDA-рецептора из-за чувствительности его субъединиц к окислительно-восстановительному

дисбалансу (Lavoie S., 2008). Уменьшение активности NMDA-рецепторов было предложено в качестве основы когнитивных нарушений при шизофрении (Zavodnick A.D., 2014). Таким образом, недостаточные уровни GSH могут приводить к гипофункции NMDA-рецепторов и, в последующем, к снижению познавательной способности.

Было также показано, что GSH уменьшает уровень провоспалительных цитокинов, усиливает нейрогенез и регулирует функцию митохондрий и клеточный апоптоз (Berk M., 2008), поэтому его дефицит способствует развитию нейровоспаления и нарушениям нейрогенеза.

Вероятнее всего, сочетание вышеперечисленных факторов может способствовать когнитивному ухудшению, наблюдаемому при шизофрении. Например, учитывая, что BDNF может модулировать активность NMDA-рецепторов, возможно предположить, что истощение BDNF может способствовать гипофункции NMDA-рецептора и, в свою очередь, когнитивному дефициту (Slack S.E., 2004). Таким образом, увеличение окислительного стресса и снижение GSH могут участвовать в широком ряде механизмов, лежащих в основе когнитивных нарушений при шизофрении, которые в настоящее время активно изучаются.

1.3. Влияние терапии антипсихотиками на свободнорадикальное окисление

Отдельный интерес представляет вопрос о влиянии стандартной терапии шизофрении на окислительный стресс в организме. Хотя большинство исследований на пациентах не могут полностью исключить потенциальные эффекты комбинации или смены нейролептического лечения, воздействия других средовых факторов на процессы свободнорадикального окисления, исследования на животных позволяют сделать некоторые выводы об этом воздействии.

В экспериментальных моделях на лабораторных животных

антиоксидантные ферменты, такие как SOD, каталаза и GPX, уровни перекисного окисления липидов могут быть существенно изменены во время назначения животным антипсихотиков (Bernstein H.G., 2005). Эффекты терапии типичными и атипичными антипсихотиками могут различаться: в мозге крыс, получавших галоперидол в течение 45 и 90 дней, были обнаружены повышенное перекисное окисление липидов и снижение активности SOD, однако в отношении влияния атипичных антипсихотиков (рисперидона, оланзапина и клозапина) на ОС данные были противоречивы (Parikh V., 2003). В исследованиях были получены данные о положительном влиянии атипичных антипсихотиков в краткосрочной перспективе, а при долгосрочном применении (до 6 месяцев) – значительное снижение активности SOD и CAT, а также повышенная (Pillai A., 2007).

Что касается статуса окислительного стресса у пациентов с шизофренией в зависимости от принимаемых антипсихотиков, сообщается о различных результатах. При сравнении уровня ОС у пациентов с первым эпизодом, не получавших медикаментозного лечения, и пациентов с хронической шизофренией, длительно получавших нейролептики, было обнаружено, что длительный прием нейролептиков коррелирует с увеличением активности GPX и уровня MDA у пациентов с шизофренией, но снижают активность SOD (Wu Z., 2012). В другом исследовании было обнаружено, что лечение галоперидолом уменьшает активность SOD и GPX (Yao J.K., 1999). Zhang и соавт. также обнаружили, что первоначально высокая активность SOD снижалась после 12 недель лечения рисперидоном (Zhang X.Y., 2012).

Таким образом, данные показали, что дисфункция некоторых маркеров окислительного стресса у пациентов с шизофренией была в том числе вызвана и антипсихотиками, что позволяет расценивать повышенный окислительный стресс как потенциальный побочный эффект стандартной терапии у пациентов с шизофренией (Bai Z. L., 2018).

В своей работе Л.Я. Либин и соавт. продемонстрировали, что уровень

продуктов перекисного окисления липидов и активность SOD, CAT оказались статистически значимо ниже в группе пациентов с параноидной шизофренией через месяц фармакотерапии. Однако им не удалось выявить значимых различий во влиянии на состояние окислительно-восстановительного баланса терапии типичными и атипичными антипсихотиками (рисперидон, оланзапин, галоперидол, палиперидон не менее 4 недель). В целом авторы отмечают снижение уровней продуктов перекисного окисления липидов и активности SOD на фоне приема любых антипсихотиков, но чем выше блокада дофаминовых рецепторов в механизме действия препарата, тем хуже влияние препарата на показатели оксидативного стресса. Это связано с тем, что при блокаде дофаминовых рецепторов избыточный дофамин начинает утилизироваться теми же ферментами, которые участвуют в антиоксидантной защите, за счет чего нарастает уровень АФК. Также авторы указывают на то, что наличие выраженных экстрапирамидных расстройств у пациента в ответ на применение антипсихотиков может служить клиническим маркером вероятного выраженного ОС (Либин Л.Я., 2012).

В последнее десятилетие появилось все больше данных о том, что периферические уровни АФК увеличиваются, а ферменты антиоксидантной защиты, в частности GPX и SOD, снижаются у пациентов с шизофренией, независимо от употребления препаратов или стадии заболевания (Zhang X.Y., 2015; Sarandol A., 2015). Исследование *in vitro* показало, что после применения оланзапина или рисперидона никаких изменений перекисного окисления липидов в плазме не обнаруживается, эти изменения имелись у пациентов до назначения препаратов и практически не изменились на фоне лечения (Joshi Y.B., 2014). Амисульприд также не оказывал существенного влияния на уровень MDA в плазме по сравнению с контрольными образцами (Dietrich-Muszalska A., 2012). Следовательно, нарастающий редокс-дисбаланс является основным признаком данной патологии, что указывает на то, что оксидативный стресс является первичным признаком

расстройства.

Таким образом, вполне вероятно, что типичные и атипичные антипсихотики могут иметь одинаковые конечные эффекты на окислительный стресс, хотя их фармакологические механизмы могут быть разными. Эти результаты согласуются с исследованиями, которые сообщали о приведенных уровнях GSH, TAC в плазме и нарушениях антиоксидантной защиты у пациентов, по сравнению с здоровыми субъектами контроля, предполагая, что окислительный стресс возникает на ранних этапах болезни и не зависит от эффектов лечения (Raffa M., 2011).

1.4. Применение N-ацетилцистеина у пациентов с шизофренией

Исходя из представлений о том, что ОС играет одну из значимых ролей в патогенезе шизофрении, все больше внимания привлекает перспектива аугментации основной фармакотерапии пациентов с шизофренией антиоксидантами с целью редукции трудно поддающихся лечению кластеров симптомов, в том числе когнитивных. Высказано предположение, что снижение интенсивности ОС при шизофрении может быть перспективным методом редукции имеющихся когнитивных нарушений. С этой целью могут быть использованы различные антиоксиданты, одним которых является N-ацетилцистеин (N-acetylcysteine - NAC) – предшественник восстановленной формы GSH. Исследования, посвященные его эффективности при шизофрении, демонстрируют, что данный антиоксидант является перспективным средством снижения выраженности ОС, улучшения когнитивного профиля и редукции негативных симптомов у пациентов с шизофренией (Rapado-Castro M., 2017).

В ранних исследованиях с применением NAC у пациентов с шизофренией было продемонстрировано улучшение локальной синхронизации ЭЭГ (Carmeli C., 2012). В дальнейшем в рандомизированном контролируемом исследовании с 24-недельным применением 2000 мг/сут

НАС продемонстрировано значительное снижение негативных симптомов и побочных эффектов терапии антипсихотиками, однако полученный эффект уменьшался спустя месяц после завершения аугментации. Впервые было выдвинуто предположение, что пациентам с шизофренией для достижения стойкого терапевтического эффекта может потребоваться длительный прием НАС (Berk M., 2008).

В последующем эти результаты были дополнены Farokhnia et al. (2013), которые добавляли к терапии рисперидоном 2000 мг/сут НАС на протяжении 8 недель у пациентов с хронической шизофренией. В результате на фоне приема НАС наблюдалось значительное улучшение негативной и общепсихопатологической симптоматики по шкале PANSS. Беря во внимание низкий риск развития нежелательных побочных эффектов, авторы пришли к выводу, что НАС может применяться в качестве перс пективного метода аугментации основной фармакотерапии с целью редукции негативных симптомов (Farokhnia M., 2013).

Учитывая вышеизложенную взаимосвязь между ОС и нейрокогнитивным дефицитом, можно выдвинуть предположение, что повышение антиоксидантной защиты, обусловленное применением НАС, способно оказать прямое когнитотропное влияние. Это подтверждается исследованиями, проведенными на грызунах, у которых прием НАС на ранних этапах развития мозга способствовал предотвращению окислительного повреждения парвальбумин-содержащих интернейронов, участвующих в регуляции спонтанной синхронной активности нейронов мозга (Cabungcal J.H., 2019). Это может говорить о негативном воздействии окислительного стресса на ранней стадии заболевания, объясняя тем самым меньшее влияние НАС на оксидативный стресс у пациентов с хронической шизофренией.

Другое направление исследований посвящено оценке влияния терапии НАС на когнитивный дефицит у людей с шизофренией с различной длительностью заболевания. Lavoie S. и соавт. использовали в качестве

маркера для оценки динамики когнитивных функций в ответ на терапию NAC особый показатель слуховой обработки информации - амплитуду негативности рассогласования (Mismatched Negativity – MMN, компонент слуховых вызванных потенциалов). Было показано, что прием 2000 мг/сут NAC в течение 60 дней может улучшить показатели MMN, в результате чего авторы делают выводы о том, что в результате лечения NAC у людей с хронической шизофренией может отмечаться регресс когнитивных и сенсорных нарушений (Lavoie S., 2008). В настоящее время есть данные, свидетельствующие о том, что высокий уровень сенсорного и когнитивного дефицита играет важную роль в нарушении познания более высокого порядка, особенно исполнительной функции (Neill E., 2013). Полученные результаты согласуются с данными о том, что у пациентов с первым психотическим эпизодом по сравнению со здоровыми добровольцами наблюдаются нарушения слуховой обработки информации (Kantrowitz J.T., 2016).

В связи с вышеизложенным, особое внимание привлекает когорта исследований с применением NAC у пациентов на начальном этапе шизофренического процесса.

Rapado-Castro M. и соавт. (2017) было проведено первое рандомизированное исследование, посвященное оценке влияния приема 2000 мг/сут NAC на протяжении 6 месяцев на симптомы у пациентов с ранним психозом и прогностическую роль оценки биомаркеров редокс-дисрегуляции в периферической крови. Согласно полученным ими данным, применение NAC привело к увеличению уровня GSH в мозге и улучшению нейрокогнитивного профиля, а именно повышению скорости обработки информации и рабочей памяти, хотя не приводило к изменению тяжести клинических симптомов. В результате авторы предположили, что NAC будет более эффективен в отношении редукции негативных симптомов на начальных этапах заболевания, когда наиболее выражено деструктивное действие прооксидантов (Conus P., 2018).

При применении 3600 мг/сут NAC в течение 52 недель у пациентов на начальной стадии шизофренического процесса выявлено значительное улучшение негативных и общепсихопатологических, но не продуктивных и когнитивных симптомов. В предварительном анализе, несмотря на функциональный результат, NAC не оказывал значимого влияния на морфологию головного мозга по сравнению с плацебо (Breier A., 2018).

В противовес этому в других исследованиях продемонстрировано, что NAC способен восстанавливать сниженную ранее активность в префронтальной коре. Его эффект включает в себя содействие нейрогенезу и восстановление поврежденных нейронов и олигодендроцитов, модулирование нейровоспаления, ассоциированного с нейрональной дисфункцией и апоптозом, а также нормализацию глутаматдисрегуляции (Deermala D.J., 2015). Conus et al. (2018) с помощью двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценивали влияние NAC на нейрокогнитивный профиль у 63 лиц с первым психотическим эпизодом, принимавших 2700 мг/сут NAC в течение 6 месяцев. После лечения NAC наблюдалось увеличение GSH плазмы крови в среднем на 18,8%, а увеличение кортикального GSH в медиальной префронтальной коре, измеряемого с помощью магнитно-резонансной спектроскопии, в среднем на 22,6%. Скорость обработки информации увеличилась в основной группе, в то время как динамика других когнитивных функций не отличалась по сравнению с плацебо. В результате авторами было выдвинуто предположение, что NAC способен снижать выраженность нейрокогнитивного дефицита за счет повышения уровня кортикального GSH, оказывающего протективные свойства на клетки головного мозга на ранних этапах заболевания (Conus P., 2018). Кроме этого, повышение уровня центрального GSH в результате аугментации NAC способно сохранить целостность белого вещества мозга, что также представляет одну из целей раннего фармакологического вмешательства при шизофрении (Klauser P., 2018).

Обобщая вышесказанное, данные проведенных исследований говорят о том, что NAC может быть рассмотрен в качестве потенциального средства коррекции когнитивного дефицита и клинико-психотпатологических симптомов шизофрении. Стратификация пациентов на основе исходных окислительных параметров, в соответствии с персонализированной медициной, может быть особенно показана на ранних этапах заболевания, когда применяющиеся стратегии терапии не могут в достаточной степени влиять на данные аспекты заболевания (Sarandol A., 2015). Для всесторонней оценки эффективности этого метода аугментации терапии шизофрении необходимы дальнейшие исследования, кроме того, особое место занимает изучение механизмов, с помощью которых NAC может способствовать редукции шизофренической симптоматики.

1.4.1. Потенциальные механизмы воздействия NAC на патогенез шизофрении

К настоящему времени выделено несколько потенциальных механизмов воздействия NAC на патогенез шизофрении (Deerpala J.S., 2015):

1. Прямое антиоксидантное действие.

Непосредственное антиоксидантное действие NAC реализуется за счёт наличия SH-группы, способной инактивировать прооксиданты (активные формы кислорода и азота) (Борисёнок О.А., 2013).

2. Непрямое антиоксидантное действие, обусловленное увеличением внутриклеточного содержания восстановленного GSH.

Доказано, что NAC защищает клетки от повреждения свободными радикалами, поставляя цистеин для синтеза GSH. В цитоплазме клеток из цистеина синтезируется GSH. Дополнительными субстратами для его синтеза являются цистеин, глицин и глутамат. NAC обеспечивает поступление цистеина, ключевой аминокислоты в продукции GSH (Dringen R., 2003). Поэтому NAC, как и другие субстраты, – скоростьюлимитирующая

стадия синтеза GSH (Lyons J., 2000).

3. Воздействие на BDNF- NMDA нейротрофическую систему

Была обнаружена корреляция уровня нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor - BDNF), обладающего нейропротективными свойствами, с выраженностью окислительного стресса, которая носила обратный характер, в особенности у пациентов с длительностью заболевания более 5 лет. Это позволило высказать предположение о том, что оксидативный стресс причастен к блокировке синтеза, а также снижению доступности BDNF (Колесниченко Е.В., Вильянов В.Б., 2008). Таким образом, дополнительный защитный механизм GSH может состоять в предотвращении истощения BDNF (Martinez-Cengotitabengoa M., 2012). Поскольку BDNF способствует модуляции активности NMDA-рецептора, GSH может обеспечить механизм улучшения рецепторной функции NMDA (Slack S.E., 2004; Hardingham G.E., 2016), и, в свою очередь, улучшить когнитивные функции при шизофрении. Благодаря восстановительным свойствам GSH NAC может способствовать потенцированию активности NMDA-рецепторов, чувствительных к ОС, усилению глутаматергической передачи и, как следствие, улучшению когнитивных функций (Lavoie S., 2008). Данная гипотеза связывает воздействие NAC на головной мозг с глутаматной моделью шизофрении (Steullet P., 2016)

4. Воздействие на медиаторы воспаления

Воспалительные реакции и дисрегуляция иммунной системы были ассоциированы с патофизиологией шизофрении, в том числе с когнитивной дисфункцией (Keller WR, 2013). Шизофрения связана с нарушением работы воспалительных цитокинов: IL-1b, IL-2, IL-6, интерферонов, фактора некроза опухолей альфа (TNF- α), растворимого рецептора IL-6 (sIL-6R), антагониста рецептора IL-1, некоторые хемокины (Martinez-Cengotitabengoa M., 2012). Цитокины активируют макрофаги мозга, что приводит к повышению воспалительных медиаторов и в дальнейшем к окислительному

стрессу и нейротоксичности (Rajkowska G., 2007).

Дополнительный фактор, способствующий улучшению познания при шизофрении, может быть взаимосвязан с уменьшением воспаления в результате лечения NAC (Dean O., 2011; Farokhnia M., 2013). Противовоспалительные свойства NAC обусловлены ингибированием провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, TNF- α (Palacio J.R., 2011). Также он стимулирует продукцию GSH макрофагами головного, имеет собственные антиоксидантные свойства, регулирует обмен в системе цистеин/глутамат и глутаматергическую систему, таким образом обрывая окислительные цепочки повреждения клеток (Massie A., 2015).

5. Воздействие на нейротрансмиссию глутамата

В патогенезе шизофрении выявлена патология функционирования системы глутамата (Kantrowitz J.T., 2010). Везикулярная реализация глутамата в синапсах нейронов прилежащего ядра обеспечивает базальный уровень глутамата. Он уменьшается под воздействием экстрасинаптической глутаматной активации или воздействия на экстрасинаптические метаболические ауторецепторы группы NmGluR2/3 (Kupchik Y.M., 2012). Экстрацеллюлярный глутамат регулируется преимущественно системой цистин-глутамат, локализованной преимущественно на глиальных клетках (Bauzo R.M., 2012). Ошибка! Закладка не определена.

NAC превращается цистин, затем переходит внутрь клеток, где участвует в цикле цистин/глутамат (Kau K.S., 2008), тем самым приводя внеклеточный глутамат к нормальному уровню (Kupchik Y.M., 2012). Таким образом, восстанавливается активность пресинаптических ингибиторных метаботропных глутаматных ауторецепторов в прилежащем ядре, тем самым снижая повышенную реализацию глутамата (Kupchik Y.M., 2012). Таким образом, NAC может улучшить познание путем потенциального улучшения глутаматергической функции через цистеин-глутамат-антипортер, где цистеин заменяется глутаматом в глиальных клетках. Следовательно, повышение уровня внеклеточного цистеина может помочь

активировать этот путь метаболизма нейротрансмиттера.

6. Дофаминовая нейротрансмиссия

Дофамин играет огромную роль в патогенезе шизофрении. В настоящее время известно, что существуют реципрокные отношения между дофамином и глутаматом. Высказывалось предположение, что благодаря клеточному высвобождению цистеина NAC может способствовать модуляции как путей глутамата, так и дофаминовых нейротрансмиттеров (Dean O., 2011).

7. Серотонинергическая нейротрансмиссия

Роль NAC в метаболизме серотонина изучена недостаточно, однако исследования на животных моделях показали, что при психозе его применение снижало галлюцинации посредством воздействия на агонист 5-HT_{2A}R. Этот эффект был опосредован повышением антипортера цистеин-глутамата, следующего за активацией mGluR2 ауторецепторов (Lee M.Y., 2014).

8. Продолжительная нейроадаптация

Дисрегуляция глутаматного гомеостаза может приводить к нарушению синаптического потенциала и метапластичности (Moussawi K., 2009). Метапластичность является ключевым звеном синаптической пластичности и может быть адаптивной и неадаптивной. Неадаптивная нейропластичность может приводить к различным психическим расстройствам (Kays J.L., 2012). К сожалению, механизмы ее в настоящее время изучены недостаточно.

9. Митохондриальная дисфункция

Митохондриальная дисфункция также была выявлена у пациентов с шизофренией (Robicsek O., 2013). В одном из исследований было продемонстрировано, что NAC повышает митохондриальное функционирование на животных моделях с воспалением кишечника путем регенерации митохондриального мембранного потенциала, снижения проницаемости мембраны и апоптоза (Amrouche-Mekkioui I., 2012).

Исследований на пациентах с шизофренией с применением НАС и оценкой митохондриальной дисфункции до настоящего времени не проводилось.

Таким образом, несмотря на проведенные к настоящему времени исследования, отсутствует единое мнение о состоянии про- и антиоксидантной систем пациентов с шизофренией. До сих пор нет единого мнения о том, какие конкретно маркеры являются наиболее информативными, стабильными во времени, валидными в оценке редокс-дисбаланса при шизофрении. Кроме того, в большинстве проведенных исследований фокус внимания концентрировался на оценке отдельных параметров ОС, не учитывая, что в норме они находятся в динамическом равновесии, которое может нарушаться при данной патологии. В связи с этим важно проведение комплексной оценки, позволяющей выявить ключевые звенья нарушения окислительного метаболизма при шизофрении.

Дополнительным ограничением в проведенных ранее исследованиях являлась широкая гетерогенность групп по социо-демографическим и клиническим характеристикам, что приводит к противоречивым результатам. Отдельного внимания требует более детальное изучение влияния таких факторов как гендер, возраст, наличие вредных привычек, длительность, тип течения, клинический вариант заболевания на выраженность редокс-дисбаланса.

Отдельным вопросом остается влияние применения НАС на всю окислительно-восстановительную систему организма, определение наиболее чувствительных к его применению клинико-психопатологических и нейрокогнитивных параметров и схем приема данного антиоксиданта.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клинический материал

Для решения поставленных задач данное исследование было выполнено в три основных этапа (Таблица 1).

Таблица 1 – Поэтапная структура исследования

Этап	Содержание этапа, применяемые методы, объем выборок		
I	Изучение ассоциации биохимических маркеров ОС с шизофренией и социодемографическими показателями		
	Метод	Пациенты с шизофренией	Здоровые добровольцы
	Спектрофотометрическое измерение уровней GSH сыворотки, SOD, CAT, MDA, АДНФГ, КДНФГ плазмы крови	n=125	n=75
II	Изучение ассоциации биохимических маркеров ОС с психопатологическими симптомами, личностным, социальным функционированием, течением заболевания у пациентов с шизофренией:		
	Метод	Пациенты с шизофренией, длительность заболевания менее 3 лет	Пациенты с шизофренией, длительность заболевания более 3 лет
	Клинический, анализ мед. документации	n=70	n=55

	PANSS	n=70	n=55
	PSP	n=70	n=55
	UKU	n=70	n=55
	CDSS	n=70	n=55
	SHAPS	n=70	n=55
	BACS	n=70	n=55
	Спектрофотометрическое измерение уровней GSH сыворотки, SOD, CAT, MDA, АДНФГ, КДНФГ плазмы крови	n=70	n=55
III	Оценка динамики когнитивных функций на фоне аугментации антипсихотической терапии у пациентов с длительностью заболевания не более 3 лет		
	Метод	Вид вмешательства (ежедневно, 8 недель)	
		N-ацетилцистеин, 2000 мг	Плацебо – микрокристаллическая целлюлоза, 1000 мг
	PANSS, дважды	n=20	n=20
	PSP, дважды	n=20	n=20
	UKU, дважды	n=20	n=20
	CDSS, дважды	n=20	n=20
	SHAPS, дважды	n=20	n=20
	BACS, дважды	n=20	n=20

	Спектрофотометрическое измерение уровней GSH, SOD, CAT, MDA, АДНФГ, КДНФГ плазмы крови, дважды	n=20	n=20
--	--	------	------

Таким образом, в группы исследования включались:

1. Пациенты старше 18 лет (n=125), чьё состояние отвечало диагностическим критериям диагноза шизофрении (MINI для DSM-5), находящиеся в стадии становления ремиссии или ремиссии.
2. Здоровые добровольцы старше 18 лет (n=75) без установленных в процессе осмотра психических расстройств.

Критерии включения/невключения пациентов с шизофренией

Критерии включения:

1. Полученное письменное информированное добровольное согласие от больного на участие в исследовании.
2. Подтверждение диагноза шизофрении с помощью структурированного клинического диагностического «Международного нейropsychиатрического интервью» для психотических расстройств Диагностического и статистического руководства 5-й версии (Mini International Neuropsychiatric Interview, MINI для DSM-5).
3. Возраст от 18 до 44 лет, что соответствует группе молодого возраста, согласно ВОЗ.
4. Пациент получает стабильную антипсихотическую терапию.
5. Пациент находится в стадии становления ремиссии или ремиссии.

Критерии ремиссии при шизофрении оценивались согласно методическим рекомендациям "Стандартизированные клинико-функциональные критерии терапевтической ремиссии при шизофрении"

(Мосолов С.Н., 2017).

Критерии не включения пациентов с шизофренией:

1. Отказ от участия в исследовании.
2. Возраст младше 18 и старше 44 лет.
3. Наличие тяжёлой психической патологии, сопровождающейся изменённым сознанием, нарушениями поведения.
4. Наличие органического заболевания головного мозга, злоупотребления или зависимости от психоактивных веществ.
5. Наличие тяжелого нестабильного соматического состояния, способного повлиять на процедуры исследования.
6. Прием биологически активных добавок и/ или лекарственных препаратов с антиоксидантным действием в течение месяца до включения в исследование.

Критерии включения/не включения здоровых добровольцев

1. Отсутствие зарегистрированных ранее на протяжении жизни психических расстройств (здоровый доброволец не наблюдается у психиатра и ранее не обращался к психиатрам по поводу проблем с психическим здоровьем), социальной дезадаптации, злоупотребления психоактивными веществами;
2. Соответствие по полу и возрасту пациентам, включенным в исследование;
3. Отсутствие хронических соматических заболеваний и неврологических расстройств, ассоциированных с оксидативным стрессом;
4. Отсутствие приема антиоксидантов в течение месяца до включения в исследование.

2.2. Методы исследования

Сбор материала для исследования производился на базе ГБУЗ НО «Клиническая психиатрическая больница №1 г. Нижнего Новгорода». Протокол и информированное согласие для участников исследования были одобрены Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол №4 от 13.03.2019).

У всех обследованных пациентов были собраны демографические сведения (возраст, пол, раса, национальность), данные о типе заболевания (форма шизофрении, тип течения, тип дефекта, длительность заболевания) и социальном статусе (наличие работы, стойкой утрате трудоспособности, недееспособности) (n=125).

Данные о каждом из участников исследования вносились в специально разработанную карту исследования, включающую в себя стандартные антропометрические и социодемографические данные, клинические параметры психического расстройства.

В ходе исследования использовались следующие психометрические инструменты:

- Шкала оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) (Kay S.R., 1987). Данный инструмент оценки представляет собой шкалу из 30 пунктов для оценки позитивных и негативных синдромов, а также общей психопатологии, которые вместе составляют спектр симптомов при шизофрении.
- Шкала "Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией" (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS) (Keefe R.S., 2008), включающая задания для оценки функции программирования и контроля, речевой беглости, рабочей памяти, моторных навыков. В исследовании применялся адаптированный в РФ вариант опросника (Саркисян Г.Р. и соавт., 2010).

- Шкала оценки побочного действия UKU (UKUSide-EffectRatingScale) (LingjaerdeO., 1987), используемая для исследования побочных эффектов различных классов психотропных средств.
- Шкала депрессии Калгари у больных шизофренией (Calgary depressionshizophreniascale, CDSS) (AddingtonD. etal., 1992), разработанная специально для оценки степени депрессивности при шизофрении.
- Шкала ангедонии Стайта-Гамильтона (Snaith-HamiltonPleasureScale, SHAPS) для уточнения выраженности ангедонии (Snaithetal., 1995).
- Шкала социально ориентированного и социального функционирования (PSP) (Morosini P.L., 2000). Данный инструмент оценивает уровень компетентности обследуемого в основных областях социального и трудового функционирования.

В качестве контроля отбирались здоровые добровольцы, сопоставимые по половозрастным характеристикам с пациентами с шизофренией, у которых также были собраны стандартные социо-демографические и антропометрические данные (n=75).

У каждого участника исследования (n=200) после подписания информированного добровольного согласия в день психопатологического обследования собирались образцы венозной крови процедурными медицинскими сестрами в процедурных кабинетах клинической базы (ГБУЗ НО «Клиническая психиатрическая больница №1» гор. Нижнего Новгорода, Университетская клиника Приволжского исследовательского медицинского университета). Для отделения сыворотки забор крови производился в вакуумные пробирки («VACUETTE», производства «Грейнер Био-Уан

ГмбХ» (Австрия) с натрий-гепарином (зеленая маркировка). Для отделения сыворотки образцы центрифугировались (10 минут при 3000 оборотах) через 30 минут после забора крови. Для отделения плазмы кровь собиралась в вакуумные пробирки с ЭДТА (сиреневая маркировка). Для отделения плазмы образцы центрифугировались (30 минут при 3000 оборотах) через 30 минут после забора крови.

Оценка активности антиоксидантных ферментов

Активность SOD в гемолизате эритроцитов оценивали по методу, основанному на способности фермента конкурировать с нитросиним тетразолием за супероксидные анионы, образующиеся в результате взаимодействия восстановленной формы НАДН₂ и феназинметасульфата. Количественные параметры протекающей реакции определяли путем измерения оптической плотности реакционной смеси при длине волны 540 нм в кювете с длиной оптического пути 1 см против смеси, не содержащей НАДН₂. Полученный результат выражался в ед.акт./г Нб (Дубинина Е.Е., 1995).

Количественное определение активности САТ в гемолизате эритроцитов проводилось по методу, основанном на свойстве Н₂О₂ разлагаться под влиянием САТ на Н₂О и О₂ (Арутюнян и др., 2000). Об активности САТ судили по изменению концентрации Н₂О₂ в пробе за 20 секунд спектрофотометрическим методом при длине волны 240 нм, максимуме поглощения Н₂О₂, против контроля (фосфатный буфер) в кювете с длиной оптического пути 1 см. Количество разрушенной Н₂О₂ определяли по разности значений (за определенный промежуток времени); оно соответствует активности САТ. Полученный результат выражался в ед.акт/гНб (Кост Е.А., 1964).

Содержание GSH оценивали спектрофотометрически, основываясь на способности сульфгидрильной группы GSH вступать в реакцию с 5,5-дитио-бис-(2-нитробензойной) кислотой (реактив Элмана), измерения проводили

на спектрофотометре СФ-56. Полученный результат выражался в мкМоль/л (Арутюнян и др., 2000).

Оценка продуктов перекисного окисления липидов и белков

Определение концентрации малонового диальдегида (MDA) в плазме крови проводилось по методу Folch и соавт. (1957). Принцип метода состоит в том, что в кислой среде при высокой температуре 90-100°C MDA реагирует с 2 молекулами тиобарбитуровой кислоты с образованием окрашенного триметилового комплекса с максимумом поглощения при длине волны 532 нм. Концентрацию MDA выражали в единицах оптической плотности относительно количества общих липидов (нмоль/мл плазмы).

Степень ОМБ оценивали по методу Levine R.L. (1990) в модификации Дубининой Е.Е. (Арутюнян и др., 2000), основанному на определении содержания карбонильных производных в плазме крови, образующихся в результате спонтанного окисления (СО) и металл-катализируемого окисления (МКО) аминокислотных остатков в белковой молекуле свободными радикалами. СО происходит без катализаторов, оно показывает уровень модифицированных белков при обычных условиях, при МКО в реакции участвует железо, катализирующее генерацию СР, повышение МКО является индикатором истощения резервно-адаптационных возможностей организма противостоять окислению. Образовавшиеся в ходе этих реакций карбонильные производные могут количественно реагировать с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием альдегид-2,4-динитрофенилгидразонов и кетон-2,4-динитрофенилгидразонов (АДНФГ и КДНФГ соответственно). Концентрацию АДНФГ и КДНФГ определяли спектрофотометрически при длине волны 363 нм и 270 нм в кювете с длиной оптического пути 1 см против контрольной пробы. Полученные результаты выражали в ед. опт. пл/мг белка/мл.

Результаты лабораторного анализа биомаркеров на момент психопатологического обследования пациента не известны (или заслеплены для врача-исследователя).

После прохождения всех психодиагностических методик 40 случайным образом отобранных пациентов с длительностью заболевания не более 3 лет рандомизировались с использованием метода блоковой рандомизации: каждые новые два пациента, включающихся в исследование, распределялись случайным образом: 1 в основную группу (прием N-ацетилцистеина в дозе 2000 мг/сут), 1 в группу плацебо (прием микрокристаллической целлюлозы в дозе 1000 мг/сут).

В день забора крови после получения добровольного информированного согласия испытуемые были обследованы с помощью ряда психометрических методик (см. таблица 2). При рейтинговании пациента как на первом, так и на втором визите, результаты рандомизации и препарат (NAC или плацебо) были не известны (рейтинг производилось «вслепую» по отношению к группе исследования).

Таблица 2 – Календарный план (схема) исследования

Номер визита	1	2	3
Неделя	0	4	8
Забор крови на маркеры оксидативного стресса	+	-	+
Рейтирование по психодиагностическим шкалам	+	-	+
PANSS	+	-	+
UKU	+	-	+
PSP	+	-	+
SHAPS	+	-	+
CDSS			

Нейрокогнитивные тесты (BACS)	+	-	+
----------------------------------	---	---	---

Через 4 недели от начала приема N-ацетилцистеина (допустимое «окно» визита – 26-34 дня от даты визита производился сбор данных о приеме основного лечения и N-ацетилцистеина в соответствии с назначениями, общая оценка психического состояния пациента.

