

На правах рукописи

**Щигорева
Юлия Геннадьевна**

**ВЛИЯНИЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ
АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И СПЕКТР МОЛЕКУЛ
СРЕДНЕЙ МАССЫ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ**

**Специальности: 14.01.06-«Психиатрия»
14.03.03-«Патологическая физиология»**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
д и с с е р т а ц и и**

**на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Томск

2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.

Научные руководители:

д-р мед. наук, профессор

Семке Аркадий Валентинович
ФГБУ «НИИ психического здоровья» СО РАМН
(Томск)

д-р мед. наук, профессор

Иванова Светлана Александровна
ФГБУ «НИИ психического здоровья» СО РАМН
(Томск)

Официальные оппоненты:

д-р мед. наук, профессор

Овчинников Анатолий Александрович
ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный
медицинский университет» Минздрава России

д-р мед. наук, профессор

Агафонов Владимир Иванович
ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН (Томск)

Ведущее учреждение: ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» (Барнаул) Минздрава России.

Защита состоится 18 декабря 2013 года в 10 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 001.030.01 при ФГБУ «НИИ психического здоровья» СО РАМН по адресу: 634014, Томск, ул. Алеутская, 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН.

Автореферат разослан 15 ноября 2013 г.

Ученый секретарь совета по защите
докторских и кандидатских
диссертаций Д 001.030.01
кандидат медицинских наук

О. Э. Перчаткина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Шизофрения занимает первое место среди психозов по распространенности, прогрессивности и тяжести социальных последствий. В результате биологических исследований этого заболевания были обнаружены нарушения в функционировании нервной системы, выявлены особенности формирования иммунодефицитных состояний на основных этапах развития болезни и протестированы нарушения обмена веществ в организме больных (Вартанян М. Е., 1978; Морковкин В. М., Картелишев А. В., 1988; Stober G. et al., 2009 и др.).

Анализ основных результатов исследования шизофрении позволяет констатировать, что большая часть работ посвящена изучению клиники данного заболевания и проблемам лечения и реабилитации больных. Значительно меньше информации было получено в процессе реализации комплексных программ, включающих анализ не только психиатрических аспектов проблемы, но и других медико-биологических дисциплин (Семке А. В. и др., 2003).

Полученные исследователями данные позволяют сделать вывод о том, что в основе развития шизофрении могут лежать биологически обусловленные причины. На современном этапе развития биологической психиатрии активно изучается роль нарушений метаболизма клеток в патофизиологических процессах при шизофрении (Akyol O. et al., 2002; Fendri C. et al., 2006; Stoberetal G. et al., 2009). Нарушения метаболизма в организме больных могут зависеть от клинических форм шизофрении, преобладании негативной и позитивной симптоматики, проводимой фармакотерапии психотропными антипсихотическими препаратами (Boskovic M. et al., 2011). Для оценки различных процессов, протекающих в организме пациентов, адекватной моделью являются клетки периферической крови (Ветлугина Т. П., 2000; Рязанцева Н. В., 2004; Ponizovsky A. M., Barshtein G., Bergelson L D., 2003).

В настоящее время доказана активация окислительного стресса на организменном уровне при шизофрении (Вилков Г. А., 1991; Говорин Н. В., Злова Т. П., 1999; Abdalla D. S., 1986; Mahadik S. P., 1996; Boskovic M. et al., 2011 и др.). При шизофрении имеют место интенсивная генерация радикальных продуктов, усиление перекисного окисления липидов, повышение окислительной деструкции белков, что приводит к нарушению структуры и функции клеточных мембран (Прилипко Л. Л., Лидерман Р. Р., 1982). Активация окислительного стресса также приводит к накоплению молекул средней массы и усилению процессов эндогенной интоксикации (Узбеков М. Г. и др., 2000; Stoberetal G., 2009).

В многочисленных исследованиях показаны как нарушения метаболизма глутатиона, так и нарушения активности ферментов антиоксидантной защиты и глутатионзависимых ферментов (Смирнова Л. П. и др., 2008; Иванова С. А. и др., 2008; Dadheech G., Mishra S., Gautam S., 2006; Ng F. et al., 2008; Ben Othmen L. et al., 2008 и др.).

Основой медикаментозной терапии шизофрении являются антипсихотические препараты (Аврцкий Г. Я., Недува А. А., 1988; Тиганов А. С., 1994; Мосолов С. Н., 2004). Выбор оптимального средства и его дозировок для фарма-

котерапии шизофрении зависит от задач, поставленных клиницистами, причем эти задачи во время терапии могут меняться вместе с симптомами болезни (Краснов В. Н. и др., 2007). Антипсихотические препараты (АП), применяющиеся сегодня в клинической практике, делятся на два класса: классические (типичные, препараты первого поколения) и атипичные. Оба класса АП демонстрируют одинаковую эффективность в подавлении позитивных симптомов. Предполагается, что атипичные АП действуют и на негативную симптоматику, в то время как типичные АП сами способны вызывать дефицитарную симптоматику. В настоящее время атипичным антипсихотическим препаратам отдается предпочтение при начальном выборе терапии перед традиционными; они зачастую легче переносятся и их использование реже сопровождается поздней дискинезией, хотя они чаще вызывают увеличение массы тела и метаболические нарушения (Lieberman J. A. et al., 2005).

Традиционные и атипичные АП неоднозначно влияют на состояние антиоксидантной системы в организме пациентов. Высокий уровень перекисного окисления липидов чаще всего обусловлен применением традиционных АП (Kropp S. et al., 2005). Однако некоторые авторы утверждают, что усиление процессов ПОЛ характерно и при применении атипичных препаратов (Gama S. S. et al., 2006; Zhang X. Y. et al., 2006). Поскольку представленные в литературе данные о влиянии терапии как традиционными (галоперидол), так и атипичными (рисперидон, клозапин и др.) АП являются разрозненными и противоречивыми, важной представляется оценка активности антиоксидантных ферментов (АОФ) у больных шизофренией до и после фармакотерапии с учетом класса используемых антипсихотиков.

Цель работы: оценить состояние антиоксидантной системы эритроцитов и сыворотки крови у больных шизофренией в зависимости от антипсихотической терапии.

Задачи исследования

1. Оценить состояние антиоксидантной системы в эритроцитах и сыворотке крови у больных шизофренией на фоне выраженной клинической симптоматики.
2. Изучить влияние терапии типичными антипсихотическими препаратами на активность ферментов антиоксидантной системы и спектр молекул средней массы у больных шизофренией.
3. Выявить особенности влияния атипичных антипсихотических препаратов на антиоксидантную систему эритроцитов и сыворотки крови у больных шизофренией в процессе фармакотерапии.
4. Изучить особенности состояния антиоксидантной системы и системы глутатиона в эритроцитах и сыворотке крови у больных шизофренией с поздней дискинезией на фоне длительной антипсихотической терапии.

Научная новизна. В результате комплексного исследования с использованием современных биохимических и молекулярно-биологических методов у больных шизофренией получены новые данные о влиянии различных групп антипсихотических препаратов на антиоксидантную систему. Выявлены особенности состояния антиоксидантной системы у больных шизофренией с поздней дискинезией. Впервые показано, что определение содержания глута-

тиона и индекса отношения его восстановленной и окисленной форм в качестве дополнительных параклинических методов до назначения лечения позволяет прогнозировать риск развития поздней дискинезии и максимально повысить эффективность и безопасность антипсихотической терапии. Предложен новый способ прогнозирования эффективности терапии кветиапином на основе определения спектра молекул средней массы в сыворотке крови, что позволяет прогнозировать эффективность предполагаемой терапии до начала лечения и целенаправленно проводить реабилитационные фармакологические мероприятия.

