

Пятойкина Анна Сергеевна

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

3.1.17 - психиатрия и наркология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Мазо Галина Элевна, доктор медицинских наук, заместитель директора по инновационному научному развитию, руководитель института трансляционной психиатрии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Горобец Людмила Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения психоэндокринологии Московского научно-исследовательского института психиатрии - филиала федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Петрова Наталия Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита состоится «30» ноября 2023 г. в 12:00 на заседании диссертационного совета 21.1.035.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (адрес 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3) и на сайте института: bekhterev.ru

Автореферат разослан «30» октября 2023 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Яковлева Юлия Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Шизофрения является тяжелым психическим расстройством, от которого страдает 20 миллионов человек по всему миру (GBD, 2017). 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). В настоящее время все чаще выдвигаются идеи о том, что ключевые аспекты инвалидности, такие как сокращение социальной активности, способности к самостоятельному проживанию и профессиональной деятельности, являются результатом когнитивных нарушений (Bosia M., 2017).

При лечении шизофрении современными антипсихотиками, несмотря на относительно высокую их эффективность в отношении продуктивной симптоматики, остается целый ряд проблем, связанных с негативной симптоматикой (первичными и вторичными негативными и когнитивными симптомами заболевания), низким функциональным статусом и качеством жизни пациентов (Barnes T.R., 2020).

Проблемы терапии шизофрении связаны прежде всего с недостаточными данными о молекулярных механизмах патогенеза шизофрении. Одним из универсальных патогенетических механизмов, интегрирующих многочисленные этиологические факторы, является оксидативный стресс (Prasenjit M., 2015), давно рассматривающийся в качестве участника клеточной патологии шизофрении (Ranjekar P.K., 2003). В большинстве физиологических клеточных процессов в ходе свободнорадикального окисления образуются побочные продукты (прооксиданты), способные повреждать липиды, белки, молекулы ДНК и другие клеточные компоненты. В нормальных условиях их уровень находится под контролем ферментативной и неферментативной антиоксидантной системы. К ферментам, защищающим клетки от действия активных форм кислорода, относят каталазу (CAT), супероксиддисмутазу (SOD), тиоредоксины и более 20 ферментов, которые используют глутатион (GSH) в качестве кофактора – глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы. Система антиоксидантной защиты организма также включает в себя неферментативное звено, состоящее из гидрофильных (GSH, аскорбат, цистеин, эрготионеин) и гидрофобных антиоксидантов (α-токоферол, витамин А, каротиноиды, убихиноны, витамины группы К).

Редокс-дисбаланс - это состояние высокого оксидативного стресса, 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 (Higuchi Y., 2003). Истощение антиоксидантной системы происходит за счет двух основных причин: повышения синтеза прооксидантов и окислительной модификации антиоксидантов в присутствии повышенной концентрации биорадикалов.

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. 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-Liencre C., 2014; Zhang X.Y., 2015).

Имеющиеся данные демонстрируют неоднородность изменений антиоксидантной системы в ходе терапии антипсихотиками. Большинство исследователей сходятся во мнении, что

антипсихотики первой генерации оказывают отрицательное действие на редокс-дисбаланс (Andreazza A.C., 2015). 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 (Sanaei Nezhad F., 2017; de la Fuente-Sandoval C., 2019), в других - усугубление редокс-дисбаланса независимо от принимаемой терапии (Widschwendter C.G., 2016; Nucifora, L.G., 2017), третьи не находят какой-либо взаимосвязи между выраженностью оксидативного стресса и принимаемой терапией (Либин Л.Я. и др., 2012; Sarandol A., 2015). Отсутствие четкой корреляции и зачастую противоположные результаты позволяют предположить, что оксидативный стресс является обособленным патогенетическим звеном шизофрении, на которое стандартная антипсихотическая терапия не оказывает значимого воздействия. В связи с этим возникает вопрос о возможных альтернативных методах его коррекции. С этой целью могут быть апробированы различные антиоксиданты.

В настоящее время в качестве одного из потенциальных препаратов для аугментации основного лечения при шизофрении рассматривают N-ацетилцистеин, являющийся предшественником GSH (Berk M., 2008; Lavoie S., 2008; Singh S.P., 2011). 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 оксидативного стресса антиоксидантами, в частности N-ацетилцистеином, 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. В связи с этим получение данных о наиболее значимых биомаркерах оксидативного стресса при шизофрении, их ассоциации с риском шизофрении и тяжестью отдельных симптомов и об эффективности применения антиоксиданта N-ацетилцистеина имеет высокую актуальность.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время появляется все больше исследований, посвященных роли оксидативного стресса 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 оксидативного стресса в большинстве исследований изучалась с использованием косвенных показателей, таких как анализ состояния антиоксидантной системы и содержания в крови продуктов перекисного окисления клеточных элементов.

Отдельного внимания заслуживает оценка уровня GSH как наиболее распространенного внутриклеточного антиоксиданта в мозге (Nucifora, L.G., 2017). Обнаружен его дефицит у пациентов с шизофренией на ранних этапах развития заболевания в префронтальной коре (Gawryluk J.W., 2011), плазме крови (Tsugawa S., 2019), цереброспинальной жидкости (Nezhad S.F., 2017).