Через 8 недель от начала приема N-ацетилцистеина (допустимое «окно» визита 3 – 56-64 дня от даты визита производился сбор данных о приеме основного лечения и N-ацетилцистеина в соответствии с назначениями, общая оценка психического состояния, пациент повторно проходил рейтингование по психодиагностическим шкалам и выполнял нейрокогнитивные тесты. Осуществлялся забор крови натощак для оценки уровня биохимических маркеров оксидативного стресса.

Исключение из исследования

Пациент исключался из исследования при отзыве добровольного согласия (отказе пациента от дальнейшего участия), при невыполнении рекомендаций врача-исследователя по приему препарата исследования, при появлении тяжелых нежелательных явлений, связанных, по мнению исследователя, с участием в исследовании.

Каждый случай выбывания фиксировался. После завершения набора пациентов произведен анализ выбывания с оценкой возможных причин.

Сопутствующая терапия

Допускалась любая сопутствующая терапия, за исключением случаев, указанных в критериях исключения.

2.3. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ полученных данных осуществлялся на базе

MSExcel и Statistica 10,0. Все оцененные в исследовании параметры были занесены в базу данных в качестве количественных и категориальных переменных, данные носили обезличенный характер. Все количественные переменные подвергались тесту Шапиро-Уилка для оценки нормальности распределения, при значении $p < 0,05$ распределение считалось ненормальным и сравнение количественных переменных производилось непараметрическими методами. Для анализа достоверности различий количественных переменных в зависимости от значения категориальной переменной использовались параметрические методы: t-критерий Стьюдента (2 значения категориальной переменной), однофакторный дисперсионный анализ (3 и более значения категориальной переменной). Применяемые непараметрические методы: критерий Манна - Уитни (2 значения категориальной переменной), критерий Крускала-Уоллеса (3 и более значения категориальной переменной), критерий Вилкоксона для связанных выборок. Анализ различий частоты встречаемости качественных признаков, выраженных категориальными переменными, в зависимости от значений другой категориальной переменной, проводился методом Хи-квадрат Пирсона. При наличии множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони. Статистически значимыми различиями считались значения $p < 0,05$. Значение $0,05 < p < 0,09$ принималось в качестве «тенденции к статистической значимости».

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Ассоциация маркеров оксидативного стресса с шизофренией и социодемографическими показателями

3.1.1. Описательная статистика изучаемой выборки

Социально-демографические данные обследованной выборки приведены в таблице 3. Из нее видно, что группы участников сопоставимы между собой.

Таблица 3 – Социодемографические характеристики обследованных пациентов и здоровых добровольцев

Показатель	Группа		Z/ χ^2 ;P
	Пациенты, n=125	Здоровые добровольцы, n=75	
Возраст, лет	33 [25;42]	27 [22;37,5]	Z=-0,73; p=0,46
Пол, женский/ мужской, n	62/63	42/33	$\chi^2=0,53$; p=0,46
Курящие/некуря- щие, n	37/88	28/47	$\chi^2=0,95$; p=0,33

Примечание. n - объем выборки, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы (Манна-Уитни U-тест (Z), критерий χ^2 с поправкой Йетса), Me [Q1; Q3] - медиана, межквартильный размах.

Высшее образование имели 32% (n=40) участников исследования, незаконченное высшее – 25,6% (n=32), среднее специальное 23,2% (n=29), среднее и незаконченное среднее 11,2% (n=14) и 8% (n=10) участников

соответственно.

Среди здоровых добровольцев 40% (n=30) имели высшее образование, 37,3% (n=28) – неполное высшее, 22,7% (n=17) - среднее специальное.

3.1.2. Сравнительный анализ выраженности редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией и здоровых добровольцев

Как видно из Таблицы 4, уровень GSH и активность САТ в сыворотке у пациентов статистически значимо ниже, чем у здоровых. Уровень продуктов ПОЛ (MDA) и фракция свободного окисления ОМБ выше в группе пациентов с шизофренией.

Полученные данные в совокупности говорят о значимом редокс-дисбалансе у пациентов с шизофренией по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев.

Таблица 4 – Результаты сравнения уровня антиоксидантов и продуктов перекисного окисления у пациентов с шизофренией и здоровых добровольцев

Показатель	Пациенты, n=125	Здоровые, n= 75	Z;P
GSH	933,3± 196,7	1027 [947;1116]	<u>Z=-2,17;</u> <u>p=0,03</u>
CAT	38,9 [22,2;58,2]	52 [35;85]	<u>Z=-3,18;</u> <u>p=0,001</u>
SOD	75,9 [35;156]	121 [35;186]	Z=-1,05; p=0,29
MDA	4,1 [3,3;5,1]	3,5 [2,9;4,2]	<u>Z=3,33;</u> <u>p=0,0008</u>
АДНФГ СО	0,15	0,12	<u>Z=1,80;</u>

	[0,09;0,2]	[0,07;0,18]	$p=0,076$
КДНФГ СО	02 [0,12;0,27]	0,12 [0,09;0,27]	<u>Z=2,09;</u> <u>p=0,025</u>
АДНФГ МКО	0,5 [0,44;0,56]	0,5±0,09	Z=0,32; p=0,74
КДНФГ МКО	0,55 [0,5;0,65]	0,56±0,09	Z=0,79; p=0,43

Примечание. n - объем выборки, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы (Манна-Уитни U-тест (Z)), Me [Q1; Q3] - медиана, межквартильный размах, « $m \pm \sigma$ » - среднее $\pm$ стандартное отклонение.

3.1.3. Половозрастные характеристики маркеров оксидативного стресса в группе пациентов с шизофренией и здоровых добровольцев

Как видно из таблицы 5, в выборке пациентов с шизофренией среди мужчин обнаружено статистически значимо более выраженное снижение активности САТ по сравнению с пациентами-женщинами, однако в обеих подгруппах она была ниже, чем у здоровых добровольцев. Но, в то же время, в периферической крови женщин обнаружена большая концентрация продуктов перекисного окисления белков, чем у мужчин. Вероятно, это говорит о том, что у женщин происходит более ранняя активация и последующее истощение антиоксидантной защиты по сравнению с мужчинами.

В группе здоровых добровольцев, в отличие от пациентов с шизофренией, гендерных отличий маркеров оксидативного стресса в подгруппах мужчин и женщин обнаружено не было. Полученные данные согласуются с результатами, приведенными в более ранних исследованиях (Piatoikina A.S., 2021)

Таблица 5 – Маркеры оксидативного стресса у мужчин и женщин с

шизофренией и здоровых добровольцев

Показатель	Пациенты с шизофренией		T/Z; P	Здоровые добровольцы		T/Z; P
	Мужчины, n=63	Женщины, n=62		Мужчины, n=33	Женщины, n=42	
GSH	960,2±154,5	990,3±166,6	T=1,01; p=0,31	1032± 147,6	1042± 151,7	T=0,28; p=0,77
CAT	37,5±25,4	49,6±31,4	<u>T=2,25;</u> <u>p=0,025</u>	61,9± 37,8	56,7± 30,3	T=-0,64; p=0,52
SOD	82,1 [32,8;156]	73,4 [37,6;153,5]	Z=-0,08; p=0,93	123 [37,5; 186]	93 [35; 180]	Z=0,15; p=0,87
MDA	4,2[3,3;5,4]	3,9 [3,2;5,0]	Z=0,54; p=0,59	3,4 [3; 4]	3,6 [2,9; 4,4]	Z=0,83; p=0,4
АДНФГ СО	0,15[0,09;0,19]	0,16 [0,085;0,2]	Z=-0,56; p=0,57	0,12 [0,07; 0,20]	0,11 [0,06;0,18]	Z=-0,82; p=0,41
КДНФГ СО	0,2[0,11;0,25]	0,22 [0,12;0,28]	Z=-0,61; p=0,54	0,12 [0,09;0,28]	0,14 [0,1; 0,25]	Z=0,06; p=0,95
АДНФГ МКО	0,49±0,07	0,53±0,09	<u>T=2,52;</u> <u>p=0,013</u>	0,49±0,09	0,5±0,09	T=0,25; p=0,79
КДНФГ МКО	0,53[0,49;0,6]	0,62 [0,5;0,68]	<u>Z=-2,26;</u> <u>p=0,017</u>	0,55 [0,48; 0,62]	0,58 [0,47;0,69]	Z=0,64; p=0,52

Примечание. Уровень значимости различий оценивался с помощью критерия Манна-Уитни (Z), t-критерия Стьюдента (T); Me [Q1; Q3] - медиана и межквартильный размах; «m±σ» - среднее ± стандартное отклонение, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы.

При сравнении в группе пациентов с шизофренией у женщин и мужчин не выявлено статистически значимых отличий возраста манифестации (z=-0,97; p=0,33), длительности заболевания (z=-0,14; p=0,89), дозы получаемого антипсихотика (z=1,73; p=0,09). Однако среди женщин отмечалась большая выраженность общего показателя продуктивной симптоматики (z=-2,31; p=0,021), в частности, P2 - расстройства мышления

Возраст пациентов с шизофренией	R	0,033	0,030	<u>-0,22</u>	<u>0,45</u>	<u>0,33</u>	<u>0,35</u>	<u>0,24</u>	<u>0,36</u>
	P	0,71	0,74	<u>0,016</u>	<u>0,0003</u>	<u>0,0001</u>	<u>0,00008</u>	<u>0,008</u>	<u>0,004</u>
Возраст здоровые добровольцы	R	0,16	-0,11	-0,12	<u>0,51</u>	0,061	0,14	0,19	<u>0,21</u>
	P	0,17	0,34	0,31	<u>0,0001</u>	0,61	0,23	0,11	<u>0,067</u>

Примечание. R – коэффициент Спирмена, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы

3.2. Вклад редокс-дисбаланса в клинико-психопатологические особенности шизофрении на разных стадиях заболевания

3.2.1. Описательная статистика изучаемой выборки

Результаты сравнения подгрупп пациентов с различной длительностью заболевания приведены в таблице 7. Из нее видно, что группы пациентов сопоставимы между собой.

Таблица 7 – Сравнительные характеристики обследованных пациентов с различной длительностью заболевания

Показатель	Длительность заболевания		Z/χ^2;P
	Менее 3 лет, n=70	Более 3 лет, n=55	
Возраст, лет	28 [22;38]	36 [26;44]	Z=-1,36; p=0,07
Пол, женский/мужской, n	35/35	21/34	χ^2 =1,29; p=0,25

Курящие/некурящие, n	25/45	24/31	$\chi^2=0,51$; $p=0,47$
Амбулаторные/стационарные, n	37/33	25/30	$\chi^2= 0,41$; $p= 0,52$
Доза антипсихотика, аминазиновый эквивалент	140 [70;225]	166,3 [100;380]	$Z=-1,7$; $p=0,09$
Поколение антипсихотика, 1/2/3	29/36/8	25/21/6	$\chi^2= 1,05$; $p=0,59$
Прием корректоров, да/нет	25/45	17/38	$\chi^2= 0,14$; $p=0,71$
Прием антидепрессантов, да/нет	19/51	11/44	$\chi^2= 0,51$; $p= 0,47$
Прием нормотимиков, да/нет	8/62	6/49	$\chi^2= 0,04$; $p= 0,84$

Примечание. n - объем выборки, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы (Манна-Уитни U-тест (Z), критерий χ^2 с поправкой Йетса), Me [Q1; Q3] - медиана, межквартильный размах.

Средняя длительность заболевания с момента манифестации у обследованных пациентов составила 32,5 [15;124] месяцев (Me [Q1; Q3]) (Рисунок 1). Статистически значимой корреляции длительности заболевания и возраста пациентов обнаружено не было ($R=-0,14$; $p=0,14$).

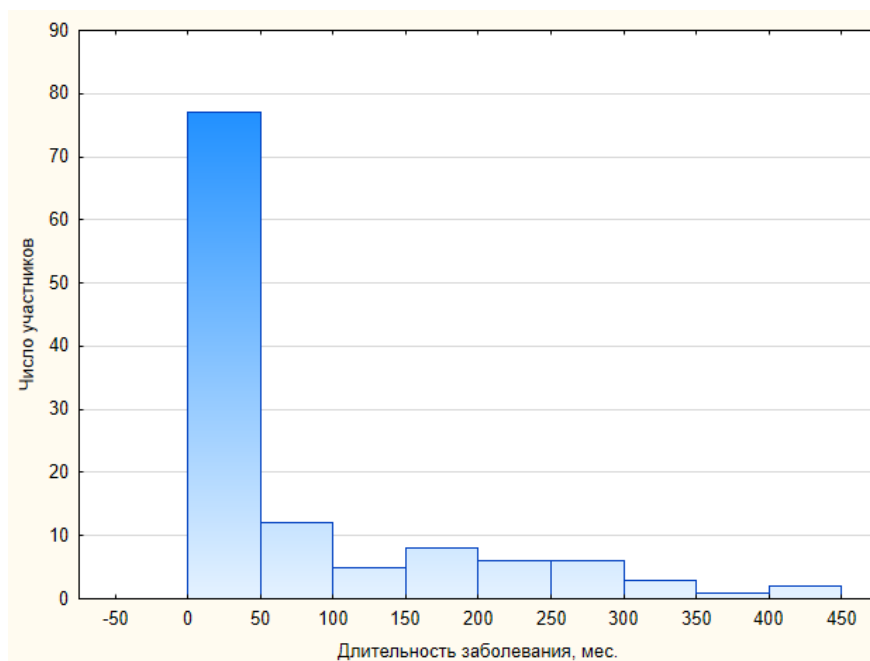


Рисунок 1 – Распределение пациентов по длительности заболевания

70 человек из выборки имеют длительность заболевания не более 3 лет. Из них у 36 человек (51,4%) в анамнезе одно обострение, у 16 человек (22,9%) два обострения, у 18 человек (25,7%) - три обострения (Рисунок 2).

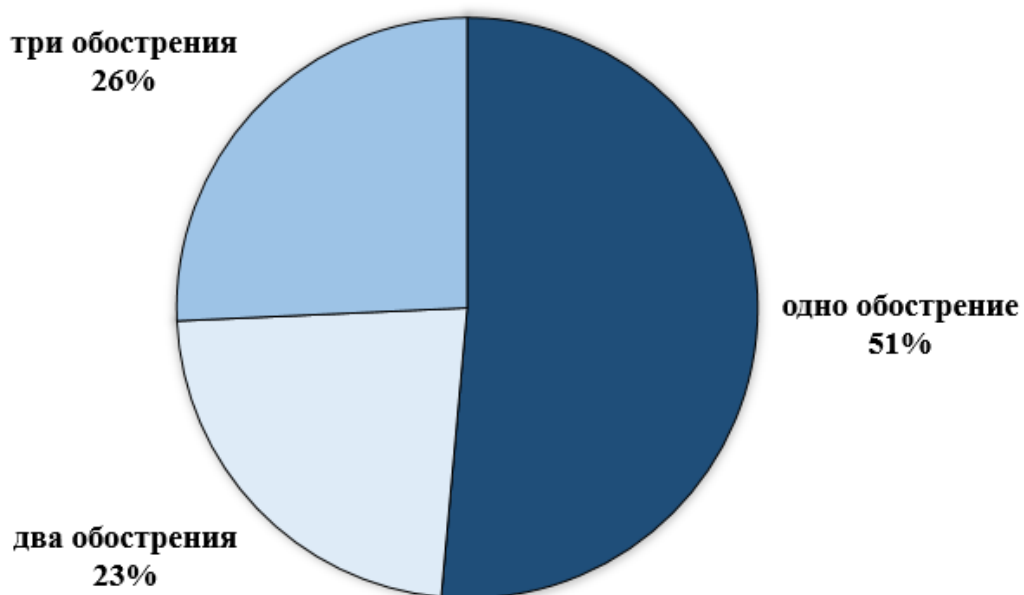


Рисунок 2 – Число обострений у пациентов с длительностью заболевания не более 3 лет.

Средний возраст дебюта заболевания составил 25 [20;31] лет (Me [Q1; Q3]) (Рисунок 3).

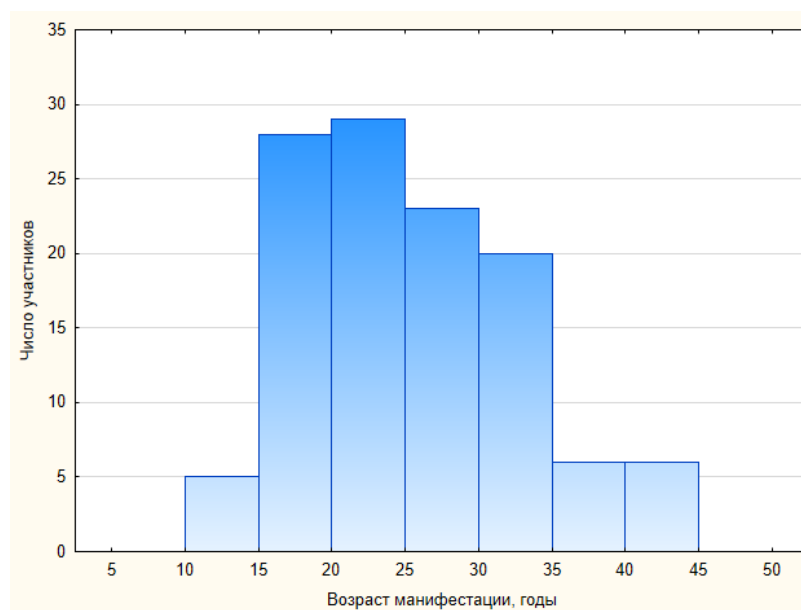


Рисунок 3 – Распределение возраста дебюта заболевания у пациентов с шизофренией

Среди всех пациентов с шизофренией у 32 человек (25,6%) период наблюдения менее года, у 4 человек (3,2%) рекуррентный тип течения, у 44 (35,2%) – приступообразно-прогредиентный, у 45 (36%) – непрерывный тип течения (Рисунок 4).

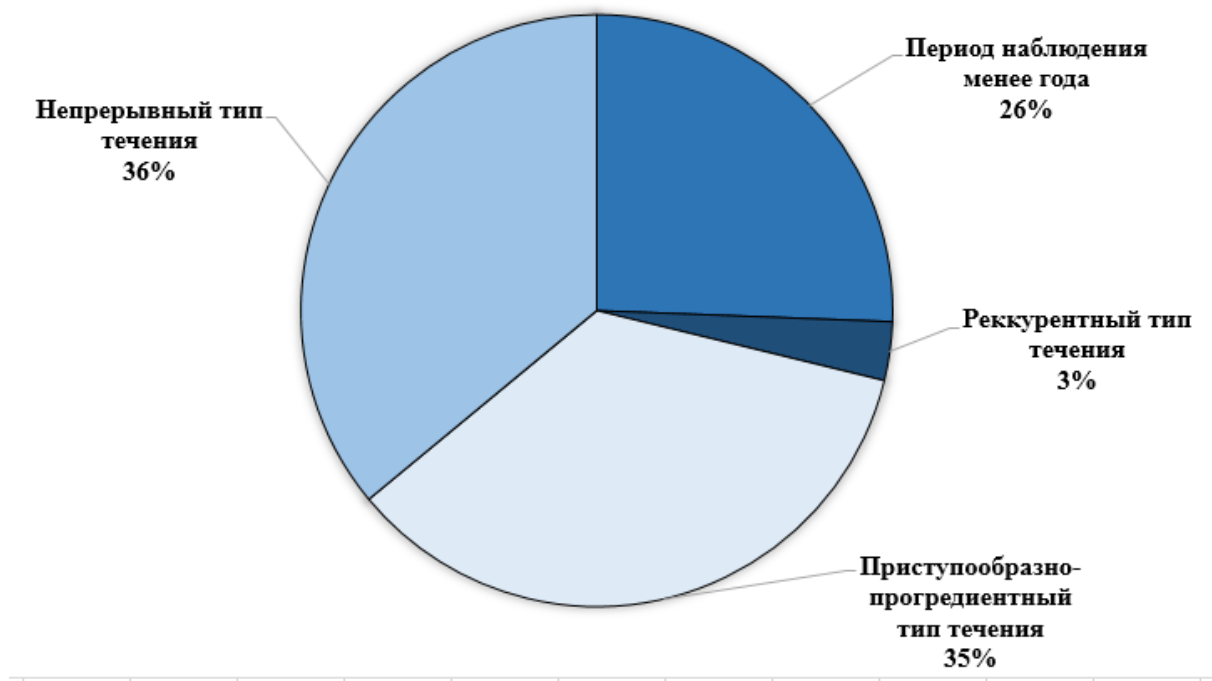


Рисунок 4 – Тип течения заболевания у пациентов с шизофренией

Доли клинических вариантов составили: 67,2% (n=84) – параноидная шизофрения, 32,8% (n=41) – недифференцированная шизофрения.

Среди пациентов с длительностью заболевания до 3 лет доля амбулаторных пациентов составила 11,4% (8 человек), пациентов дневных отделений- 40% (28 человек) стационарных – 48,6% (34 человек). Среди пациентов с длительностью заболевания более 3 лет – 29,1% (16 человек), 18,2% (10 человек) и 52,7% (29 человек) соответственно (Рисунок 5). Соотношение типов пациентов в подгруппах статистически значимо не отличалось ($\chi^2=0,079$; $p=0,78$).

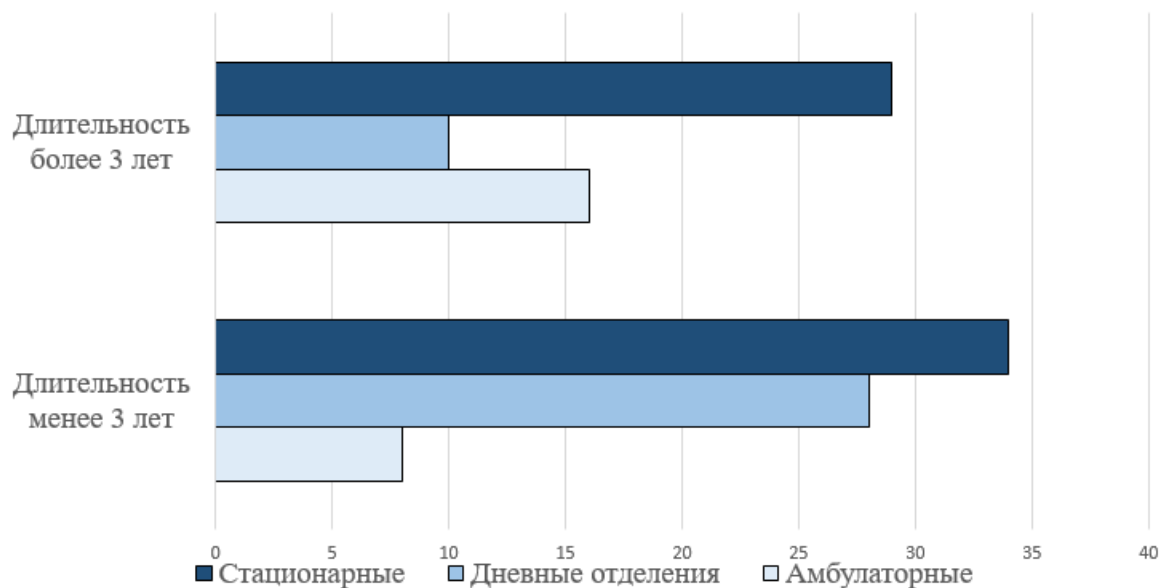


Рисунок 5 – Тип пациентов в подгруппах пациентов с длительностью заболевания до и более 3 лет

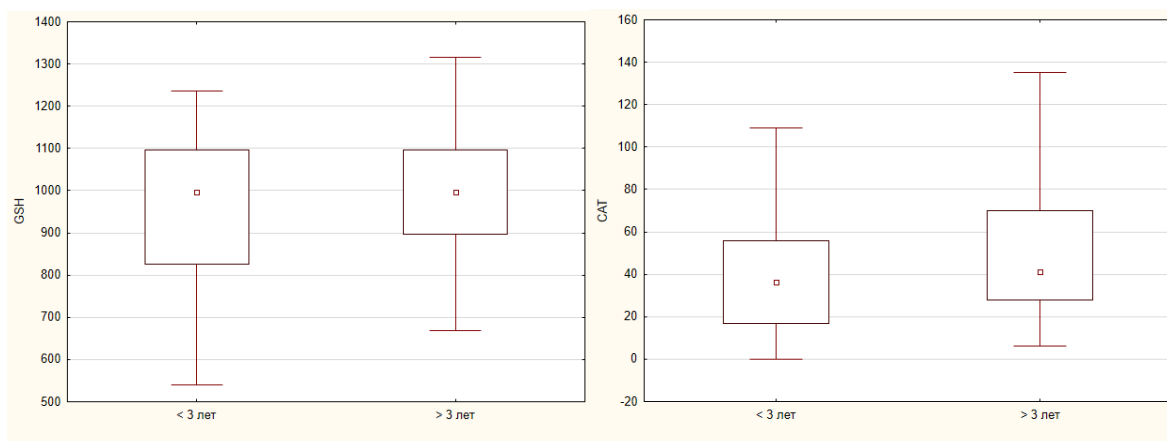
Все пациенты получали антипсихотическую терапию: 54 человека (43,2%) - антипсихотики первого поколения, 48 человек (38,4 %) - антипсихотики второго поколения, 14 человек (11,2%) - антипсихотики третьего поколения, 9 человек - комбинацию антипсихотиков 1 и 2 поколения (7,2%). 30 человек получали антидепрессанты (24%), 14 человек получали нормотимики (11,2%), 42 человека – корректоры побочных действий нейролептиков (33,6%).

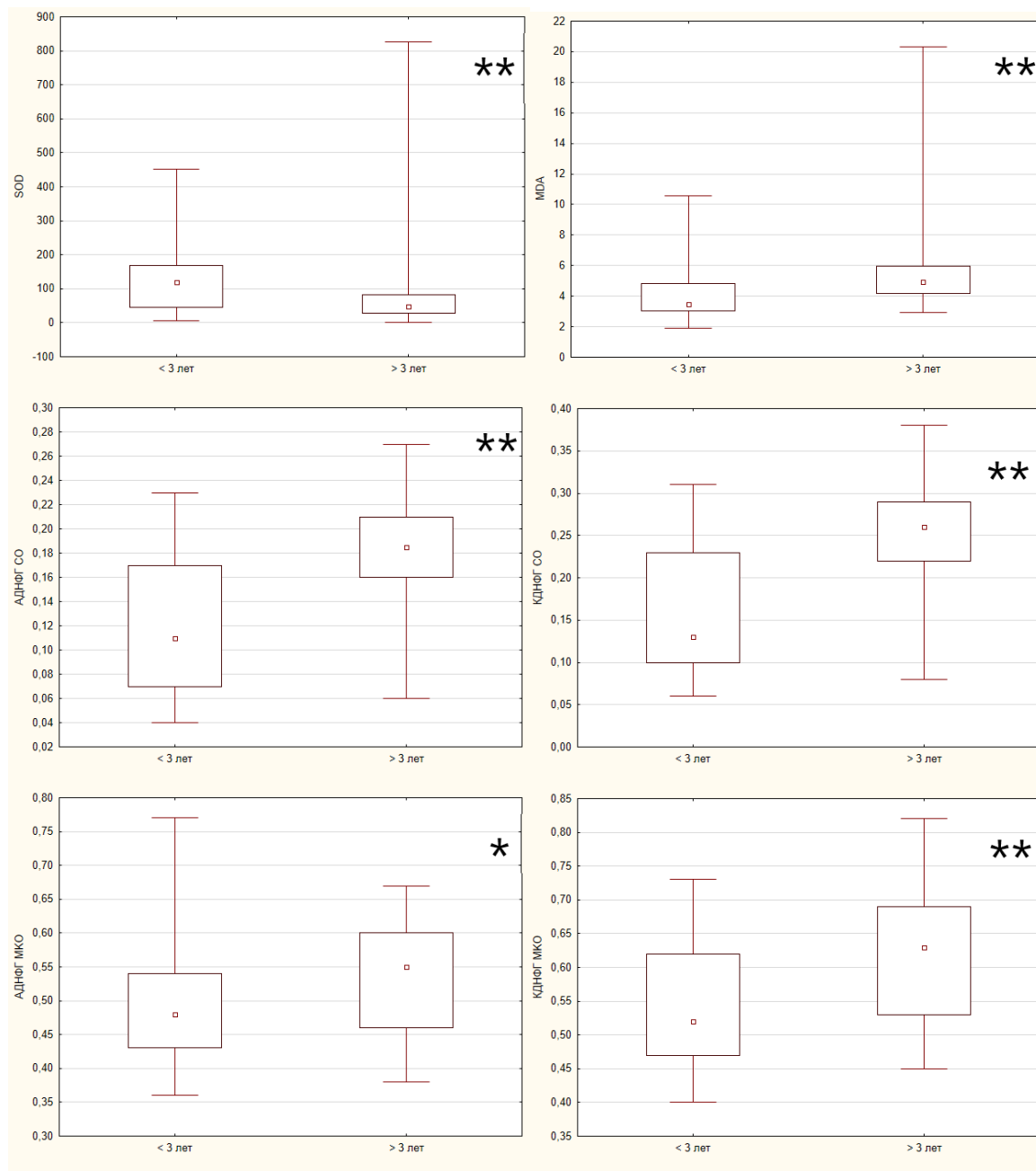
3.2.2. Сравнительный анализ выраженности редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией с различной длительностью заболевания

При сравнении уровня антиоксидантов (Рисунок 6) была выявлена статистически значимая сниженная активность SOD ($Z=-3,8$; $p=0,0001$) и повышенная активность САТ, находящееся на пороге статистически значимых значений ($Z=-1,93$; $p=0,053$) в группе пациентов с длительностью заболевания более 3 лет по сравнению с участниками с длительностью

заболевания до 3 лет. Уровень GSH в группах сохранялся не имел статистически значимых различий.

При сравнении уровня маркеров ОС у пациентов с длительностью заболевания менее и более 3 лет у последних выявлено повышение уровня продуктов перекисного окисления липидов MDA ($Z=-4,61$; $p=0,000004$). Однако повышение MDA, вероятно, связано с более старшим возрастом (хоть и статистически не значимым), а не длительностью течения заболевания, так как у здоровых добровольцев эта связь также обнаруживается (Таблица 9). Наблюдается также накопление продуктов перекисного окисления белков в группе пациентов с длительностью заболевания более 3 лет. Причем задействованы как фракции свободного окисления (АДНФГ СО: $Z=-4,79$; $p=0,000002$; КДНФГ СО: $Z=-4,97$; $p=0,000001$), показывающие уровень модифицированных белков при обычных условиях, так и металл-катализированного окисления (АДНФГ МКО: $Z=-3,01$; $p=0,002$; КДНФГ МКО: $Z=-4,53$; $p=0,000006$), что говорит об истощении резервно-адаптационных возможностей организма противостоять окислению в течении увеличения длительности болезненного процесса.





При оценке ассоциации длительности заболевания пациентов с шизофренией с показателями редокс-дисбаланса были выявлены множественные статистически значимые корреляции (Таблица 8).

Таблица 8 – Корреляция длительности заболевания пациентов с

шизофренией с показателями редокс-дисбаланса

Показатель		GSH	CAT	SOD	MDA	АДНФГ СО	КДНФГ СО	АДНФГ МКО	КДНФГ МКО
Длительность заболевания	R	0,12	<u>0,19</u>	<u>-0,35</u>	<u>0,44</u>	<u>0,47</u>	<u>0,48</u>	<u>0,32</u>	<u>0,47</u>
	P	0,21	<u>0,043</u>	<u>0,002</u>	<u>,00003</u>	<u>0,0000</u>	<u>0,0000</u>	<u>0,0004</u>	<u>0,0000</u>

Примечание. R – коэффициент Спирмена, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы

При оценке значений параметров оксидативного стресса у пациентов с разной длительностью заболевания отмечены следующие закономерности (Рисунок 7): при оценке уровня GSH у пациентов с различной длительностью заболевания выявлены более высокие показатели у пациентов с длительностью заболевания 2 года, при большей длительности заболевания наблюдается эквивалентный уровень GSH в крови пациентов с шизофренией.

Наиболее высокая активность ферментов CAT и SOD наблюдается у пациентов с длительностью заболевания 4-10 лет, у пациентов на более поздних этапах заболевания наблюдается меньшая активность данных ферментов. Соответственно, группа пациентов на поздних этапах является потенциально более уязвимой к неконтролируемому прооксидантному повреждению клеточных элементов. Об этом может свидетельствовать и повышенный уровень продуктов перекисного окисления липидов и белков, регистрируемый у пациентов с длительностью заболевания более трех лет.