Практическая значимость. Продемонстрировано клиническое и диагностическое значение исследования уровня эндогенной интоксикации у больных шизофренией на модели изучения спектра молекул средней массы в сыворотке крови. Комплексное исследование позволило выявить дополнительные параклинические критерии прогноза оценки эффективности терапии шизофрении. Даны практические рекомендации по использованию разработанных диагностических тестов в клинической практике, которые представлены в методических рекомендациях «Клиническая информативность показателей эндогенной интоксикации при шизофрении» (2010). Показано, что использование определения концентрации глутатиона и индекса отношения его восстановленной и окисленной форм в сыворотке крови у больных шизофренией в качестве дополнительных параклинических критериев позволяет до назначения АП оценить риск возникновения побочных явлений терапии и своевременно применить индивидуальную тактику лечения. Разработана новая медицинская технология «Метод прогнозирования риска развития поздней дискинезии на основе определения глутатиона» (2013). Применение результатов исследования в практическом здравоохранении будет способствовать улучшению качества оказания специализированной помощи больным шизофренией.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных шизофренией наблюдается нарушение функционирования антиоксидантной системы в эритроцитах периферической крови, проявляющееся в снижении активности ключевых ферментов антиоксидантной защиты.
2. Типичные и атипичные антипсихотики оказывают дифференцированное действие на состояние антиоксидантной системы в организме пациентов в процессе фармакотерапии.
3. Биохимические показатели – содержание глутатиона и спектр молекул средней массы являются предикторами эффективности лечения и прогноза риска развития побочных эффектов терапии при шизофрении.

Апробация работы. Результаты исследований докладывались на II региональной конференции молодых ученых и специалистов «Современные проблемы психических и соматических расстройств: грани соприкосновения» (Томск, 2010); I Международной Интернет-Конференции «Молекулярные механизмы шизофрении» (Казань, 2011); II Российской (итоговой) конкурсной конференции студентов и молодых ученых «Авиценна-2011» (Новосибирск, 2011); XIV Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей с международным участием (Санкт-Петербург, 2011); III регио-

нальной конференции молодых ученых и специалистов «Современные проблемы психических и соматических расстройств: грани соприкосновения» (Томск, 2012); III Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии» (Томск, 2013); XVI научной отчетной сессии ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН (Томск, 2013); Российской научно-практической конференции «Адаптация больных шизофренией» (Томск, 2013).

Исследования поддержаны Государственным контрактом № К-32-НИР/118-6 (2011) Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007-2011 годы)», подпрограмма «Психические расстройства».

Внедрение результатов. Результаты работы включены в программу обучения врачей-ординаторов и аспирантов ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН и в учебные программы кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ГБОУ ВПО «Сибирский ГМУ» Минздрава России. Результаты внедрены в лечебно-реабилитационный процесс отделения эндогенных расстройств клиник ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН. Медицинская технология «Метод прогнозирования риска развития поздней дискинезии на основе определения глутатиона» внедрена в диагностический и лечебный процессы ГКУЗ КО «Кемеровская ОКПБ».

Публикации. По теме исследования опубликовано 18 печатных работ, в том числе 5 статей в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, патент на изобретение РФ, методические рекомендации и новая медицинская технология.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка использованной литературы, приложения. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 30 рисунками. Библиографический указатель включает 181 источник: 90 отечественных и 91 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Формирование групп пациентов для исследования и клиническая верификация диагнозов выполнены на базе отделения эндогенных расстройств ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН (рук. отделения – д-р мед. наук, проф. А. В. Семке). Группу контроля для лабораторных исследований составили психически и соматически здоровые лица, не имеющие хронических заболеваний и не состоящие на диспансерном учете, без признаков перенесенных острых инфекционных заболеваний на момент обследования.

Критерии включения: наличие установленного диагноза F20 «Шизофрения» по критериям МКБ-10, возраст от 18 до 60 лет, наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании. Для контрольной группы критерии включения: возраст от 18 до 60 лет, отсутствие соматических, неврологических заболеваний, наркомании и алкоголизма, добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами ведения исследований человека согласно протоколу, утвержденному комитетом по Биомедицинской этике ФГБУ «НИИПЗ»

СО РАМН. Лабораторное исследование проведено на базе лаборатории молекулярной генетики и биохимии ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН (руководитель лаборатории – д-р мед. наук, профессор С. А. Иванова).

Всего в исследование включено 172 человека. Основную группу составили 118 пациентов с диагнозом F20 «Шизофрения». Все пациенты были совершеннолетнего и трудоспособного возраста. Для оценки состояния антиоксидантных систем больных шизофренией в зависимости от проводимой фармакотерапии обследована группа пациентов из 73 человек. В первую группу было включено 32 человека, получавших типичные АП в виде монотерапии или их комбинации. Вторую группу составили 41 пациент, получавшие атипичные АП.

Для изучения изменений в АОС у больных шизофренией с поздней дискинезией (ПД) обследовано 26 больных при поступлении в клинику и через 6 недель лечения – по шкале AIMS (оценка патологических непреднамеренных движений). На основании оценки по шкале AIMS сформированы две группы: с признаками ПД (10 чел.) и без признаков двигательных расстройств (16 чел.). С целью прогнозирования эффективности лечения атипичным антипсихотиком кветиапином обследовано 20 пациентов с диагнозом резидуальная шизофрения. По результатам оценки эффективности фармакотерапии (по шкале CGI) больные были разделены на две группы: у 15 больных отмечена высокая эффективность терапии, у 5 – низкая (или незначительное улучшение). Контрольная группа для биологических исследований включала 54 соматически и психически здоровых лиц, соответствующих по полу и возрасту основной группе.

У всех обследуемых лиц брали кровь из локтевой вены в период с 8.00 до 9.00 утра натощак. Для взятия крови использовались пробирки типа Vacuette.

Получение гемолизата эритроцитов. Для выделения эритроцитов в пробирку наливали 2 мл венозной крови, доводили раствором Хэнкса до 10 мл и центрифугировали при 1500 об/мин 3 раза по 10 мин. Отмытые эритроциты подвергали гемолизу дистиллированной водой в соотношении 1:10. Полученную эритроцитарную массу использовали для определения активности АОФ. После этого пробу замораживали при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Получение сыворотки крови. Для получения сыворотки использовали пробирку Vacuette с активатором образования сгустка. Пробирку центрифугировали при 1500 об/мин 30 мин. Сыворотку отбирали пипеткой и использовали для определения количества глутатиона и спектра средних молекул.

Определение концентрации глутатиона в сыворотке основано на образовании флуоресцирующего комплекса глутатиона с ортофталевым альдегидом (Hissin P. J., 1976). Измерения оптической плотности проводили на спектрофлуориметре Varion (США) при E_m (длина волны испускания) 420 нм, и E_x (длина волны возбуждения) 350 нм. Результаты в мкг глутатиона на 1 мл сыворотки.

Определение активности глутатионпероксидазы (ГП) проводили на спектрофотометре Shimadzu (Япония) по окислению НАДФ-Н в сопряженной глутатионредуктазной реакции восстановления гидроперекиси третичного бутила (Litte C. L., 1968). При расчете активности ГП исходили из значения

коэффициента молярной экстинкции восстановленного НАДФ-Н ($E=6,22\text{ мМ/см}$), учитывали разность между спонтанным и субстратным изменениями оптической плотности. Результаты в U/мг белка ($U=\text{мкмоль НАДФН/мин}$).

Определение активности глутатионредуктазы (ГР) проводили по окислению НАДФ-Н в реакции восстановления окисленного глутатиона (Carbery J., 1981) на спектрофотометре Shimadzu (Япония). При расчете активности ГР исходили из значения коэффициента молярной экстинкции НАДФ-Н ($E=6,22\text{ мМ/см}$) и учитывали разность между спонтанным и субстратным изменениями оптической плотности. Результаты в U/мг белка ($U=\text{мкмоль НАДФН/мин}$).

Определение активности глутатион-S-трансферазы (ГТ) проводили по образованию хромогенных конъюгатов глутатиона с 1-хлоро-2,4-динитробензолом (Keen J. H., 1976) на спектрофотометре Shimadzu (Япония). При расчете активности глутатион-S-трансферазы исходили из значения коэффициента молярной экстинкции хромогенного конъюгата ($E=9,6\text{ мМ/см}$) и учитывали разность между спонтанным и ферментативным образованием хромогенного комплекса. Результаты в U/мг белка ($U=\text{мкмоль ХДНБ-GSH/мин}$).