Была обнаружена значимая связь между базовыми уровнями биомаркеров редокс-дисбаланса и клиническими и когнитивными параметрами (Simsek S., 2016). Имеются данные, что оксидативный стресс связан с уменьшением познавательной способности, исполнительной функции (Newton D.F., 2015). Предполагается, что усугубление редокс-дисбаланса может привести к нарушению нейропластичности, усилению нейродегенерации (Marin O., 2016) и последующему негативному исходу у пациентов с шизофренией.

Некоторые исследователи дополнительно проанализировали влияние окислительного стресса на шизофрению, сосредоточив внимание на применении различных антиоксидантов, в частности, N-ацетилцистеина (Miyake N., 2016; Rapado-Castro M., 2016; Schiavone S., 2017). При применении N-ацетилцистеина 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. При этом авторами было выдвинуто предположение, что N-ацетилцистеин будет более эффективен на раннем этапе болезни, когда все еще разворачивается неблагоприятное воздействие редокс-дисрегуляции. Полученные исследователями положительные результаты позволили выдвинуть предположение, что его можно считать возможной новой стратегией аугментации основной фармакотерапии шизофрении.

В целом, исследования на сегодняшний день содержат предварительные данные о том, что редокс-дисбаланс участвует в патогенезе шизофрении, усугубляя выраженность клинико-психопатологической симптоматики и нейрокогнитивного дефицита.

Гипотеза исследования

У пациентов с шизофренией выражен редокс-дисбаланс, ассоциированный с клинико-психопатологической симптоматикой и нейрокогнитивным дефицитом и требующий 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 персонализированной 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 всех участников исследования являлись: желание участника прекратить участие в исследовании; неспособность участника исследования продолжать участие из-за агрессивного поведения, а также угрозы для собственной жизни или жизней других людей.

Каждый из участников проходил комплексное обследование по специально разработанной карте исследования, которая включала стандартные социодемографические и антропометрические данные, а также различные клинические характеристики 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, супероксиддисмутазы (SOD), каталазы (CAT), малонового диальдегида (MDA), альдегид-2,4-динитрофенилгидразонов (АДНФГ), кетон-2,4-динитрофенилгидразонов (КДНФГ) плазмы крови (фракции свободного окисления – СО и металл-катализируемого 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, индексируемых в международных базах данных «Scopus» и «Web of Science».

Структура и объем диссертации

Материал диссертации изложен на 179 страницах машинописного текста. Работа содержит введение, три главы, обсуждение, выводы, список условных обозначений, список литературы. Диссертация проиллюстрирована 24 таблицами и 15 рисунками. Список литературы включает 263 наименования, в том числе 21 отечественный и 242 зарубежных источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Ассоциация маркеров оксидативного стресса с шизофренией и половозрастными характеристиками

На I этапе исследования было включено 125 пациентов с шизофренией и 75 здоровых добровольцев, сопоставимых по социодемографическим характеристикам. Средний возраст пациентов с шизофренией составлял 33 [25;42] лет (Me [Q1; Q3]), здоровых добровольцев - 27 [22;37,5] лет. Соотношение мужчин и женщин составило 62/63 в группе пациентов и 42/33 в группе здоровых добровольцев. Число курильщиков в первой группе составило 62 человека (49,6%), во второй – 42 человека (56%). Среди пациентов с шизофренией 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.

Как видно из Таблицы 1, уровень GSH и активность САТ в сыворотке у пациентов статистически значимо ниже, чем у здоровых. Уровень продуктов липидной и белковой перекисидации выше в группе пациентов с шизофренией.

Таблица 1. 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; p=0,03</u> |
| САТ | 38,9 [22,2;58,2] | 52 [35;85] | <u>Z=-3,18; 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; p=0,0008</u> |
| АДНФГ СО | 0,15 [0,09;0,2] | 0,12 [0,07;0,18] | Z=1,80; p=0,076 |
| КДНФГ СО | 02 [0,12;0,27] | 0,12 [0,09;0,27] | <u>Z=2,09; 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±σ» - среднее ± стандартное отклонение.

Как видно из таблицы 2, 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 (Piatokina A.S., 2021)

Таблица 2. 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 |
| САТ | 37,5±25,4 | 49,6±31,4 | <u>T=2,25; 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 | T=2,52; p=0,013 | 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] | Z=-2,26; p=0,017 | 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 женщин среди пациенток с шизофренией выявлено находящееся на границе статистической значимости повышение уровня MDA (Z=1,84; p=0,065), АДНФГ СО (Z=1,92; p=0,054) и КДНФГ СО (Z=1,84; p=0,065).

В группе мужчин среди пациентов с шизофренией наблюдается статистически значимый дефицит САТ (T=-2,92; p=0,0004) и повышение уровня MDA (Z=3,0; p=0,003), уровень продуктов перекисного окисления белков находился на сходных значениях.