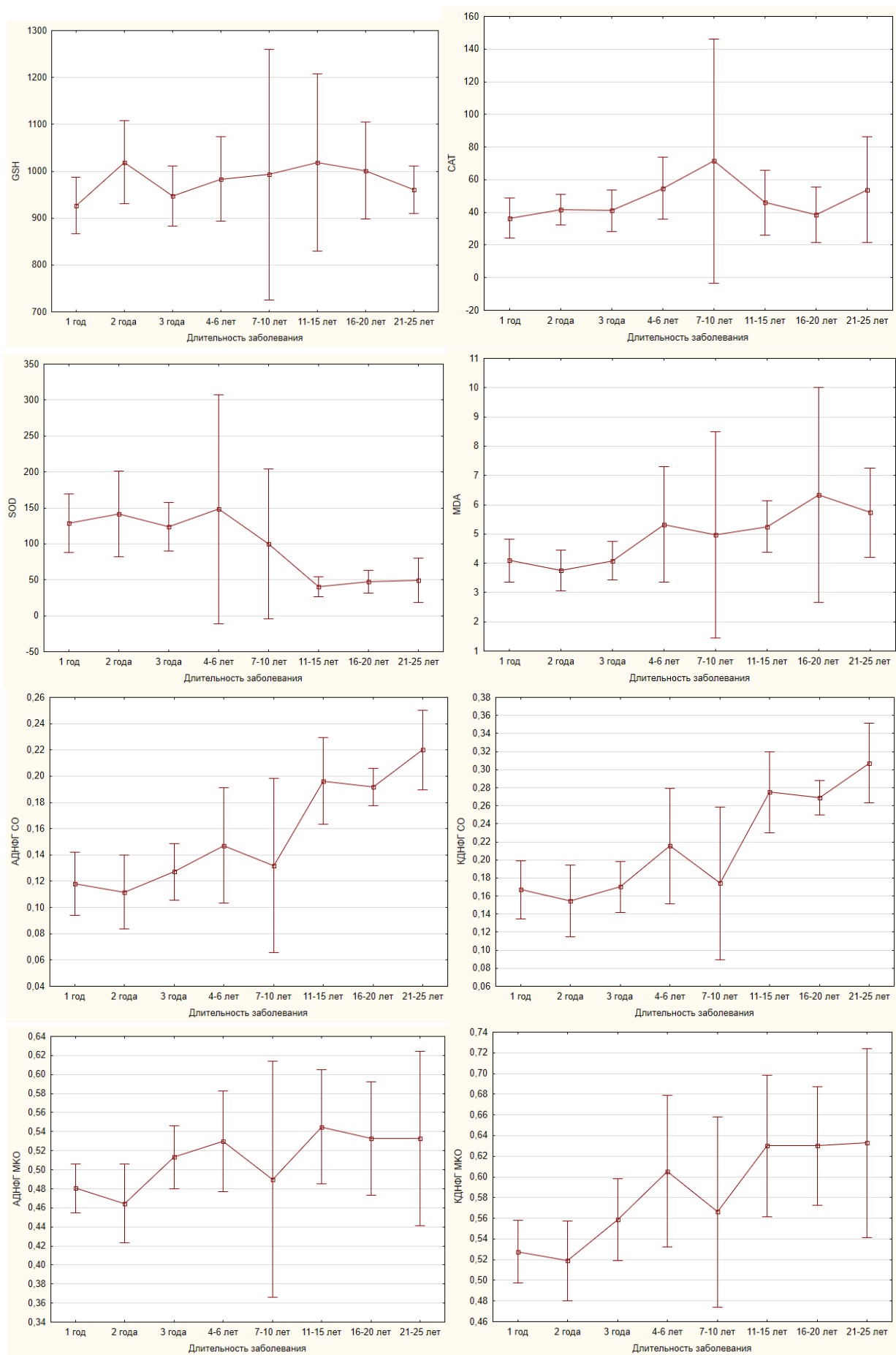
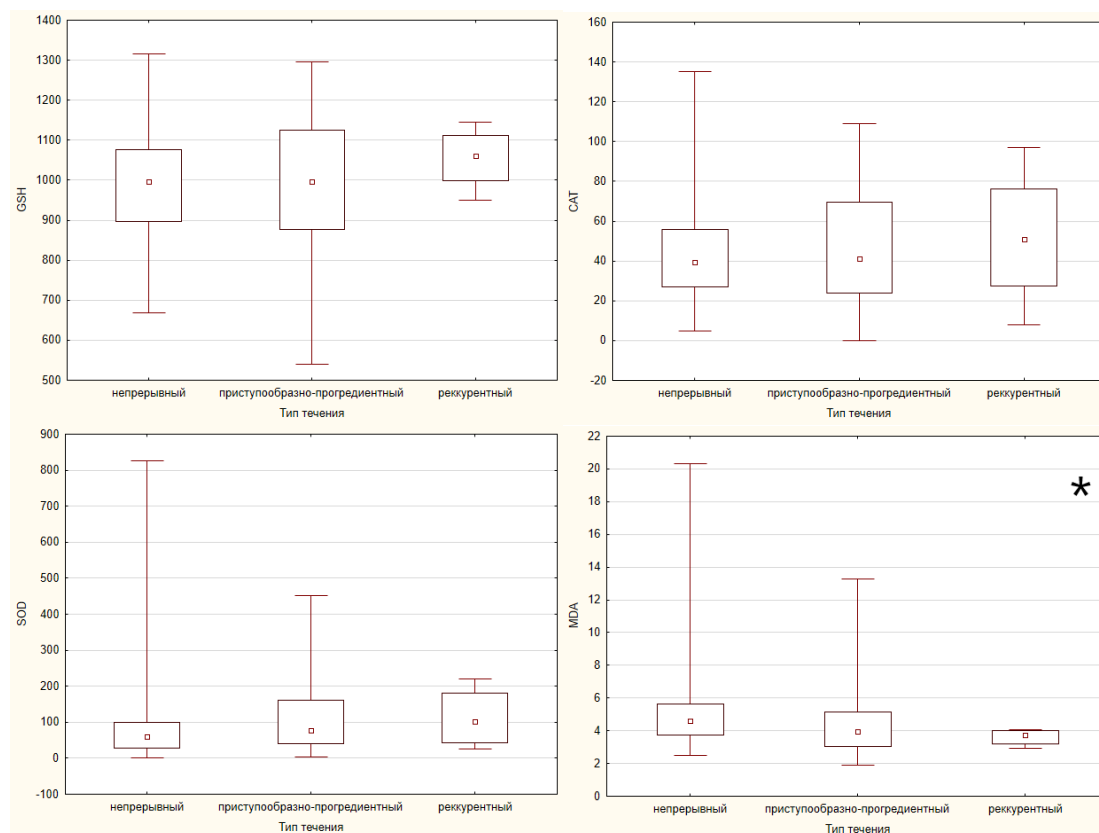


Рисунок 7 – Уровень антиоксидантов и продуктов перекисного

окисления у пациентов с шизофренией с разной длительностью заболевания

3.2.3. Выраженность редокс-дисбаланса у пациентов с различным типом течения заболевания и числом обострений

При сравнении уровня маркеров ОС у пациентов с рекуррентным, приступообразно-прогредиентным и непрерывным типом течения заболевания (Рисунок 8) выявлено повышения уровня продукта перекисного окисления липидов MDA (Н-критерий Краскела-Уоллиса $H=6,8$, $p=0,033$) и свободной фракции продуктов перекисного окисления белков (АДНФГ СО: Н-критерий Краскела-Уоллиса $H=5,06$, $p=,0795$; КДНФГ СО: Н-критерий Краскела-Уоллиса: $H=7,98$, $p=0,018$) у пациентов с непрерывным течением и приступообразно-прогредиентным течением по сравнению с рекуррентным.



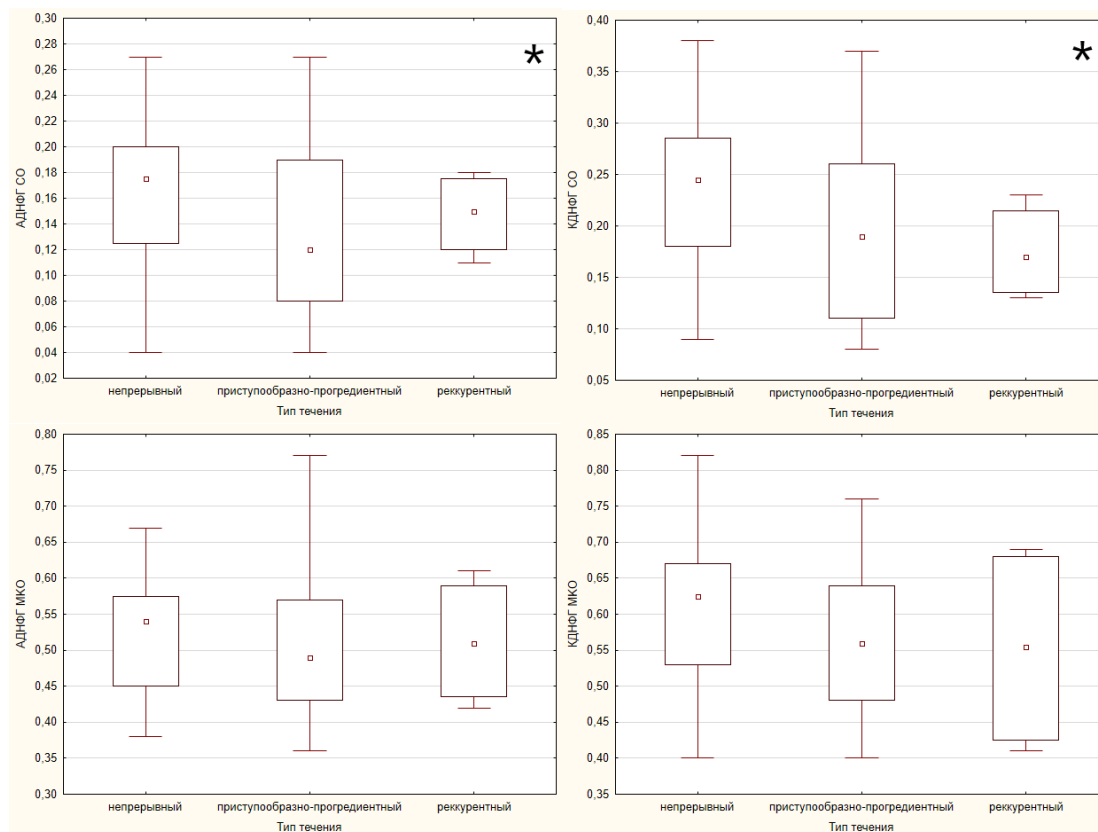


Рисунок 8 – Уровень антиоксидантов и продуктов перекисного окисления у пациентов с рекуррентным, приступообразно-прогредиентным и непрерывным типом течения заболевания

Несмотря на то, что при сравнении уровня антиоксидантов и продуктов перекисного окисления у пациентов с шизофренией с длительностью заболевания менее 3 лет с различным числом обострений (Рисунок 9) не было выявлено статистически значимых различий (лишь уровень GSH приблизился к статистической значимости: Н-критерий Краскела-Уоллиса: $H=5,08$; $p=0,079$), наблюдается тенденция к максимальной активации антиоксидантной системы у пациентов, перенесших два психотических эпизода. Но вместе с этим происходит и повышение уровня продуктов белковой пероксидации, особенно свободной фракции, что говорит о несостоятельности антиоксидантного звена в нейтрализации повышенного уровня АФК.

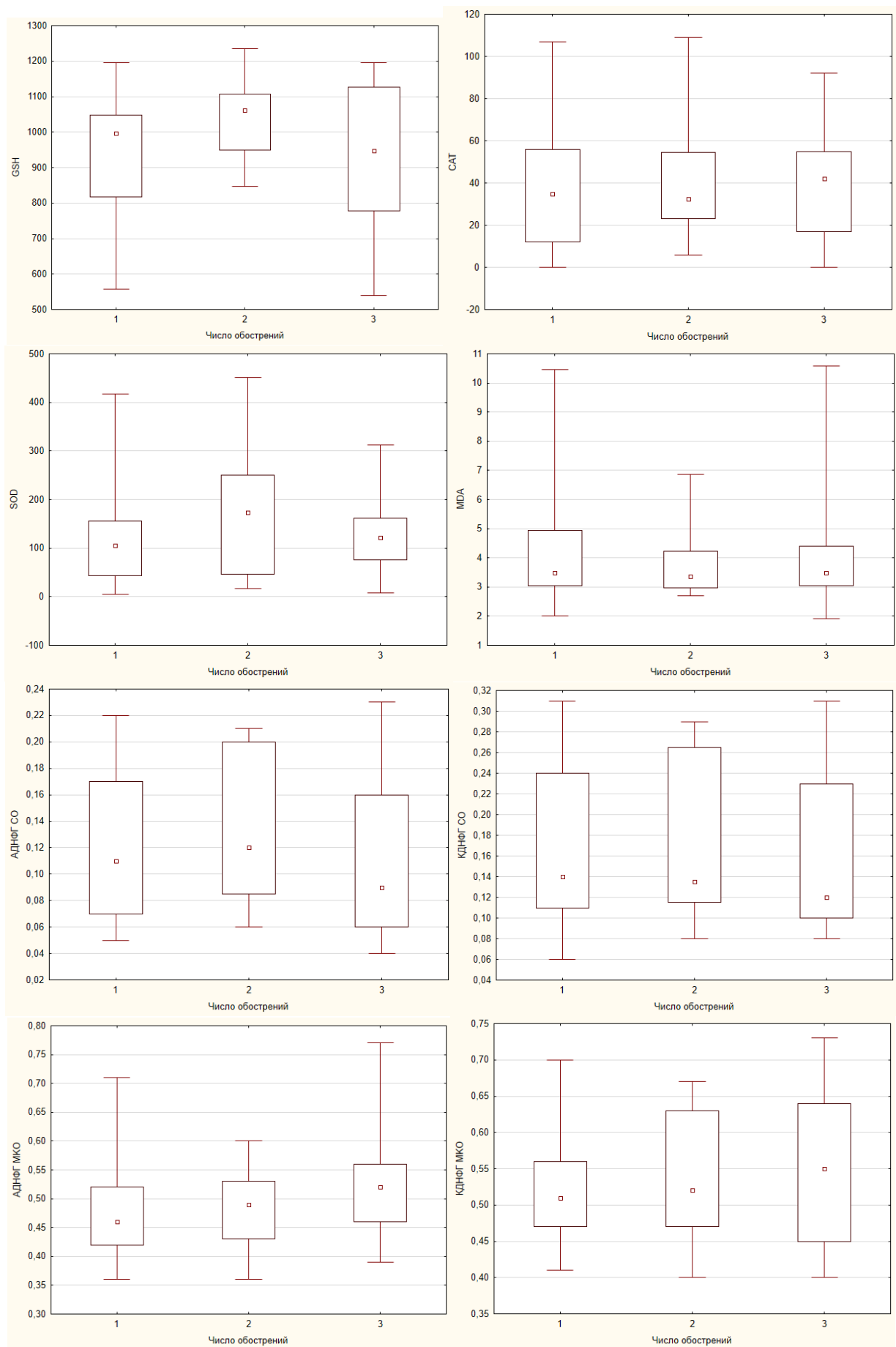
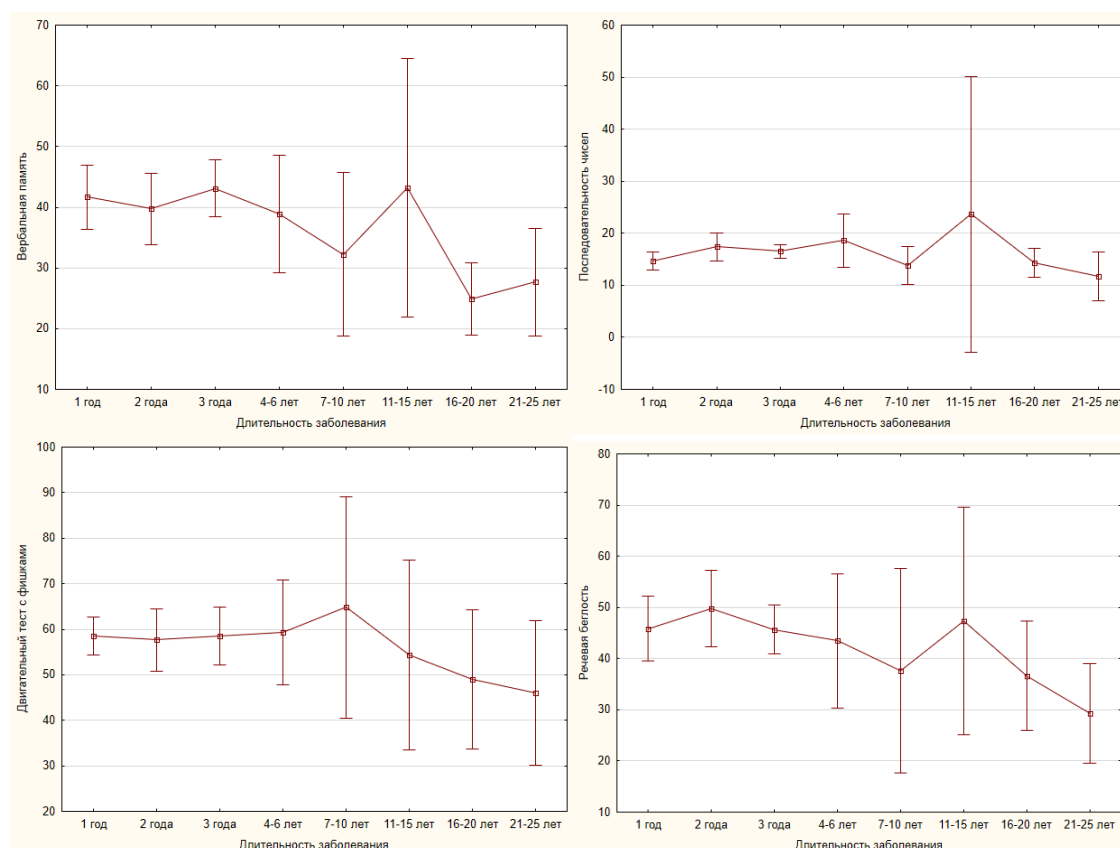


Рисунок 9 – Ассоциация уровня антиоксидантов и продуктов

перекисного окисления с числом обострений у пациентов с шизофренией с длительностью заболевания менее 3 лет

3.2.4. Оценка ассоциации маркеров оксидативного стресса в периферической крови с психопатологическими и нейрокогнитивными особенностями пациентов с шизофренией

При оценке динамики когнитивных показателей выявлено планомерное снижение всех показателей с течением времени, начиная со 2-4 года заболевания (Рисунок 10). Особенно выражено снижение показателей моторики, речевой беглости и шифровки, характеризующими скорость обработки информации, и вербальной памяти, демонстрирующими состояние слухоречевой памяти.



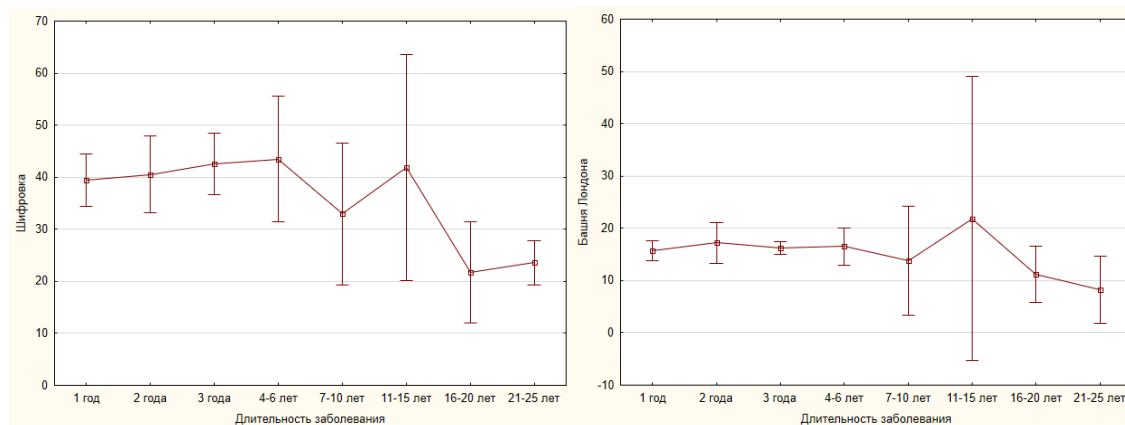


Рисунок 10 – Когнитивные показатели у пациентов с шизофренией с разной длительностью заболевания

При оценке корреляции параметров ОС и клинических показателей у пациентов с шизофренией (Таблица 9) отмечена статистически значимая прямая корреляция продуктов перекисного окисления белков с продуктивной, общепсихопатологической симптоматикой PANSS, обратная корреляция продуктов перекисного окисления липидов и белков со степенью социального функционирования. Выраженность побочных эффектов была взаимосвязана как с антиоксидантами, так и с продуктами белковой пероксидации. Также обнаружены множественные корреляции маркеров ОС с когнитивными функциями.

Таблица 9 – Корреляция уровня маркеров окислительного метаболизма с клинико-психопатологическими особенностями и когнитивным профилем у пациентов с шизофренией

Показатель		GSH	CAT	SOD	MDA	АДНФГ СО	КДНФГ СО	АДНФГ МКО	КДНФГ МКО
Позитивная симптоматика PANSS	R	0,11	0,06	-0,16	0,08	0,15	0,13	<u>0,21</u>	<u>0,21</u>
	P	0,20	0,51	0,08	0,36	0,096	0,13	<u>0,019</u>	<u>0,023</u>
Негативная Симптоматика	R	-0,02	0,12	0,11	0,14	-0,02	0,007	0,03	0,02
	P	0,81	0,21	0,28	0,11	0,82	0,93	0,72	0,78

PANSS									
Общесихопатологическая Симптоматика PANSS	R	0,01	0,10	-0,08	0,14	<u>0,16</u>	<u>0,17</u>	<u>0,21</u>	<u>0,27</u>
	P	0,83	0,27	0,34	0,11	<u>0,06</u>	<u>0,06</u>	<u>0,027</u>	<u>0,0031</u>
Общий балл PANSS	R	0,03	0,13	-0,05	<u>0,16</u>	0,13	0,14	<u>0,18</u>	<u>0,21</u>
	P	0,75	0,16	0,58	<u>0,082</u>	0,18	0,14	<u>0,047</u>	<u>0,018</u>
PSP	R	0,09	-0,04	0,08	<u>-0,31</u>	<u>-0,19</u>	<u>-0,21</u>	-0,04	-0,15
	P	0,31	0,65	0,36	<u>0,000</u> <u>8</u>	<u>0,039</u>	<u>0,023</u>	0,66	0,10
CDSS	R	0,008	0,02	0,11	-0,13	-0,06	-0,12	0,02	-0,01
	P	0,92	0,79	0,24	0,15	0,48	0,21	0,81	0,89
SHAPS	R	-0,04	0,15	0,16	-0,04	-0,14	-0,13	0,07	0,02
	P	0,61	0,11	0,096	0,64	0,11	0,15	0,46	0,77
UKU	R	<u>-0,21</u>	0,03	<u>0,29</u>	<u>-0,16</u>	<u>-0,28</u>	<u>-0,26</u>	-0,07	-0,14
	P	<u>0,023</u>	0,68	<u>0,001</u>	<u>0,075</u>	<u>0,002</u>	<u>0,003</u>	0,42	0,12
Экстрапиримидная симптоматика UKU	R	<u>-0,21</u>	0,05	0,002	0,14	0,02	0,05	0,11	0,14
	P	<u>0,029</u>	0,58	0,98	0,11	0,75	0,52	0,23	0,11
BACS вербальная память	R	0,02	-0,04	<u>0,19</u>	<u>-0,32</u>	<u>-0,23</u>	<u>-0,27</u>	-0,084	<u>-0,18</u>
	P	0,81	0,61	<u>0,036</u>	<u>0,004</u>	<u>0,013</u>	<u>0,003</u>	0,37	<u>0,050</u>
BACS последовательность чисел	R	-0,03	0,008	<u>0,24</u>	<u>-0,39</u>	<u>-0,27</u>	<u>-0,32</u>	-0,19	<u>-0,21</u>
	P	0,97	0,93	<u>0,008</u>	<u>0,001</u>	<u>0,002</u>	<u>0,0004</u>	0,24	<u>0,026</u>
BACS двигательный тест	R	0,03	0,03	-0,09	-0,05	0,08	0,07	0,13	0,09
	P	0,74	0,72	0,31	0,59	0,35	0,42	0,14	0,31

BACS семантическая беглость	R	0,071	-0,06	0,11	<u>-0,22</u>	-0,15	<u>-0,17</u>	0,09	<u>-0,18</u>
	P	0,45	0,48	0,23	<u>0,014</u>	0,092	<u>0,054</u>	0,32	<u>0,054</u>
BACS шифровка	R	0,03	-0,09	0,15	<u>-0,22</u>	<u>-0,16</u>	<u>-0,22</u>	-0,14	<u>-0,23</u>
	P	0,74	0,92	0,11	<u>0,014</u>	<u>0,071</u>	<u>0,018</u>	0,12	<u>0,013</u>
BACS башня Лондона	R	0,043	-0,04	0,08	-0,15	-0,09	-0,12	-0,14	-0,14
	P	0,64	0,70	0,39	0,10	0,31	0,20	0,13	0,14

При оценке корреляции параметров ОС и клинических показателей у пациентов с шизофренией с длительностью заболевания до трех лет (Таблица 10) отмечена статистически значимая ассоциация GSH с выраженностью побочных эффектов, в частности, экстрапирамидной симптоматики, когнитивным тестом «Башня Лондона», отвечающим за проблемно-решающее поведение. Значение шкалы UKU также статистически значимо коррелирует с активностью SOD и уровнем MDA. Когнитивный тест на последовательность чисел статистически значимо обратно коррелирует с уровнем продуктов перекисного окисления липидов и белков. Активность SOD статистически значимо прямо коррелирует с когнитивными показателями на моторику (задание «Фишки») и проблемно-решающее поведение (тест «Башня Лондона»).

На границе статистической значимости находится корреляция показателей шкалы социального функционирования и уровня MDA.

Таблица 10 – Корреляция уровня маркеров окислительного метаболизма с клиничко-психопатологическими особенностями и когнитивным профилем у пациентов с длительностью заболевания менее 3 лет

Показатель		GSH	CAT	SOD	MDA	АДНФГ СО	КДНФГ СО	АДНФГ МКО	КДНФГ МКО
Позитивная	R	0,15	-0,02	-0,15	0,02	0,02	-0,03	0,04	-0,03

симптоматика PANSS	P	0,19	0,86	0,18	0,88	0,87	0,97	0,76	0,81
Негативная Симптоматика PANSS	R	-0,05	-0,27	<u>-0,37</u>	-0,04	-0,17	-0,15	-0,14	-0,173
	P	0,65	0,43	<u>0,001</u>	0,72	0,21	0,26	0,31	0,21
Общепсихопатологическая Симптоматика PANSS	R	0,02	0,12	0,055	-0,08	-0,07	-0,11	-0,024	0,015
	P	0,84	0,31	0,64	0,46	0,57	0,41	0,86	0,91
Общий балл PANSS	R	0,04	0,18	0,14	-0,06	-0,09	-0,09	-0,02	-0,01
	P	0,71	0,12	0,22	0,57	0,51	0,47	0,87	0,92
PSP	R	0,18	-0,11	-0,12	<u>-0,23</u>	-0,07	0,07	0,03	0,04
	P	0,12	0,38	0,31	<u>0,056</u>	0,59	0,99	0,79	0,72
CDSS	R	0,11	-0,08	0,05	-0,18	0,04	-0,09	-0,09	-0,03
	P	0,33	0,50	0,96	0,12	0,74	0,47	0,49	0,81
SHAPS	R	-0,06	0,16	0,17	-0,12	<u>-0,26</u>	-0,19	0,03	0,09
	P	0,61	0,18	0,15	0,31	<u>0,058</u>	0,16	0,81	0,50
UKU	R	<u>-0,33</u>	0,08	<u>-0,43</u>	<u>-0,39</u>	-0,19	-0,26	-0,22	-0,17
	P	<u>0,004</u>	0,51	<u>0,001</u>	<u>0,007</u>	0,14	0,05	0,09	0,21
Экстрапиримидная симптоматика UKU	R	<u>-0,38</u>	0,15	<u>-0,28</u>	0,03	-0,02	-0,032	0,02	0,001
	P	<u>0,009</u>	0,20	<u>0,015</u>	0,80	0,91	0,81	0,86	0,99
BACS вербальная память	R	0,07	0,03	-0,16	-0,08	-0,08	-0,07	-0,11	-0,04
	P	0,55	0,81	0,16	0,48	0,95	0,57	0,39	0,72
BACS последовательность чисел	R	0,09	0,03	0,03	<u>-0,33</u>	-0,21	<u>-0,29</u>	-0,14	-0,11
	P	0,44	0,81	0,81	<u>0,004</u>	0,11	<u>0,027</u>	0,30	0,43

BACS двигательный тест	R	0,11	-0,08	<u>0,37</u>	0,12	-0,08	0,0005	0,058	0,029
	P	0,35	0,50	<u>0,001</u>	0,28	0,94	0,99	0,66	0,83
BACS семантическая беглость	R	0,17	-0,05	-0,19	-0,09	-0,10	-0,15	0,01	-0,05
	P	0,13	0,67	0,09	0,42	0,46	0,27	0,92	0,67
BACS шифровка	R	0,14	-0,03	-0,19	0,06	-0,01	-0,09	-0,079	-0,15
	P	0,22	0,76	0,11	0,95	0,99	0,46	0,56	0,25
BACS башня Лондона	R	<u>0,25</u>	-0,11	<u>0,32</u>	0,11	-0,02	-0,07	-0,03	-0,02
	P	<u>0,034</u>	0,41	<u>0,006</u>	0,37	0,86	0,61	0,77	0,84

Примечание. R – коэффициент Спирмена, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы

При более детальном анализе ассоциации клинических симптомов PANSS и маркеров ОС выявлена статистически значимая обратная корреляция активности SOD и N3 - малоконтактностью ($R=-0,27$; $p=0,018$), N4 - пассивно-апатической социальной отгороженностью ($R=-0,26$; $p=0,029$) и G12 - снижением критичности к своему состоянию ($R=-0,24$; $p=0,045$).

Выявлены также корреляции уровня MDA с N6 - нарушением спонтанности и плавности речи ($R=0,29$; $p=0,013$) и с N7 – стереотипным мышлением ($R=0,25$; $p=0,038$).

Уровень АДНФГ СО статистически значимо прямо коррелировал с N5 - нарушением абстрактного мышления ($R=0,27$; $p=0,021$), G12 - снижением критичности к своему состоянию ($R=0,34$; $p=0,0029$) и G14 - ослаблением контроля импульсивности(агрессивностью) ($R=0,26$; $p=0,025$). Наблюдалась также прямая статистически значимая корреляция КДНФГ СО с N5 - нарушением абстрактного мышления ($R=0,28$; $p=0,017$), N7 – стереотипным мышлением ($R=0,29$; $p=0,012$) и G12 - снижением критичности к своему состоянию ($R=0,26$; $p=0,023$).

АДНФГ МКО статистически значимо прямо коррелировал с G13 -

расстройством воли ($R=0,29$; $p=0,012$) и G15 - загруженностью психическими переживаниями ($R=0,26$; $p=0,025$). Также была обнаружена взаимосвязь КДНФГ МКО и G13 - расстройства воли ($R=0,26$; $p=0,027$).

При оценке взаимосвязи параметров ОС и клинических показателей у пациентов с длительностью заболевания более 3 лет (Таблица 11) выявлена статистически значимая корреляция активности САТ шкалы социального функционирования, депрессии, экстрапирамидных побочных эффектов. Также статистически значимо коррелировали показатели когнитивных тестов на вербальную память, последовательность чисел и «Башня Лондона» с показателями ОС, преимущественно продуктов перекисного окисления липидов и белков.