Определение активности каталазы производили по изменению концентрации перекиси водорода при добавлении исследуемого образца (Beers R. F., 1978) на спектрофотометре Shimadzu (Япония). При расчете активности каталазы исходили из значения коэффициента молярной экстинкции перекиси водорода ($E=0,081\text{ мМ/см}$). Результаты выражали в U/мг белка ($U=\text{ммоль H}_2\text{O}_2/\text{мин}$).

Определение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6 ФДГ) проводили по изменению концентрации восстановленного НАДФ при добавлении исследуемого образца на спектрофотометре Shimadzu (Япония). В процессе окисления глюкозо-6-фосфата происходит восстановление НАДФ. Количество образующегося восстановленного НАДФ (в молях) равно количеству глюкозо-6-фосфата, вступившего в реакцию. Результаты в U/мг белка ($U=\text{мкмоль НАДФ/мин}$).

Определение спектра молекул средней массы в сыворотке крови (МСМ). Параметры эндогенной интоксикации оценивали по спектру МСМ в сыворотке крови скрининговым методом (Габриэлян Н. И., 1985) в модификации (Иванова С. А. и др., 2010). Принцип метода основан на высвобождении высокомолекулярных пептидов в сыворотке крови при помощи ТХУ и количественном определении уровня МСМ по поглощению в монохроматическом световом потоке при разной длине волны (280, 254, 230 нм). Результаты измеряли на спектрофотометрическом анализаторе Epoch (США), выражали в единицах оптического поглощения с вычислением индексов ИА и НПИ.

Содержание белка определяли по методу Лоури (Lowry O. H., 1958) на спектрофотометре Shimadzu (Япония). Единица ферментативной активности (U) соответствует количеству фермента, которое катализирует превращение 1 мкмоль субстрата в 1 мин при $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Методы психометрического обследования. При вступлении пациентов в исследование использованы шкалы: позитивных и негативных синдромов (PANSS), глобального клинического впечатления – тяжесть заболевания (CGI-S), патологических непреднамеренных движений AIMS.

Методы статистического анализа. Обработку данных проводили с использованием пакета STATISTICA, версия 6.0 для Windows. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Предварительно оценивали нормальность генеральной совокупности с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и равенство генеральных дисперсий с помощью F-критерия Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 118 пациентов с верифицированным диагнозом шизофрении: 70 % – с параноидной формой, 19 % – простой, 11 % – резидуальной. Средний возраст обследованных лиц составил $31,9 \pm 11,9$ года. Наиболее многочисленная возрастная группа – от 21 до 25 лет (34,7 %). По половому признаку в основной группе распределение следующее: 57 мужчин (48,3 %) и 61 женщина (51,7 %). Длительность заболевания – от 1 года до 38 лет; в среднем – $12,8 \pm 6,3$ года. Статистически значимо ($p < 0,05$) преобладали пациенты с давностью заболевания 7 и более лет (62 пациента – 53 %) по сравнению с давностью заболевания 1-3 года (18 %) и 4-6 лет (29 %).

Оценка состояния антиоксидантной системы эритроцитов и сыворотки крови больных шизофренией

Группы пациентов с разными формами шизофрении не различались между собой по показателям активности АОФ, окисленного и восстановленного глутатиона и спектра МСМ, что позволило объединить пациентов с разными формами шизофрении в общую группу и сравнить с контролем. Исследование АОФ показало достоверное снижение активности ГП, ГТ и Г-6-ФДГ по сравнению с контрольными значениями. Активность ГР оставалась в пределах нормы, а активность каталазы имеет тенденцию к увеличению по сравнению с контролем (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Активность антиоксидантных ферментов в гемолизате эритроцитов

Активность, U/мг белка	Психически и соматически здоровые лица (n=56)	Больные шизофренией (n=118)
ГП	$7,77 \pm 0,78$	$6,96 \pm 0,53^*$
ГР	$0,85 \pm 0,17$	$0,72 \pm 0,26$
ГТ	$4,58 \pm 0,9$	$1,8 \pm 0,4^*$
Г-6-ФДГ	$4,08 \pm 0,5$	$1,54 \pm 0,22^*$
Каталаза	$53,35 \pm 13,8$	$70,72 \pm 10,24$

Примечание. * – Достоверные различия с группой контроля ($p < 0,05$).

Снижение активности глутатионпероксидазы является неблагоприятным фактором, способствующим падению эффективности обезвреживания пероксидных радикалов, что может приводить к повреждению клеточных структур. Установленное нами уменьшение активности глутатионтрансферазы, возможно, связано с действием активных форм кислорода, способных оказывать модифицирующее действие на ферментативные белки в условиях окислительного

стресса. Выявленное снижение Г-6-ФДГ в эритроцитах больных шизофренией может являться одной из причин низкой активности ГР и ГТ. В сыворотке крови пациентов выявлена тенденция к снижению содержания восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатиона, не достигающая значения достоверности (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Содержание окисленного и восстановленного глутатиона в сыворотке крови

Группа	Содержание GSH, мкг/мл	Содержание GSSG, мкг/мл
Психически и соматически здоровые лица (n=56)	$394,23 \pm 80,2$	$15,91 \pm 1,34$
Больные шизофренией (n=118)	$325,67 \pm 37,18$	$11,08 \pm 0,86$

Спектр молекул средней массы в сыворотке у больных шизофренией

Результаты оценки уровня эндогенной интоксикации в сыворотке крови по спектру МСМ представлены в таблице 3. Статистический анализ не выявил достоверных различий между фракциями E230, E254 и E280 в сыворотке крови больных шизофренией в сравнении с контрольной группой. При оценке индексов НПИ и ИА у больных шизофренией в сравнении с контрольной группой статистически значимых различий также не обнаружено.

Т а б л и ц а 3

Спектр молекул средней массы у больных шизофренией и у здоровых лиц

Группа	Показатель, усл. ед. оптической плотности			Индексы	
	E 280	E 254	E 230	НПИ	ИА
Психически и соматически здоровые лица (n=56)	$0,32 \pm 0,021$	$0,334 \pm 0,017$	$0,187 \pm 0,016$	$0,55 \pm 0,007$	$0,96 \pm 0,004$
Больные шизофренией (n=118)	$0,292 \pm 0,013$	$0,353 \pm 0,016$	$0,172 \pm 0,012$	$0,49 \pm 0,011$	$0,83 \pm 0,006$

Таким образом, оценка общего состояния АОС показала, что для больных шизофренией характерна сниженная активность ферментов ГП, ГТ, Г-6-ФДГ по сравнению с данными показателями в группе психически здоровых. Выявленные изменения активности глутатионзависимых АОФ свидетельствуют о дестабилизации системы глутатиона, что может способствовать нарушению процессов адаптации в ответ на развитие окислительного стресса при шизофрении.

Влияние терапии типичными антипсихотиками на состояние антиоксидантных систем организма у больных шизофренией

С целью оценки влияния традиционных антипсихотических препаратов обследовано 32 пациента в динамике терапии: при поступлении в клинику и на 5-6-й неделе фармакотерапии типичными АП. Пациенты получали в виде монотерапии или их комбинации: аминазин, галоперидол, хлорпротиксен. Оценка динамики психопатологической симптоматики до и после лечения типичными АП с использованием психометрической шкалы PANSS показала, что между

собой группы пациентов до и после терапии типичными АП достоверно различались по сумме негативных расстройств ($p < 0,05$).

Динамика улучшения состояния по шкале общего клинического впечатления CGI показала, что в процессе лечения типичными АП к 6-й неделе терапии наступало, в основном, улучшение или маловыраженное улучшение. Отсутствие эффекта отмечено у 10 % пациентов (табл. 4).

Т а б л и ц а 4

Оценка эффективности лечения больных шизофренией типичными АП по «Шкале оценки эффективности терапии» CGI

Выраженное улучшение	Улучшение	Маловыраженное улучшение	Отсутствие эффекта
2 (6,25 %)	15 (46,9 %)	12 (37,5 %)	3 (9,35 %)

Активность глутатионпероксидазы в процессе терапии типичными АП достоверно не изменилась как по сравнению с контрольными показателями, так и по сравнению с группой больных до терапии. Активность глутатионредуктазы у больных до терапии достоверно повышена по сравнению с контрольной группой. После терапии наблюдалось достоверное снижение активности фермента по сравнению с первоначальными данными до терапии (рис. 1).