Как видно из таблицы 3, показатель возраста пациентов с шизофренией имеет прямую статистически значимую корреляцию с уровнем MDA и всеми фракциями окислительных модификаций белков, а также обратную корреляцию с активностью SOD. У здоровых волонтеров также имеется статистически значимая корреляция MDA с возрастом, однако, в отличие от группы пациентов с шизофренией, уровень продуктов окислительного повреждения белков и активность SOD сохраняются стабильными. Таким образом, вероятно возрастными особенностями обусловлено нарастание концентрации MDA, а изменение других показателей у пациентов с шизофренией, вероятно, в большей степени обусловлено длительностью течения заболевания, что требует дополнительного анализа.

Таблица 3. Корреляция возраста пациентов и здоровых добровольцев с маркерами редокс-дисбаланса

| Показатель | | GSH | САТ | SOD | MDA | АДНФГ СО | КДНФ Г СО | АДНФГ МКО | КДНФГ МКО |
|------------------------------------------------|----------|-------|-------|--------------|----------------|---------------|----------------|--------------|----------------|
| Возраст пациентов с шизофренией | R | 0,033 | 0,03 | -0,22 | 0,45 | 0,33 | 0,35 | 0,24 | 0,36 |
| | p | 0,71 | 0,74 | 0,016 | 0,00003 | 0,0001 | 0,00008 | 0,008 | 0,00004 |
| Возраст здоровые добровольцы | R | 0,16 | -0,11 | -0,12 | 0,51 | 0,061 | 0,14 | 0,19 | 0,21 |
| | p | 0,17 | 0,34 | 0,31 | 0,00006 | 0,61 | 0,23 | 0,11 | 0,067 |

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

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

На II этапе исследования 125 пациентов с шизофренией были разделены на две подгруппы: с длительностью заболевания до 3 лет ($n=70$) и более 3 лет ($n=55$). Средний возраст пациентов с шизофренией с длительностью заболевания до 3 лет составлял 28 [22;38] лет, пациентов с длительностью заболевания более 3 лет - 36 [26;44] лет. Статистически значимой корреляции длительности заболевания и возраста пациентов обнаружено не было ($R=-0,14$; $p=0,14$). 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. 70 человек из выборки имели 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.

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%). Дозы антипсихотиков, выраженные в аминазиновом эквиваленте, (140 [70;225] vs. 166,3 [100;380]; $Z=-1,7$; $p=0,09$), соотношение доли пациентов, принимающих первое, второе и третье поколение антипсихотиков (29/36/8 vs. 25/21/6; $\chi^2= 1,05$; $p=0,59$), доли пациентов, принимающих корректоры (25(35,7%) vs. 17 (30,9%); $\chi^2= 0,14$; $p=0,71$), антидепрессанты (19 (27,1%) vs. 11 (20%); $\chi^2= 0,51$; $p= 0,47$), нормотимики (8 (11,4%) vs. 6 (10,9%); $\chi^2= 0,04$; $p= 0,84$) в подгруппах пациентов статистически значимо не отличались.

При оценке ассоциации длительности заболевания пациентов с шизофренией с показателями редокс-дисбаланса были выявлены множественные статистически значимые корреляции (Таблица 4).

Таблица 4. Корреляция длительности заболевания пациентов с шизофренией с показателями редокс-дисбаланса

| Показатель | | GSH | CAT | SOD | MDA | АДНФГ СО | КДНФ Г 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>0,0002</u> | <u>0,00003</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

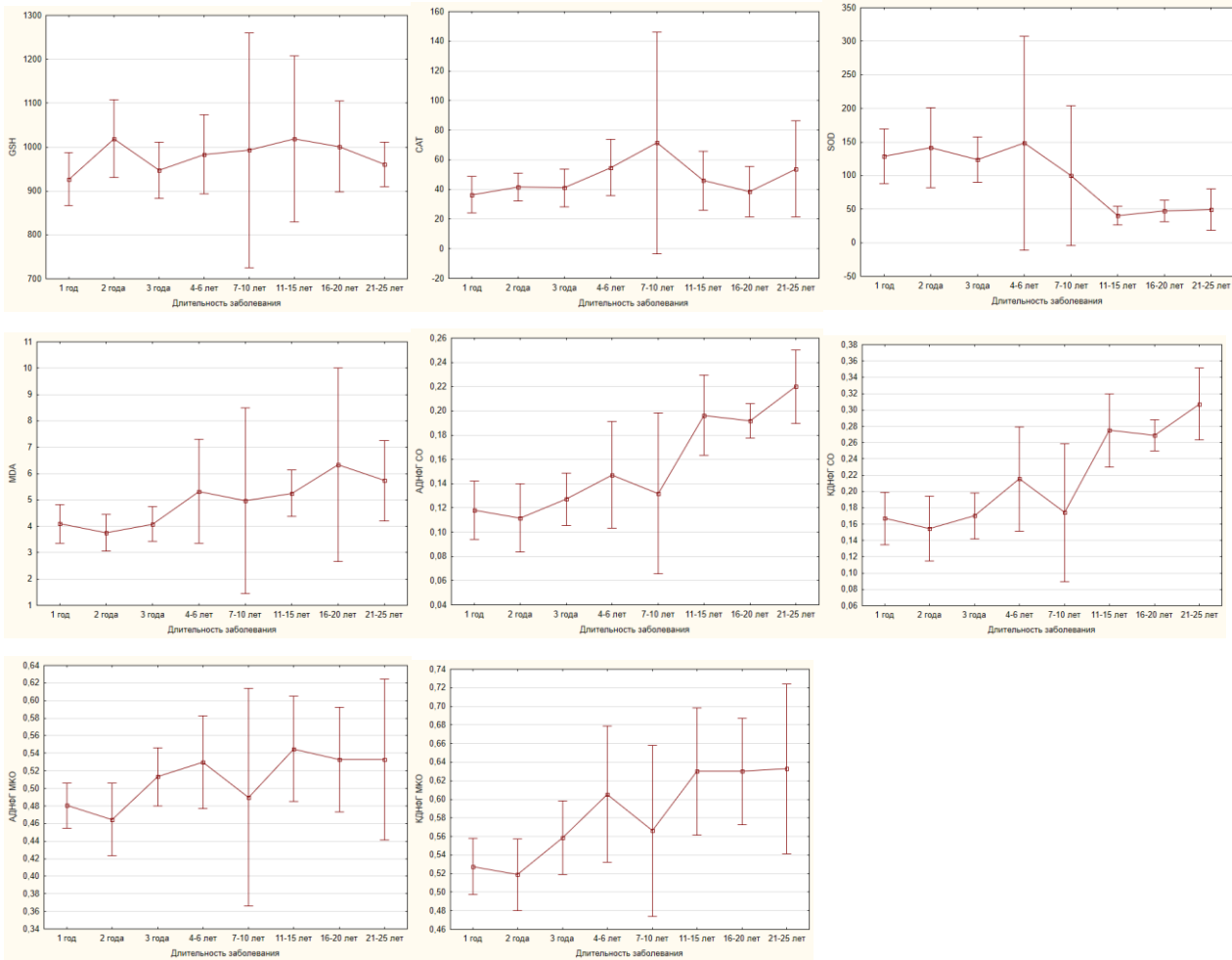
При оценке значений параметров оксидативного стресса у пациентов с разной длительностью заболевания отмечены следующие закономерности (Рисунок 1).