Таблица 11 – Корреляция уровня маркеров окислительного метаболизма с клинико-психопатологическими особенностями и когнитивным профилем у пациентов с длительностью заболевания более 3 лет

Показатель		GSH	CAT	SOD	MDA	АДНФГ СО	КДНФГ СО	АДНФГ МКО	КДНФГ МКО
Позитивная симптоматика PANSS	R	-0,03	0,09	0,05	-0,12	0,09	-0,03	0,12	0,12
	P	0,82	0,51	0,71	0,37	0,58	0,98	0,49	0,46
Негативная Симптоматика PANSS	R	-0,02	<u>-0,28</u>	-0,08	0,077	-0,04	-0,07	-0,01	-0,09
	P	0,91	<u>0,052</u>	0,95	0,59	0,79	0,68	0,93	0,95
Общепсихопатологическая Симптоматика PANSS	R	-0,04	0,057	-0,05	0,19	0,18	0,12	0,25	0,25
	P	0,74	0,69	0,71	0,16	0,31	0,49	0,13	0,13
Общий балл	R	-0,07	0,04	-0,07	0,17	0,09	0,049	0,16	0,14

PANSS	P	0,58	0,79	0,62	0,21	0,59	0,77	0,35	0,41
PSP	R	0,18	<u>0,35</u>	0,16	-0,17	-0,02	-0,039	-0,11	-0,13
	P	0,18	<u>0,012</u>	0,27	0,22	0,89	0,98	0,54	0,43
CDSS	R	-0,08	<u>-0,35</u>	0,04	0,21	-0,08	-0,11	0,14	0,04
	P	0,53	<u>0,015</u>	0,74	0,15	0,64	0,54	0,41	0,81
SHAPS	R	-0,04	0,098	0,04	0,09	0,02	0,02	0,11	0,08
	P	0,75	0,51	0,77	0,52	0,88	0,87	0,55	0,65
UKU	R	-0,07	-0,09	0,19	0,09	-0,15	-0,12	-0,035	0,004
	P	0,58	0,54	0,19	0,51	0,38	0,49	0,84	0,98
Экстрапира- мидная симптоматика UKU	R	-0,08	<u>-0,31</u>	- 0,063	0,002 3	-0,08	-0,061	-0,17	-0,05
	P	0,56	<u>0,038</u>	0,67	0,98	0,64	0,73	0,31	0,74
BACS вербальная память	R	0,14	-0,11	0,23	<u>-0,31</u>	-0,29	-0,23	-0,34	<u>-0,45</u>
	P	0,32	0,49	0,12	<u>0,031</u>	0,11	0,21	0,052	<u>0,008</u>
BACS последователь- ность чисел	R	0,09	-0,05	<u>0,31</u>	-0,21	-0,24	-0,29	<u>-0,32</u>	<u>-0,36</u>
	P	0,94	0,71	<u>0,034</u>	0,13	0,17	0,11	<u>0,065</u>	<u>0,039</u>
BACS двигательный тест	R	0,09	0,21	0,11	-0,21	0,002	0,064	0,088	0,016
	P	0,53	0,16	0,45	0,15	0,98	0,72	0,63	0,92
BACS семантическая беглость	R	0,11	-0,11	0,13	-0,07	-0,14	-0,11	-0,27	<u>-0,33</u>
	P	0,48	0,51	0,36	0,62	0,43	0,58	0,12	<u>0,064</u>
BACS шифровка	R	0,11	0,19	0,23	-0,21	-0,28	-0,21	-0,13	-0,21
	P	0,47	0,19	0,11	0,16	0,11	0,26	0,47	0,24
BACS башня Лондона	R	0,04	0,093	<u>0,31</u>	-0,19	<u>-0,36</u>	<u>-0,35</u>	<u>-0,41</u>	<u>-0,44</u>
	P	0,81	0,54	<u>0,039</u>	0,18	<u>0,041</u>	<u>0,044</u>	<u>0,021</u>	<u>0,011</u>

Примечание. R – коэффициент Спирмена, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы

При более подробном анализе ассоциации клинических симптомов PANSS и маркеров ОС выявлена обратная статистически значимая корреляция уровня GSH и N4 - пассивно-апатической социальной отгороженности ($R=-0,31$; $p=0,040$). Активность САТ статистически значимо обратно коррелировала с G8 - малоCONTACTностью (отказ от сотрудничества, малообщительность) ($R=-0,32$; $p=0,041$).

3.2.5. Ассоциация аффективных нарушений с выраженностью редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией

При сравнении уровня маркеров оксидативного стресса в подгруппах пациентов с депрессией ($CDSS>6$) и без ($CDSS<6$) не выявлено каких-либо статистически значимых различий (Таблица 12). Аналогичные данные получены при сравнении подгрупп с наличием и отсутствием симптомов ангедонии.

Таблица 12 – Сравнительная характеристика маркеров ОС у пациентов с наличием и отсутствием депрессии и ангедонии

Показатель	Группа		T/Z; P	Группа		T/Z; P
	CDSS>6, n=41	CDSS<6, n=84		SHAPS>3, n=33	SHAPS<3, n=92	
GSH	974,6±154,5	974,6±153,8	T=0,21; p=0,92	969,3±173,8	977,6±159,2	T=-0,16; p=0,87
CAT	40,5 [14,6;57]	38,2 [23,2;59,4]	Z=-0,03; p=0,97	39,5 [23,2;70]	38,3 [21,5;55,4]	Z=0,83; p=0,4
SOD	110 [47,4;156]	64 [30;154]	Z=1,58; p=0,11	90,3 [45;152]	68 [34;153]	Z=0,65; p=0,51
MDA	3,4 [2,9;5,1]	4,2 [3,5;5,2]	Z=-2,02; p=0,064	4,2 [3,3;5,9]	4,1 [3,2;5,2]	Z=0,36; p=0,72

АДНФГ СО	0,11 [0,08;0,2]	0,16 [0,09;0,19]	Z=-0,97; p=0,33	0,13[0,08;0,2]	0,16 [0,1;0,2]	Z=-0,68; p=0,49
КДНФГ СО	0,13 [0,11;0,27]	0,22 [0,12;0,27]	Z=-1,56; p=0,11	0,20[0,11;0,27]	0,22 [0,12;0,28]	Z=-0,58; p=0,56
АДНФГ МКО	0,51±0,08	0,51±0,08	T=0,63; p=0,52	0,54[0,43;0,6]	0,49[0,44;0,56]	Z=0,95; p=0,34
КДНФГ МКО	0,55 [0,48;0,56]	0,55 [0,5;0,64]	Z=-0,09; p=0,92	0,59[0,5;0,66]	0,54 [0,5;0,65]	Z=0,82; p=0,41

Примечание. Уровень значимости различий оценивался с помощью критерия Манна-Уитни (Z), t-критерия Стьюдента (T); Me [Q1; Q3] - медиана и межквартильный размах; «m±σ» - среднее ± стандартное отклонение, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы.

3.3. Влияние антипсихотиков на выраженность редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией

3.3.1. Описательная характеристика изучаемой выборки

Среди пациентов, принимающих препараты первого поколения, 20 человек (37%) принимали галоперидол, 13 человек (24%) – трифлуоперазин, 17 человек (31,5%) – зуклопентиксол, 4 человека (7,5%) – перфеназин. Среди пациентов, принимающих препараты второго поколения, 20 человек (41,6%) принимали рисперидон, 17 человек (35,4%) – оланзапин, 7 человек (14,6%) – клозапин, 4 человека (8,4%) – кветиапин. Среди пациентов, принимающих препараты третьего поколения, 9 человек (64,3%) принимали арипипразол, 5 человек (35,7%) – карипрамин.

Из таблицы 13 видно, что сравниваемые группы сопоставимы по основным показателям, кроме показателей когнитивного функционирования, в значительной степени более выраженного у пациентов, принимающих препараты первого поколения.

Таблица 13 – Сравнительные характеристики обследованных пациентов в зависимости от поколения принимаемого антипсихотика

Показатель	Поколение антипсихотика			H/ χ^2 ;P
	Первое поколение, n=54	Второе поколение, n=48	Третье поколение, n=14	
Возраст, лет	35,9±11,1	31,9±9,3	29,6±9,4	H=4,62; p=0,11
Пол, женский/мужской, n	23/31	21/27	6/8	χ^2 = 0,014; p=0,99
Курящие/некурящие, n	19/35	17/31	3/11	χ^2 = 1,06; p=0,59
Доза антипсихотика, аминазиновый эквивалент	163,8 [60;350]	140 [75;200]	101,5 [75;199,5]	P=1,37; p=0,52
Прием корректоров, да/нет	19/35	12/36	2/12	χ^2 = 2,86; p=0,24
Прием антидепрессантов, да/нет	9/45	14/34	3/11	χ^2 = 2,29; p= 0,32
Прием нормотимиков, да/нет	6/48	5/43	3/11	χ^2 = 1,32; p= 0,52
Длительность заболевания	35 [27,5;44]	25 [7,5;36]	29 [23;56]	H=5,46; <u>p=0,06</u>
Позитивная симптоматика PANSS	13,3±4,1	12,6±4,0	11,4±3,8	H=2,07; p=0,35

Негативная симптоматика PANSS	18 [15;26]	19 [14;24]	17 [12;21]	H=1,59; p=0,45
Общесихопатологи ческая симптоматика PANSS	37 [32;41]	36 [30;41]	37 [32;41]	H=0,48; p=0,78
Общий балл PANSS	68 [56;85]	64 [52;79]	65 [52;78]	H=1,42; p=0,56
PSP	55 [44;65]	65 [53;68]	58 [50;68]	<u>H=5,41;</u> <u>p=0,08</u>
CDSS	3 [0;6]	4 [2;7]	3 [2;12]	H=3,21; p=0,20
SHAPS	2 [0;4,5]	1 [0;3]	2 [0;4]	H=1,53; p=0,46
UKU	9 [7;16]	8 [5;16]	5 [4;16]	H=2,52; p=0,28
Экстрапирамидная симптоматика UKU	2 [0;3]	1 [0;3]	1 [0;3]	H=1,62; p=0,45
BACS вербальная память	30,7±12,0	43,3±14,9	39,8±16,0	<u>H=16,44;</u> <u>p=0,0003</u>
BACS последовательность чисел	12,1±5,2	18,8±13,2	17,0±5,2	<u>H=15,97;</u> <u>p=0,0003</u>
BACS двигательный тест	50,2±17,5	60,6±16,2	56,6±17,1	<u>H=7,56;</u> <u>p=0,022</u>
BACS семантическая беглость	35,6±13,9	47,7±16,1	44,3±20,7	<u>H=11,31;</u> <u>p=0,003</u>

BACS шифровка	29,7±13,5	42,0±16,2	45,7±11,8	<u>H=16,44;</u> <u>p=0,0003</u>
BACS башня Лондона	12 [7;17]	17 [15;19]	18 [15;19]	<u>H=16,23;</u> <u>p=0,003</u>

Примечание. Уровень значимости различий оценивался с помощью критерия Краскела-Уоллиса (H), t критерия χ^2 с поправкой Йетса (χ^2); Me [Q1; Q3] - медиана и межквартильный размах; « $m \pm \sigma$ » - среднее $\pm$ стандартное отклонение, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы.

3.3.2. Влияние применения антипсихотиков на выраженность редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией

При оценке корреляции дозы антипсихотика и выраженности редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией (Таблица 14) не было выявлено статистически значимых взаимосвязей.

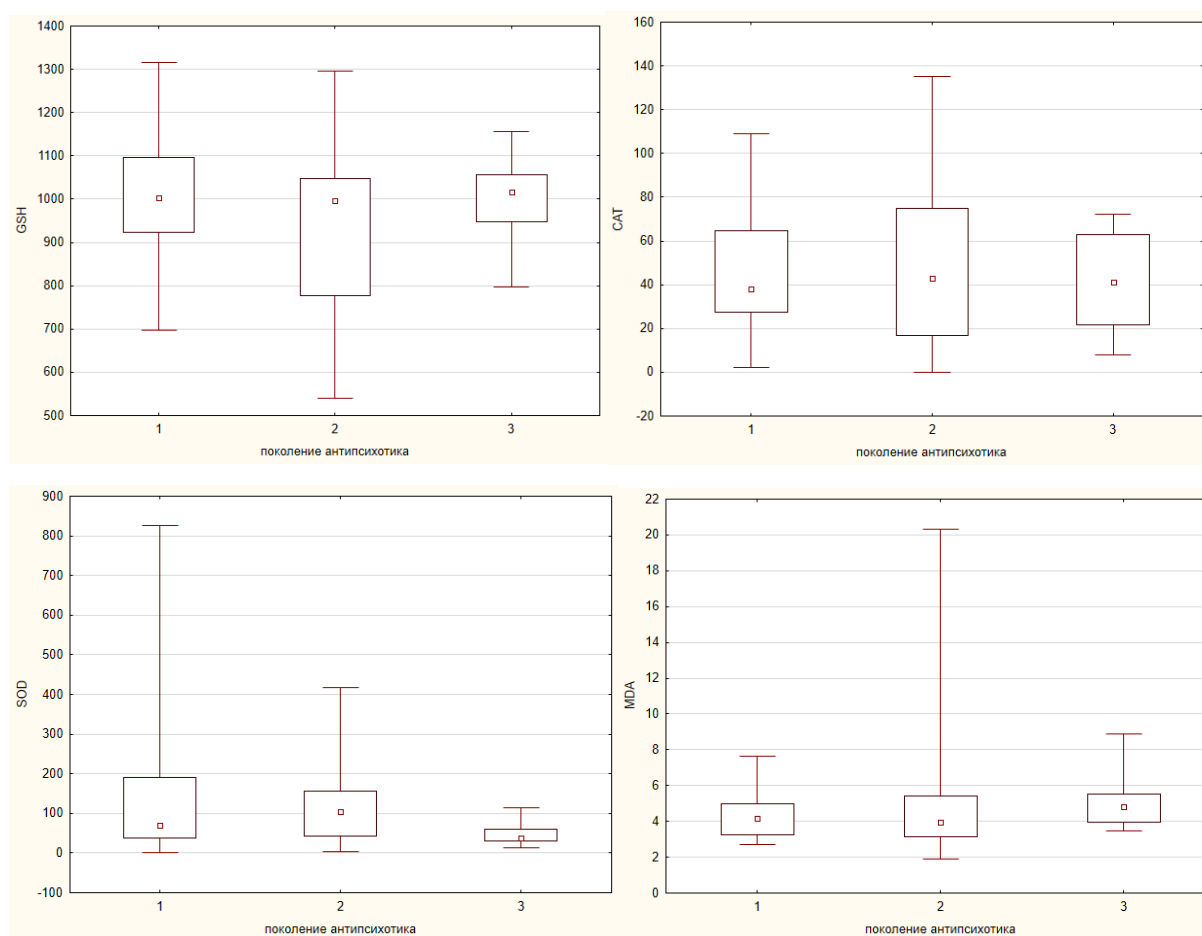
Таблица 14 – Корреляция дозы антипсихотика с выраженностью редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией

Показатель		GSH	CAT	SOD	MDA	АДНФГ СО	КДНФГ СО	АДНФГ МКО	КДНФГ МКО
Доза антипсихотика, аминазиновый эквивалент	R	- 0,11	-0,02	0,11	0,04	-0,04	-0,02	-0,001	-0,006
	P	0,23	0,81	0,26	0,65	0,59	0,82	0,98	0,94

Примечание. R – коэффициент Спирмена, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы

В результате сравнения уровней параметров ОС и поколения

антипсихотиков (Рисунок 11) у пациентов, принимающих препараты третьего поколения, было выявлено статистически значимое повышение уровня продуктов перекисного окисления белков, причем как фракции свободного окисления (АДНФГ СО: Критерий Краскела-Уоллиса $H=7,48$, $p=0,024$; КДНФГ СО: Критерий Краскела-Уоллиса $H=9,90$, $p=0,071$), так и металл-катализируемого окисления (АДНФГ МКО: Критерий Краскела-Уоллиса $H=7,35$, $p=0,025$; КДНФГ МКО: Критерий Краскела-Уоллиса $H=8,14$, $p=0,017$)



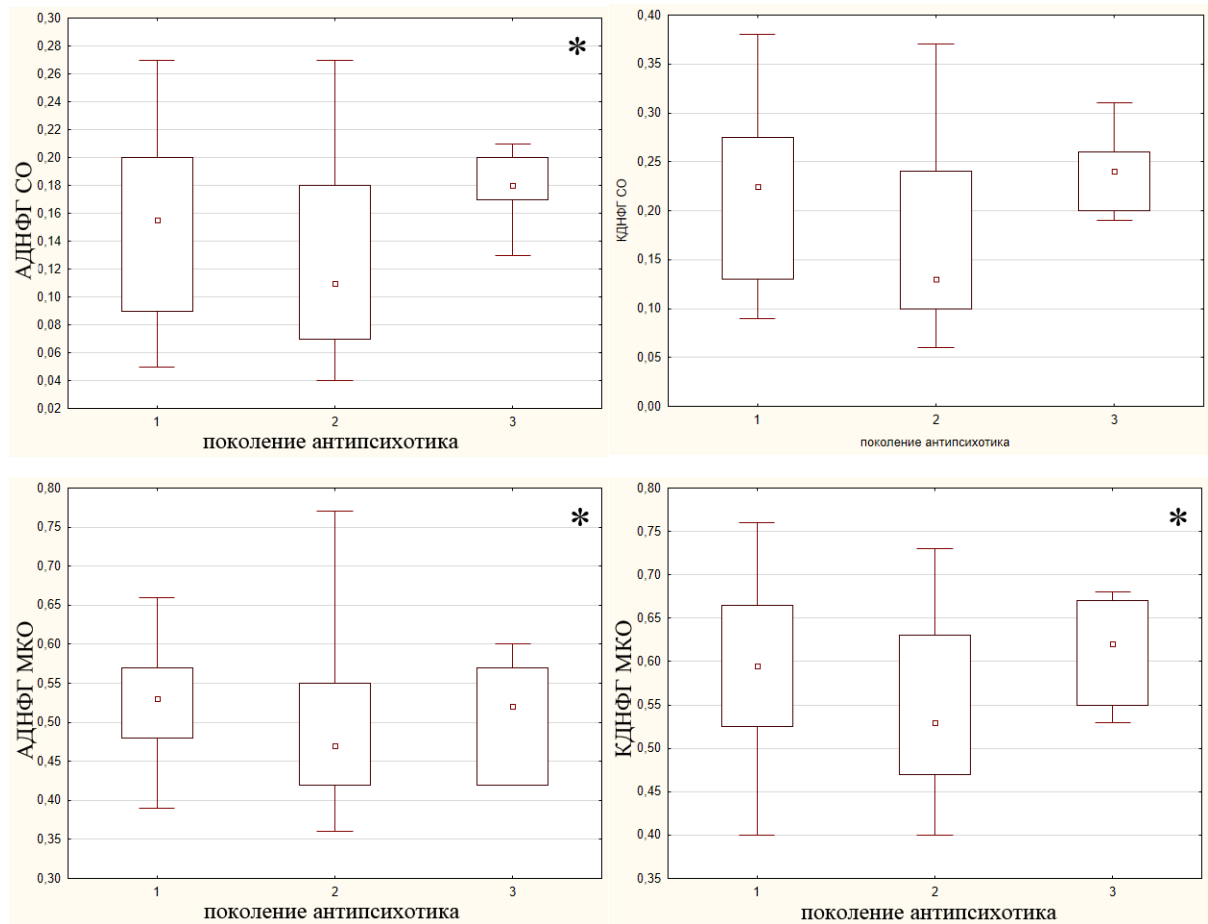
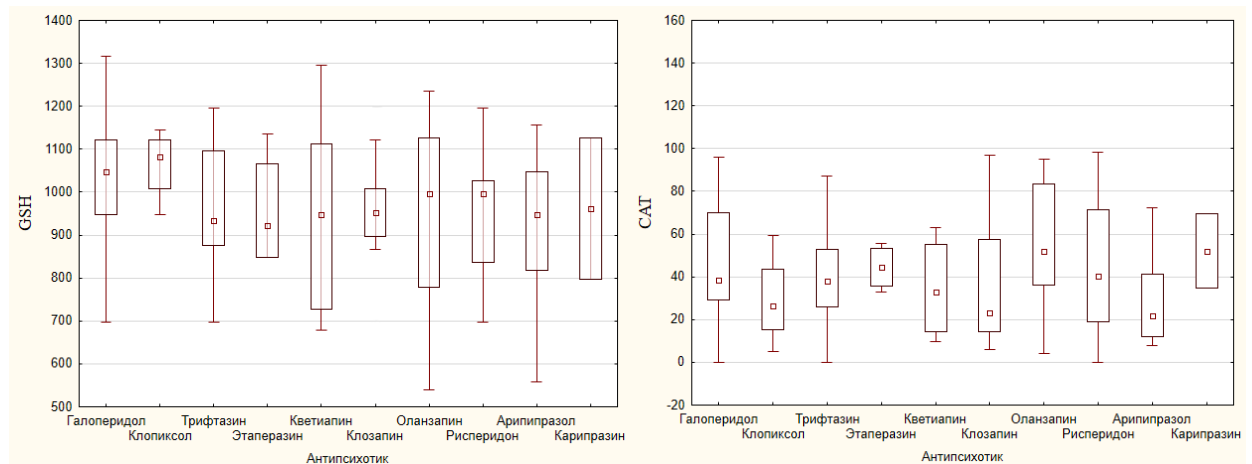


Рисунок 11 – Выраженность редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией в зависимости от поколения принимаемых антипсихотиков

Однако, при сравнении параметров оксидативного стресса среди пациентов, принимающих различные препараты, статистически значимых отличий выявлено не было (Рисунок 12).



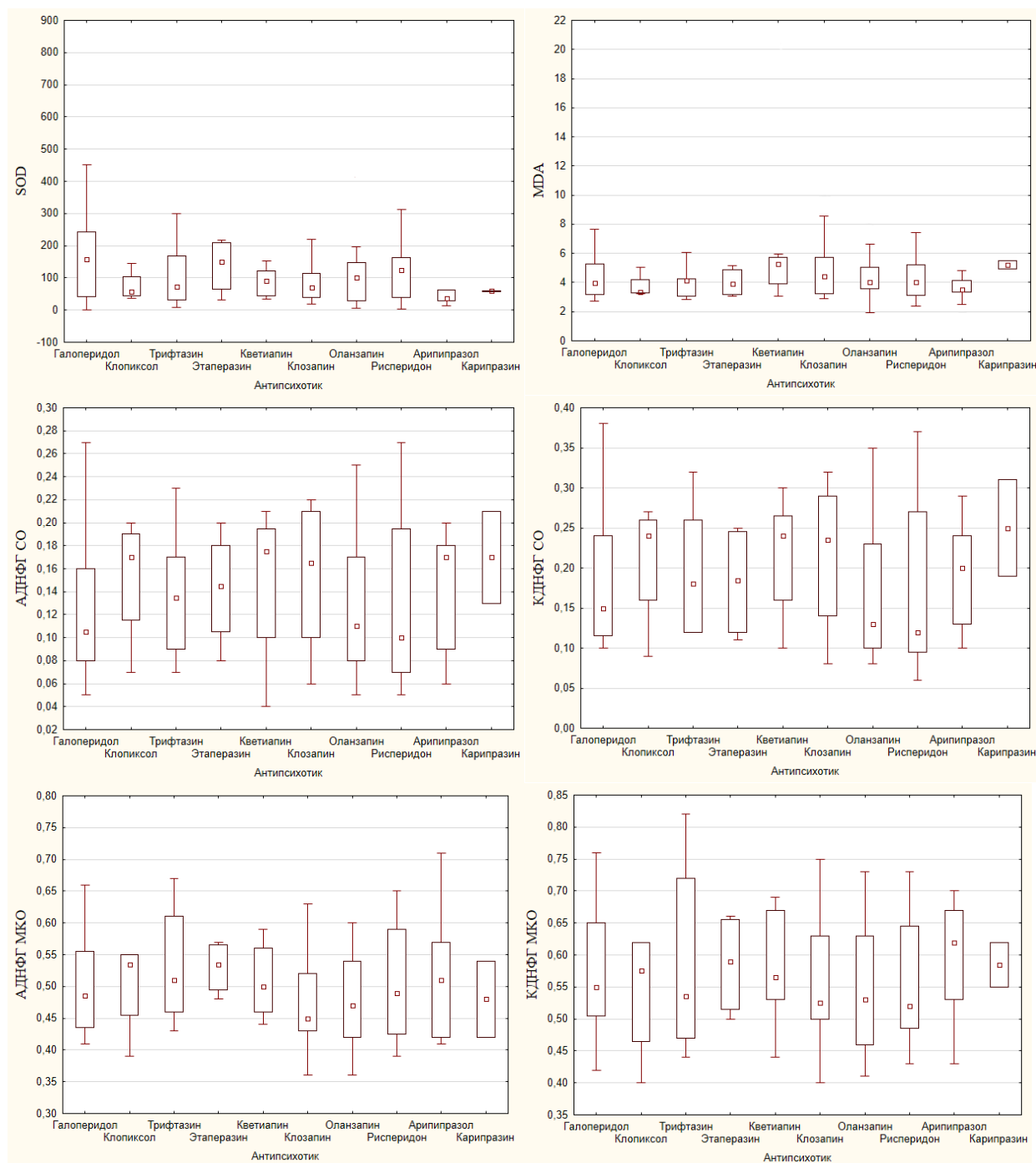


Рисунок 12 – Выраженность редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией в зависимости от принимаемого антипсихотика

3.3.2.1. Влияние применения антипсихотиков на выраженность редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией с длительностью заболевания до 3 лет

При оценке корреляции дозы антипсихотика и выраженности редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией с длительностью заболевания до 3

лет (Таблица 15) не было выявлено статистически значимых взаимосвязей. Однако, на границе статистической значимости находились корреляция дозы основной фармакотерапии и уровней GSH и свободных фракций окисления белков.

Таблица 15 – Корреляция дозы антипсихотика с выраженностью редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией с длительностью заболевания до 3 лет

Показатель		GSH	CAT	SOD	MDA	АДНФГ СО	КДНФГ СО	АДНФГ МКО	КДНФГ МКО
Доза антипсихотика, аминазиновый эквивалент	R	<u>-0,24</u>	0,037	0,17	-0,08	<u>-0,31</u>	<u>-0,23</u>	-0,006	-0,11
	P	<u>0,058</u>	0,77	0,29	0,49	<u>0,063</u>	<u>0,065</u>	0,96	0,42

Примечание. R – коэффициент Спирмена, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы

В результате сравнения уровней параметров ОС и поколения антипсихотиков (Рисунок 13) на уровне тенденции у пациентов, принимающих препараты третьего поколения, было выявлено снижение активности SOD (Критерий Краскела-Уоллиса $H=6,94$, $p=0,052$), повышение уровня АДНФГ СО (Критерий Краскела-Уоллиса $H=5,61$, $p=0,061$) и КДНФГ СО (Критерий Краскела-Уоллиса $H=5,55$, $p=0,062$).

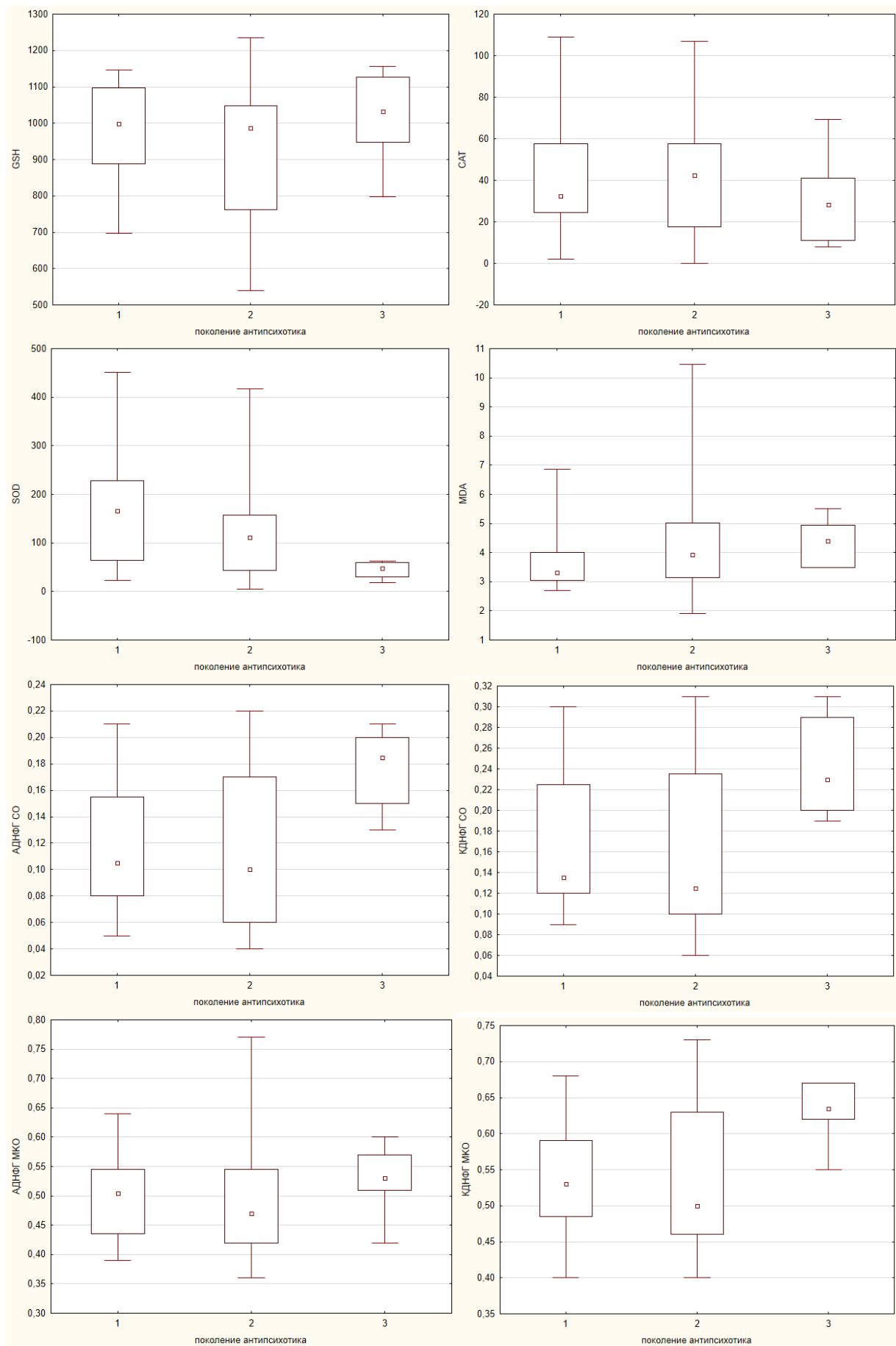


Рисунок 13 – Выраженность редокс-дисбаланса у пациентов с

шизофренией с длительностью заболевания до 3 лет в зависимости от поколения принимаемых антипсихотиков

3.3.2.2. Влияние применения антипсихотиков на выраженность редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией с длительностью заболевания более 3 лет

При оценке корреляции дозы антипсихотика и выраженности редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией с длительностью заболевания более 3 лет (Таблица 16) не было выявлено статистически значимых взаимосвязей.

Таблица 16 – Корреляция дозы антипсихотика с выраженностью редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией с длительностью заболевания более 3 лет

Показатель		GSH	CAT	SOD	MDA	АДНФГ СО	КДНФГ СО	АДНФГ МКО	КДНФГ МКО
Доза	R	0,14	-0,05	-0,06	0,07	0,15	0,09	-0,11	0,05
антипсихотика, аминазиновый эквивалент	P	0,41	0,75	0,71	0,68	0,37	0,58	0,49	0,77

Примечание. R – коэффициент Спирмена, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы

При сравнении выраженности редокс-дисбаланса в зависимости от поколения антипсихотика у пациентов с длительностью заболевания более 3 лет (Рисунок 14) статистически значимых отличий выявлено не было.