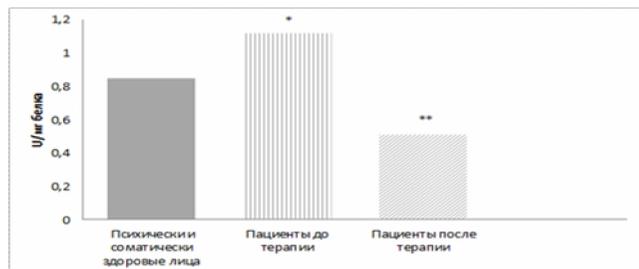


Рис. 1. Активность глутатионредуктазы в эритроцитах здоровых лиц и больных шизофренией до и после терапии типичными АП
Примечание. * – Достоверные различия с группой контроля; ** – достоверные различия с группой до терапии; U=мкмоль НАДФН /мин

До терапии обнаружено статистически значимое снижение активности глутатион-S-трансферазы по сравнению с контрольными значениями. После лечения типичными АП активность данного фермента остается достоверно низкой в сравнении с группой контроля (рис. 2).

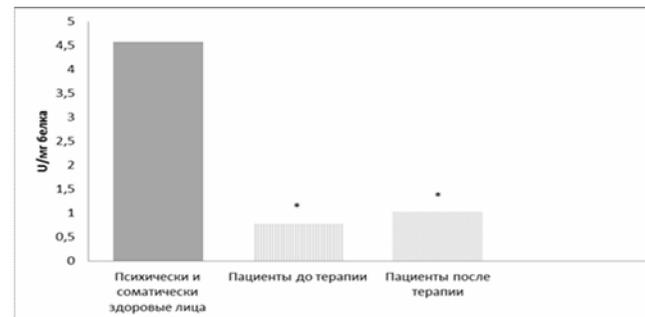


Рис. 2. Активность глутатион-S-трансферазы в эритроцитах здоровых лиц и больных шизофренией до и после терапии типичными АП
Примечание. * – Достоверные различия с группой контроля; U=мкмоль ХДНБ-GSH /мин

Активность каталазы в эритроцитах крови пациентов была достоверно повышена по сравнению с контролем. Терапия типичными АП приводит к нормализации этого показателя (рис. 3).

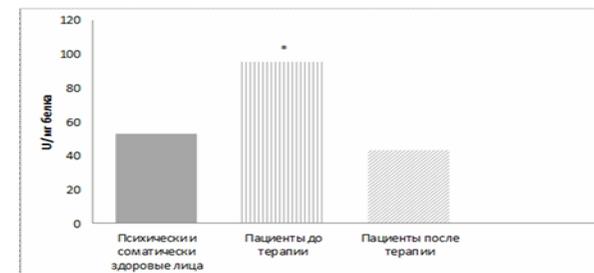


Рис. 3. Активность каталазы в эритроцитах здоровых лиц и больных шизофренией до и после терапии типичными АП
Примечание. * – Достоверные различия с группой контроля; U=ммоль H₂O₂/мин

У больных шизофрений при поступлении в клинику была снижена активность Г-6-ФДГ по сравнению с контролем. После терапии наблюдалось дальнейшее снижение активности фермента у исследуемых пациентов (рис. 4).

Выявленное снижение активности Г-6-ФДГ у больных шизофрений теоретически может быть причиной низкой активности ряда глутатиозависимых ферментов, о которых сообщают многие авторы (Ben Othmen L., 2008; Ng F. et al., 2008).

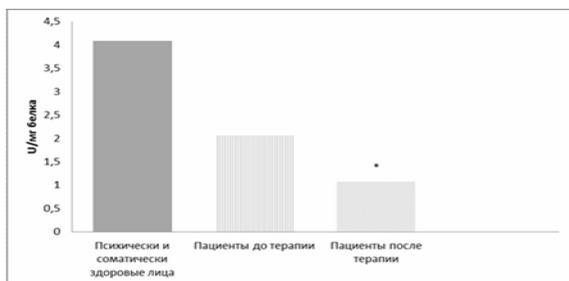


Рис. 4. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах здоровых лиц и больных шизофренией до и после терапии типичными АП

Примечание. * – Достоверные различия с группой контроля;
U=мкмоль НАДФ/мин

Важными показателями для характеристики антиоксидантной защиты является концентрация восстановленного и окисленного глутатиона. До терапии у пациентов содержание восстановленного глутатиона имеет тенденцию к снижению по сравнению с контролем. На фоне терапии типичными антипсихотическими препаратами наблюдается дальнейшее снижение содержания GSH. Содержание окисленного глутатиона не отличается от значений в контрольной группе и достоверно не изменяется в динамике терапии.

Таким образом, группа пациентов до начала терапии характеризуется дисбалансом в антиоксидантной системе, что проявляется повышением активности каталазы и глутатионредуктазы, снижением активностей глутатионтрансферазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, тенденцией к снижению восстановленного глутатиона. Повышенная активность каталазы у больных подтверждает наличие окислительного стресса и обусловлена большим количеством субстрата – перекиси водорода, что может быть связано со значительным возрастанием активности моноаминоксидазы у больных шизофренией (Узбеков М. Г. и др., 2009). Известно, что моноаминоксидазная реакция является основным поставщиком перекиси водорода в головном мозге (Gorkin V. Z., 1985). Гиперпродукция дофамина при шизофрении в некоторых структурах мозга и его дальнейшая метаболизация приводят к образованию перекиси водорода и высокотоксичных свободных радикалов, способных вызвать повреждение нейронов (Mahadik S. P., 1996).

Терапия типичными АП снижает активность каталазы до контрольных значений, что можно в определенной мере объяснить значительным уменьшением активности MAO тромбоцитов и, соответственно, продукции перекиси водорода, у больных шизофренией по мере улучшения психического статуса и редукции психопатологической симптоматики. Активность глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы в процессе терапии практически не изменяется: активность ГП в пределах нормы, как до терапии, так и через 6 недель, активность ГТ остается сниженной по сравнению с контролем.

В то же время традиционные АП в процессе терапии снижают активность глутатионредуктазы, Г-6-ФД и содержание восстановленного глутатиона. Дос-

товерное снижение уровня активности ГР после терапии традиционными препаратами, возможно, говорит о неспособности его субстратной активации у принимающих типичные АП. Можно предположить, что снижение активности ГТ связано с действием АФК, способных оказывать модифицирующее действие на ферментативные белки в условиях окислительного стресса. Низкая активность ГТ в организме больных может свидетельствовать о высокой активности фосфолипазного гидролиза и процессов ПОЛ, что согласуется с данными литературы. Снижение содержания восстановленного глутатиона у больных шизофренией говорит о снижении способности антиоксидантной системы больных восстанавливать окисленный глутатион, что подчёркивает её выраженный дисбаланс.

Полученные результаты подтверждают некоторые литературные данные. V. Parikh et al. (2003) выявили, что хроническое введение галоперидола здоровым экспериментальным животным приводило к достоверному снижению активности каталазы на фоне одновременного увеличения маркеров липидной перекисидации в мозге крыс. Используя лонгитудинальный дизайн, исследование X. Y. Zhang et al. (2012) показало, что как типичный антипсихотический препарат первого поколения галоперидол, так и атипичный АП рисперидон редуцируют изначально повышенную активность некоторых антиоксидантных ферментов в крови пациентов.

Спектр молекул средней массы в сыворотке крови больных шизофренией в процессе терапии типичными антипсихотическими препаратами

Уровень эндогенной интоксикации в сыворотке крови оценивали по спектру МСМ. Показатели фракций E280_(аром) и E254_(токс) не отличаются от значений контрольной группы и не меняются достоверно в процессе терапии. В группе пациентов до терапии отмечается достоверное повышение показателя E230_(нукл) по сравнению с группой контроля. После терапии значение фракции остается достоверно повышенным по сравнению с контрольной группой (рис. 5).