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.

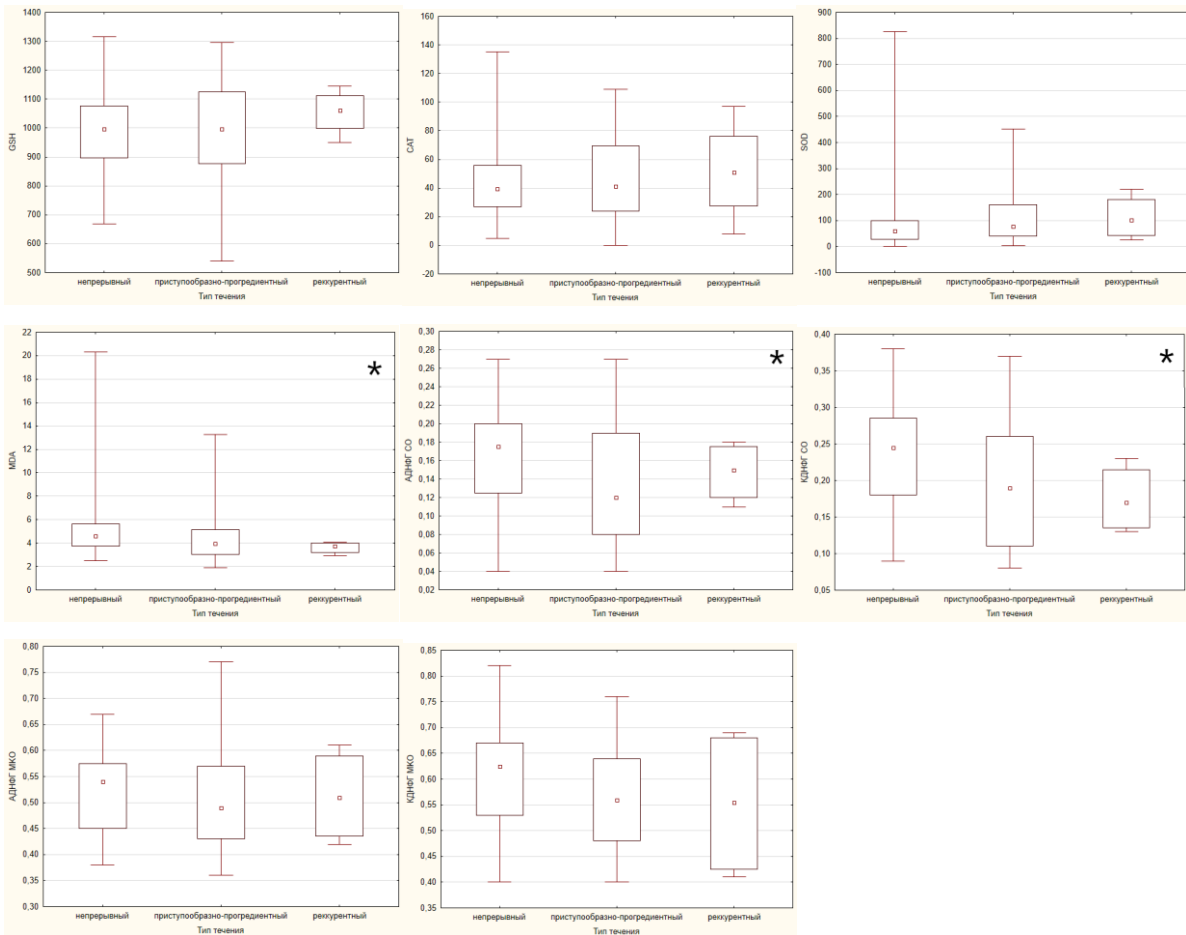
Рисунок 1. Уровень антиоксидантов и продуктов перекисного окисления у пациентов с шизофренией с различной длительностью заболевания



Примечание. Показатели представлены в виде Ме [Q1; Q3] - медиана и межквартильный размах.