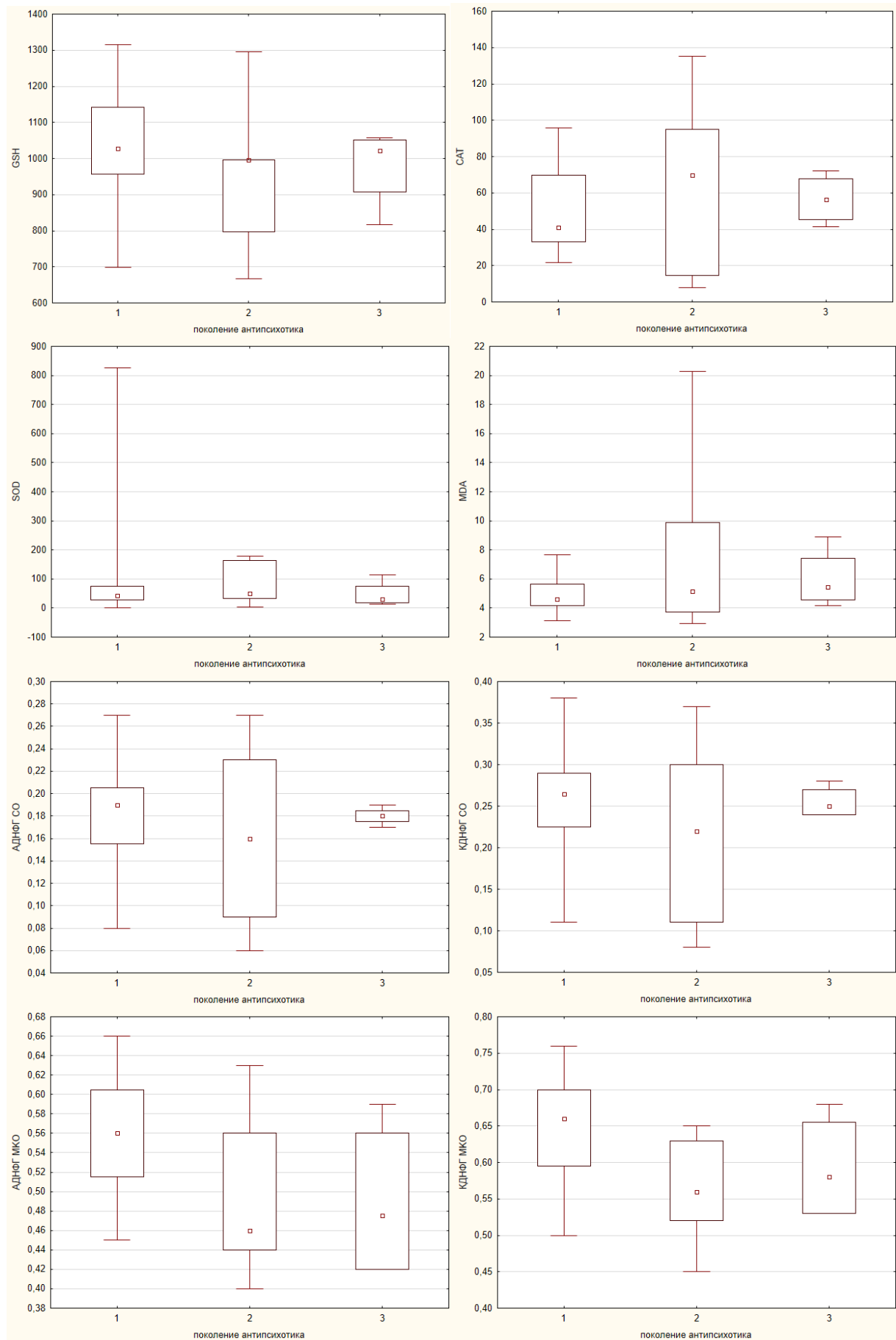


Рисунок 14 – Выраженность редокс-дисбаланса у пациентов с

шизофренией с длительностью заболевания более 3 лет в зависимости от поколения принимаемых антипсихотиков

3.3.3. Влияние применения корректоров на выраженность редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией

При сравнении выраженности редокс-дисбаланса в зависимости от назначения корректоров антипсихотической терапии в подгруппах пациентов с длительностью заболевания до и более 3 лет (Таблица 17) статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 17 – Сравнительная характеристика маркеров ОС у пациентов с шизофренией в зависимости от приема корректоров

Показатель	Пациенты с длительностью заболевания до 3 лет		T/Z; P	Пациенты с длительностью заболевания более 3 лет		T/Z; P
	Принимают корректоры, n=26	Не принимают корректоры, n=44		Принимают корректоры, n=19	Не принимают корректоры, n=36	
GSH	945,3±173,2	964,2±157,8	T=0,79; p=0,42	1003,2±153,8	1011,1±170,5	T=-0,13; p=0,89
CAT	41,9±27,3	38,3±29,6	T=-1,81; p=0,089	58,3±27,8	51,3±31,3	T=0,65; p=0,51
SOD	149 [102;212]	93 [44;156]	Z=-1,82; p=0,087	47,4 [8,7;92,1]	43,3 [29,3;76,7]	Z=1,21; p=0,23
MDA	3,3 [2,9;4,2]	3,7 [3,1;5]	Z=0,75; p=0,44	4,6 [3,6;6,1]	4,9 [4,3;5,5]	Z=-0,13; p=0,88
АДНФГ СО	0,11±0,05	0,13±0,06	T=1,22; p=0,22	0,17±0,06	0,18±0,05	T=-0,51; p=0,61

КДНФГ СО	0,14±0,06	0,18±0,08	T=0,98; p=0,32	0,24±0,09	0,25±0,07	T=-0,23; p=0,81
АДНФГ МКО	0,48±0,07	0,49±0,08	T=0,24; p=0,81	0,54±0,08	0,52±0,07	T=0,63; p=0,52
КДНФГ МКО	0,50±0,08	0,56±0,08	T=1,95; p=0,093	0,62±0,09	0,62±0,07	T=0,74; p=0,45

Примечание. Уровень значимости различий оценивался с помощью критерия Манна-Уитни (Z), t-критерия Стьюдента (T); Me [Q1; Q3] - медиана и межквартильный размах; « $m \pm \sigma$ » - среднее $\pm$ стандартное отклонение, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы.

3.4. Влияние применения N-ацетилцистеина у пациентов с шизофренией на биохимические маркеры оксидативного стресса, выраженность клинико-психопатологической симптоматики и побочных эффектов психофармакотерапии

Всего обследовано 40 человек. Размер выборки для критерия Хи-квадрат рассчитывался со следующими условиями: степени свободы (dF) =1, размер эффекта (ES) =0,3, уровень значимости (p) =0,05. Таким образом, в группы сравнения достаточно было включить 36 человек для достижения порогового значения статистической мощности в 80%.

Демографические и клинические данные, характеризующие больных, приведены в таблице 18. Из нее видно, что группы пациентов сопоставимы по социодемографическим и клиническим показателям.

Таблица 18 – Общие характеристики обследованных пациентов

Показатель	Группа	
	Основная	Группа сравнения,
		T/Z/ χ^2 ; P

	группа, n=20	n=20	
Возраст, лет	28,1±7,7	21,75±11,58	T=0,33; P=0,73
Пол, женский/мужской, n	7/13	11/9	$\chi^2=0.909$ P=0.341
Длительность заболевания, мес	17,6±11,19	21,75±11,58	T=-1,15; P=0,25
Доза антипсихотика, аминазиновый эквивалент	140 [70;160]	117 [20;178]	Z=0,64; P=0,61
UKU	7,15±4,75	5,8±3,92	T=0,98; P=0,33
ЭПС по UKU	0 [0;2]	1 [0;1]	Z=-0,05; P=0,95
Позитивная симптоматика PANSS	12,1±3,35	12,1±2,57	T=-0,00; P=1,00
Негативная симптоматика PANSS	17,65±4,13	14,80±4,03	T=2,21; P=0,058
Общепсихопатологичес- кая симптоматика PANSS	34,45±6,46	32,95±6,64	T=0,72; P=0,55
CDSS	4 [3;8]	3 [2;6]	Z=1,21 P=0,22
SHAPS	1 [0;6]	2 [0;7]	Z=-0,05; P=0,61
BACS вербальная память	44,7±9,91	44,45±11,6	T=0,07; P=0,94
BACS	15,50±3,25	16,65±3,15	T=-1,13;

последовательность чисел			P=0,26
BACS двигательный тест	63,9±10,24	64,0±17,31	T=0,02; P=0,98
BACS семантическая беглость	54,5±14,11	52,05±12,5	T= 0,58; P=0,56
BACS шифровка	50,85±10,64	48,4 ±11,64	T=0,69; P=0,49
BACS башня Лондона	18,25±2,40	16,85±2,32	T=1,87; P=0,068
GSH	944,9±153,76	968,55±138,45	T=-0,51; P=0,61
CAT	32,004±20,47	27,12±16,49	T=0,81; P=0,51
SOD	91,7 [51;139]	59,57 [29,7;122]	Z=1,19; P=0,19
MDA	4,69±2,01	4,12±1,44	T=0,98; P=0,35
АДНФГ СО	0,11 [0,06;0,2]	0,14 [0,11;0,18]	Z=-0,61; P=0,063
КДНФГ СО	0,11 [0,09;0,27]	0,2 [0,13;0,25]	Z=-0,81; P=0,12
АДНФГ МКО	0,48±0,056	0,49±0,07	T=-0,46; P=0,68
КДНФГ МКО	0,55 [0,46;0,63]	0,55 [0,47;0,65]	Z=-0,33; P=0,66

Примечание. n - объем выборки, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы (t-тест, Манна-Уитни U-тест, критерий χ^2), для количественных показателей статистические характеристики представлены в виде $M \pm SE$ (среднее $\pm$ стандартная ошибка), Me [Q1; Q3] -

медиана и межквартильный размах.

20 пациентов составили основную группу, 20 – группу сравнения.

До завершения исследования выбыло двое участников: один из основной группы и один из группы сравнения.

Пациентка, выбывшая из основной группы по причине жалоб на головокружение, возникшее через 30 дней от начала приема NAC, в течение 10 лет до включения в исследование наблюдалась у невролога с диагнозом G 90.9 – "расстройство вегетативной (автономной) нервной системы неуточненное". Возникновение головокружения могло быть не связанным с приемом препарата исследования и объясняться наличием вегетативной лабильности, либо приемом основного антипсихотического лечения (арипипразол в дозе 15 мг/сут).

Из группы сравнения выбыла одна пациентка в связи с острым ухудшением психического состояния, вследствие которого дальнейшее участие в исследовании стало невозможным.

Как видно за таблицы 19, в процессе лечения в основной группе статистически значимо снижались показатели всех подшкал и общий показатель PANSS, выраженность экстрапирамидной симптоматики, депрессии, статистически значимо повысился показатель шкалы социального функционирования, улучшились показатели когнитивных тестов на вербальную память, последовательность чисел и моторику. В группе сравнения выявлено статистически значимое ухудшение показателей негативной симптоматики PANSS, снизился показатель шкалы депрессии.

При оценке динамики показателей ОС на фоне приема NAC было отмечено статистически значимое повышение уровня GSH. Также в обеих группах отмечена тенденция к снижению уровня MDA, достигающая в группе сравнения статистически значимого уровня.

Таблица 19 – Динамика клинических показателей, результатов когнитивных тестов и параметров ОС в основной группе и группе сравнения

Показатель	Группа					
	Основная группа (n=20)			Группа сравнения (n=20)		
	0 недель	8 недель	Z;P	0 недель	8 недель	P
Позитивная симптоматика PANSS	12,1±3,3	10,4±2,7	<u>Z=2,79;</u> <u>P=0,005</u>	12,1±2,5	12,05±2,9	Z=0,31; P=0,75
Негативная Симптоматика PANSS	17,6±4,1	13,6±4,2	<u>Z=3,54;</u> <u>P=0,0003</u>	14,8±4,03	17,1±3,7	<u>Z=2,29;</u> <u>P=0,021</u>
Общесихопато- логическая симптоматика PANSS	34,45±6,4	29,0±6,7	<u>Z=3,82;</u> <u>P=0,0001</u>	32,9±6,6	32,2±5,1	Z=0,68; P=0,49
Общий балл PANSS	64,2±11,8	53,1±12,0	<u>Z=3,91;</u> <u>P=0,0008</u>	59,8±10,7	61,3±10,2	Z=0,59; P=0,55
PSP	53,6±12,5	66,4±12,3	<u>Z=2,93;</u> <u>P=0,003</u>	67,3±13,2	63,2±14,1	<u>Z=1,79;</u> <u>P=0,073</u>
CDSS	4 [3;8]	1,5[0;5]	<u>Z=2,69;</u> <u>P=0,006</u>	3 [2;6]	0,5 [0;3]	<u>Z=3,22;</u> <u>P=0,001</u>
SHAPS	1 [0;6]	2 [0;5,5]	Z=0,13; P=0,88	2 [0;7]	1 [0;4,5]	Z=1,31; P=0,18
UKU	7,2±4,7	6,4±5,2	Z=0,62; P=0,53	5,8±3,9	4,1±3,8	Z=1,84; P=0,084
Экстрапирамид ная симптоматика UKU	0 [0;2]	0 [0;1]	<u>Z=2,29;</u> <u>P=0,021</u>	1 [0;1]	0 [0;1]	Z= 0,65; P=0,51
BACS вербальная память	44,7±9,91	48,2±6,92	<u>Z=1,97;</u> <u>P=0,047</u>	44,4±11,6	42,7±11,2	Z=0,69; P=0,48

BACS последовательность чисел	15,5±3,5	18,5±2,5	<u>Z=3,32;</u> <u>P=0,0008</u>	16,6±3,1	16,15±3,8	Z=0,71; P=0,47
BACS двигательный тест	63,9±10,2	69,9±10,6	<u>Z=2,95;</u> <u>P=0,003</u>	64,0±17,3	64,2±14,6	Z=0,24; P=0,81
BACS семантическая беглость	54,5±14,1	55,2±12,67	Z=0,38; P=0,71	52,05±12,5	48,9±11,1	Z=1,38; P=0,16
BACS шифровка	50,8±10,6	51,3±11,1	Z=0,62; P=0,53	48,4 ±11,6	50,0±11,2	Z=1,08; P=0,27
BACS башня Лондона	18,2±2,4	18,8±1,9	Z=1,22; P=0,22	16,8±2,3	17,1±2,0	Z=0,74; P=0,45
GSH	944,9±153,7	1047,1±146,0	<u>Z=2,31;</u> <u>P=0,021</u>	968,5±138,4	942,3±170,4	Z=0,63; P=0,52
CAT	32,0±20,4	31,59±26,48	Z=0,61; P=0,62	27,1±16,4	37,5±24,7	<u>Z=1,89;</u> <u>P=0,058</u>
SOD	91,7 [51;139]	110 [43;147]	Z=0,82; P=0,40	59,6 [29,7;122]	42,4 [13,4;126]	Z=1,08; P=0,19
MDA	4,6±2,0	4,08±1,7	<u>Z=1,86;</u> <u>P=0,061</u>	4,1±1,4	3,4±0,8	<u>Z=2,13;</u> <u>P=0,032</u>
АДНФГ СО	0,11 [0,06;0,2]	0,1 [0,07;0,18]	Z=1,24; P=0,93	0,14 [0,11;0,18]	0,16 [0,8;0,19]	Z=0,39; P=0,62
КДНФГ СО	0,11 [0,09;0,27]	0,12 [0,09;0,24]	Z=0,97; P=0,68	0,2 [0,13;0,25]	0,22 [0,12;0,26]	Z=0,67; P=0,66
АДНФГ МКО	0,48±0,056	0,51±0,06	Z=1,37; P=0,16	0,49±0,07	0,49±0,063	Z=0,72; P=0,51
КДНФГ МКО	0,55 [0,46;0,63]	0,56 [0,47;0,61]	Z=0,97; P=0,32	0,55 [0,47;0,65]	0,53 [0,47;0,60]	Z=1,11; P=0,64

Примечание. Уровень значимости различий оценивался с помощью критерия Вилкоксона (Z); Me [Q1; Q3] - медиана и межквартильный размах; «m±σ» - среднее ± стандартное отклонение, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы.

При сравнении динамики клинических показателей в основной группе и группе сравнения (Таблица 20) отмечается статистически значимое отличие во всех подшкалах PANSS, шкале социального функционирования, когнитивных тестах на последовательность чисел и моторику. В результате оценки динамики биохимических параметров ОС было выявлено статистически значимое отличие в уровне GSH в результате приема NAC, являющегося его предшественником.

Таблица 20 – Сравнение динамики когнитивных показателей BACS в основной группе и группе сравнения на 1 и 3 визите

Показатель	Дельта показателей в основной группе (n=20)	Дельта показателей в группе сравнения (n=20)	P
Позитивная симптоматика PANSS	-1,65±2,3	-0,05±2,39	<u>0,021</u>
Негативная Симптоматика PANSS	-4,05±3,45	2,35±3,78	<u>0,0001</u>
Общесихопатологическая Симптоматика PANSS	-5,45±3,7	-0,7±4,7	<u>0,0039</u>
Общий балл PANSS	-11,15±8,08	1,5±8,53	<u>0,0001</u>
PSP	12,8±15,11	-4,1±9,58	<u>0,0005</u>
CDRS	-2,6±3,6	-2,35±2,51	0,77
SHAPS	-0,1±4,8	-1,25±4,03	0,45
UKU	-0,75±5,87	-1,7±4,61	0,62
Экстрапирамидная симптоматика UKU	-0,65±1,13	-0,2±1,15	0,36
BACS верб.память	3,5±7,47	-1,75±12,51	<u>0,076</u>

ВАСС послед.чисел	3,05±3,43	-0,5±3,12	<u>0,002</u>
ВАСС фишки	6,05±7,22	0,2±9,1	<u>0,048</u>
ВАСС беглость	0,7±9,59	-3,15±10,12	0,23
ВАСС шифровка	0,45±7,21	1,6±7,85	0,61
ВАСС башня Лондона	0,6±2,32	0,15±1,73	0,57
GSH	111,16±177,73	-26,35±183,9	<u>0,02</u>
CAT	-0,41±27,79	10,38±24,9	<u>0,058</u>
SOD	11,87±47,78	-5,54±35,27	0,23
MDA	-0,61±1,95	-0,68±1,44	0,91
АДНФГ СО	0,038±0,078	0,04±0,08	0,66
КДНФГ СО	0,055±0,11	0,05±0,11	0,96
АДНФГ МКО	0,14±0,24	0,098±0,22	0,12
КДНФГ МКО	0,17±0,27	0,11±0,25	0,22

Примечание. n - объем выборки, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы (Манна-Уитни U-тест), для количественных показателей статистические характеристики представлены в виде $M \pm SE$ (среднее $\pm$ стандартная ошибка).

В результате оценки корреляции уровней параметров редокс-дисбаланса и клинических показателей в опытной группе (Таблица 21) выявлены статистически значимая прямая корреляция GSH с показателем когнитивного теста «Башня Лондона», CAT и показателем речевой беглости, MDA со шкалой ангедонии SHAPS.

Таблица 21 – Корреляция изменения уровня параметров оксидативного стресса и дельты клинических показателей в опытной группе между вторым и первым визитом

Показатель		GSH	CAT	SOD	MDA	АДНФГ СО	КДНФГ СО	АДНФГ МКО	КДНФГ МКО
------------	--	-----	-----	-----	-----	-------------	-------------	--------------	--------------

Позитивная симптоматика PANSS	R	-0,31	0,26	-0,20	-0,09	0,13	-0,17	-0,023	-0,11
	P	0,18	0,25	0,39	0,68	0,58	0,441	0,92	0,67
Негативная Симптоматика PANSS	R	-0,35	-0,05	-0,28	-0,23	-0,096	-0,18	0,014	-0,087
	P	0,12	0,81	0,22	0,31	0,68	0,44	0,95	0,71
Общепсихопатологическая Симптоматика PANSS	R	-0,11	0,039	-0,27	-0,33	-0,16	-0,26	-0,32	-0,25
	P	0,64	0,86	0,24	0,14	0,47	0,25	0,16	0,27
Общий балл PANSS	R	-0,18	0,067	-0,31	-0,18	-0,12	-0,29	-0,15	-0,21
	P	0,44	0,77	0,19	0,43	0,58	0,21	0,52	0,35
PSP	R	0,25	<u>0,39</u>	0,22	-0,20	-0,33	0,005	-0,02	-0,18
	P	0,27	<u>0,082</u>	0,32	0,38	0,14	0,986	0,91	0,43
CDSS	R	<u>-0,49</u>	-0,26	-0,32	0,053	0,13	0,045	-0,03	0,06
	P	<u>0,025</u>	0,25	0,15	0,82	0,56	0,84	0,89	0,79
SHAPS	R	-0,07	-0,35	0,32	<u>0,56</u>	0,072	-0,17	-0,02	-0,06
	P	0,76	0,12	0,16	<u>0,009</u>	0,76	0,46	0,99	0,97
UKU	R	0,08	-0,37	0,22	0,37	0,29	-0,18	-0,21	0,0091
	P	0,71	0,11	0,34	0,11	0,21	0,447	0,38	0,96
Экстрапиримидная симптоматика UKU	R	-0,09	-0,04	0,19	-0,12	-0,052	0,17	0,05	0,06
	P	0,96	0,85	0,41	0,61	0,82	0,46	0,83	0,77
BACS вербальная память	R	-0,26	<u>0,41</u>	-0,12	-0,23	0,015	0,39	<u>0,42</u>	0,26
	P	0,26	<u>0,078</u>	0,61	0,31	0,94	0,09	<u>0,059</u>	0,26
BACS	R	0,18	-0,22	0,063	0,39	-0,056	-0,18	0,14	0,25

последовательность чисел	R	0,44	0,34	0,78	0,082	0,81	0,43	0,54	0,28
BACS двигательный тест	R	-0,11	0,031	0,01	0,13	0,21	0,21	0,24	0,43
	P	0,66	0,89	0,95	0,58	0,37	0,37	0,29	0,08
BACS семантическая беглость	R	0,24	<u>0,47</u>	-0,13	-0,41	0,022	0,04	-0,07	-0,05
	P	0,31	<u>0,032</u>	0,57	0,07	0,92	0,83	0,73	0,83
BACS шифровка	R	0,13	-0,01	-0,02	-0,11	-0,036	0,067	0,09	0,22
	P	0,56	0,94	0,92	0,62	0,87	0,77	0,68	0,33
BACS башня Лондона	R	<u>0,51</u>	0,26	0,025	0,16	-0,006	-0,07	0,01	-0,08
	P	<u>0,018</u>	0,26	0,91	0,47	0,97	0,76	0,95	0,71

Примечание. R – коэффициент Спирмена, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Приведенная выше (Глава 3.1.2., Табл. 4) комплексная оценка маркеров ОС у пациентов с шизофренией демонстрирует наличие редокс-дисбаланса у пациентов, что согласуется с данными литературы (Barron H., 2017).

Общая схема воздействия оксидативного стресса на клетки и механизма антиоксидантной защиты представлена на рисунке 15.



Рисунок 15 – Схема свободнорадикального окисления и механизма действия антиоксидантов

Как можно видеть из таблицы 4, у пациентов с шизофренией выявлено статистически значимое снижение активности CAT, которая

может являться одним из наиболее ранних и чувствительных к избытку АФК ферментов. Это может быть связано с тем, что активность САТ, определяемая количеством пероксисом в клетке, является одной из самых низких в клетках головного мозга. Это делает ее лимитирующим антиоксидантным ферментом в цепи нейтрализации АФК и, как видно в полученных результатах, ее дефицит можно наблюдать одним из первых. Кроме того, в окисленном состоянии САТ может сама проявлять пероксидазную активность, участвуя в окислении спиртов и альдегидов и тем самым способствуя дальнейшему усугублению ОС (Дубинина Е.Е., 2006).

Отмечается также истощение неферментативного звена антиоксидантной защиты, оцениваемой по уровню GSH в периферической крови. Полученные результаты соответствуют данным ранее проведенных исследований по оценке уровня GSH при шизофрении по сравнению со здоровыми добровольцами (Das T.K., 2019; Nucifora L.G., 2017). Восстановленный GSH, кроме прямого антиоксидантного действия, способствует поддержанию уровня низкомолекулярных антиоксидантов, преимущественно витамина Е и аскорбата (PackerL., 1992). Таким образом, его истощение при шизофрении служит причиной быстрой гибели клеток, поэтому поддержание требуемого уровня GSH в клетках является необходимым для их нормального функционирования и жизнедеятельности (Дубинина Е.Е., 2006).

Накопление продуктов перекисного окисления липидов и белков у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми добровольцами говорит о наличии у первых повреждающего действия прооксидантов, не в полной степени дезактивирующихся антиоксидантной системой.

Повышение уровня MDA в группе шизофрении согласуется с большинством проведенных ранее исследований (Joshi Y.B., 2014). Поскольку MDA является конечным продуктом липопероксидации, его повышение его уровня в периферической крови пациентов с шизофренией

может свидетельствовать в пользу повреждения липидных клеточных структур, в том числе клеток головного мозга, в условиях повышенной активности прооксидантов. Предположительно, накопление продуктов ПОЛ может быть связано не только с первичным дисбалансом между антиоксидантной защитой и прооксидантами, но и с замедлением его метаболизма и последующего удаления из клеток. Известно, что в данном процессе непосредственное участие принимают глутатион-S-трансфераза и GSH (Sharma R., 2004), дефицит которого уже продемонстрирован в нашем исследовании. Полученные результаты могут быть интерпретированы как признак перекисного повреждения мембранных фосфолипидов при шизофрении. Это поражение может повлиять на работу нейронов путем изменения мембранной текучести или функционирования рецепторов, что, в свою очередь, приводит к нарушению высвобождения и обратного захвата нейротрансмиттеров, изменению ионных токов, потенциала мембран (Gama C.S., 2006).

Наблюдаемое накопление продуктов перекисного окисления белков также говорит о глубоком оксидативном повреждении клеточных структур. При этом затронута в основном фракция спонтанного окисления белков (СО), демонстрирующего уровень окисления в обычных условиях. Металл-катализируемое окисление (МКО), отражающее резервно-адаптационные возможности организма противостоять окислению, достоверно значимо не снижено, что подтверждает выдвинутое ранее предположение об отсутствии полного истощения антиоксидантной защиты. Полученные в данной работе статистически значимые отличия маркеров ОМБ между пациентами и здоровыми согласуются с опубликованными ранее немногочисленными аналогичными результатами о повышении карбонильных групп у пациентов с шизофренией по сравнению с контролем (Dietrich-Muszalska A., 2012).

Как видно из таблицы 5 (Глава 3.1.3.), у здоровых добровольцев не было выявлено гендерных отличий выраженности редокс-дисбаланса. Обнаружена более низкая активность САТ у мужчин как относительно

женщин с шизофренией, так и здоровых мужчин, что может говорить о нарушении антиоксидантного звена окислительного метаболизма.

Наблюдаемое повышение уровня MDA в обеих подгруппах пациентов относительно добровольцев позволяет сделать два предварительных вывода. Во-первых, полученные результаты могут быть интерпретированы как признак перекисного повреждения мембранных фосфолипидов при шизофрении. Это поражение может повлиять на работу нейронов путем изменения мембранной текучести или функционирования рецепторов, что, в свою очередь, приводит к нарушению высвобождения и обратного захвата нейротрансмиттеров, изменению ионных токов, потенциала мембран (Gama C.S., 2006). Во-вторых, отсутствие гендерных отличий может говорить об ограниченном вкладе данного фактора в процесс липопероксидации.

Однако, несмотря на меньший дефицит антиоксидантов в периферической крови у женщин с шизофренией по сравнению с мужчинами, в их крови обнаружена большая концентрация продуктов перекисного окисления белков, чем у мужчин. Таким образом, несмотря на отсутствие выраженных нарушений ферментативного звена антиоксидантной защиты, происходит свободнорадикальное разрушение белковых молекул, что говорит о функциональной несостоятельности антиоксидантов в отношении защиты от повреждения белковых молекул. Полученные данные согласуются с результатами, обнаружившими более выраженный редокс-дисбаланс в группе женщин с шизофренией по сравнению с мужчинами (Zhang X.Y., 2006; Issa A.M., 2011). Хотя гендерные различия выраженности ОС представляют большой интерес для изучения, к настоящему времени отсутствует четкое описание механизмов, объясняющих эти различия. Возможной причиной данного феномена называют влияние гормонального фона, в частности, уровня пролактина, на редокс-дисбаланс у пациентов с шизофренией (Zhang X.Y., 2006).

Выявленная у пациентов корреляция показателей перекисного окисления белков и липидов с возрастом (Глава 3.1.3., Табл. 6) позволяет

предположить, что лица старшего возраста являются группой риска в отношении негативного воздействия АФК на клеточные компоненты и последующего худшего клинического и социального прогноза. Усугубление редокс-дисбаланса с возрастом у пациентов с шизофренией становится дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых, метаболических и онкологических заболеваний, являющихся основными причинами смерти населения (Ворслов Л.О., 2013).

При сравнении состояния антиоксидантной защиты у пациентов с различной длительностью заболевания (Глава 3.2.2., Рисунок 7) выявлены следующие закономерности:

На ранних этапах заболевания обнаружены пики активности ферментов CAT и SOD (4-10 лет с момента дебюта) и уровня GSH (2 года и 11-15 лет), после чего наблюдается истощение антиоксидантной защиты, что может привести к неконтролируемому прооксидантному повреждению клеточных элементов. Об этом говорит и прогрессирующее повышение продуктов перекисного окисления липидов и белков, регистрируемое с третьего года заболевания.

Выявленное повышение активности SOD у пациентов на ранней стадии заболевания согласуется с многочисленными полученными ранее результатами (Dudzińska E., 2022, Колесниченко Е.В., 2008). Кроме того, исследования на животных моделях шизофрении показали увеличение активности SOD в сочетании с более высоким уровнем перекисного окисления липидов в префронтальной коре (Murray, A.J., 2021). Исследователи предполагают, что данный феномен можно объяснить компенсаторными механизмами противодействия оксидативному стрессу (Dudzińska E., 2022). Ими было выдвинуто предположение, что различные компенсаторные механизмы активируются в ответ на недостаточность или перегрузку какого-либо компонента антиоксидантной системы (Murray A.J., 2021).

Известно, что при состоянии длительного редокс-дисбаланса наблюдается индукция ферментативного звена антиоксидантной системы, в частности SOD. Увеличение синтеза SOD является характерным при состояниях гипоксии и ОС в тканях, что подтверждает положение, что редокс-дисбаланс при шизофрении связан с гипоксией тканей (Дубинина Е.Е., 2006). Однако, повышение активности SOD в мозговой ткани сопровождается повышением H_2O_2 и пероксидазным разрушением нейронов. Снижение уровня $O_2^{\cdot-}$ за счет SOD приводит к нарушению работы биогенных аминов (Дубинина Е.Е., 2006). Повышение активности SOD, кроме этого, может быть связано с гипердофаминергическим состоянием в прилежащем ядре, хвостатом ядре и миндалевидном теле, что в еще большей степени способствует увеличению продукции супероксида и радикала H_2O_2 (Hendouei, N., 2018).

Сходные данные в отношении динамики SOD были получены Ruiz-Litago и соавт., отметившими, что плазматические уровни SOD у пациентов с первым эпизодом шизофрении значительно снизились через один месяц и оставались на низком уровне даже после 6-месячного периода наблюдения по сравнению с исходным уровнем (Ruiz-Litago, F., 2012).

Клинические наблюдения показали, что более высокая активность SOD на ранних стадиях заболевания ассоциирована с более выраженными когнитивными нарушениями (Kim G.H., 2015). Аналогичные данные получены и в нашем исследовании, продемонстрировавшем прямую статистически значимую корреляцию активности SOD с когнитивными показателями на моторику (задание «Фишки») и проблемно-решающее поведение (тест «Башня Лондона») как на ранних (Глава 3.2.4., Табл. 9), так и на поздних стадиях заболевания (Глава 3.2.4., Табл.10). При этом уже на ранних стадиях активность SOD обратно коррелирует с негативными симптомами шизофрении, что говорит о недостаточной функциональности данного фермента и невозможности противостоять разрушительному действию прооксидантов.

Выявленное снижение активности САТ согласуется с результатами, полученными ранее другими исследователями (Ermakov E.A., 2017; Djordjević V.V., 2022). Дисбаланс в клетках между повышенной активностью SOD и сниженной активностью САТ на фоне повышенного уровня ПОЛ является одним из источников дополнительной генерации АФК (Muchova J., 2001). Кроме этого, дефицит САТ, катализирующей реакцию расщепления H_2O_2 , приводит к неполной нейтрализации АФК с последующим повреждением клеточных элементов (Gsell W., 1995).

Несмотря на то, что каких-либо значимых закономерностей вклада активности САТ в клиническую симптоматику ни на ранних, ни на поздних стадиях заболевания не было выявлено, у пациентов с шизофренией на поздних стадиях более высокая активность САТ наблюдалась у пациентов с сохранным социальным функционированием, что подтверждает теорию о вкладе редокс-дисбаланса в социальное функционирование и долгосрочный прогноз данного заболевания.

О функциональной несостоятельности антиоксидантной системы говорит и регистрируемое с первых лет увеличение уровня продуктов липидной и белковой пероксидации. Если компенсаторных механизмов, связанных с увеличением количества антиоксидантов, недостаточно, увеличение АФК в клеточном метаболизме вызывает перекисное окисление мембранных липидов, белков и ДНК, что в конечном итоге приводит к повреждению клеток (Zhu S., 2020).

Полученные в настоящем исследовании данные о повышении продуктов перекисного окисления липидов и белков подтверждают выдвинутую гипотезу о патогенетической роли редокс-дисбаланса в прогрессировании шизофрении. Повышение содержания карбонильных производных в плазме крови, образующихся в результате металл-катализируемого окисления аминокислотных остатков в белковой молекуле, демонстрирует истощение резервно-адаптационных возможностей организма противостоять окислению (Арутюнян и др., 2000). При этом

уровень продуктов ОМБ в полученных нами результатах представляется как один из самых информативных показателей редокс-дисбаланса, усугубляющихся в процессе заболевания. Этот вывод противоречит имеющимся данным о повышении уровня пероксидации протеинов в группе острого психотического приступа шизофрении по сравнению с контрольной группой с последующим значительным снижением уровня окислительных модификаций белков по достижении ремиссии шизофрении до уровня контрольной группы (Tunçel Ö.K., 2015).

Полученные данные об усугублении редокс-дисбаланса у пациентов, начиная со второго обострения, в очередной раз подтверждают важность поддержания стойкой ремиссии у пациентов с шизофренией. При этом в группе риска оказываются пациенты с непрерывным типом течения заболевания. Данные выводы подтверждаются исследованием, проведенным Е.В. Колесниченко и соавт., демонстрирующими более низкое содержание окисленной формы глутатиона GSSG в крови пациентов с рекуррентным типом течения по сравнению с непрерывным, тогда как уровень восстановленной формы GSH в обеих группах остаётся приближённым к нормальным значениям (Колесниченко Е.В., 2008).

В ходе оценки ассоциации выраженности психопатологической симптоматики с параметрами редокс-дисбаланса (Глава 3.2.4., Табл. 9,10,11) было выявлено относительно небольшое число корреляций. Во многом это согласуется с имеющимися в литературе представлениями о косвенной связи этих параметров через системы дофамина, NMDA, нейровоспаления и других патогенетических звеньев (Dudzińska E., 2022). Существует предположение, что более сильное воспаление и окислительный стресс могут привести к нарушению нейронной пластичности и усилению нейродегенерации (Marin O., 2016), ассоциированными в дальнейшем с более плохим исходом заболевания (Garcia-Bueno B., 2014).