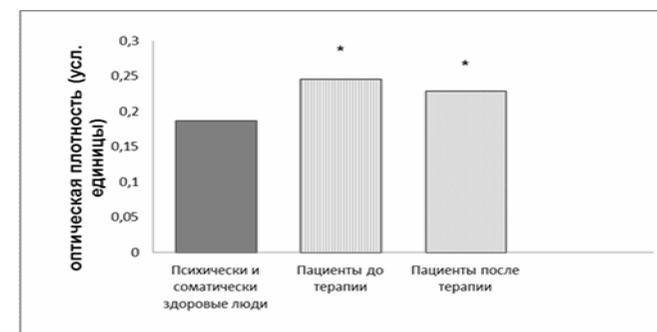


Рис. 5. Спектр молекул средней массы в сыворотке крови здоровых лиц и больных шизофренией до и после терапии типичными АП (показатель фракции E230)

Примечание. * – Достоверные различия с группой контроля.

Выявленное изменение спектра молекул средней массы в сторону увеличения нуклеарной фракции (E230) как до, так и после терапии типичными АП, возможно, связано с накоплением в крови остатков нуклеиновых кислот в результате усиления апоптического разрушения клеток (Okuda Y., Apatoff B. R., Posnett D. N., 2006).

Характеристика показателей антиоксидантной системы у больных шизофренией с поздней дискинезией

Для оценки возможности прогнозирования риска развития поздней дискинезии на фоне терапии традиционными АП следующим этапом работы было изучение содержания окисленного и восстановленного глутатиона, активности антиоксидантных ферментов в эритроцитах и сыворотке крови пациентов с побочными эффектами и без двигательных расстройств. Содержание окисленного глутатиона в сыворотке крови у больных шизофренией с ПД и без ПД не отличалось от значений здоровых лиц. В группе пациентов с поздней дискинезией выявлено достоверное снижение содержания GSH в сыворотке крови ($101,52 \pm 3,613$ мкг/мл) в сравнении с больными без ПД ($118,92 \pm 5,617$ мкг/мл) и с контролем ($141,26 \pm 19,21$ мкг/мл, $p < 0,05$) (рис. 6).

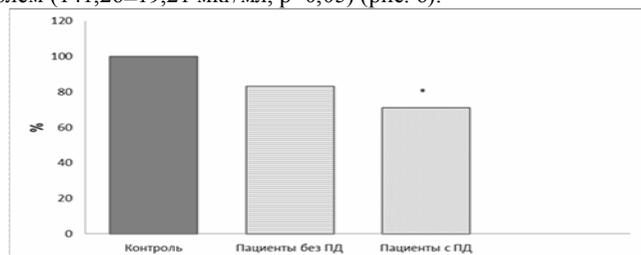


Рис. 6. Содержание восстановленного глутатиона в сыворотке крови здоровых лиц и больных шизофренией с поздней дискинезией и без двигательных расстройств

Примечание. Значения контрольной группы приняты за 100 %.

* – Достоверные различия больных с ПД и без ПД и со здоровыми ($p < 0,05$).

Выявлена достоверная разница ($p < 0,05$) между группами в числовом значении индекса отношения содержания восстановленного глутатиона к окисленному. У больных без ПД отношение GSH/GSSG составило $0,52 \pm 0,009$, а с развившейся поздней дискинезией это отношение имеет более низкое значение ($0,471 \pm 0,011$).

Пониженное содержание GSH снижает общий антиоксидантный статус организма и, следовательно, способность связывать избыточное количество свободных радикалов, активно участвующих не только в патогенезе шизофрении, но и в развитии побочных эффектов антипсихотической терапии, а также снижает способность клетки утилизировать ксенобиотики. Индекс отношения количества GSH к GSSG характеризует окислительно-восстановительный потенциал клетки – чем выше его значение, тем выше восстановительная способность клетки. Уменьшение этих показателей является неблагоприятным прогностическим признаком и может способствовать развитию ПД.

Использование определения концентрации глутатиона и индекса отношения GSH/GSSG в сыворотке больных шизофренией в качестве дополнительных параклинических критериев позволяет до назначения АП оценить риск возникновения побочных явлений терапии и своевременно применить индивидуальную тактику лечения. На основе этих результатов разработана новая медицинская технология «Метод прогнозирования риска развития поздней дискинезии на основе определения глутатиона».

При анализе активностей ферментов выявлено достоверное снижение активности ГП у больных с ПД по сравнению с контрольными значениями (рис. 7).

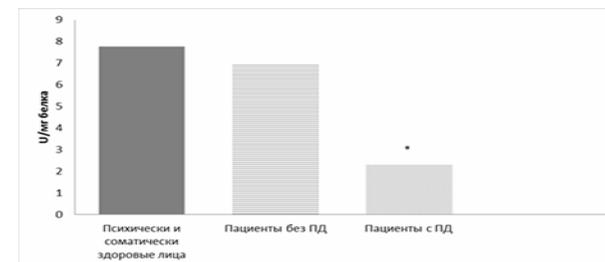


Рис. 7. Активность глутатионпероксидазы в эритроцитах здоровых лиц и больных шизофренией с поздней дискинезией и без двигательных расстройств

Примечание. U=мкмоль НАДФН/мин; * – достоверные различия со здоровыми ($p < 0,05$).

Активность ГР в группе пациентов без двигательных расстройств и в группе с ПД не отличалась от значений в контрольной группе. У больных шизофренией без ПД наблюдается достоверное снижение активности ГТ по сравнению с контролем. У пациентов с ПД снижение активности фермента более выражено по сравнению с группой контроля (рис. 8).

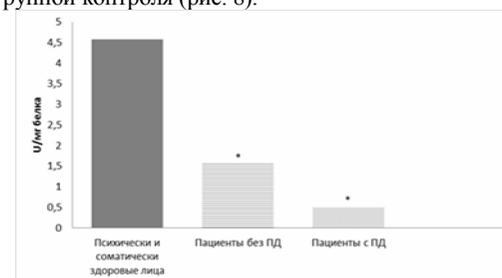


Рис. 8. Активность глутатион-S-трансферазы в эритроцитах здоровых лиц и больных шизофренией с поздней дискинезией и без двигательных расстройств

Примечание. U=мкмоль ХДНБ-GSH/мин; * – Достоверные различия со здоровыми ($p < 0,05$).

Снижение активности глутатионзависимых антиоксидантных ферментов предположительно может увеличивать риск развития дискинезий у больных шизофренией. Отличительной особенностью пациентов с ПД является снижение активности глутатионпероксидазы, что не выявлено ни в общей группе

больных, ни у пациентов, получающих традиционные антипсихотические препараты и не имеющих побочных эффектов.

Влияние атипичных антипсихотических препаратов на состояние антиоксидантной системы эритроцитов крови у больных шизофренией

Оценка степени выраженности психопатологической симптоматики по шкале PANSS до и после терапии атипичными АП показала, что между собой группы пациентов достоверно различались по сумме негативных расстройств, а также кластерам возбуждения, параноидного поведения и депрессии ($p < 0,05$).

Оценка эффективности терапии больных шизофренией по «Шкале оценки эффективности терапии» (CGI) продемонстрировала, что терапия атипичными АП отличается высокой эффективностью, отсутствие эффекта наблюдалось менее чем в 5 % случаев (табл. 5).

Таблица 5

Оценка эффективности терапии больных шизофренией атипичными антипсихотическими препаратами по «Шкале оценки эффективности терапии» CGI

Выраженное улучшение	Улучшение	Маловыраженное улучшение	Отсутствие эффекта
8 (19,5 %)	25 (61 %)	6 (14,6 %)	2 (4,9 %)

При изучении активности АОФ выявлено, что в группе пациентов до терапии активность ГП в эритроцитах крови достоверно снижена по сравнению с показателями в контрольной группе. После терапии атипичными АП наблюдается увеличение активности фермента практически до уровня показателей группы здоровых (рис. 9).

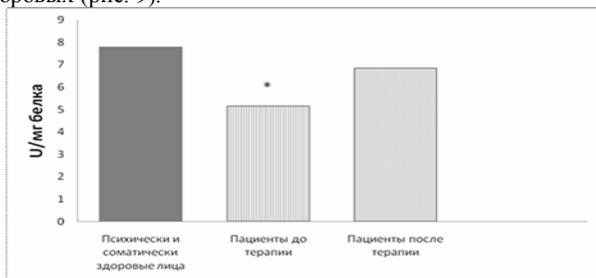


Рис. 9. Активность глутатионпероксидазы в эритроцитах здоровых лиц и больных шизофренией до и после терапии атипичными АП

Примечание. $U = \text{мкмоль НАДФН/мин}$;

* – достоверные различия с группой контроля ($p < 0,05$).