При сравнении уровня маркеров оксидативного стресса у пациентов с рекуррентным, приступообразно-прогредиентным и непрерывным типом течения заболевания (Рисунок 2) выявлено повышения уровня продукта перекисного окисления липидов MDA (Н-критерий Краскела-Уоллиса $N=6,8$, $p=0,033$) и свободной фракции продуктов перекисного окисления белков (АДФНГ СО: Н-критерий Краскела-Уоллиса $N=5,06$, $p=0,0795$; КДФНГ СО: Н-критерий Краскела-Уоллиса: $N=7,98$, $p=0,018$) у пациентов с непрерывным течением и приступообразно-прогредиентным течением по сравнению с рекуррентным.

Рисунок 2. Уровень антиоксидантов и продуктов перекисного окисления у пациентов с рекуррентным, приступообразно-прогредиентным и непрерывным типом течения заболевания



Примечание. Показатели представлены в виде Ме [Q1; Q3] - медиана и межквартильный размах; * - $p < 0,05$.

При оценке корреляции параметров ОС и клинических показателей у пациентов с шизофренией (Таблица 5) 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 перекисидации. Также обнаружены множественные корреляции маркеров ОС с когнитивными функциями.

Таблица 5. Корреляция уровня маркеров окислительного метаболизма с клинико-психопатологическими особенностями и когнитивным профилем у пациентов с шизофренией

| Показатель | | GSH | CAT | SOD | MDA | АДН ФГ СО | КДН ФГ СО | АДН ФГ МКО | КДН ФГ 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 PANSS | 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 |
| Общепсихопатологи- ческая | 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>0,003</u> |

| Симптоматика PANSS | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|---|--------------|-------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Общий балл PANSS | R | 0,03 | 0,13 | -0,05 | <u>0,16</u> | 0,13 | 0,14 | 0,18 | 0,21 |
| | p | 0,75 | 0,16 | 0,58 | <u>0,082</u> | 0,18 | 0,14 | 0,047 | 0,018 |
| PSP | R | 0,09 | -0,04 | 0,08 | -0,31 | -0,19 | -0,21 | -0,04 | -0,15 |
| | p | 0,31 | 0,65 | 0,36 | 0,008 | 0,039 | 0,023 | 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 | -0,21 | 0,03 | 0,29 | <u>-0,16</u> | -0,28 | -0,26 | -0,07 | -0,14 |
| | p | 0,023 | 0,68 | 0,001 | <u>0,075</u> | 0,002 | 0,003 | 0,42 | 0,12 |
| Экстрапирамидная симптоматика UKU | R | -0,21 | 0,05 | 0,002 | 0,14 | 0,02 | 0,05 | 0,11 | 0,14 |
| | p | 0,029 | 0,58 | 0,98 | 0,11 | 0,75 | 0,52 | 0,23 | 0,11 |
| BACS вербальная память | R | 0,02 | -0,04 | 0,19 | -0,32 | -0,23 | -0,27 | -0,08 | <u>-0,18</u> |
| | p | 0,81 | 0,61 | 0,036 | 0,004 | 0,013 | 0,003 | 0,37 | <u>0,050</u> |
| BACS последовательность чисел | R | -0,03 | 0,08 | 0,24 | -0,39 | -0,27 | -0,32 | -0,19 | -0,21 |
| | p | 0,97 | 0,93 | 0,008 | 0,001 | 0,002 | 0,004 | 0,24 | 0,026 |
| 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 | -0,22 | -0,15 | <u>-0,17</u> | 0,09 | <u>-0,18</u> |
| | p | 0,45 | 0,48 | 0,23 | 0,014 | 0,092 | <u>0,054</u> | 0,32 | <u>0,054</u> |
| BACS шифровка | R | 0,03 | -0,09 | 0,15 | -0,22 | <u>-0,16</u> | -0,22 | -0,14 | -0,23 |
| | p | 0,74 | 0,92 | 0,11 | 0,014 | <u>0,071</u> | 0,018 | 0,12 | 0,013 |
| 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 |

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

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

Влияние антипсихотиков на выраженность редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией

Сравнительные характеристики обследованных пациентов в зависимости от поколения принимаемого антипсихотика приведены в таблице 6.