Более многообещающими представляются результаты оценки

корреляции параметров ОС с когнитивными характеристиками у пациентов с шизофренией.

Особенное внимание привлекают показатели когнитивного теста «Башня Лондона», отвечающего за исполнительную функцию мышления и проблемно-решающее поведение. На ранних этапах выявлена обратная корреляция значений данного теста с уровнем GSH и активностью SOD (Глава 3.2.4., Табл. 10), на более поздних сроках мы наблюдаем более значимую корреляцию с продуктами ОБМ (Глава 3.2.4., Табл. 11). Учитывая ухудшение показателей «Башня Лондона» у пациентов с длительностью заболевания от 3 лет (Глава 3.2.4., Рисунок 10), этот показатель может быть решающим в долгосрочном медико-социальном прогнозе шизофрении.

Сохранная исполнительная функция позволяет обеспечивать контроль над поведенческими реакциями, в частности, разрабатывать и осуществлять планы, проводить аналогии, подчиняться социальным правилам, решать проблемы, адаптироваться к неожиданным обстоятельствам, выполнять множество задач одновременно. Она включает в себя целенаправленное и устойчивое внимание, гибкость, планирование и регулирование целенаправленного поведения и может быть определена как функция мозга, лежащая в основе способности человека действовать или думать не только в ответ на внешние события, но и в связи с внутренними мотивами (Orellana G., 2013). В основном ее функционирование связано с дорсолатеральной префронтальной корой (Friedman N.P., 2022), атрофия которой ассоциирована с гипомиелинизацией астроцитов вследствие дефицита GSH (Maas D.A., 2017). Нарушение исполнительных функций является одним из наиболее часто наблюдаемых нейрокогнитивных нарушений при шизофрении на различных стадиях заболевания, более того, негативные симптомы шизофрении очень похожи на симптомы пациентов с поражением дорсомедиальной префронтальной коры и связанных с ней мозговых структур (Freedman D., 2011). Положительное влияние традиционной терапии на исполнительные функции до настоящего времени

остается недоказанным и подвергается сомнению (O'Grada С., 2007). Высказано предположение, что негативные симптомы шизофрении ассоциированы с нарушением исполнительного функционирования, что в совокупности является одним из центральных предикторов худшего исхода заболевания (Orellana G., 2013).

Обнаружена ассоциация показателей рабочей памяти, определяемой по тесту «Последовательность чисел», и параметров ОС, преимущественно показателей перекисного окисления (Глава 3.2.4., Табл. 9,10,11). Дефицит рабочей памяти является одним из основных нейрокогнитивных нарушений у лиц, страдающих шизофренией (Bora E., 2014). Нарушения рабочей памяти резистентны к фармакотерапии антипсихотиками и косвенно связаны с неблагоприятным прогнозом развития заболевания (Cammisuli D.M., 2016). Кроме того, было обнаружено, что наличие продуктивной симптоматики, такой как зрительные и слуховые галлюцинации, способствует возникновению визуальных ошибок памяти, ложному распознаванию звуковых сигналов и слов (David A.S, 2007). Эти данные говорят о том, что более низкие показатели тестов рабочей памяти могут быть связаны не только непосредственно с нейрокогнитивным дефицитом, а также с неадекватным тестированием реальности, в основе которого лежат позитивные психопатологические явления (Baenninger A., 2016).

Изучение проблемы и разработка концепций рабочей памяти во многом связано с попытками улучшить возможности для реабилитации больных различными психическими расстройствами, в частности шизофренией. Такие пациенты, зачастую неспособности удерживать в памяти текущие действия, что затрудняет все виды деятельности, и намерения, что мешает им планировать свои действия, все это приводит к нарушениям других психических процессов и как следствием, выраженной социальной дезадаптации (Лоскутова В. А., 2009). Как показали исследования, коррекция редокс-дисбаланса, ассоциированного с данным

когнитивным нарушением, может быть эффективно осуществлена с помощью NAC (Rapado-Castro M., 2015; Sepehrmanesh Z., 2018; Yolland C.O., 2017)

Активность SOD также статистически значимо коррелирует с когнитивными показателями скорости обработки информации (двигательный тест с фишками). Подобные результаты были получены Zhiwei Wu и соавт. (2012), выявившими положительную корреляцию активности CuZn-SOD с улучшением подшкалы отсроченной памяти в «Повторяемой батарее для оценки нейропсихологического статуса» в группе пациентов с шизофренией с высоким уровнем BDNF.

Выявленные корреляции могут говорить о прогрессирующем негативном влиянии редокс-дисбаланса на когнитивное функционирование пациентов с шизофренией по мере прогрессирования заболевания.

Полученные нами данные об отсутствии взаимосвязи аффективных нарушений при шизофрении и выраженности редокс-дисбаланса (Глава 3.2.5., Табл. 12) подтверждают имеющиеся в литературе данные (Mandal P.K., 2022) и в очередной раз подтверждают специфическую патогенетическую связь ОС и шизофренического процесса.

Отсутствие корреляции дозы, поколения антипсихотика, приема корректоров (Глава 3.3.2., Рисунок 12; Глава 3.3.3., Табл. 14,17) с выраженностью ОС у пациентов с шизофренией как на ранних (Глава 3.3.2., Табл. 15, Рисунок 13), так и на поздних этапах заболевания (Глава 3.3.2., Табл. 16, Рисунок 14) согласуются с данными об отсутствии существенных различий во влиянии на окислительный метаболизм терапии антипсихотиками первого и второго поколения (Либин Л.Я., 2012). Таким образом, вполне вероятно, что типичные и атипичные антипсихотики могут иметь одинаковые конечные эффекты на ОС, хотя их фармакологические механизмы могут быть разными (Raffa M., 2011).

Несмотря на отсутствие взаимосвязи типа антипсихотика и выраженности редокс-дисбаланса, сам факт приема фармакотерапии может быть негативным фактором в отношении выраженности редокс-дисбаланса (Bai Z. L., 2018). В связи с этим особое внимание представляет ассоциация параметров корреляции параметров ОС и побочных эффектов основной фармакотерапии (Глава 3.2.4., Табл. 9,10,11). Обнаруженная статистически значимая корреляция уровня GSH, активности SOD и уровня MDA с выраженностью побочных эффектов терапии антипсихотиками подтверждает вклад редокс-дисбаланса в переносимость антипсихотиков. Имеются данные, что повреждение прооксидантами дофаминергических нейронов в экстрапирамидной системе головного мозга может быть причиной поздней дискинезии у пациентов с шизофренией (Shireen E., 2016). Кроме того, редокс-дисбаланс участвует в патогенезе экстрапирамидных нарушений при болезни Паркинсона (Chen X., 2012). ОС рассматривается как один из потенциальных механизмов развития поздней дискинезии и острой дистонии у пациентов с психической и неврологической патологией (Caroff S.N., 2016). Отдельные авторы не исключают возможность вовлечения различных механизмов развития экстрапирамидных симптомов, в том числе вызванных антипсихотиками (Ward K.M., 2018). Данная взаимосвязь может быть результатом избыточной активности глутамата, приводящего к дисбалансу в нейротрансмиттерной системе, в результате чего активируются процессы окислительного стресса, способствующие повреждению нейронов базальных ганглиев (Федорова Н.В., 2006.). До настоящего времени большая часть данных оставалась гипотетической (Caroff S.N., 2016) или подтверждена только на животных моделях (Shireen E., 2016). При этом отсутствие данных о роли ОС в развитии ранних экстрапирамидных симптомов при использовании антипсихотиков позволяет считать полученные результаты дополнительным вкладом в понимание патогенеза данного заболевания и возможности коррекции побочных эффектов

фармакотерапии уже на ранних стадиях.

Полученные в данной работе данные об улучшении в основной группе на фоне приема NAC всех клинических показателей, оцениваемых по PANSS, согласуются с данными литературы, демонстрирующими улучшение позитивной (Do K., 2016), редукцию негативной (Farokhnia M., 2013) и общепсихопатологической (Breier A., 2018) симптоматики PANSS. Имеющиеся результаты согласуются с представлениями об отрицательной корреляции уровня GSH в медиальной префронтальной коре с выраженностью негативных симптомов у пациентов с шизофренией (Matsuzawa D., 2005).

В отличие от основной группы, в группе сравнения выявлено статистически значимое ухудшение показателей подшкалы негативной симптоматики PANSS. Полученный результат согласуется с представлениями о прогрессировании негативных симптомов, определяющих социальное функционирование и общий прогноз заболевания.

Кроме улучшения клинико-психопатологических особенностей, было выявлено и улучшение когнитивных функций на фоне приема NAC. В частности, в основной группе по сравнению группой сравнения выявлено статистически значимое улучшение рабочей памяти, скорости обработки информации, исполнительных функций. Полученные нами результаты согласуются с данными об улучшении рабочей памяти в исследованиях с применением NAC (Rapado-Castro M., 2015; Sepehrmanesh Z., 2018; Yolland C.O., 2017). Как уже было сказано ранее, данные показатели нейрокогнитивного дефицита являются отдельным клинико-психопатологическим звеном, вносящим вклад в долгосрочный прогноз заболевания и не поддающимися коррекции психофарматерапией.

Полученные результаты могут объясняться повышением уровня GSH в префронтальной коре, который, как известно, ассоциирован с данными когнитивными функциями (Conus P., 2018; Rapado-Castro M., 2015). В работе А. Г. Софронова и соавт. (2017) также продемонстрирована связь снижения рабочей памяти при шизофрении с патологическими процессами в префронтальных отделах, височных долях, гиппокампе и парагиппокампе, что подтверждает выдвинутые нами гипотезы о потенциальном улучшении НАС когнитивных функций за счет восстановления функционирования нейронов и олигодендроцитов в префронтальной коре пациентов с шизофренией на ранних стадиях заболевания.

Уменьшение выраженности экстрапирамидной симптоматики в основной группе подтверждает выдвинутое ранее предположение о связи уровня GSH с тяжестью побочных эффектов нейролептической терапии. Наблюдаемое у пациентов с длительностью заболевания до 3 лет напряжение антиоксидантной системы (усиление окислительных процессов) может приводить к накоплению H_2O_2 , детоксикация которого снижена по сравнению со здоровыми людьми из-за частичного блокирования ферментативного звена антиоксидантной защиты (Harris E.D., 1992).

Дизайн данной работы не позволяет установить причинно-следственную связь — являются ли экстрапирамидная симптоматика причиной редокс-дисбаланса или маркером имеющихся в качестве предрасположения окислительных нарушений. В любом случае, наличие экстрапирамидной симптоматики, независимо от доз, типа и поколения антипсихотика, можно рассматривать как клинический маркер редоксдисбаланса (Ermaikov E.A., 2021). Ранние экстрапирамидные симптомы зачастую становятся очевидными для пациента и лечащего врача уже в первые недели с начала терапии, что делает их потенциальными показателями для скрининга на основные параметры окислительного метаболизма, в частности, GSH. Это позволяет рассматривать полученные

результаты, касающиеся ассоциации маркеров редокс-дисбаланса с выраженностью экстрапирамидных побочных эффектов на ранних этапах терапии шизофрении, как контролируемый биохимический фактор, на который потенциально можно воздействовать с помощью применения NAC для предотвращения поздней нейродегенерации у пациентов с шизофренией.

В целом, полученные результаты говорят о перспективности применения NAC у пациентов с шизофренией с целью улучшения переносимости основного лечения.

Наблюдаемое в основной группе также статистически значимое повышение показателей шкалы PSP позволяет предположить наличие протективного действия NAC на социальное функционирование, считающееся не просто сопутствующим симптомом шизофрении, а одной из ее центральных характеристик. Считается, что, если меры, направленные на улучшение социального функционирования, эффективны, они могут оказывать положительное влияние на отдаленный исход заболевания. Соответственно, прием NAC может оказывать положительное влияние на течение заболевания посредством воздействия на нейрокогнитивный дефицит и негативные симптомы, вносящие основной вклад в сниженное социальное функционирование, формирование недееспособности с последующими негативными клиническими и социально-экономическими последствиями.

Наблюдаемое повышение уровня GSH в крови может говорить о том, что NAC стимулирует его синтез в тканях организма за счет увеличения содержания цистеина, лимитирующего его синтез (Lavoie S., 2008). Снижение уровня MDA на фоне приема NAC также подтверждает снижение активности прооксидантов, разрушающих наиболее чувствительные к их повреждающему действию липиды клеточных мембран.

Улучшение когнитивного профиля и редукция клинико-

психопатологической симптоматики в результате приема NAC может быть обусловлена тем, что NAC, имеющий значительно более мелкий размер молекулы, чем GSH, свободно проникает через гематоэнцефалический барьер, где превращается в GSH (Conus P., 2018). Кроме этого, когнитотропный эффект может быть обусловлен противовоспалительными свойствами NAC (Arango C., 2018; Jordan W., 2018), влиянием на макрофаги мозга, регуляции глутаматергической системы (Kigerl K.A., 2012), предотвращением истощения BDNF (Knez M., 2017). Вследствие вышеперечисленных механизмов происходит предотвращение стресс-индуцированного некроза клеток-предшественников олигодендроцитов, обеспечивающих миелинизацию нейронов (Maas D.A., 2017).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённого исследования продемонстрировали большую выраженность оксидативного стресса у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми добровольцами. При этом наблюдался как дефицит антиоксидантной защиты, так и избыток продуктов пероксидации, что суммарно говорит об истощении защитной системы и повреждении клеточных элементов, в частности, липидов и белков. Свободнорадикальное повреждение наиболее чувствительных к прооксидантам клеток головного мозга приводит к их дисфункции и последующей гибели, что может отражаться на клиническом и функциональном статусе пациентов с шизофренией.

Группой риска в отношении более выраженного редокс-дисбаланса являлись женщины и лица старшего возраста. В связи с этим данные категории пациентов требуют особого внимания в отношении скрининга на маркеры оксидативного стресса.

Обнаруженная корреляция значений параметров оксидативного стресса с длительностью заболевания позволяет предположить, что редокс-дисбаланс нарастает на протяжении заболевания, приводя к пагубным последствиям не только на ранних, но и на поздних этапах заболевания.

При более детальном сравнении выраженности редокс-дисбаланса у пациентов с различной длительностью заболевания было выявлено два пика активности антиоксидантных ферментов: у пациентов на втором-третьем и пятом-десятом году заболевания. Однако, начиная со второго года заболевания, пациенты с большей длительностью заболевания демонстрировали стабильно более высокие показатели липидной и белковой пероксидации. Полученные данные могут говорить о наличии функциональной несостоятельности антиоксидантной системы, несмотря на повышенные числовые значения. Кроме того, продукты перекисного окисления белков показали себя как более стабильные и информативные

показатели редокс-дисбаланса.

При сравнении выраженности оксидативного стресса у пациентов с различным типом течения заболевания повышенный уровень продуктов перекисного окисления белков и дефицит антиоксидантов продемонстрировали пациенты с приступообразно-прогредиентным и, в большей степени, непрерывным течением заболевания. Соответственно, пациенты, находящиеся в данных категориях, являются группой риска по нарушениям, ассоциированным с редокс-дисбалансом.

Обнаруженная корреляция маркеров оксидативного стресса, особенно антиоксидантных ферментов и продуктов перекисного окисления белков, с выраженностью продуктивной, негативной симптоматики говорит о потенциальной возможности патогенетического вклада редокс-дисбаланса в клинические симптомы шизофрении как на ранних, так и на поздних этапах заболевания.

Значимые взаимосвязи маркеров редокс-дисбаланса с когнитивными дисфункциями, в частности, нарушением скорости обработки информации, рабочей памяти, исполнительной функции позволяет предположить наличие влияния вызванной избытком прооксидантов гибели олигодендроцитов и функциональными с структурными нарушениями нейронов на нейрокогнитивный дефицит при шизофрении. Особенно чувствительными в этом отношении являются наиболее филогенетически новые отделы головного мозга, в частности, префронтальная кора, вовлеченная в планирование сложного когнитивного поведения, проявления личности, принятия решений и регулирование социальным поведением. Известно, что участки мозга, отвечающие за высшие психические функции наиболее энергозатратны и чувствительны к окислительному повреждению.

На основе отрицательных результатов оценки выраженности типа, дозы принимаемых пациентами антипсихотиков на оксидативный стресс можно сделать предварительный вывод об относительной самостоятельности данного патогенетического звена шизофрении,

требующего специфической коррекции препаратами из группы антиоксидантов.

Полученные в экспериментальном исследовании применения N-ацетилцистеина у пациентов с длительностью заболевания до 3 лет данные об улучшении негативной симптоматики, социального функционирования, когнитивных нарушений, в частности рабочей памяти, скорости обработки информации, исполнительных функций позволяют рассматривать данный антиоксидант в качестве перспективного способа аугментации основной фармакотерапии у пациентов на ранних этапах заболевания. Кроме этого, наблюдалась редукция экстрапирамидных побочных эффектов на фоне приема N-ацетилцистеина. В совокупности с полученными данными об ассоциации дефицита GSH с выраженностью экстрапирамидной симптоматики по шкале UKU полученные результаты позволяют рассматривать данный антиоксидант как перспективный альтернативный способ редукции побочных эффектов традиционной терапии. Полученные результаты требуют более детального изучения, в том числе у пациентов на поздних этапах шизофрении.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая патогенетическую значимость редокс-дисбаланса при шизофрении в отношении развития дефицитарных симптомов, пациентам с данным заболеванием можно рекомендовать проводить скрининг на наличие маркеров оксидативного стресса для более точного определения прогноза заболевания и необходимости коррекции оксидативного статуса.

1.1. Показаниями для определения уровня маркеров оксидативного стресса у пациентов с шизофренией могут являться:

- Приступообразно-прогредиентный и непрерывный тип течения заболевания.

- Преобладание в клинической картине негативных, когнитивных симптомов шизофрении, в частности, нарушений рабочей памяти, скорости обработки информации, исполнительных функций.
- Низкий уровень личностного и социального функционирования пациента.
- Наличие выраженных экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотического лечения.
- Старший возраст пациентов.
- Женский пол.

1.2. Наиболее информативными показателями оксидативного стресса показали себя восстановленный глутатион (GSH), альдегид-2,4-динитрофенилгидразоны (АДНФГ), кетон-2,4-динитрофенилгидразоны (КДНФГ)

2. При выявлении редокс-дисбаланса возможно применение антиоксиданта N-ацетилцистеина в дозе 2000 мг/сутки в течение как минимум 8 недель.

2.1. На фоне приема N-ацетилцистеина можно рекомендовать контроль уровня восстановленного глутатиона (GSH) в динамике (не ранее, чем через 8 недель стабильного приема N-ацетилцистеина) до получения нормальных значений, рекомендованных ВОЗ (не ниже 950 мкМоль/л).

2.2. При регистрации положительного эффекта N-ацетилцистеина на клинико-психопатологическую симптоматику и выраженность экстрапирамидных побочных эффектов может быть рекомендован более длительный или курсовой прием данного препарата.

ВЫВОДЫ

1. Биохимические маркеры оксидативного стресса ассоциированы с шизофренией и половозрастными показателями.

1.1. Пациенты с шизофренией по сравнению со здоровыми добровольцами демонстрируют более низкие показатели ферментативного (CAT: 38,9 [22,2;58,2] против 52 [35;85] ед. акт/гНб соответственно; $Z=-3,18$; $p=0,001$) и неферментативного звена антиоксидантной защиты (GSH: $933,3 \pm 196,7$ против 1027 [947;1116] мкмоль/л соответственно; $Z=-2,17$; $p=0,03$) и избыток продуктов свободнорадикального окисления липидов (MDA: 4,1 [3,3;5,1] против 3,5 [2,9;4,2] нмоль/мл плазмы соответственно; $Z=3,33$; $p=0,0008$) и белков (АДНФГ СО: 0,15 [0,09;0,2] против 0,12 [0,07;0,18] ед. опт. пл/ мг белка/мл соответственно; $Z=1,80$; $p=0,076$; КДНФГ СО: 0,2 [0,12;0,27] против 0,12 [0,09;0,27] ед. опт. пл/ мг белка/мл соответственно; $Z=2,09$; $p=0,025$).

1.2. В общей выборке пациентов с шизофренией среди женщин выявлено статистически значимое повышение концентрации продуктов перекисного окисления белков, чем у мужчин (АДНФГ МКО: $0,53 \pm 0,09$ против $0,49 \pm 0,07$ ед. опт. пл/ мг белка/мл соответственно; $T=2,52$; $p=0,013$; КДНФГ МКО: 0,62 [0,5;0,68] против 0,53 [0,49;0,6] ед. опт. пл/ мг белка/мл соответственно; $Z=-2,26$; $p=0,017$), что говорит о том, что эта группа пациентов более уязвима в отношении негативного воздействия прооксидантов, несмотря на более высокую активность каталазы у женщин по сравнению с мужчинами ($49,6 \pm 31,4$ против $37,5 \pm 25,4$ ед. акт/гНб соответственно; $T=2,25$; $p=0,025$).

1.3. У пациентов с шизофренией, в отличие от здоровых добровольцев, имеется прямая ассоциация возраста и уровня продуктов белковой пероксидации.

2. Маркеры оксидативного стресса в периферической крови ассоциированы с клинико-психопатологическими и нейрокогнитивными особенностями пациентов с шизофренией.

2.1. У пациентов с шизофренией с большей длительностью заболевания наблюдаются более высокие уровни продуктов перекисного окисления липидов и белков, в отличие от антиоксидантов, которые

демонстрируют пиковую активность.

2.2. Приступообразно-прогредиентный и непрерывный тип течения заболевания являются неблагоприятными факторами в отношении выраженности оксидативного стресса у пациентов с шизофренией (уровень MDA (Н-критерий Краскела-Уоллиса $H=6,8$, $p=0,033$), АДНФГ СО (Н-критерий Краскела-Уоллиса $H=5,06$, $p=0,0795$), КДНФГ СО (Н-критерий Краскела-Уоллиса: $H=7,98$, $p=0,018$) повышен у пациентов с непрерывным и приступообразно-прогредиентным течением по сравнению с рекуррентным).

2.3. Параметры оксидативного стресса ассоциированы с выраженностью продуктивной (АДНФГ МКО: $R=0,21$; $p=0,019$; КДНФГ МКО: $R=0,21$; $p=0,023$), общепсихопатологической симптоматики (АДНФГ МКО: $R=0,21$; $p=0,027$; КДНФГ МКО: $R=0,20$; $p=0,0031$), побочных эффектов (GSH: $R=-0,21$; $p=0,023$; SOD: $R=0,29$; $p=0,001$; АДНФГ СО: $R=-0,28$; $p=0,002$; КДНФГ СО: $R=-0,26$; $p=0,003$), социальным функционированием (MDA: $R=-0,31$; $p=0,0008$; АДНФГ СО: $R=-0,19$; $p=0,039$; КДНФГ СО: $R=-0,21$; $p=0,023$), когнитивными показателями, характеризующими слухоречевую память (тест «Вербальная память и заучивание») (SOD: $R=0,19$; $p=0,036$; MDA: $R=-0,32$; $p=0,0004$; АДНФГ СО: $R=-0,23$; $p=0,013$; КДНФГ СО: $R=-0,27$; $p=0,003$), рабочую память (тест «Последовательность чисел») (SOD: $R=0,24$; $p=0,008$; MDA: $R=-0,39$; $p=0,00001$; АДНФГ СО: $R=-0,27$; $p=0,002$; КДНФГ СО: $R=-0,32$; $p=0,0004$; КДНФГ МКО: $R=-0,21$; $p=0,026$), скорость обработки информации (тест «Семантическая беглость» (MDA: $R=-0,22$; $p=0,014$) и тест «Шифровка» (MDA: $R=-0,22$; $p=0,014$; АДНФГ СО: $R=-0,16$; $p=0,071$; КДНФГ СО: $R=-0,22$; $p=0,018$; КДНФГ МКО: $R=-0,23$; $p=0,013$)).

3. Доза и поколение антипсихотика, прием корректоров оказывает второстепенное влияние на выраженность оксидативного стресса у пациентов с шизофренией.

3.1. Влияние дозы антипсихотика на значения параметров

оксидативного стресса у пациентов как на ранних, так и на поздних этапах заболевания не обнаружено.

3.2. Пациенты с шизофренией демонстрируют повышенный уровень редокс-дисбаланса вне зависимости от приема корректоров.

3.3. Имеются предварительные данные о повышении продуктов перекисного окисления белков (АДНФГ СО: $H=7,48$, $p=0,024$; АДНФГ МКО: $H=7,35$, $p=0,025$; КДНФГ МКО: $H=8,14$, $p=0,017$) у пациентов с шизофренией, принимающих препараты третьего поколения, относительно первого и второго. Однако, при сравнении выраженности редокс-дисбаланса у пациентов в зависимости от принимаемого препарата статистически значимых отличий не обнаружено.

4. Антиоксидант N-ацетилцистеин может рассматриваться в качестве потенциального средства редукции клинико-психопатологической симптоматики, улучшения нейрокогнитивного профиля: слухоречевой памяти (тест «Вербальная память и заучивание»: $Z=1,97$; $p=0,047$), рабочей памяти (тест «Последовательность чисел»: $Z=3,32$; $p=0,0008$), скорости обработки информации (Двигательный тест с фишками: $Z=2,95$; $p=0,003$); восстановления социального функционирования ($Z=2,93$; $p=0,003$), редукции экстрапирамидных побочных эффектов основной фармакотерапии ($Z=2,29$; $p=0,021$) у пациентов с шизофренией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнян А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации / А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина. – СПб.: Фолиант, 2000. – 104 с.
2. Болевич С.Б. Окислительный стресс при шизофрении / С.Б. Болевич, В.А. Орлов, Е.В. Силина, В.Л. Малыгин, С.В. Силин, Н.И. Меньшова // Академический журнал Западной Сибири. – 2013, Т. 9, № 4 (47). – С. 68-69.
3. Борисёнок О.А. Ацетилцистеин: настоящее и взгляд в будущее / О.А. Борисёнок, К.М. Бушма // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2013. – № 5(5) – С. 32-40.
4. Ворслов Л.О. «Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть первая. Метаболическая невропатия – легко диагностировать, трудно лечить / Л.О. Ворслов, С.Ю. Калинин, И.В. Гадзиева // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2013, № 1. – С. 32–37.
5. Галхофер Б. Восстановление когнитивных функций у пациентов с шизофренией: двойное слепое сравнительное исследование галоперидола и сертиндола / Б. Галхофер, П. Янсон, А. Митту, П. Танхож, С. Лис, С. Кригер // Социальная и клиническая психиатрия. - 2008. - Т. 18, № 1. - С. 50-61.
6. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток: (жизнь и смерть, созидание и разрушение): физиологические и клинико-биохимические аспекты / Е. Е. Дубинина. - Санкт-Петербург: Изд-во Медицинская пресса, 2006. - 397 с.
7. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров,

- Д.А. Ходов, И.Г. Поротов // Вопросы медицинской химии. – 1995, Т. 41, № 1. – С. 24-26.
8. Зайцева Ю.С. Динамика нейрокогнитивного дефицита у пациентов с различной степенью прогрессивности шизофрении при первых приступах и в течение 5-летнего катмнеза / Ю.С. Зайцева, Н.К. Корсакова // Социальная и клиническая психиатрия. - 2008. - Т. 18, № 2. - С. 15-25.
9. Казаковцев Б. А. Распространенность психических расстройств в населении Российской Федерации в 2011 году (аналитический обзор) / Б. А. Казаковцев, Н. А. Творогова, Т. А. Николаева, Н. К. Демчева. – М.: ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России, 2014. – 43 с.
10. Калинин С.Ю. Окислительный стресс и старение. Роль витамина D в генезе ассоциированных с возрастом заболеваний / С.Ю. Калинин, Д.А. Гусакова, Л.О. Ворслов, Ю.А. Тишова, И.А. Тюзиков, А.Н. Нижник // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2016, Т. 2, № 1. – С. 8-14.
11. Колесниченко Е.В. Особенности перекисного окисления липидов и нейротрофической регуляции при параноидной шизофрении / Е.В. Колесниченко, В.Б. Вильянов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008, № 3(21). – С. 81-83.
12. Либин Л.Я. К вопросу изучения механизмов развития оксидативного стресса у больных параноидной приступообразной шизофренией, получающих антипсихотическую терапию / Л.Я. Либин, М.В. Иванов, Н.Д. Ещенко, С.А. Лесникова, С.Г. Дагаев // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2012. – Т. 14, № 5. – С. 19-25.
13. Лоскутова В.А. Социальные когнитивные функции при шизофрении и способы терапевтического воздействия / В.А. Лоскутова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – Т. 19, № 4. – С. 92-104.

- 14.Луцкий М.А. Свободнорадикальное окисление липидов и белков – универсальный процесс жизнедеятельности организма / М.А. Луцкий, Т.В. Куксова, М.А. Смелянец, Ю.П. Лушникова // Журнал Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12 (часть 1) – С. 24-28.
- 15.Магомедова М. В. Соотношение социального функционирования и нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством на раннем и отдаленном этапе болезни: специальность 14.00.18: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Магомедова Марина Васильевна; Московский научно-исследовательский институт психиатрии. – Москва, 2003. – 142 с.
- 16.Мовина Л.Г. Психосоциальная терапия больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с первыми психотическими эпизодами: специальность 14.00.18: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мовина Лариса Георгиевна; Московский научно-исследовательский институт психиатрии. – Москва, 2005. – 195 с.
- 17.Мосолов С.Н. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям / С.Н. Мосолов, Э.Э. Цукарзи, С.Г. Капилетти - Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина - клинической практике / Под ред. С.Н. Мосолова. - М., 2012. - С. 11-61.
- 18.Мосолов С.Н. Коррекция нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией при длительной антипсихотической терапии / С.Н. Мосолов, С.О. Кабанов, Г.Ю. Сулимов - Новые достижения в терапии психических заболеваний. - М., 2002. - С. 110-126.
- 19.Семенова Н. В. Заболеваемость психическими расстройствами населения Северо-Западного федерального округа: Статистические материалы и анализ / Н. В. Семенова, А. Я. Вукс, П. Д. Чернов, И. С.

Лысенко. – СПб.: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2018. – 176 с.

20. Софронов А.Г. Нейрокогнитивный дефицит и Социальное функционирование при шизофрении: комплексная Оценка и возможная коррекция / А.Г. Софронов, А.А. Спикина, А.П. Савельев // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – № 22(1). – С. 33-37.
21. Федорова Н.В. Диагностика и лечение нейролептических экстрапирамидных синдромов / Н.В. Федорова, Т.Н. Ветохина // Психические расстройства в общей медицине. – 2009. – № 3. – С. 18-24.
22. Янушко М.Г. Антипсихотическая терапия шизофрении: клинические и когнитивные аспекты: специальность 14.00.18: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Янушко Мария Григорьевна; Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт имени В. М. Бехтерева. – СПб., 2008. – 180 с.
23. Addington D. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale / D. Addington, J. Addington, E. Maticka-Tyndale // British Journal of Psychiatry. – 1993. – Vol. 22. – P. 39-44.
24. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed). Washington, DC: American Psychiatric Association 2013.
25. Amrouche-Mekkioui I. N-acetylcysteine improves redox status, mitochondrial dysfunction, mucin-depleted crypts and epithelial hyperplasia in dextran sulfate sodium-induced oxidative colitis in mice / I. Amrouche-Mekkioui, B. Djerdjouri // The European Journal of Pharmacology. – 2012. – Vol. 691(1). – P. 209–217. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.06.014.
26. Andreasen N.C. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms / N.C. Andreasen, P. Nopoulos, D.S.

- O'Leary [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 1999. – Vol. 46(7). – P. 908–920. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00152-3.
27. Andreazza A.C. Effects of haloperidol and clozapine administration on oxidative stress in rat brain, liver and serum / A.C. Andreazza, V.E. Barakauskas, S. Fazeli [et al.] // *Neuroscience Letters*. – 2015. – Vol. 591. – P. 36-40. doi: 10.1016/j.neulet.2015.02.028.
28. Andreazza A.C. Specific subcellular changes in oxidative stress in prefrontal cortex from patients with bipolar disorder / A.C. Andreazza, J.F. Wang, F. Salmasi // *Journal of Neurochemistry*. – 2013. – Vol. 127(4). – P. 552-61. doi: 10.1111/jnc.12316.
29. Andreazza AC. Combining redox-proteomics and epigenomics to explain the involvement of oxidative stress in psychiatric disorders / A.C. Andreazza // *Molecular BioSystems*. – 2012. – Vol. 8(10). – P. 2503–2512. doi: 10.1039/c2mb25118c.
30. Aparicio-Razo M. Quantum Analysis of the Cyclic Adenosine Monophosphate (AMPC) and Guanosine Monophosphate Cyclic (GMPc) in Neurotransmitters / M. Aparicio-Razo, J. Flores-Méndez, B. Calixto Sirene // *World Journal of Pharmaceutical Research*. – 2018. – Vol. 7(16). – P. 1-10. doi: 10.20959/wjpr201816-13125.
31. Aquilano K. Glutathione: new roles in redox signaling for an old antioxidant / K. Aquilano, S. Baldelli, M.R. Ciriolo // *Frontiers in Pharmacology*. – 2014. – Vol. 5:196. doi: 10.3389/fphar.2014.00196.
32. Arango C. Science and fashion: inflammation and oxidative stress in psychiatry / C. Arango // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 2018. – Vol. 268(2). – P. 105-106. doi: 10.1007/s00406-018-0871-9.
33. Back S.A. Maturation-dependent vulnerability of oligodendrocytes to oxidative stress-induced death caused by glutathione depletion / S.A. Back, X. Gan, Y. Li [et al.] // *Journal of Neuroscience*. – 1998. – Vol. 18(16). – P. 6241–6253. doi: 10.1523/JNEUROSCI.18-16-06241.1998.