Активность ГР у лиц до терапии не отличалась от значений нормы; после терапии атипичными АП активность исследуемого фермента достоверно не изменяется.

В группе больных до терапии активность ГТ в эритроцитах достоверно снижена по сравнению с контролем. После терапии наблюдается дальнейшее снижение активности фермента (рис. 10).

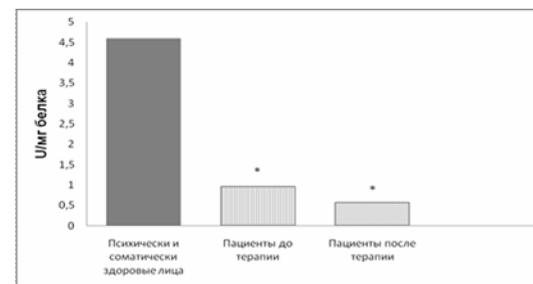


Рис. 10. Активность глутатион-S-трансферазы в эритроцитах здоровых лиц и больных шизофренией до и после терапии атипичными АП

Примечание. $U = \text{мкмоль ХДНБ-GSH/мин}$;

* – достоверные различия с группой контроля ($p < 0,05$).

В группе пациентов до терапии активность каталазы достоверно выше контрольных значений. На фоне проводимой терапии атипичными АП активность фермента снижается до значений нормы (рис. 11). В результате измерения активности Г-6-ФДГ выявлено, что ее значения в группе больных до терапии ниже контрольных показателей в 4,5 раза. После терапии ААП активность фермента остается сниженной по сравнению с контролем.

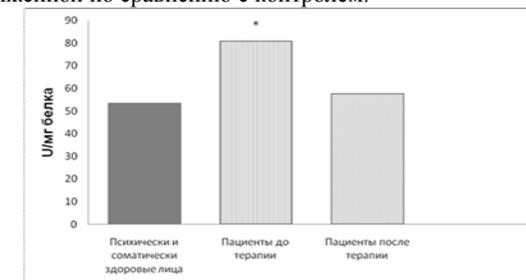


Рис. 11. Активность каталазы в эритроцитах здоровых лиц и больных шизофренией до и после терапии атипичными АП

Примечание. $U = \text{ммоль } \text{H}_2\text{O}_2/\text{мин}$;

* – достоверные различия с группой контроля ($p < 0,05$).

При анализе содержания глутатиона в сыворотке крови наблюдается тенденция к снижению восстановленного глутатиона и достоверное снижение окисленного глутатиона в группе пациентов до лечения по сравнению с контролем (рис. 12). После терапии атипичными АП содержание глутатиона не отличается от значений контроля.

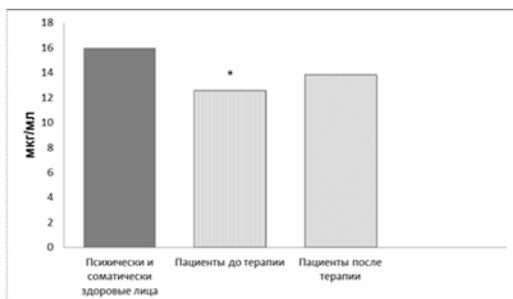


Рис. 12. Содержание окисленного глутатиона в сыворотке крови здоровых лиц и больных шизофренией до и после терапии атипичными АП
Примечание. * – Достоверные различия с группой контроля ($p < 0,05$).

Таким образом, терапия атипичными АП оказывает нормализующее действие на ряд антиоксидантных ферментов: повышает сниженную до начала терапии активность ГП до значений нормы к 4-6-й неделе терапии и снижает повышенную активность каталазы до показателей здоровых лиц. Выявленное статистически значимое снижение ГП до начала терапии по сравнению с контролем свидетельствует о снижении адаптивных процессов организма в условиях окислительного стресса. После терапии повышение активности ГП до значений нормы также может быть вызвано увеличением общего количества перекиси водорода.

Поскольку каталаза является одним из основных ферментов внутриклеточной антиоксидантной защиты, достоверное увеличение ее активности в группе пациентов до терапии по сравнению с контролем, возможно, связано с увеличением в организме количества активированных кислородных метаболитов, появление которых обусловлено наличием окислительного стресса при шизофрении. Это может свидетельствовать о вовлеченности данного фермента в патогенез свободнорадикальных повреждений на клеточном и организменном уровнях, что приводит к адаптационным нарушениям при данном заболевании (Кутыко И. И. и др., 1996). Снижение активности каталазы до контрольных значений после терапии свидетельствует о повышении способности организма элиминировать возросшее количество АФК.

Наряду с позитивным влиянием атипичных АП на некоторые АОФ не выявлено положительной динамики в отношении активности ГТ. Этот фермент способен восстанавливать гидропероксигруппы жирных кислот окисленных фосфолипидов в мембранах (Суханова Г. А., 2000) и конъюгировать с восстановленным глутатионом токсичные продукты ПОЛ, способствуя их выведению из организма. Снижение активности фермента, возможно, связано с действием АФК, способных оказывать модифицирующее действие на некоторые энзимы в условиях окислительного стресса. Глутатион-S-трансферазная активность при наличии окислительного стресса в клетке может подавляться вследствие активации фосфолипазы А₂ и избытка свободных жирных кислот, которые инактивируют активность ГТ.

Статус системы глутатиона определяется как общая концентрация глутатиона и количественное соотношение между различными формами, в которых он существует в клетке. Статус обусловлен динамическим равновесием между реакциями синтеза, деградации, транспорта, окисления и восстановления и поэтому может изменяться в зависимости от преобладания тех или иных реакций, что определяется состоянием клетки и окружающей среды. В нашем исследовании обнаружено снижение содержания восстановленного глутатиона до терапии по сравнению с контролем. После терапии атипичными АП не выявлено достоверных изменений уровня GSH по сравнению с контролем, что, возможно, говорит о том, что способность антиоксидантной системы больных восстанавливать окисленный глутатион снижается, и терапия атипичными АП не влияет на этот процесс.

Влияние атипичных антипсихотических препаратов на спектр молекул средней массы в сыворотке крови больных шизофренией

При анализе спектра МСМ в сыворотке крови больных шизофренией в процессе терапии практически не выявлено достоверных изменений, за исключением повышения токсической фракции E254 по сравнению с группой пациентов до лечения (рис. 13).

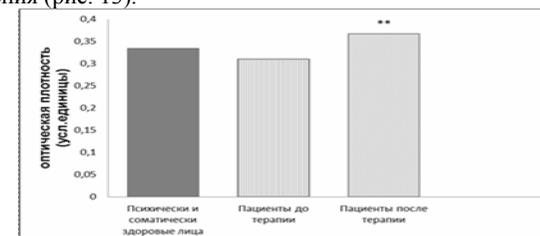


Рис. 13. Спектр молекул средней массы в сыворотке крови здоровых лиц и больных шизофренией до и после терапии атипичными АП (показатель фракции E254)

Примечание. ** – Достоверные различия с группой до терапии ($p < 0,05$).

Таким образом, терапия атипичными АП достоверно повысила токсическую фракцию (E254). Продукты распада липидов оказывают повреждающее действие на структуры клетки, белки, нуклеиновые кислоты, следовательно, являются эндопатогенами. Перекисное повреждение белков приводит к их деградации, образованию токсических фрагментов, в том числе и МСМ (Аксенова В. М., Старкова А. В., 1998; Алифирова В. М., Кротенко Н. В., Иванова С. А., 2007).

Определение спектра молекул средней массы для прогнозирования эффективности лечения резидуальной шизофрении атипичным антипсихотиком кветиапином

С позиций развития персонализированной терапии необходима разработка достоверных лабораторных предикторов эффективности антипсихотической терапии у больных шизофренией. С целью оценки возможности прогнозиро-

вания эффективности терапии на основе применения лабораторных скрининговых показателей была сформирована однородная группа по нозологической форме, клиническому состоянию и получаемой монотерапии атипичным антипсихотическим препаратом кветиапином.