Таблица 6. 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 | $\chi^2= 0,014;$ $p=0,99$ |
| Курящие/некурящие, n | 19/35 | 17/31 | 3/11 | $\chi^2= 1,06;$ $p=0,59$ |
| 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 | $\chi^2= 2,86;$ $p=0,24$ |
| Прием антидепрессантов, да/нет | 9/45 | 14/34 | 3/11 | $\chi^2= 2,29;$ $p= 0,32$ |
| Прием нормотимиков, да/нет | 6/48 | 5/43 | 3/11 | $\chi^2= 1,32;$ $p= 0,52$ |
| Длительность заболевания | 35 [27,5;44] | 25 [7,5;36] | 29 [23;56] | $H=5,46;$ $p=0,06$ |
| 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] | $H=1,59;$ $p=0,45$ |
| Общепсихопатологическая 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] | $H=1,42;$ $p=0,56$ |
| 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] | $H=1,62;$ $p=0,45$ |

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

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.

При оценке корреляции дозы антипсихотика и выраженности редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией не было выявлено статистически значимых взаимосвязей (таблица 7).

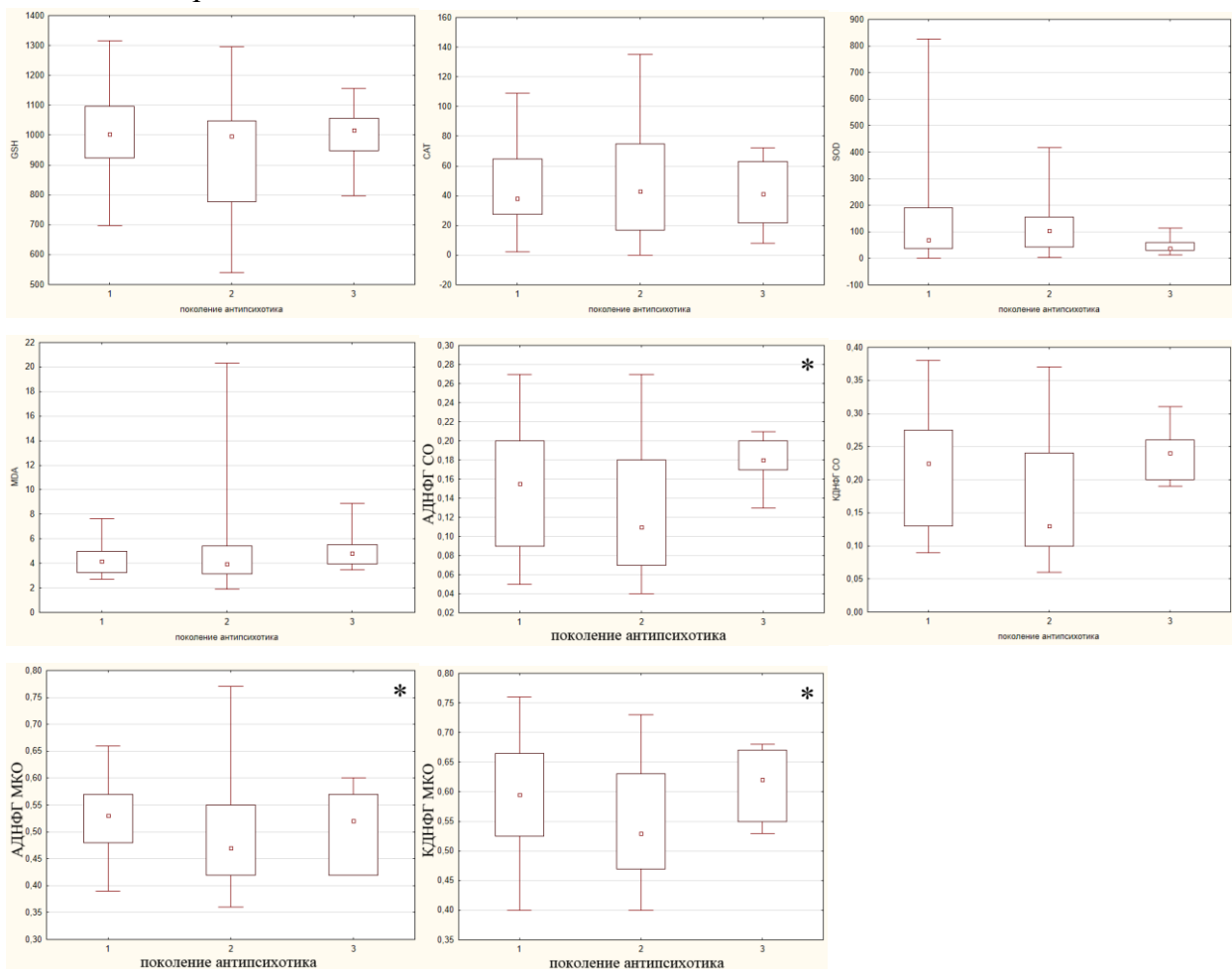
Таблица 7. Корреляция дозы антипсихотика с выраженностью редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией

| 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 оксидативного стресса и поколения антипсихотиков (Рис.4) 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 $N=7,48$, $p=0,024$), так и металл-катализируемого окисления (АДНФГ МКО: Критерий Краскела-Уоллиса $N=7,35$, $p=0,025$; КДНФГ МКО: Критерий Краскела-Уоллиса $N=8,14$, $p=0,017$)

Рисунок 4. Выраженность редокс-дисбаланса у пациентов с шизофренией в зависимости от поколения принимаемых антипсихотиков



Примечание. Показатели представлены в виде Me [Q1; Q3] - медиана и межквартильный размах; * - $p < 0,05$.

