

АКТИВНОСТЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ

Щербатюк Т.Г.^{1,2,3}, Ляхова А.А.⁴, Жукова Е.С.¹, Жилиева Т.В.⁴, Пятойкина А.С.⁵, Семенов И.В.⁵, Цвет А.Л.⁴, Гапеев А.Б.^{3,6}

¹ ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора
ул. Семашко, 20, г. Нижний Новгород, 603005, РФ; e-mail: evgenya_plekhanova@mail.ru;

² ФГБОУ ВО «Пушкинский государственный естественно-научный институт»
Проспект Науки, 3, г. Пуццо, 142290, РФ; e-mail: ozone_stg@mail.ru

³ ГОУ ВО Московской области «Московский государственный областной университет»
ул. Веры Волошиной, 24, г. Мытищи, РФ; e-mail: ozone_stg@mail.ru

⁴ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
пл. Минина и Пожарского, 10/1, г. Нижний Новгород, 603005, РФ; e-mail: anastasyalyakhova@yandex.ru

⁵ ГБУЗ НО «Клиническая психиатрическая больница № 1»
ул. Ульянова, 41, г. Нижний Новгород, 603155, РФ e-mail: annapiatoikina@yandex.ru

⁶ Институт биофизики клетки РАН – обособленное подразделение ФГБУН «ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН»

г. Пуццо, РФ; e-mail: a_b_g@mail.ru.

Поступила в редакцию: 12.07.20

Аннотация. Шизофрения считается мультифакториальной патологией, ассоциированной с генетической предрасположенностью, нейрохимическими нарушениями и другими патологическими процессами, в частности, предположительно, с нарушениями процессов свободнорадикального окисления. В настоящее время в практической психиатрии не существует общепринятых биохимических маркеров оценки окислительного статуса больных шизофренией. В статье представлены результаты исследования активности процессов свободнорадикального окисления у 20 пациентов с первым эпизодом шизофрении. Определяли уровень спонтанного и металл-катализируемого окисления белков плазмы крови, активность супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах и концентрацию глутатиона в плазме крови. У всех пациентов, независимо от пола и возраста, выявлены статистически значимое повышение степени металл-катализируемого окисления белков плазмы крови и снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах. У пациентов мужского пола зарегистрирован достоверно сниженный уровень глутатиона в плазме крови по сравнению с контрольной группой. Таким образом, в результате исследования у пациентов с первым эпизодом шизофрении было установлено наличие окислительного стресса, снижение резервно-адаптационных возможностей организма, ослабление активности ферментативной и неферментативной систем антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: шизофрения, окислительный стресс, окислительная модификация белков, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что риск возникновения шизофрении во многом связан с наследственной предрасположенностью, генетические факторы является лишь предрасположением, при этом патогенез шизофрении во многом связан с развитием целого ряда патофизиологических нарушений [1,2]. В настоящее время исследователи уделяют большое внимание изучению активности свободнорадикальных процессов у больных шизофренией, считая нарушения этих процессов одним из ключевых механизмов патогенеза шизофрении [3,4]. Мозг является наиболее метаболически активной частью организма, он использует около 25% кислорода. В связи с этим, а также с наличием дефектов в работе электрон-транспортной цепи митохондрий, нарушением работы митохондрий [5] и нейротрансмиттерных систем [6], в мозге генерируется большое количество свободных радикалов (СР) и активных форм кислорода (АФК).

При нарушении баланса про- и антиоксидантов вследствие повышенной продукции СР в организме развивается окислительный стресс (ОС). Особенно сильно подвержены окислению белки, благодаря наличию в своем составе боковых радикалов сульфидных, аминных, цистеиновых и метиониновых групп. Эти группировки очень чувствительны к АФК и СР, действие которых вызывает разрушение пептидных связей, образование поперечных сшивок между белками или между аминокислотами в молекуле белка, а также модификацию боковых радикалов аминокислот. В результате этого происходит нарушение третичной структуры белков, их агрегация и денатурация. С этими процессами связывают конформационные перестройки мембран, дисфункцию ионных каналов, рецепторов и ферментов [7].