В результате исследования спектра МСМ в сыворотке крови пациентов показано, что в группе с высокой эффективностью терапии показатель фракции E280 составил $0,277 \pm 0,013$ усл. ед., что достоверно не отличалось от значений этого показателя в группе с низкой эффективностью терапии ($0,240 \pm 0,017$ усл. ед.). При исследовании фракции E254 также не выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами. В группе с высокой эффективностью терапии значение токсической фракции составило $0,288 \pm 0,009$ усл. ед., а в группе с низкой эффективностью терапии – $0,282 \pm 0,011$ усл. ед. Значение фракции E230 в группе с низкой эффективностью терапии составляло $0,097 \pm 0,011$ усл. ед., что достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе с высокой эффективностью лечения ($0,151 \pm 0,010$ усл. ед.).

Т а б л и ц а 6

Спектр молекул средней массы, индекс ароматичности и нуклеарно-пептидарный индекс у больных резидуальной шизофренией до начала терапии кветиапином в зависимости от её эффективности

Показатель	Больные резидуальной шизофренией	
	1-я группа (высокая эффективность), n=15	2-я группа (низкая эффективность), n=5
E280, усл. ед.	$0,277 \pm 0,013$	$0,240 \pm 0,017$
E254, усл. ед.	$0,288 \pm 0,009$	$0,282 \pm 0,011$
E230, усл. ед.	$0,151 \pm 0,010$	$0,097 \pm 0,011$ ($p < 0,05$)
ИА	$1,063 \pm 0,04$	$1,186 \pm 0,03$
НПИ	$0,527 \pm 0,02$	$0,339 \pm 0,02$ ($p < 0,05$)

Примечание. $p < 0,05$ – Уровень значимости достоверных различий в группах больных с высокой и низкой эффективностью терапии.

Индексы ароматичности в группах с высокой и низкой эффективностью терапии не имели статистически значимых различий и составляли $1,063 \pm 0,04$ и $1,186 \pm 0,03$ усл. ед. Оценка нуклеарно-пептидарного индекса показала, что в группе с высокой эффективностью терапии НПИ составил $0,527 \pm 0,02$; в группе с низкой эффективностью – $0,339 \pm 0,02$, что достоверно ниже ($p < 0,05$).

Таким образом, в группе больных с низкой эффективностью терапии выявлено достоверное снижение фракции E230 и НПИ по сравнению с группой с высокой эффективностью терапии. Снижение содержания нуклеарной фракции молекул средней массы при длине волны 230 нм является прогностически неблагоприятным признаком. Также показано, что информативным является не только определение этой фракции, но и оценка индекса соотношения нуклеарной и пептидной фракций.

На основе полученных результатов разработан способ прогнозирования эффективности терапии ААП кветиапином. При низких значениях фракции МСМ при длине волны 230 нм (показатель экстинции фракции E230 ниже 0,12 усл. ед.) и низких значениях НПИ (ниже 0,4) прогнозировали низкую клиническую эффективность кветиапина в лечении резидуальной шизофрении. Опре-

деление спектра МСМ в сыворотке крови позволяет прогнозировать до начала лечения эффективность предполагаемой терапии и целенаправленно проводить реабилитационные фармакологические мероприятия.

На основе полученных результатов и анализа литературных данных нами представлена гипотетическая схема влияния терапии типичными и атипичными АП на активность АОФ в эритроцитах крови больных шизофренией в процессе фармакотерапии (рис. 14).

Эффекты	Позитивные	Характерные для традиционных антипсихотиков	Сходные для обоих классов антипсихотиков	Характерные для атипичных антипсихотиков	
				Снижают повышенную активность каталазы	Нормализация активности глутатионпероксидазы
	Отсутствие эффекта			Не оказывают влияния на активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатион-S-трансферазы	
		Негативные	Снижение содержания восстановленного глутатиона		

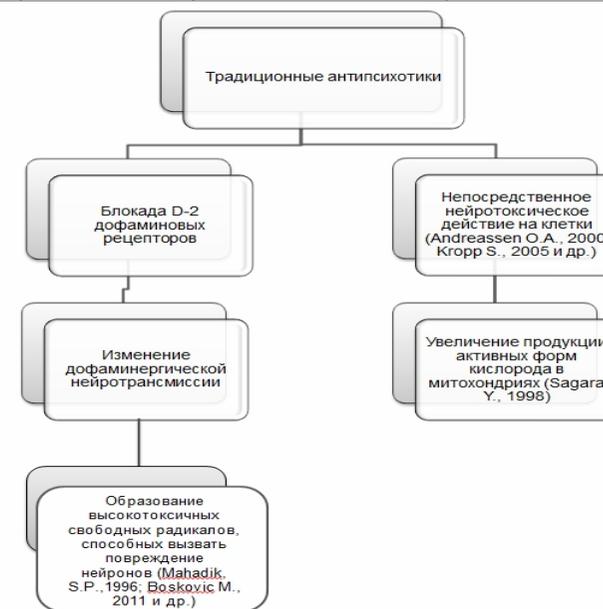


Рис. 14. Гипотетическая схема влияния терапии типичными и атипичными антипсихотическими препаратами на активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах крови больных шизофренией в процессе фармакотерапии

Возможными механизмами негативного влияния традиционных антипсихотических препаратов на антиоксидантную систему и усиление окислительного стресса являются следующие. Прежде всего, патофизиологические механизмы связаны с блокадой D₂-дофаминовых рецепторов и изменением дофаминергической нейротрансмиссии. Гиперпродукция дофамина в ряде структур мозга приводит к образованию высокотоксичных свободных радикалов, способных вызвать повреждение нейронов (Mahadik S. P., 1996; Boskovic M., 2011 и др.). Во-вторых, сами антипсихотические препараты могут обладать нейротоксическим действием (Andreassen O.A., 2000; Kropp S., 2005 и др.). Например, галоперидол вызывает 6-кратное увеличение продукции АФК в митохондриях экспериментальных животных (Sagara Y., 1998), некоторые промежуточные продукты метаболизма антипсихотических средств первого поколения обладают цитостатическим эффектом. Эти механизмы продемонстрированы в экспериментах на животных, которым вводили антипсихотики, и в культурах клеток при инкубации с препаратами, однако, теоретически они могут объяснить некоторые полученные нами эффекты.

Выявленные особенности влияния антипсихотических препаратов следует учитывать при назначении индивидуальной терапевтической тактики при их выборе у пациентов со сниженной антиоксидантной системой и для возможного назначения антиоксидантов в дополнение к антипсихотической терапии.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены статистически значимые нарушения в активности антиоксидантных ферментов, что проявлялось в снижении активности глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах крови у больных шизофренией по сравнению с группой соматически и психически здоровых лиц.

2. Терапия антипсихотическими препаратами первого поколения снижает повышенные активности ферментов глутатионредуктазы и каталазы по сравнению с показателями до начала терапии и не оказывает достоверного влияния на спектр молекул средней массы. Несмотря на клиническое улучшение, наблюдается дальнейшее снижение активности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах и снижении восстановленного глутатиона в сыворотке крови.

3. Атипичные антипсихотические препараты в процессе фармакотерапии оказывают дифференцированное воздействие: нормализуют активность глутатионпероксидазы и каталазы в эритроцитах пациентов до значений контрольной группы; повышают концентрацию окисленного глутатиона до значений нормы, при этом не оказывая воздействия на восстановленный глутатион. Активности ферментов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатион-S-трансферазы остаются сниженными в процессе терапии.

4. Выявлены особенности состояния антиоксидантной системы и системы глутатиона у больных шизофренией с поздней дискинезией на фоне антипсихотической терапии.

4.1. У пациентов с поздней дискинезией и без поздней дискинезии показано достоверное снижение глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. У пациентов без поздней дискинезии отмечена повышенная активность глутатионредуктазы по сравнению с контрольными показателями.