34. Baenninger A. Inefficient Preparatory fMRI-BOLD Network Activations Predict Working Memory Dysfunctions in Patients with Schizophrenia / A. Baenninger, L. Diaz Hernandez, K. Rieger [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. – 2016. – Vol. 18;7:29. doi: 10.3389/fpsyt.2016.00029.
35. Bai Z.L. Serum Oxidative Stress Marker Levels in Unmedicated and Medicated Patients with Schizophrenia / Z.L. Bai, X.S. Li, G.Y. Chen [et al.] // *The Journal of Molecular Neuroscience*. – 2018. – Vol. 66(3). – P. 428-436. doi: 10.1007/s12031-018-1165-4.
36. Barnes T.R. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology / T.R. Barnes, R. Drake, C. Paton [et al.] // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 34(1). – P. 3-78. doi: 10.1177/0269881119889296.
37. Barron H. Neuroinflammation and Oxidative Stress in Psychosis and Psychosis Risk / H. Barron, S. Hafizi, A.C. Andreazza [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – Vol. 18(3):651. doi: 10.3390/ijms18030651.
38. Berk M. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia—a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / M. Berk, D. Copolov, O. Dean [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2008. – Vol. 64. – P. 361–368. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.03.004
39. Bernstein H.G. The many faces of nitric oxide in schizophrenia / H.G. Bernstein, B. Bogerts, G. Keilhoff // *Schizophrenia Research*. – 2005. – Vol. 78(1). – P. 69-86. doi: 10.1016/j.schres.2005.05.019.
40. Bolisetty S. Mitochondria and reactive oxygen species: physiology and pathophysiology / S. Bolisetty, E.A. Jaimes // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2013. – Vol. 14(3). – P. 6306-6344. doi: 10.3390/ijms14036306.
41. Bora E. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: Do the cognitive deficits progress over, or

- after, the onset of psychosis? / E. Bora, R.M. Murray // *Schizophrenia Bulletin*. – 2014. – Vol. 40(4). – P. 744-755. doi: 10.1093/schbul/sbt085.
- 42.Bosia M. Cognitive remediation and functional improvement in schizophrenia: is it a matter of size? / M. Bosia, M. Buonocore, M. Bechi [et al.] // *European Psychiatry*. – 2017. – Vol. 40. – P. 26–32. doi: 0.1016/j.eurpsy.2016.06.007.
- 43.Braw Y. Cognition in young schizophrenia outpatients: comparison of first-episode with multi-episode patients / Y. Braw, Y. Bloch, S. Mendelovich [et al.] // *Schizophrenia Bulletin*. – 2008. – Vol. 34(3). – P. 544-554. doi: 10.1093/schbul/sbm115.
- 44.Brebion, G. Processing speed: A strong predictor of verbal memory performance in schizophrenia / G. Brebion, A.S. David, R.A. Bressan [et al.] // *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. – 2006. – Vol. 28(3). – P. 370–382. doi: 10.1080/13803390590935390.
- 45.Breier A. Effects of 12-month, double-blind N-acetyl cysteine on symptoms, cognition and brain morphology in early phase schizophrenia spectrum disorders / A. Breier, E. Liffick, T.A. Hummer [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2018. – Vol. 199. – P. 395-402. doi: 10.1016/j.schres.2018.03.012.
- 46.Cabungcal J.H. A developmental redox dysregulation leads to spatio-temporal deficit of parvalbumin neuron circuitry in a schizophrenia mouse model / J.H. Cabungcal, P. Steullet, R. Kraftsik [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2019. – Vol. 213. – P. 96-106. doi: 10.1016/j.schres.2019.02.017.
- 47.Cabungcal J.H. Juvenile antioxidant treatment prevents adult deficits in a developmental model of schizophrenia / J.H. Cabungcal, D.S. Couston, E. Lewis [et al.] // *Neuron*. – 2014. – Vol. 83(5). – P. 1073-1084. doi: 10.1016/j.neuron.2014.07.028.
- 48.Cammisuli D.M. Cognitive psychopathology in schizophrenia: comparing memory performances with obsessive-compulsive disorder patients and

- normal subjects on the Wechsler memory scale-IV / D.M. Cammisuli, M.T. Sportiello // *Psychiatria Danubina*. – 2016. – Vol. 2. – P. 118-126.
49. Carmeli C. Glutathione precursor N-acetyl-cysteine modulates EEG synchronization in schizophrenia patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / C. Carmeli, M.G. Knyazeva, M. Cuénod [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(2): e29341. doi: 10.1371/journal.pone.0029341.
50. Caroff S.N. Drug-Induced Extrapyramidal Syndromes: Implications for Contemporary Practice / S.N. Caroff, E.C. Campbell // *Psychiatric Clinics of North America*. – 2016. – Vol. 39(3). – P. 391-411. doi: 10.1016/j.psc.2016.04.003.
51. Censits D.M. Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia / D.M. Censits, J.D. Ragland, R.C. Gur [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 1997. – Vol. 24. – P. 289–298. doi: 10.1016/s0920-9964(96)00091-6.
52. Chen X. Oxidative stress in neurodegenerative diseases / X. Chen, C. Guo, J. Kong // *Neural Regeneration Research*. – 2012. – Vol. 7(5). – P.376-385. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.05.009.
53. Conus P. N-acetylcysteine in a double-blind randomized placebo-controlled trial: toward biomarker-guided treatment in early psychosis / P. Conus, L.J. Seidman, M. Fournier [et al.] // *Schizophrenia Bulletin*. – 2018. – Vol. 44(2). – P. 317-327. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.01.1560.
54. Cornblatt B.A. The schizophrenia prodrome revisited: a neurodevelopmental perspective / B.A. Cornblatt, T. Lencz, C.W. Smith [et al.] // *Schizophrenia Bulletin*. – 2003. – Vol. 29(4). – P. 633-651. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a007036.
55. Cornblatt, B.A. Psychosis prevention: a modified clinical high risk perspective from the recognition and prevention (RAP) program / B.A. Cornblatt, R.E. Carrión, A. Auther [et al.] // *The American Journal of*

- Psychiatry. – 2015. – Vol. 172(10). – P. 986-994. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.13121686.
- 56.Coughlin J.M. A multimodal approach to studying the relationship between peripheral glutathione, brain glutamate, and cognition in health and in schizophrenia / J.M. Coughlin, K. Yang, A. Marsman [et al.] // Molecular Psychiatry. – 2021. – Vol. 26(7). – P. 3502-3511. doi: 10.1038/s41380-020-00901-5.
- 57.Cummings J.L. Frontal-subcortical circuits and human behavior / J.L. Cummings // Archives of Neurology. – 1993. – Vol. 50(8). – P. 873–880. doi: 10.1001/archneur.1993.00540080076020.
- 58.Das T.K. Antioxidant defense in schizophrenia and bipolar disorder: A meta-analysis of MRS studies of anterior cingulate glutathione / T.K. Das, A. Javadzadeh, A. Dey [et al.] // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. – 2019. – Vol. 91. – P. 94-102. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.08.006.
- 59.De la Fuente-Sandoval C. Prefrontal and Striatal Gamma-Aminobutyric Acid Levels and the Effect of Antipsychotic Treatment in First-Episode Psychosis Patients / C. de la Fuente-Sandoval, F. Reyes-Madrigal, X. Mao [et al.] // Biological Psychiatry. – 2018. – Vol. 83(6). – P. 475-483. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.09.028.
- 60.Dean O. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action / O. Dean, F. Giorlando, M. Berk // The Journal of Psychiatry & Neuroscience. – 2011. – Vol. 36(2). – P. 78-86. doi: 10.1503/jpn.100057.
- 61.Deepmala D.J. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: a systematic review / D.J. Deepmala, J. Slattery, N. Kumar [et al.] // Neuroscience&Biobehavioral Reviews. – 2015. – Vol. 55. – P. 294-321. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.04.015.
- 62.Dickinson D. Overlooking the obvious: A meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia /

- D. Dickinson, M.E. Ramsey, J.M. Gold // *Archives of General Psychiatry*. – 2007. – Vol. 64(5). – P. 532–542. doi: 10.1001/archpsyc.64.5.532.
63. Dietrich-Muszalska A. Generation of superoxide anion radicals and platelet glutathione peroxidase activity in patients with schizophrenia / Dietrich- A. Muszalska, A. Kwiatkowska // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2014. – Vol. 10. – P. 703-709. doi: 10.2147/NDT.S60034.
64. Dietrich-Muszalska A. Oxidative/nitrative modifications of plasma proteins and thiols from patients with schizophrenia / A. Dietrich-Muszalska, B. Olas, R. Glowacki [et al.] // *Neuropsychobiology*. – 2009. – Vol. 59(1). – P. 1-7. doi: 10.1159/000202822.
65. Dietrich-Muszalska A. The oxidative stress may be induced by the elevated homocysteine in schizophrenic patients / A. Dietrich-Muszalska, J. Malinowska, B. Olas [et al.] // *Neurochemical Research*. – 2012. – Vol. 37(5). – P. 1057–1062. doi: 10.1007/s11064-012-0707-3.
66. Djordjević V.V. Age-related changes of superoxide dismutase activity in patients with schizophrenia / V.V. Djordjević, D. Lazarević, V. Ćosić [et al.] // *Vojnosanitetski Pregled*. – 2017. – Vol. 74(1). – P. 31-37. doi: 10.2298/VSP141202142D.
67. Djordjević V.V. Decreased Activity of Erythrocyte Catalase and Glutathione Peroxidase in Patients with Schizophrenia / V.V. Djordjević, J. Kostić, Ž. Krivokapić [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2022. – Vol. 58(10):1491. doi: 10.3390/medicina58101491.
68. Do K.Q. Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia / K.Q. Do, J.H. Cabungcal, A. Frank [et al.] // *Current Opinion in Neurobiology*. – 2009. – Vol. 19(2). – P. 220-230. doi: 10.1016/j.conb.2009.05.001.
69. Do K.Q. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo / K.Q. Do, A.H. Trabesinger, M. Kirsten-Krüger [et al.] // *The European Journal of Neuroscience*. – 2000. – Vol. 2(10). – P. 3721-3728. doi: 10.1046/j.1460-9568.2000.00229.x.

- 70.Dringen, R. Glutathione pathways in the brain / R. Dringen, J. Hirrlinger // *Biological Chemistry*. – 2003. – Vol. 384 (4). – P. 505–516. doi: 10.1515/BC.2003.059.
- 71.Dudzińska E. Increased Markers of Oxidative Stress and Positive Correlation Low-Grade Inflammation with Positive Symptoms in the First Episode of Schizophrenia in Drug-Naïve Patients / E. Dudzińska, K. Szymona, J. Bogucki [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11(9):2551. doi: 10.3390/jcm11092551.
- 72.Eftekhari A. Involvement of oxidative stress and mitochondrial/lysosomal cross-talk in olanzapine cytotoxicity in freshly isolated rat hepatocytes / A. Eftekhari, Y. Azarmi, A. Parvizpur [et al.] // *Xenobiotica*. – 2016. – Vol. 46(4) – P. 369-378. doi: 10.3109/00498254.2015.1078522.
- 73.Ermakov E.A. Catalase activity of IgG antibodies from the sera of healthy donors and patients with schizophrenia / E.A. Ermakov, L.P. Smirnova, N.A. Bokhan [et al.] // *PLOS One*. – 2017. – Vol. 12(9):e0183867. doi: 10.1371/journal.pone.0183867.
- 74.Ermakov E.A. Oxidative Stress-Related Mechanisms in Schizophrenia Pathogenesis and New Treatment Perspectives / E.A. Ermakov, E.M. Dmitrieva, D.A. Parshukova [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2021. – Vol. 2021:8881770. doi: 10.1155/2021/8881770.
- 75.Farokhnia M. N-acetylcysteine as an adjunct to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / M. Farokhnia, A. Azarkolah, F. Adinehfar [et al.] // *Clinical Neuropharmacology*. – 2013. – Vol. 36. – P. 185–192. doi: 10.1097/WNF.0000000000000001.
- 76.Folch J. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues / J. Folch, M. Lees, G.H. Sloane Stanley // *The Journal of Biological Chemistry*. – 1957. – Vol. 226(1). – P. 497-509.

- 77.Fraguas D. Oxidative Stress and Inflammation in Early Onset First Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. Fraguas, C.M. Díaz-Caneja, A. RodríguezQuiroga [et al.] // International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2017. – Vol. 20(6). – P. 435–444. doi: 10.1093/ijnp/pyx015.
- 78.Freedman D. The developmental course of executive functioning in schizophrenia / D. Freedman, A. Brown // International Society for Developmental Neuroscience. – 2017. – Vol. 29(3). – P. 237-243. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2010.11.003.
- 79.Freitas-Silva L. Early intervention in psychosis: From a clinical strategy to a possible diagnostic category / L. Freitas-Silva, F. Ortega // Psicologia em Estudo. – 2014. – Vol. 19. – P. 729-739. doi: 10.1590/1413-73722440414.
- 80.Fusar-Poli P. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis / P. Fusar-Poli, G. Deste, R. Smieskova [et al.] // Archives of General Psychiatry. – 2012. – Vol. 69(6). – P. 562-571. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1592.
- 81.Gaebel W. Psychotic Disorders in ICD-11 / W. Gaebel, J. Zielasek, P. Falkai [et al.] // The Asian Journal of Psychiatry. – 2013. – Vol. 6(3). – P. 263-265. doi: 10.1016/j.ajp.2013.04.002.
- 82.Gama C.S. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in schizophrenia: a study of patients treated with haloperidol or clozapine / C.S. Gama, M.Salvador, A.C. Andreazza [et al.] // Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. – 2006. – Vol. 30(3). – P. 512-515. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.11.009.
- 83.García-Bueno B. Pro-/anti-inflammatory dysregulation in patients with first episode of psychosis: toward an integrative inflammatory hypothesis of schizophrenia / B. García-Bueno, M. Bioque, K.S. Mac-Dowell [et al.] // Schizophrenia Bulletin. – 2014. – Vol. 40(2). – P. 376-387. doi: 10.1093/schbul/sbt001.

84. Gawryluk J.W. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders / J.W. Gawryluk, J.F. Wang, A.C. Andreazza [et al.] // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2011. – Vol. 1. – P. 123–130. doi: 10.1017/S1461145710000805.
85. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 392(10159). – P. 1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
86. Ghaderi A. Effect of N-acetyl cysteine (NAC) supplementation on positive and negative syndrome scale in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / A. Ghaderi, A. Bussu, C. Tsang [et al.] // *The European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2019. – Vol. 75(3). – P. 289–301. doi: 10.1007/s00228-018-2595-1.
87. Gkintoni E. Neurocognitive performance, psychopathology and social functioning in individuals at high risk for schizophrenia or psychotic bipolar disorder / E. Gkintoni, E.G. Pallis, P. Bitsios [et al.] // *The Journal of Affective Disorders*. – 2017. – Vol. 208. – P. 512–520. doi: 10.1016/j.jad.2016.10.032.
88. Gold S. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia / S. Gold, S. Arndt, P. Nopoulos [et al.] // *The American Journal of Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156(9). – P. 1342–1348. doi: 10.1176/ajp.156.9.1342.
89. Gonzalez-Liencre C. Oxidative stress in schizophrenia: a case-control study on the effects on social cognition and neurocognition / C. Gonzalez-Liencre, C. Tas, E.C. Brown [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2014. – Vol. 14:268. doi: 10.1186/s12888-014-0268-x.

- 90.Green, M.F. Cognition in schizophrenia: past, present, and future / M.F. Green, P.D. Harvey // *Schizophrenia Research*. – 2014. – Vol. 1(1). – P. e1-e9. doi: 10.1016/j.scog.2014.02.001.
- 91.Gsell W. Decreased catalase activity but unchanged superoxide dismutase activity in brains of patients with dementia of Alzheimer type / W. Gsell, R. Conrad, M. Hickethier [et al.] // *Journal of Neurochemistry*. – 1995. – Vol. 64(3). – P. 1216-1223. doi: 10.1046/j.1471-4159.1995.64031216.x.
- 92.Gu F. Glutathione redox imbalance in brain disorders / F. Gu, V. Chauhan, A. Chauhan [et al.] // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. – 2015. – Vol. 18(1). – P. 89-95. doi: 10.1097/MCO.0000000000000134.
- 93.Hardingham G.E. Linking early-life NMDAR hypofunction and oxidative stress in schizophrenia pathogenesis / G.E. Hardingham, K.Q. Do // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2016. – Vol. 7(2). – P. 125-134. doi: 10.1038/nrn.2015.19.
- 94.Harris E.D. Regulation of antioxidant enzymes / E.D. Harris // *FASEB*. – 1992. – Vol. 6(9). – P. 2675-2683. doi: 10.1096/fasebj.6.9.1612291.
- 95.Harvey P.D. Cognitive functioning in schizophrenia: A consensus statement on its role in the definition and evaluation of effective treatments for the illness / P.D. Harvey, M.F. Green, R.S.E. Keefe [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65. – P. 361–372. doi: 10.4088/JCP.v65n0312.
- 96.Harvey P.D. The course of neuropsychological performance and functional capacity in older patients with schizophrenia: influences of previous history of long-term institutional stay / P.D. Harvey, A. Reichenberg, C.R. Bowie [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2010. – Vol. 67(10). – P. 933-939. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.01.008.
- 97.Hasam-Henderson L.A. NMDA-receptor inhibition and oxidative stress during hippocampal maturation differentially alter parvalbumin expression and gamma-band activity / L.A. Hasam-Henderson, G.C. M. Gotti, Mishto

- [et al.] // Scientific reports. – 2018. – Vol. 8(1):9545. doi: 10.1038/s41598-018-27830-2.
- 98.Hendouei N. Alterations in oxidative stress markers and its correlation with clinical findings in schizophrenic patients consuming perphenazine, clozapine and risperidone / N. Hendouei, S. Farnia, F. Mohseni [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2018. – Vol. 103. – P. 965-972. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.109.
- 99.Higuchi Y. Chromosomal DNA fragmentation in apoptosis and necrosis induced by oxidative stress / Y. Higuchi // Biochemical Pharmacology. – 2003. – Vol. 66(8). – P. 1527-1535. doi: 10.1016/s0006-2952(03)00508-2.
- 100.Issa A.M. Oxidative stress in schizophrenia / A.M. Issa, M.F. Hafidh, A.Y. Laith // Kufa Medical journal. – 2014. – Vol. 14. – P. 41-46.
- 101.Jahshan C. Course of neurocognitive deficits in the prodrome and first episode of schizophrenia / C. Jahshan, R.K. Heaton, S. Golshan [et al.] // Neuropsychology. – 2010. – Vol. 24(1). – P. 109-120. doi: 10.1037/a0016791.
- 102.Jordan W. Oxidative stress in drug-naïve first episode patients with schizophrenia and major depression: effects of disease acuity and potential confounders / W. Jordan, H. Dobrowolny, S. Bahn [et al.] // European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. – 2018. – Vol. 268(2). – P. 129-143. doi: 10.1007/s00406-016-0749-7.
- 103.Joshi Y.B. Lipid peroxidation in psychiatric illness: overview of clinical evidence / Y.B. Joshi, D. Praticò // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2014. – Vol. 2014:828702. doi: 10.1155/2014/828702.
- 104.Juckel G. Towards a framework for treatment effectiveness in schizophrenia / G. Juckel, A. de Bartolomeis, P. Gorwood [et al.] // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2014. – Vol. 10. – P. 1867-1878. doi: 10.2147/NDT.S61672.

- 105.Kantrowitz J.T. Neurophysiological mechanisms of cortical plasticity impairments in schizophrenia and modulation by the NMDA receptor agonist D-serine / J.T. Kantrowitz, M.L. Epstein, O. Beggel [et al.] // *Brain*. – 2016. – Vol. 139(Pt 12). – P. 3281-3295. doi: 10.1093/brain/aww262.
- 106.Kay S.R. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia / S.R. Kay, A. Fiszbein, L.A. Opler // *Schizophrenia Bulletin*. – 1987. – Vol. 13(2). – P. 261-76. doi: 10.1093/schbul/13.2.261.
- 107.Kays J.L. The dynamic brain: neuroplasticity and mental health / J.L. Kays, R.A. Hurley, K.H. Taber // *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2012. – Vol. 24 (2). – P. 118–124. doi: 10.1176/appi.neuropsych.24.1.118.
- 108.Keefe R.S. The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity / R.S. Keefe, M. Poe, T.M. Walker [et al.] // *The American Journal of Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163. – P. 426-432. doi: 10.1176/appi.ajp.163.3.426.
- 109.Keller W.R. A review of anti-inflammatory agents for symptoms of schizophrenia / W.R. Keller, L.M. Kum, H.J. Wehring [et al.] // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2013. – Vol. 27(4). – P. 337–342. doi: 10.1177/0269881112467089.
- 110.Kigerl K.A. System x(c)(-) regulates microglia and macrophage glutamate excitotoxicity in vivo / K.A. Kigerl, D.P. Ankeny, S.K. Garg [et al.] // *Experimental Neurology*. – 2012. – Vol. 233(1). – P. 333-341. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.10.025.
- 111.Kim G.H. The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases / G.H. Kim, J.E. Kim, S.J. Rhie [et al.] // *Experimental Neurobiology*. – 2015. – Vol. 24(4). – P. 325-40. doi: 10.5607/en.2015.24.4.325.
- 112.Kim K.R. Neurocognitive performance in subjects at ultrahigh risk for schizophrenia: a comparison with first-episode schizophrenia / K.R. Kim,

- J.Y. Park, D.H. Song [et al.] // *Comprehensive Psychiatry*. – 2011. – Vol. 52(1). – P. 33-40. doi: 10.1016/j.comppsy.2010.04.010.
113. Klauser P. N-acetylcysteine add-on treatment leads to an improvement of fornix white matter integrity in early psychosis: a double-blind randomized placebo-controlled trial / P. Klauser, L. Xin, M. Fournier [et al.] // *Translational Psychiatry*. – 2018. – Vol. 8(1). – P. 220. doi:10.1038/s41398-018-0266-8.
114. Knez M. The Linoleic Acid: Dihomo- γ -Linolenic Acid Ratio (LA:DGLA)—An Emerging Biomarker of Zn Status / M. Knez, J.C.R. Stangoulis, M. Glibetic [et al.] // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9(8): 825. doi: 10.3390/nu9080825.
115. Kupchik Y.M. The effect of N-acetylcysteine in the nucleus accumbens on neurotransmission and relapse to cocaine / Y.M. Kupchik, K. Moussawi, X.C. Tang [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2012. – Vol. 71(11). – P. 978–986. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.10.024.
116. Lavoie S. Glutathione precursor, N-acetyl-cysteine, improves mismatch negativity in schizophrenia patients / S. Lavoie, M.M. Murray, P. Deppen [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33(9). – P. 2187–2199. doi: 10.1038/sj.npp.1301624.
117. Lee M.Y. N-acetylcysteine modulates hallucinogenic 5-HT(2A) receptor agonist-mediated responses: behavioral, molecular, and electrophysiological studies / M.Y. Lee, C.C. Chiang, H.Y. Chiu [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2014. – Vol. 81. – P. 215–223. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.02.006.
118. Leeson V.C. The relationship between IQ, memory, executive function, and processing speed in recent-onset psychosis: 1-year stability and clinical outcome / V.C. Leeson, T.R.E. Barnes, M. Harrison [et al.] // *Schizophrenia Bulletin*. – 2010. – Vol. 36. – P. 400–409. doi: 10.1093/schbul/sbn100.
119. Levine R.L. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins / R.L. Levine, D. Garland, C.N. Oliver [et al.] // *Methods in*

- Enzymology. – 1990. – Vol. 186. – P. 464–478. doi: 10.1016/0076-6879(90)86141-h.
- 120.Lewis D.A. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia / D.A. Lewis, T. Hashimoto, D.W. Volk // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2005. – Vol. 6(4). – P. 312-324. doi: 10.1038/nrn1648.
- 121.Lewis D.A. Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia / D.A. Lewis, A.A. Curley, J.R. Glausier [et al.] // *Trends in Neurosciences*. – 2012. – Vol. 35. – P. 57–67. doi: 10.1016/j.tins.2011.10.004.
- 122.Li X.F. Reduced plasma total antioxidant status in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia / X.F. Li, Y.L. Zheng, M.H. Xiu [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2011. – Vol. 35(4). – P. 1064-1067. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.03.001.
- 123.Lieberman J.A. Delayed detection of psychosis: causes, consequences, and effect on public health / J.A. Lieberman, W.S. Fenton // *The American Journal of Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157(11). – P. 1727-1730. doi: 10.1176/appi.ajp.157.11.1727.
- 124.Lingjaerde O. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients / O. Lingjaerde, U.G. Ahlfors, P. Bech [et al.] // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1987. – Vol. 334. – P. 1-100. doi: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x.
- 125.Maas D.A. Oxidative stress, prefrontal cortex hypomyelination and cognitive symptoms in schizophrenia / D.A. Maas, A. Vallès, G.J.M. Martens // *Translational Psychiatry*. – 2017. – Vol. 7(7): e1171. doi: 10.1038/tp.2017.138.
- 126.Magalhães P.V. Antioxidant treatments for schizophrenia / P.V. Magalhães, O. Dean, A.C. Andreazza [et al.] // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2016. – Vol. 2: CD008919. doi: 10.1002/14651858.CD008919.pub2.

- 127.Mandal P.K. Schizophrenia, Bipolar and Major Depressive Disorders: Overview of Clinical Features, Neurotransmitter Alterations, Pharmacological Interventions, and Impact of Oxidative Stress in the Disease Process / Mandal P.K., Gaur S., Roy R.G. [et al.] // ACS Chemical Neuroscience. – 2022. – Vol. 13(19). – P. 2784-2802. doi: 10.1021/acscchemneuro.2c00420.
- 128.Manna P. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies / P. Manna, S.K. Jain // Metabolic Syndrome and Related Disorders. – 2015. – Vol. 13(10). – P. 423-444. doi: 10.1089/met.2015.0095.
- 129.Marin O. Developmental timing and critical windows for the treatment of psychiatric disorders / O. Marin // Nature Medicine. – 2016. – Vol. 22 (11). – P. 1229–1238. doi: 10.1038/nm.4225.
- 130.Martinez-Cengotitabengoa M. Cognitive impairment is related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes / M. Martinez-Cengotitabengoa, K.S. Mac-Dowell, J.C. Leza [et al.] // Schizophrenia Research. – 2012. – Vol. 137(1–3). – P. 66–72. doi: 10.1016/j.schres.2012.03.004.
- 131.Massie A. Main path and byways: non-vesicular glutamate release by system xc(-) as an important modifier of glutamatergic neurotransmission / A. Massie, S. Boillée, S. Hewett [et al.] // Journal of Neurochemistry. – 2015. – Vol. 135(6). – P. 1062-1079. doi: 10.1111/jnc.13348.
- 132.Matsuzawa D. Negative correlation between brain glutathione level and negative symptoms in schizophrenia: a 3T 1HMRS study / D. Matsuzawa, T. Obata, Y. Shirayama [et al.] // PLoS One. – 2008. – Vol. 3(4):e1944. doi: 10.1371/journal.pone.0001944.
- 133.McCreadie R.G. The Nithsdale Schizophrenia Surveys. XIV: Plasma lipid peroxide and serum vitamin E levels in patients with and without tardive dyskinesia, and in normal subjects / R.G. McCreadie, E. MacDonald, D.

- Wiles [et al.] // *The British Journal of Psychiatry*. – 1995. – Vol. 167. – P. 610–617. doi: 10.1192/bjp.167.5.610.
134. Moussawi, K. N-acetylcysteine reverses cocaine-induced metaplasticity / K. Moussawi, A. Pacchioni, M. Moran [et al.] // *Nature Neuroscience*. – 2009. – Vol. 12(2). – P. 182–189. doi: 10.1038/nn.2250.
135. Muchová J. Influence of age on activities of antioxidant enzymes and lipid peroxidation products in erythrocytes and neutrophils of Down syndrome patients / J. Muchová, M. Sustrová, I. Garaiová [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2001. – Vol. 31(4). – P. 499–508. doi: 10.1016/s0891-5849(01)00609-8.
136. Mukerjee S. Impaired antioxidant defense at the onset of psychosis / S. Mukerjee, S.P. Mahadik, R. Scheffer [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 1996. – Vol. 19. – P. 19–26. doi: 10.1016/0920-9964(95)00048-8.
137. Murray A.J. Oxidative Stress and the Pathophysiology and Symptom Profile of Schizophrenia Spectrum Disorders / A.J. Murray, J.C. Rogers, M.Z.U.H. Katshu [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. – 2021. – Vol. 12: 703452. doi: 10.3389/fpsy.2021.703452.
138. Nandi A. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases / A. Nandi, L.J. Yan, C.K. Jana // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2019. – Vol. 2019: 9613090. doi: 10.1155/2019/9613090.
139. Neill E. Executive functioning in schizophrenia: the result of impairments in lower order cognitive skills? / E. Neill, S.L. Rossell // *Schizophrenia Research*. – 2013. – Vol. 150(1). – P. 76–80. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.034.
140. Newton D.F. Oxidative stress and cognition amongst adults without dementia or stroke: implications for mechanistic and therapeutic research in psychiatric disorders / D.F. Newton, M.R. Naiberg, B.I. Goldstein // *Psychiatry Research*. – 2015. – Vol. 227(2–3). – P. 127–134. doi: 10.1016/j.psychres.2015.03.038.

- 141.Ng F. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications / F. Ng, M. Berk, O. Dean [et al.] // International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2008. – Vol. 11(6). – P. 851–876. doi:10.1017/S1461145707008401.
- 142.Nucifora L.G. Reduction of plasma glutathione in psychosis associated with schizophrenia and bipolar disorder in translational psychiatry / L.G. Nucifora, T. Tanaka, L.N. Hayes [et al.] // Translational Psychiatry. – 2017. – Vol. 7(8). – P. 220. doi: 10.1038/tp.2017.178.
- 143.Nuyen J. Verbal memory in first episode schizophrenia: Heterogeneity in performance? / J. Nuyen, M. Sitkoorn, W. Cahn [et al.] // International Journal of Neuroscience. – 2005. – Vol. 11(2). – P. 152-162. doi: 10.1017/s1355617705050162.
- 144.O'Grada C. Executive function in schizophrenia: what impact do antipsychotics have? / C. O'Grada, T. Dinan // Human Psychopharmacology. – 2007. – Vol. 22(6). – P. 397-406. doi: 10.1002/hup.861.
- 145.Ojeda N.Verbal fluency in schizophrenia: Does cognitive performance reflect the same underlying mechanisms in patients and healthy controls? / N. Ojeda, P. Sanchez, J. Pena [et al.] // Journal of Nervous and Mental Disease. – 2010. – Vol. 198. – P. 286–291. doi: 10.1097/NMD.0b013e3181d61748.
- 146.Okusaga O.O. Accelerated aging in schizophrenia patients: the potential role of oxidative stress / O.O. Okusaga // Aging and disease. – 2013. – Vol. 5(4). – P. 256-262. doi: 10.14336/AD.2014.0500256.
- 147.Ozyurt H. Potential role of some oxidant/antioxidant status parameters in prefrontal cortex of rat brain in an experimental psychosis model and the protective effects of melatonin / H. Ozyurt, B. Ozyurt, M. Sarsilmaz [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2014. – Vol. 18(15). – P. 2137-2144.
- 148.Packer L. Interactions among antioxidants in health and disease: vitamin E and its redox cycle / L. Packer // Proceedings of

- the Society for Experimental Biology and Medicine. – 1992. – Vol. 200(2). – P. 271-276. doi: 10.3181/00379727-200-43433.
149. Palacio J.R. Anti-inflammatory properties of N-acetylcysteine on lipopolysaccharide-activated macrophages / J.R. Palacio, U.R. Markert, P. Martínez // *Inflammation Research*. – 2011. – Vol. 60(7). – P. 695-704. doi: 10.1007/s00011-011-0323-8.
150. Pandya C.D. Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders / C.D. Pandya, K.R. Howell, A. Pillai // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2013. – Vol. 46. – P. 214-223. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.10.017.
151. Parikh V. Differential effects of antipsychotics on expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain / V. Parikh, M.M. Khan, S.P. Mahadik // *Journal of Psychiatric Research*. – 2003. – Vol. 37(1). – P. 43-51. doi: 10.1016/s0022-3956(02)00048-1.
- 152.. 35(5). – P. 1110–1124. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.11.004.
153. Pillai A. Long-term antipsychotic treatments and crossover studies in rats: differential effects of typical and atypical agents on the expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain / A. Pillai, V. Parikh, A.V. Terry Jr [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2007. – Vol. 41(5). – P. 372-386. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.01.011.
154. Purdon S.E. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, and haloperidol / S.E. Purdon, B.D.W. Jones, E. Stip [et al.] // *Archives of general psychiatry*. – 2000. – Vol. 57(3). – P. 249-258. doi: 10.1001/archpsyc.57.3.249.
155. Raffa M. Decreased glutathione levels and impaired antioxidant enzyme activities in drug-naive first-episode schizophrenic patients / M. Raffa, F. Atig, A. Mhalla [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2011. – Vol. 11:124. doi: 10.1186/1471-244X-11-124.