При сравнении параметров оксидативного стресса среди пациентов, принимающих различные препараты, статистически значимых отличий выявлено не было.

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

III этап исследования представлял из себя экспериментальное двойное слепое плацебо-контролируемое применение N-ацетилцистеина у пациентов с шизофренией. С этой целью было случайным образом отобрано 40 пациентов с шизофренией с длительностью заболевания не более 3 лет: 20 человек составили основную группу (прием N-ацетилцистеина в дозе 2000 мг/сут в течение 8 недель), 20 человек – группу сравнения (прием плацебо – микрокристаллической целлюлозы в дозе 1000 мг/сут в течение 8 недель).

Демографические и клинические данные, характеризующие больных, приведены в таблице 8. Из нее видно, что группы пациентов сопоставимы по социодемографическим и клиническим показателям.

Таблица 8. Общие характеристики обследованных пациентов

| Показатель | Группа | | T/Z/ χ^2 ; P |
|---------------------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| | Основная группа, n=20 | Группа сравнения, 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 | $\chi^2=0,91$; P=0,34 |
| 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 |
| Общепсихопатологическая 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 |

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±SE (среднее±стандартная ошибка), Me [Q1; Q3] - медиана и межквартильный размах.

Как видно за таблицы 9, по истечении 8 недель 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 оксидативного стресса на фоне приема N-ацетилцистеина 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 9. Динамика клинических показателей, результатов когнитивных тестов и параметров оксидативного стресса 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±3,35 | 10,45±2,7 | <u>Z=2,79;</u> <u>P=0,005</u> | 12,1±2,57 | 12,05±2,96 | Z=0,31; P=0,75 |
| Негативная Симптоматика PANSS | 17,65±4,13 | 13,6±4,28 | <u>Z=3,54;</u> <u>P=0,0003</u> | 14,80±4,03 | 17,05±3,69 | <u>Z=2,29;</u> <u>P=0,021</u> |
| Общесихопатологическая Симптоматика PANSS | 34,45±6,46 | 29,0±6,77 | <u>Z=3,82;</u> <u>P=0,0001</u> | 32,95±6,64 | 32,25±5,13 | Z=0,68; P=0,49 |
| Общий балл PANSS | 64,2±11,87 | 53,05±12,00 | <u>Z=3,91;</u> <u>P=0,00003</u> | 59,85±10,71 | 61,35±10,22 | Z=0,59; P=0,55 |
| PSP | 53,65±12,51 | 66,45±12,29 | <u>Z=2,93;</u> <u>P=0,003</u> | 67,3±13,28 | 63,2±14,17 | <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 | 7,15±4,74 | 6,4±5,16 | Z=0,62; P=0,53 | 5,8±3,92 | 4,1±3,89 | Z=1,84; P=0,084 |
| Экстрапирамидная 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> | 44,45±11,6 | 42,7±11,28 | Z=0,69; P=0,48 |
| BACS последовательность чисел | 15,5±3,25 | 18,55±2,59 | <u>Z=3,32;</u> <u>P=0,0008</u> | 16,65±3,15 | 16,15±3,89 | Z=0,71; P=0,47 |
| BACS двигательный тест | 63,9±10,24 | 69,95±10,63 | <u>Z=2,95;</u> <u>P=0,003</u> | 64,0±17,31 | 64,2±14,68 | Z=0,24; P=0,81 |
| BACS семантическая беглость | 54,5±14,11 | 55,2±12,67 | Z=0,38; P=0,71 | 52,05±12,5 | 48,9±11,13 | Z=1,38; P=0,16 |
| BACS шифровка | 50,85±10,64 | 51,3±11,04 | Z=0,62; P=0,53 | 48,4 ±11,64 | 50,0±11,29 | Z=1,08; P=0,27 |

| | | | | | | |
|---------------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|
| BACS башня Лондона | 18,25±2,40 | 18,85±1,95 | Z=1,22; P=0,22 | 16,85±2,32 | 17,1±2,02 | Z=0,74; P=0,45 |
| GSH | 944,9±153,76 | 1047,1±146,0 | Z=2,31; P=0,021 | 968,55±138,45 | 942,3±170,44 | Z=0,63; P=0,52 |
| CAT | 32,004±20,47 | 31,59±26,48 | Z=0,61; P=0,62 | 27,12±16,49 | 37,5±24,72 | Z=1,89; P=0,058 |
| 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 | 4,69±2,01 | 4,087±1,76 | Z=1,86; P=0,061 | 4,12±1,44 | 3,43±0,87 | Z=2,13; P=0,032 |
| 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.

В результате оценки корреляции уровней параметров редокс-дисбаланса и клинических показателей в опытной группе выявлены статистически значимая прямая корреляция GSH с показателем когнитивного теста «Башня Лондона» (R=0,51; p=0,018), CAT и показателем речевой беглости (R=0,47; p=0,032).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного 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 перекисидации. 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.

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 (САТ: 38,9 [22,2;58,2] против 52 [35;85] ед. акт/гНв соответственно; $Z=-3,18$; $p=0,001$) и неферментативного звена антиоксидантной защиты (GSH: 933,3±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±0,09 против 0,49±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±31,4 против 37,5±25,4 ед. акт/гНв 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 перекисидации.