4.2. У пациентов с поздней дискинезией выявлено достоверное снижение содержания восстановленного глутатиона в сыворотке крови и индекса отношения уровня восстановленного глутатиона к окисленному в сравнении с больными без поздней дискинезии, что позволяет использовать эти показатели в качестве критериев прогноза риска развития поздней дискинезии.

5. Особенности спектра молекул средней массы в сыворотке крови до начала проведения терапии позволяют прогнозировать клиническую эффективность атипичного антипсихотического препарата кветиапина в лечении резидуальной шизофрении.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Щигорева, Ю. Г. Глутатион как критерий прогноза риска лекарственно-индуцированной поздней дискинезии у больных шизофренией / Ю. Г. Щигорева, А. С. Бойко, Н. М. Кротенко, Л. П. Смирнова, Е. Г. Корнетова, А. В. Семке, С. А. Иванова // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2012. – № 6 – С. 75-78.
2. Щигорева, Ю. Г. Динамика биохимических показателей белкового и углеводного обмена в сыворотке крови больных шизофренией в процессе фармакотерапии атипичными антипсихотиками / Ю. Г. Щигорева, Л. П. Смирнова, С. А. Иванова, Н. С. Фаттахов, И. А. Гончикова, Т. А. Попова, Т. Г. Бурдовщина, А. В. Семке // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2013. – № 3 (78). – С. 65-68.
3. Иванова, С. А. Полиморфизм гена фермента глутатион-S-трансферазы и двигательные нарушения у больных шизофренией / С. А. Иванова, А. С. Бойко, О. Ю. Федоренко, Ю. Г. Щигорева, Е. В. Рудиков, Ю. Н. Бородюк, А. В. Семке, Н. А. Бохан // *Фундаментальные исследования*. 2013. – № 9 (часть 4). – С. 650-654.
4. Щигорева, Ю. Г. Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах периферической крови у больных шизофренией с тардивной дискинезией / Ю. Г. Щигорева, Л. П. Смирнова, Н. М. Кротенко, А. С. Бойко, Е. Г. Корнетова, А. В. Семке // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 5. URL: www.science-education.ru/111-10475.
5. Бойко, А. С. Показатели эндогенной интоксикации в сыворотке крови у больных шизофренией на фоне длительной антипсихотической терапии / А. С. Бойко, С. А. Иванова, Ю. Г. Щигорева, Е. В. Рудиков, Н. М. Кротенко, В. Ю. Серебров, А. В. Семке, Н. А. Бохан // *Вестник ТГПУ*. – 2013. – № 11 (139). – С. 81-86.
6. Смирнова, Л. П. Лабораторный способ дифференциальной диагностики ведущей позитивной и негативной симптоматики у больных шизофренией / Л. П. Смирнова, С. А. Иванова, Е. Г. Корнетова, Ю. Г. Щигорева, А. И. Наумова, А. В. Семке // Патент РФ № 2482486. 2013. Бюл. № 14.
7. Иванова, С. А. Прогнозирование риска развития поздней дискинезии у больных шизофренией на основе определения глутатиона / С. А. Иванова, Н. М. Кротенко, А. С. Бойко, Ю. Г. Щигорева, Л. П. Смирнова, Е. В. Рудиков, А. В. Семке, Н. А. Бохан // *Медицинская технология*. – Томск: «Иван Федоров», 2013. – 17 с.
8. Иванова, С. А. Клиническая информативность показателей эндогенной интоксикации при шизофрении: пособие для врачей / С. А. Иванова, Н. М. Кротенко, Ю. Г. Щигорева, А. С. Бойко, А. В. Семке. – Томск, 2010. – 25 с.

9. Кротенко, Н. М. Влияние нейролептической терапии на окислительно-восстановительный баланс крови у больных шизофренией / Н. М. Кротенко, Л. П. Смирнова, А. С. Иванова, Ю. Г. Щигорева, Е. Г. Корнетова, Т. А. Попова, В. Ю. Серебров // Психиатрия. – 2010. – № 3. – С. 51.
10. Щигорева, Ю. Г. Дисбаланс в системе глутатиона на фоне увеличения перекисного окисления липидов у больных шизофренией в динамике проводимой терапии // Современные проблемы психических и соматических расстройств: грани соприкосновения: сборник тезисов II региональной конференции молодых ученых и специалистов / Ю. Г. Щигорева, А. С. Иванова, М. С. Зинчук / под ред. В. Я. Семке. – Томск, 2010. – С. 118-119.
11. Щигорева, Ю. Г. Влияние типичных нейролептиков на активность глутатионзависимой антиоксидантной системы у больных шизофренией / Ю. Г. Щигорева, С. А. Иванова, Н. М. Кротенко, Е. Г. Корнетова, Л. П. Смирнова // Молекулярная медицина и биобезопасность: сборник материалов VII Международной конференции. – М., 2010. – С. 206-207.
12. Щигорева, Ю. Г. Антиоксидантные параметры больных шизофренией в зависимости от степени выраженности клинических симптомов по шкале PANSS / Ю. Г. Щигорева, А. И. Наумова, Л. П. Смирнова, И. А. Горшкова, Е. Г. Корнетова // Молекулярные механизмы шизофрении: сборник трудов Первой Международной Интернет-конференции. – Казань, 2011. – С. 53-54.
13. Щигорева, Ю. Г. Участие антиоксидантных ферментов в патогенетической картине позитивной и негативной шизофрении / Ю. Г. Щигорева, А. С. Наумова // Авиценна-2011: материалы II Российской (итоговой) конкурс-конференции студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2011. – С. 344-345.
14. Щигорева, Ю. Г. Влияние нейролептической терапии на активность антиоксидантных ферментов / Ю. Г. Щигорева // Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье : тезисы XIV Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей (с международным участием). – СПб., 2011. – С. 307-308.
15. Щигорева, Ю. Г. Изменение про- и антиокислительного баланса у больных шизофренией под влиянием нейролептической терапии / Ю. Г. Щигорева // Сборник статей по материалам 70-й Юбилейной итоговой научной студенческой конференции им. Н. И. Пирогова / под ред. В. В. Новицкого, Л. М. Огородовой. – Томск, 2011. – С. 334-336.
16. Щигорева, Ю. Г. Влияние типичных и атипичных нейролептиков на активности антиоксидантной системы у больных шизофренией / Ю. Г. Щигорева, Л. П. Смирнова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. Приложение: Актуальные вопросы психиатрии и наркологии. – 2011. – № 15. – С. 167-169.
17. Щигорева, Ю. Г. Про- и антиоксидантные функции крови у больных шизофренией в зависимости от ведущей симптоматики болезни / Ю. Г. Щигорева, А. И. Наумова, Л. П. Смирнова // Сборник тезисов докладов III региональной конференции молодых ученых и специалистов – Томск, 2012. – С. 101-103.
18. Щигорева, Ю. Г. Про- и антиокислительные свойства эритроцитов больных шизофренией в процессе лечения атипичными нейролептиками / Ю. Г. Щигорева // Современные проблемы психических и соматических расстройств: грани соприкосновения: сборник тезисов докладов III региональной конференции молодых ученых и специалистов / под ред. В. Я. Семке. – Томск, 2012. – С. 145-146.

Список сокращений

АП	–	антипсихотические средства
АОЗ	–	антиоксидантная защита
АОС	–	антиоксидантная система
АОФ	–	антиоксидантные ферменты
АФК	–	активные формы кислорода
ГР	–	глутатионредуктаза
ГП	–	глутатионпероксидаза
ГТ	–	глутатион-S-трансфераза
Г-6-ФДГ	–	глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГАМК	–	гамма-аминомасляная кислота
ИА	–	индекс ароматичности
МСМ	–	молекулы средней массы
НАД	–	никотинамиддинуклеотид
НАДФ	–	никотинамиддинуклеотид фосфат
НПИ	–	нуклеарно-пептидарный индекс
ОФА	–	Ортофталиевый диальдегид
ПД	–	поздняя дискинезия
ПОЛ	–	перекисное окисление липидов
ТДС	–	тиолдисульфидное соотношение
ТХУ	–	трихлоруксусная кислота
GSH	–	восстановленная форма глутатиона
GSSG	–	окисленная форма глутатиона