- 156.Rajkowska G. Gliogenesis and glial pathology in depression / G. Rajkowska, J.J. Miguel-Hidalgo // *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. – 2007. – Vol. 6(3). – P. 219-233. doi: 10.2174/187152707780619326.
- 157.Rapado-Castro M. Cognitive effects of adjunctive N-acetyl cysteine in psychosis / M. Rapado-Castro, S. Dodd, A.I. Bush [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2017. – Vol. 47(5). – P. 866-876. doi: 10.1017/S0033291716002932.
- 158.Rapado-Castro M. Towards stage specific treatments: effects of duration of illness on therapeutic response to adjunctive treatment with N-acetylcysteine in schizophrenia / M. Rapado-Castro, M. Berk, K. Venugopal [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2015. Vol. 57. P. 69-75. doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.10.002.
- 159.Reddy R. Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia / R. Reddy, M. Keshavan, J.K. Yao // *Schizophrenia Research*. – 2003. – Vol. 62. – P. 205–212. doi: 10.1016/s0920-9964(02)00407-3.
- 160.Robicsek O. Abnormal neuronal differentiation and mitochondrial dysfunction in hair follicle-derived induced pluripotent stem cells of schizophrenia patients / O. Robicsek, R. Karry, I. Petit [et al.] // *Molecular Psychiatry*. – 2013. – Vol. 18(10). – P. 1067-1076. doi: 10.1038/mp.2013.67.
- 161.Ruiz-Litago F. Adaptive response in the antioxidant defence system in the course and outcome in first-episode schizophrenia patients: A 12-months follow-up study / F. Ruiz-Litago, J. Seco, E. Echevarría [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2012. – Vol. 200(2-3). – P. 218-22. doi: 10.1016/j.psychres.2012.07.024.
- 162.Sadowska-Bartosz I. Antioxidant properties of atypical antipsychotic drugs used in the treatment of schizophrenia / I. Sadowska-Bartosz, S. Galiniak, G.

- Bartosz [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2016. – Vol. 176(2-3). – P. 245-251. doi: 10.1016/j.schres.2016.07.010.
163. Samuelsson M. Taurine and glutathione in plasma and cerebrospinal fluid in olanzapine treated patients with schizophrenia / M. Samuelsson, E. Skogh, K. Lundberg [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2013. – Vol. 210(3). – P. 819-824. doi: 10.1016/j.psychres.2013.09.014.
164. Sanaei Nezhad F. Quantification of glutathione in the human brain by MR spectroscopy at 3 Tesla: Comparison of PRESS and MEGA-PRESS / F. Sanaei Nezhad, A. Anton, L.M. Parkes [et al.] // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2017. – Vol. 78(4). – P. 1257-1266. doi: 10.1002/mrm.26532.
165. Sarandol A. First-episode psychosis is associated with oxidative stress: Effects of short-term antipsychotic treatment / A. Sarandol, E. Sarandol, H.E. Acikgoz [et al.] // *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2015. – Vol. 69(11). – P. 699-707. doi: 10.1111/pcn.12333.
166. Schiavone S. The use of antioxidant compounds in the treatment of first psychotic episode: Highlights from preclinical studies / S. Schiavone, L. Trabace // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. – 2018. – Vol. 24(6). – P. 465-472. doi: 10.1111/cns.12847.
167. Sharma R. Transfection with 4-hydroxynonenal-metabolizing glutathione S-transferase isozymes leads to phenotypic transformation and immortalization of adherent cells / R. Sharma, D. Brown, S. Awasthi [et al.] // *European Journal of Biochemistry*. – 2004. – Vol. 271(9). – P. 1690-701. doi: 10.1111/j.1432-1033.2004.04067.x.
168. Shireen E. Experimental treatment of antipsychotic-induced movement disorders / E. Shireen // *Journal of Experimental Pharmacology*. – 2016. – Vol. 8. – P. 1-10. doi: 10.2147/JEP.S63553.

- 169.Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants / H. Sies // *Experimental Physiology*. – 1997. – Vol. 82(2). – P. 291-295. doi: 10.1113/expphysiol.1997.sp004024.
- 170.Simsek S. Oxidative stress and DNA damage in untreated first-episode psychosis in adolescen / S. Simsek, S. Gencoglan, T. Yuksel [et al.] // *Neuropsychobiology*. – 2016. – Vol. 73. – P. 92–97. doi: 10.1159/000444488.
- 171.Slack S.E. Brain-derived neurotrophic factor induces NMDA receptor subunit one phosphorylation via ERK and PKC in the rat spinal cord / S.E. Slack, S. Pezet, S.B. McMahon [et al.] // *European Journal of Neuroscience*. – 2004. – Vol. 20(7). – P. 1769–1778. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03656.x.
- 172.Snaith R.P. A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale / R.P. Snaith, M. Hamilton, S. Morley [et al.] // *British Journal of Psychiatry*. – 1995. – Vol. 167(1). – P. 99-103. doi: 10.1192/bjp.167.1.99.
- 173.Spohn H.E. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia / H.E. Spohn, M.E. Strauss // *Journal of Abnormal Psychology*. – 1989. – Vol. 98(4). – P. 367-380. doi: 10.1037//0021-843x.98.4.367.
- 174.Steullet P. Redox dysregulation, neuroinflammation, and NMDA receptor hypofunction: a “central hub” in schizophrenia pathophysiology? / P. Steullet, J.H. Cabungcal, A. Monin [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2016. – Vol. 176(1). – P. 41-51. doi: 10.1016/j.schres.2014.06.021.
- 175.Talarowska M. Malondialdehyde plasma concentration correlates with declarative and working memory in patients with recurrent depressive disorder / M. Talarowska, P. Galecki, M. Maes [et al.] // *Molecular Biology Reports*. – 2012. – Vol. 39(5). – P. 5359-5366. doi: 10.1007/s11033-011-1335-8.

176. Tsugawa S. Glutathione levels and activities of glutathione metabolism enzymes in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis / S. Tsugawa, Y. Noda, R. Tarumi [et al.] // Journal of Psychopharmacology. – 2019. – Vol. 33(10). – P. 1199-1214. doi: 10.1177/0269881119845820.
177. Tunçel Ö.K. Oxidative stress in bipolar and schizophrenia patients / Ö.K. Tunçel, G. Sarısoy, B. Bilgici [et al.] // Psychiatry Research. – 2015. – Vol. 228(3). – P. 688-694. doi: 10.1016/j.psychres.2015.04.046.
178. Uno Y. Glutamate hypothesis in schizophrenia / Y. Uno, J.T. Coyle // Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. – 2019. – Vol. 73(5). – P. 204-215. doi: 10.1111/pcn.12823.
179. Uttara B. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: A review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options / B. Uttara, A.V. Singh, P. Zamboni [et al.] // Current Neuropharmacology. – 2009. – Vol. 7(1). – P. 65-74. doi: 10.2174/157015909787602823.
180. Vaskinn, A. Neurocognitive decrements are present in intellectually superior schizophrenia / A. Vaskinn, T. Ueland, I. Melle [et al.] // Frontiers in Psychiatry. – 2014. – Vol. 5. – P. 1–9. doi: 10.3389/fpsyt.2014.00045.
181. Ward K.M. Antipsychotic-Related Movement Disorders: Drug-Induced Parkinsonism vs. Tardive Dyskinesia-Key Differences in Pathophysiology and Clinical Management / K.M. Ward, L. Citrome // Neurology and Therapy. – 2018. – Vol. 7(2). – P. 233-248. doi: 10.1007/s40120-018-0105-0.
182. Weinberger D.R. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia / D.R. Weinberger // Archives of general psychiatry. – 1987. – Vol. 45(11). – P. 660–669. doi: 10.1001/archpsyc.1988.01800350089019.
183. Welham J. The antecedents of schizophrenia: a review of birth cohort studies / J. Welham, M. Isohanni, P. Jones [et al.] // Schizophrenia Bulletin. – 2009. – Vol. 35(3). – P. 603-623. doi: 10.1093/schbul/sbn084.

- 184.Weng, M. The sources of reactive oxygen species and its possible role in the pathogenesis of Parkinson's disease / M. Weng, X. Xie, C. Liu [et al.] // Parkinson's disease. – 2018. – Vol. 2018:9163040. doi: 10.1155/2018/9163040.
- 185.Widschwendter C.G. Bilirubin concentration correlates with positive symptoms in patients with schizophrenia / C.G. Widschwendter, M.A. Rettenbacher, G. Kemmler [et al.] // Journal of Clinical Psychiatry. – 2016. – Vol. 77(4). – P. 512- 516. doi: 10.4088/JCP.14m09642.
- 186.Woodward N.D. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia / N.D. Woodward, S.E. Purdon, H.Y. Meltzer [et al.] // International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2005. – Vol. 8(3). – P. 457-472. doi: 10.1017/S146114570500516X.
- 187.Wu J.Q. Cognition impairment in schizophrenia patients with tardive dyskinesia: association with plasma superoxide dismutase activity / J.Q. Wu, D.C. Chen, Y.L. Tan [et al.] // Schizophrenia Research. – 2014. – Vol. 152(1). – P. 210-216. doi: 10.1016/j.schres.2013.11.010.
- 188.Wu Z. Elevated plasma superoxide dismutase in first-episode and drug naive patients with schizophrenia: inverse association with positive symptoms / Z. Wu, X.Y. Zhang, H. Wang [et al.] // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. – 2012. – Vol. 36(1). – P. 34-38. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.08.018.
- 189.Yan L. Unbiased lipidomic profiling reveals metabolomic changes during the onset and antipsychotics treatment of schizophrenia disease / L. Yan, J. Zhou, D. Wang [et al.] // Metabolomics. – 2018. – Vol. 14(6). – P. 80. doi: 10.1007/s11306-018-1375-3.
- 190.Yao J.K. Altered glutathione redox state in schizophrenia / J.K. Yao, S. Leonard, R. Reddy // Disease Markers. – 2006. – Vol. 22(1-2). – P. 83-93. doi: 10.1155/2006/248387.

- 191.Yao J.K. Oxidative stress in schizophrenia: pathogenetic and therapeutic implications / J.K. Yao, R. Reddy // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2011. – Vol. 15(7). – P. 1999-2002. doi: 10.1089/ars.2010.3646.
- 192.Yao J.K. Human plasma glutathione peroxidase and symptom severity in schizophrenia / J.K. Yao, R.D. Reddy, D.P. van Kammen // *Biological Psychiatry*. – 1999. – Vol. 45(11). – P. 1512-1515. doi: 10.1016/s0006-3223(98)00184-x.
- 193.Yolland C.O. Cognitive effects of adjunctive N-acetyl cysteine in psychosis / C.O. Yolland, D. Hanratty, E. Neill [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2017. – Vol. 47(5). – P. 866-876. doi: 10.1017/S0033291716002932.
- 194.Zavodnick A.D. N-acetylcysteine and metabotropic glutamate receptors: implications for the treatment of schizophrenia: a literature review / A.D. Zavodnick, R. Ali // *Psychiatric Quarterly*. – 2014. – Vol. 85(2). – P. 177–185. doi: 10.1007/s11126-013-9281-3.
- 195.Zhang M. A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia / M. Zhang, Z. Zhao, L. He [et al.] // *Science China Life Sciences*. – 2010. – Vol. 53(1). – P. 112-124. doi: 10.1007/s11427-010-0013-8.
- 196.Zhang T. Neuropsychological impairment in prodromal, first-episode, and chronic psychosis: assessing rbans performance / T. Zhang, H. Li, W.S. Stone [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 10(5): e0125784. doi: 10.1371/journal.pone.0125784.
- 197.Zhang X.Y. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics / X.Y. Zhang, Y.L. Tan, L.Y. Cao [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2006. – Vol. 81(2-3). – P. 291-300. doi: 10.1016/j.schres.2005.10.011.
- 198.Zhang X.Y. Effects of risperidone and haloperidol on superoxide dismutase and nitric oxide in schizophrenia / X.Y. Zhang, D.F. Zhou, Y.C. Shen [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2012. – Vol. 62(5–6). – P. 1928–1934. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.12.014.

- 199.Zhang X.Y. The interplay between BDNF and oxidative stress in chronic schizophrenia / X.Y. Zhang, D.C. Chen, Y.L. Tan Xiu [et al.] // Psychoneuroendocrinology. – 2015. – Vol. 51. – P. 201-208. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.09.029.
- 200.Zhang X.Y. The novel oxidative stress marker thioredoxin is increased in first-episode schizophrenic patients / X.Y. Zhang, C. Chen da, M.H. Xiu [et al.] // Schizophrenia Research. – 2009. – Vol. 113(2-3). – P. 151-157. doi: 10.1016/j.schres.2009.05.016.
- 201.Zhang XY. Oxidative stress and therapeutic implications in psychiatric disorders / X.Y. Zhang, J.K. Yao // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. – 2013. – Vol. 46. – P. 197-199. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.03.003.
- 202.Zheng W. N-acetylcysteine for major mental disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / W. Zheng, Q. Zhang, D. Caietal // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 2018. – Vol. 137(5). – P. 391–400. doi: 10.1111/acps.12862.
- 203.Zhu S. Interaction between TNF- α and oxidative stress status in first-episode drug-naïve schizophrenia / S. Zhu, L. Zhao, Y. Fan [et al.] // Psychoneuroendocrinology. – 2020. – Vol. 114:104595. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104595.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение №1.

Результаты сравнения уровня антиоксидантов и продуктов перекисного окисления у пациентов с шизофренией с разной длительностью заболевания

Показатель	Пациенты с длительностью заболевания до 3 лет, n=70	Пациенты с длительностью заболевания более 3 лет, n= 55	Z;P
GSH	997 [827;1096]	997 [897;1097]	Z=0,98; p=0,32
CAT	36,3 [17;56]	41 [28;70,2]	Z=-1,93; p=0,053
SOD	120 [45,8;169]	47,1 [28;82]	<u>Z=-3,8;</u> <u>p=0,0001</u>
MDA	3,5 [3;4,8]	4,9 [4,2;5,9]	<u>Z=-4,61;</u> <u>p=0,00004</u>
АДНФГ СО	0,11 [0,07;0,17]	0,18 [0,16;0,21]	<u>Z=-4,79;</u> <u>p=0,00002</u>
КДНФГ СО	0,13 [0,1;0,23]	0,26 [0,22;0,29]	<u>Z=-4,97;</u> <u>p=0,00001</u>
АДНФГ МКО	0,48 [0,43;0,54]	0,55 [0,46;0,6]	<u>Z=-3,01;</u> <u>p=0,002</u>
КДНФГ МКО	0,52 [0,47;0,62]	0,63 [0,53;0,69]	<u>Z=-4,53;</u> <u>p=0,00006</u>

Примечание. n - объем выборки, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы (Манна-Уитни U-тест (Z)), Me [Q1; Q3] - медиана, межквартильный размах.

Приложение №2.

Уровень антиоксидантов и продуктов перекисного окисления у пациентов с шизофренией с разной длительностью заболевания

Показатель	Длительность заболевания			
	< 1 года, n=26	1-2 года, n=17	2-3 года, n=27	4-6 лет, n=11
GSH	986 [798;1047]	1106 [948;1151]	973 [827;1076]	997 [897;1096]
CAT	29,4 [10;56]	41,5 [35;56]	31 [16;54]	49,2 [38,3;87]
SOD	116 [44;165]	129 [64;185,5]	114 [50;176]	47,4 [14,5;178]
MDA	3,5 [2,9;5]	3,3 [3;3,9]	3,5 [3,1;4,6]	4,2 [3,8;5,9]
АДНФГ СО	0,1 [0,07;0,18]	0,09 [0,07;0,15]	0,11 [0,08;0,18]	0,15 [0,09;0,19]
КДНФГ СО	0,13 [0,1;0,25]	0,13 [0,1;0,21]	0,14 [0,1;0,23]	0,22 [0,11;0,28]
АДНФГ МКО	0,48 [0,43;0,52]	0,44 [0,42;0,51]	0,51 [0,44;0,57]	0,53 [0,45;0,59]
КДНФГ МКО	0,51 [0,47;0,56]	0,51 [0,47;0,54]	0,56 [0,46;0,65]	0,6 [0,5;0,68]
Показатель	Длительность заболевания			
	7-10 лет, n=12	11-15 лет, n=11	16-20 лет, n=10	21-25 лет, n=22
GSH	1057 [897;1136]	1022 [822;1231]	997 [957;1116]	997 [932;1033]
CAT	64	44,2	34,4	38,7

	[39;103,6]	[30;69,6]	[23,2;41,2]	[27,9;83,6]
SOD	109 [55,8;144]	36 [29,3;46,3]	34,4 [23,2;41,2]	60,4 [18,7;71,4]
MDA	4,1 [3,2;4,6]	5,3 [5,2;5,7]	4,4 [3,8;5,4]	5,7 [4,8;6,1]
АДНФГ	0,1 [0,09;0,18]	0,18 [0,16;0,23]	0,19 [0,18;0,2]	0,2 [0,17;0,23]
СО				
КДНФГ	0,16 [0,11;0,24]	0,25 [0,23;0,33]	0,28 [0,24;0,29]	0,28 [0,25;0,33]
СО				
АДНФГ	0,44 [0,42;0,56]	0,57 [0,48;0,61]	0,52 [0,46;0,6]	0,55 [0,49;0,62]
МКО				
КДНФГ	0,53 [0,52;0,63]	0,65 [0,55;0,7]	0,63 [0,57;0,71]	0,67 [0,56;0,71]
МКО				

Примечание. n - объем выборки, Me [Q1; Q3] - медиана, межквартильный размах.

Приложение №3.

Уровень антиоксидантов и продуктов перекисного окисления у пациентов с рекуррентным, приступообразно-прогрессирующим и непрерывным типом течения заболевания

Показатель	Тип течения заболевания			Н;р
	Рекуррентный, n=4	Приступообразно-прогрессирующий, n=44	Непрерывный, n=45	
GSH	1047 [997;1077]	997 [877;1141]	997 [897;1076]	H=1,17; p=0,55
CAT	55,0 [47;75]	39,9 [23,5;69,6]	39,7 [27;55,8]	H=0,45; p=0,79
SOD	62,4 [49;143]	89,2 [36,2;162,5]	60,4 [28,5;99,3]	H=2,46; p=0,29
MDA	3,8 [3,5;3,9]	3,9 [3;5,1]	4,6 [3,8;5,6]	H=6,8, p=0,033
АДНФГ СО	0,17 [0,13;0,18]	0,11 [0,08;0,19]	0,18 [0,13;0,2]	H=5,06; p =0,079
КДНФГ СО	0,2 [0,14;0,23]	0,17 [0,1;0,26]	0,25 [0,18;0,29]	H=7,98; p =0,018
АДНФГ МКО	0,49 [0,45;0,57]	0,49 [0,43;0,58]	0,54 [0,45;0,58]	H=1,49; p=0,47
КДНФГ МКО	0,54 [0,44;0,67]	0,56 [0,48;0,64]	0,63 [0,53;0,67]	H=5,21; p=0,073

Примечание. n - объем выборки, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы (H-критерий Краскела-Уоллиса), Me [Q1; Q3] - медиана, межквартильный размах

Приложение №4.

Ассоциация уровня антиоксидантов и продуктов перекисного окисления с числом обострений у пациентов с шизофренией с длительностью заболевания менее 3 лет

Показатель	Число обострений заболевания			Н;р
	Одно обострение, n=36	Два обострения, n=16	Три обострения, n=18	
GSH	997 [817;1047]	1061 [948,5;1107]	947 [778;1126]	H=5,08; p=0,079
CAT	34,8 [12;56]	32,5 [23;54,4]	42 [17;55]	H=0,71; p=0,70
SOD	106 [43;156]	173,5 [45,7;250]	122 [76,5;162]	H=3,18; p=0,20
MDA	3,5 [3;4,9]	3,4 [3;4,2]	3,5 [3;4,4]	H=0,23, p=0,89
АДНФГ СО	0,11 [0,07;0,17]	0,12 [0,09;0,2]	0,09 [0,06;0,16]	H=2,61; p =0,27
КДНФГ СО	0,14 [0,11;0,24]	0,14 [0,12;0,27]	0,12 [0,1;0,23]	H=2,28; p =0,32
АДНФГ МКО	0,46 [0,42;0,52]	0,49 [0,43;0,53]	0,52 [0,46;0,56]	H=4,13; p=0,13
КДНФГ МКО	0,51 [0,47;0,56]	0,52 [0,47;0,63]	0,55 [0,45;0,64]	H=0,14; p=0,93

Примечание. n - объем выборки, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы (H-критерий Краскела-Уоллиса), Me [Q1; Q3] - медиана, межквартильный размах

Приложение №5.

Когнитивные показатели у пациентов с шизофренией с разной длительностью заболевания

Показатель	Длительность заболевания			
	< 1 года, n=26	1-2 года, n=17	2-3 года, n=27	4-6 лет, n=11
ВАСС вербальная память	39 [28,5;48,5]	40,5 [35;45]	42 [33,5;53]	35 [29;42]
ВАСС последователь- ность чисел	14,5 [11,5;18]	18 [13;20]	16 [14;20,5]	15,5 [11;20]
ВАСС двигательный тест	60 [51;66]	53 [46;70]	56 [45;68,5]	70 [64;75]
ВАСС семантическая беглость	45,5 [32;55]	52,5 [46;59]	44 [35,5;55,5]	35,5 [25;46]
ВАСС шифровка	41 [30;50]	48,5 [37;50]	42 [30;51,5]	35 [26;54]
ВАСС башня Лондона	16 [15;19]	17 [16;19]	16 [13;18,5]	18 [13;19]
Показатель	Длительность заболевания			
	7-10 лет, n=12	11-15 лет, n=11	16-20 лет, n=10	21-25 лет, n=22
ВАСС вербальная	31,5 [23,5;42,5]	31,5 [24,5;39,5]	21 [19;32]	25 [16;31,5]

память				
BACS последователь- ность чисел	10 [6;14,5]	15 [12;19,5]	13 [11;16]	11,5 [5,5;16]
BACS двигательный тест	44 [33;63,5]	53 [31;69]	49 [36;64]	39 [30;65]
BACS семантическая беглость	27,5 [23;46]	49 [32,5;56,5]	33 [28;36]	28,5 [24;39,5]
BACS шифровка	36 [30,5;44,5]	32,5 [15,5;42,5]	24 [17;26]	22,5 [17;32,5]
BACS башня Лондона	13 [12;16]	12,5 [2,5;15]	15 [5;16]	9 [2,5;15]

Примечание. n - объем выборки, Me [Q1; Q3] - медиана, межквартильный размах.

Приложение №6.

Выраженность редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией в зависимости от поколения принимаемых антипсихотиков

Показатель	Поколение антипсихотика			H;p
	Первое, n=36	Второе, n=16	Третье, n=18	
GSH	1003,5 [923,5;1097]	986 [787,5;1047]	1017 [947;1057]	H=4,24; p=0,12
CAT	38 [27,3;64,6]	43 [17;75]	41 [21,5;63,1]	H=0,18; p=0,91
SOD	70,9 [38,5;190,5]	114 [43,2;162]	37,8 [29,7;59,6]	H=4,42; p=0,11
MDA	4,2 [3,3;5]	3,9 [3,2;5,2]	4,8 [3,9;5,5]	H=1,87; p=0,39
АДНФГ СО	0,16 [0,09;0,2]	0,09 [0,06;0,17]	0,18 [0,17;0,2]	<u>H=7,48;</u> <u>p=0,024</u>
КДНФГ СО	0,23 [0,13;0,28]	0,13 [0,1;0,24]	0,24 [0,2;0,26]	<u>H=9,90;</u> <u>p=0,071</u>
АДНФГ МКО	0,53 [0,48;0,57]	0,46 [0,42;0,55]	0,52 [0,42;0,57]	<u>H=7,35;</u> <u>p=0,025</u>
КДНФГ МКО	0,59 [0,53;0,66]	0,5 [0,46;0,63]	0,62 [0,55;0,67]	<u>H=8,14;</u> <u>p=0,017</u>

Примечание. n - объем выборки, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы (H-критерий Краскела-Уоллиса), Me [Q1; Q3] - медиана, межквартильный размах

Приложение №7.

Выраженность редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией в зависимости от принимаемого антипсихотика

Показатель	Антипсихотик					Н;р
GSH	Галоперидол	Зуклопен- тиксол	Трифлуопе- разин	Перфеназин	Кветиапин	Н=5,78; р=0,76
	1047 [997;1116]	1082 [947;1121]	933,5 [877;1096]	922 [847;1066]	947 [727,5;1111]	
	Клозапин	Оланзапин	Рисперидон	Арипипразол	Карипразин	
	977 [897;1007]	996 [778;1126]	997 [817;1000]	947 [817;1047]	961 [797;1126]	
CAT	Галоперидол	Зуклопен- тиксол	Трифлуопе- разин	Перфеназин	Кветиапин	Н=6,18; р=0,72
	39,6 [30;70]	26,4 [23,2;58,2]	37,9 [26;52,6]	44,7 [35,7;53,4]	33,1 [14,5;55]	
	Клозапин	Оланзапин	Рисперидон	Арипипразол	Карипразин	
	21,7 [14;57]	51,7 [36,3;83,6]	39 [18,2;69,6]	21,5 [12;41,2]	52,1 [34,8;69,5]	
SOD	Галоперидол	Зуклопен- тиксол	Трифлуопе- разин	Перфеназин	Кветиапин	Н=8,32; р=0,50
	143 [53;219]	56,2 [37,5;60,4]	73,5 [30,9;169]	151,2 [65;210,5]	90,3 [43,2;122]	
	Клозапин	Оланзапин	Рисперидон	Арипипразол	Карипразин	
	82,1 [39,5;119]	102 [28,5;147]	154 [44;165]	37,8 [29,7;62,4]	58,7 [57,8;59,6]	
MDA	Галоперидол	Зуклопен- тиксол	Трифлуопе- разин	Перфеназин	Кветиапин	Н=5,89; р=0,75
	3,9 [3,3;5,2]	4 [3,4;5,1]	4,2 [3;4,3]	3,9 [3,2;4,9]	5,3 [3,9;5,7]	
	Клозапин	Оланзапин	Рисперидон	Арипипразол	Карипразин	
	3,9 [3,1;5,5]	4 [3,6;5]	3,5 [3;4,9]	3,5 [3,4;4,2]	5,2 [4,9;5,5]	
АДНФГ СО	Галоперидол	Зуклопен- тиксол	Трифлуопе- разин	Перфеназин	Кветиапин	Н=3,77; р=0,92
	0,11 [0,09;0,17]	0,17 [0,16;0,18]	0,14 [0,09;0,17]	0,15 [0,11;0,18]	0,17 [0,16;0,26]	
	Клозапин	Оланзапин	Рисперидон	Арипипразол	Карипразин	
	0,12 [0,09;0,2]	0,11 [0,08;0,17]	0,08 [0,07;0,17]	0,17 [0,09;0,18]	0,17 [0,13;0,21]	

КДНФГ СО	Галоперидол	Зуклопен- тиксол	Трифлуопе- разин	Перфеназин	Кветиапин	H=4,41; p=0,88
	0,16 [0,12;0,25]	0,24 [0,23;0,25]	0,18 [0,12;0,26]	0,19 [0,12;0,25]	0,24 [0,16;0,26]	
	Клозапин	Оланзапин	Рисперидон	Арипипразол	Карипразин	
	0,17 [0,11;0,28]	0,13 [0,1;0,23]	0,11 [0,09;0,24]	0,2 [0,13;0,24]	0,25 [0,19;0,31]	
АДНФГ МКО	Галоперидол	Зуклопен- тиксол	Трифлуопе- разин	Перфеназин	Кветиапин	H=4,98; p=0,83
	0,49 [0,44;0,56]	0,52 [0,39;0,55]	0,51 [0,46;0,61]	0,53 [0,5;0,56]	0,5 [0,46;0,56]	
	Клозапин	Оланзапин	Рисперидон	Арипипразол	Карипразин	
	0,45 [0,44;0,52]	0,47 [0,42;0,54]	0,47 [0,42;0,52]	0,51 [0,42;0,57]	0,48 [0,42;0,54]	
КДНФГ МКО	Галоперидол	Зуклопен- тиксол	Трифлуопе- разин	Перфеназин	Кветиапин	H=3,19; p=0,95
	0,55 [0,5;0,58]	0,58 [0,5;0,62]	0,53 [0,47;0,72]	0,59 [0,52;0,66]	0,56 [0,53;0,67]	
	Клозапин	Оланзапин	Рисперидон	Арипипразол	Карипразин	
	0,53 [0,5;0,63]	0,53 [0,46;0,63]	0,51 [0,48;0,58]	0,62 [0,53;0,67]	0,59 [0,55;0,63]	

Примечание. Р - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы (H-критерий Краскела-Уоллиса), Ме [Q1; Q3] - медиана, межквартильный размах.

Приложение №8.

Выраженность редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией с длительностью заболевания до 3 лет в зависимости от поколения принимаемых антипсихотиков

Показатель	Поколение антипсихотика			H;p
	Первое, n=29	Второе, n=30	Третье, n=9	
GSH	998,5 [888,5;1096]	986 [762,5;1047]	1032 [947;1126]	H=1,99; p=0,37
CAT	32,5 [24,6;57,7]	42,5 [17,6;57,5]	28 [11;41]	H=0,93; p=0,63
SOD	166,5 [64,6;228]	112 [43,6;156,5]	47,8 [29,7;59,6]	<u>H=6,94;</u> <u>p =0,052</u>
MDA	3,3 [3;4]	3,9 [3,2;5]	4,4 [3,5;4,9]	H=4,32; p=0,12
АДНФГ СО	0,11 [0,08;0,16]	0,1 [0,06;0,17]	0,18 [0,15;0,2]	<u>H=5,61;</u> <u>p =0,061</u>
КДНФГ СО	0,14 [0,12;0,23]	0,13 [0,1;0,24]	0,23 [0,2;0,29]	<u>H=5,55;</u> <u>p =0,062</u>
АДНФГ МКО	0,51 [0,44;0,55]	0,47 [0,42;0,55]	0,53 [0,51;0,57]	H=2,35; p=0,31
КДНФГ МКО	0,53 [0,49;0,59]	0,5 [0,46;0,63]	0,64 [0,62;0,67]	H=5,25; p=0,092

Примечание. n - объем выборки, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы (H-критерий Краскела-Уоллиса), Me [Q1; Q3] - медиана, межквартильный размах

Приложение №9.

Выраженность редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией с длительностью заболевания более 3 лет в зависимости от поколения принимаемых антипсихотиков

Показатель	Поколение антипсихотика			H;p
	Первое, n=25	Второе, n=18	Третье, n=5	
GSH	1007 [957;1116]	897 [797;997]	997 [817;1057]	H=1,87; p=0,39
CAT	42 [34,4;70,2]	69,6 [13;98,2]	63,2 [41,2;72,2]	H=0,29; p=0,86
SOD	39,6 [30,1;65,6]	49,3 [28;169]	35 [12,3;113,5]	H=0,19; p =0,91
MDA	4,6 [4,2;5,2]	5,2 [3,7;9,9]	6 [4,2;8,9]	H=1,13; p=0,56
АДНФГ СО	0,19 [0,16;0,2]	0,16 [0,1;0,23]	0,18 [0,17;0,19]	H=0,24; p =0,89
КДНФГ СО	0,27 [0,23;0,29]	0,22 [0,16;0,30]	0,24 [0,24;0,26]	H=0,67; p =0,71
АДНФГ МКО	0,56 [0,51;0,6]	0,46 [0,45;0,56]	0,42 [0,42;0,59]	H=5,14; p=0,096
КДНФГ МКО	0,65 [0,59;0,68]	0,57 [0,54;0,63]	0,53 [0,53;0,68]	H=4,36; p=0,11

Примечание. n - объем выборки, P - вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы (H-критерий Краскела-Уоллиса), Me [Q1; Q3] - медиана, межквартильный размах.