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 (H-критерий Краскела-Уоллиса $H=6,8$, $p=0,033$), АДНФГ СО (H-критерий Краскела-Уоллиса $H=5,06$, $p=0,0795$), КДНФГ СО (H-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: $N=7,48$, $p=0,024$; АДНФГ МКО: $N=7,35$, $p=0,025$; КДНФГ МКО: $N=8,14$, $p=0,017$) 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 клинко-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.

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 клинко-психопатологическую симптоматику и выраженность экстрапирамидных побочных эффектов может быть рекомендован более длительный или курсовой прием данного препарата.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

К перспективным направлениям относится внедрение в клиническую практику оценки наиболее информативных показателей оксидативного стресса (восстановленного глутатиона, продуктов перекисного окисления белков) у пациентов с шизофренией на ранних стадиях заболевания. Выявление нарушения параметров редокс-дисбаланса, ассоциированных с имеющейся клинической картиной пациентов, исследование потенциальных возможностей аугментации основной фармакотерапии N-ацетилцистеином у пациентов на различных стадиях заболевания может позволить в будущем осуществлять персонализированную оценку и коррекцию ассоциированных с оксидативным стрессом симптомов шизофрении.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Пятойкина А.С.** Окислительный стресс, когнитивная дисфункция при шизофрении и перспектива применения N-ацетилцистеина (обзор) / **А.С. Пятойкина** // Журнал МедиАль – 2018. – № 2 (22). – С. 81-86.
2. **Пятойкина А.С.** N-ацетилцистеин как метод персонифицированной коррекции редокс-дисбаланса у пациентов с первым эпизодом шизофрении / **А.С. Пятойкина**, Т.В. Жилиева, А.С. Благодравова, Г.Э. Мазо // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2019. – № 21 (5). – С.16–21.
3. **Пятойкина А.С.** Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование применения N-ацетилцистеина при шизофрении: предварительные результаты / **А.С. Пятойкина**, Т.В. Жилиева, И.В. Семенов, Г.А. Мишанов, А.С. Благодравова, Г.Э.Мазо // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – № 120(9). – С. 66-71.
4. **Пятойкина А.С.** Нарушения когнитивных функций при шизофрении, их ассоциация с оксидативным стрессом / **А.С. Пятойкина**, Т.В. Жилиева, Г.Э. Мазо // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. – 2022. – № 56(3). – р. 66-79. doi: 10.31363/2313-7053-2022-56-3-66-79.
5. **Пятойкина А.С.** Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование применения N-ацетилцистеина при шизофрении / **А.С. Пятойкина**, Т.В. Жилиева, О.В. Костина, Г.Э. Мазо // Социальная и клиническая психиатрия. – 2022. – № 32(1). – р. 61-68.
6. **Piatoiikina A.S.** Association of antioxidant deficiency and the level of products of protein and lipid peroxidation in patients with the first episode of schizophrenia / **A.S. Piatoiikina**, A.A. Lyakhova, I.V. Semennov, T.V. Zhilyaeva, O.V. Kostina, E.S.Zhukova, T.G.Shcherbatyuk, E.D. Kasyanov, A.S.Blagonravova, G.E.Mazo // Journal of Molecular Neuroscience. – 2022. – № 72(2). – р. 217-225. doi: 10.1007/s12031-021-01884-w.
7. Zhilyaeva T.V. Association between redox imbalance, pterin metabolism markers, and early extrapyramidal side effects of antipsychotics in schizophrenia: pilot study. / Zhilyaeva T.V., Shvachkina D.S., **Piatoiikina A.S.**, Zhukova E.S., Kostina O.V., Shcherbatyuk T.G., Mazo G.E. // Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022. – № 14(2). – р. 18-25. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-18-25.
8. Жилиева Т.В. Биохимические нарушения при шизофрении — «окно возможностей» / Т.В. Жилиева, **А.С. Пятойкина**, Е.Д. Касьянов, Г.В. Рукавишников, И.В. Семенов, О.В. Костина, А.С. Благодравова, Г.Э. Мазо // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. – 2022. – № 56(4). – р. 52-62. doi: 10.31363/2313-7053-2022-56-4-52-62.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДФНГ - альдегид-2,4-динитрофенилгидразоны

АФК - активные формы кислорода

КДФНГ - кетон-2,4-динитрофенилгидразоны

МКО – металл-катализируемое окисление

СО – свободное окисление

BACS - шкала "Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией" (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia)

CDSS - шкала депрессии Калгари у больных шизофренией (Calgary depression schizophrenia scale)

GSH - восстановленный глутатион

MDA – малоновый диальдегид

MINI- краткий международный нейропсихиатрический опросник (Mini-International Neuropsychiatric Interview)

PANSS - шкала оценки позитивных и негативных синдромов(Positive and Negative Syndrome Scale)

PSP - шкала социально ориентированного и социального функционирования (Personal and Social Performance scale)

SHAPS - шкала ангедонии Стайта-Гамильтона (Snaith-Hamilton Pleasure Scale)

SOD – супероксиддисмутаза

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