Содержание белковых карбонильных производных является важным маркером ОС, в том числе и у больных шизофренией [8, 9]. При исследовании состояния ОС чаще всего используют именно определение концентрации карбонильных производных белков в плазме крови, так как СО-группы относительно стабильны и присутствуют уже на ранних этапах ОС. Карбонилированные белки образуются путем прямого окисления боковых радикалов

аминокислот, либо с участием непредельных альдегидов или продуктов перекисного окисления липидов, а также при металл-катализируемом окислении [8, 10]. Считается, что маркеры ОС, такие как степень окислительной модификации белков (ОМБ), могут быть важными показателями течения шизофрении и предоставлять информацию о прогрессировании заболевания и эффективности лечения [4].

Было установлено, что у больных шизофренией в мозге и спинномозговой жидкости наблюдалось гиперкарбонилирование белка - медиатора коллапсного ответа CRMP2 (Collapsin Response Mediator Protein-2) [11]. Сообщается, что CRMP2 участвует в регуляции синаптической передачи, контроле динамики и модулировании транспорта везикул [12]. Зарегистрирован повышенный уровень модифицированных белков в группе пациентов с острым приступом шизофрении разной формы (параноидальная, недифференцированная и другие) по сравнению с группой условно здоровых добровольцев, однако у пациентов в стадии ремиссии наблюдался более низкий уровень окисленных белков, сравнимый с таковым в контрольной группе [13]. Повышенное содержание карбонилированных белковых производных у больных с различными формами шизофрении обнаружено в ряде работ [14-16]. Таким образом, показатель степени ОМБ является важнейшим биомаркером ОС при шизофрении. У больных отмечается повышенный уровень карбонильных белковых производных, однако это в основном касается поздних стадий заболевания.

Окислительный стресс может быть результатом как увеличения выработки СР и АФК, так и снижения активности антиоксидантных ферментов [17]. Известно, что первичный этап защиты организма от воздействия СР и АФК осуществляет супероксиддисмутаза (СОД), катализирующая реакцию дисмутации супероксидных анион-радикалов с образованием кислорода и пероксида водорода [18]. Каталаза, восстанавливающая H_2O_2 , катализирует гетеролитическое расщепление О-О-связи в H_2O_2 и, таким образом, является синергистом супероксиддисмутазы в клетке [18]. Повышенная опасность развития ОС в клетках и тканях нервной системы определяется высокой интенсивностью метаболизма, высоким содержанием липидов - субстрата перекисного окисления липидов, способностью нейромедиаторов окисляться с образованием АФК, повышенным содержанием связанных ионов железа [19]. В головном мозге главным источником H_2O_2 является моноаминоксидазная реакция, осуществляемая моноаминоксидазами А и В, которые присутствуют в нейронах и астроглии [20].

Несмотря на многочисленные исследования, не удалось установить закономерности изменения активности антиоксидантных ферментов при шизофрении. Повышенная активность СОД в эритроцитах у пациентов с хронической шизофренией и длительным антипсихотическим лечением показана в работах [21-23]. Повышенная активность каталазы зарегистрирована в сыворотке крови [24, 25], однако активность СОД при этом была снижена. Обнаружена повышенная активность каталазы в эритроцитах у больных шизофренией [26]. Ряд исследователей отмечают снижение активности СОД и каталазы у больных шизофренией [27-29]. Полученные противоречивые сведения об активности СОД и каталазы могут быть связаны с несколькими факторами, такими как различия в методиках измерения, эффектах нейролептиков, подходах к включению в исследование пациентов на различных стадиях заболевания, этиологии заболевания и этническом происхождении, образе жизни, месте проживания и характере питания [30].

Основным антиоксидантом мозга является глутатион. Он представляет собой трипептид, состоящий из остатков цистеина, глутаминовой кислоты и глицина. Благодаря наличию SH-групп, глутатион взаимодействует с АФК и СР, восстанавливая их до нетоксичных продуктов [31]. Низкий уровень глутатиона обнаруживается у пациентов с различными формами шизофрении [32, 33]. Однако в некоторых работах не выявлено различий между уровнями глутатиона волонтеров и пациентов с шизофренией [34].

В связи с противоречивостью сведений о состоянии свободнорадикальных процессов у пациентов с шизофренией целью настоящей работы являлась оценка окислительной модификации белков, активности антиоксидантных ферментов и концентрации глутатиона в крови больных с первыми эпизодами шизофрении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования служили образцы крови 20-ти пациентов с первым эпизодом шизофрении в возрасте от 18 до 42 лет. Все пациенты находились на обследовании и лечении в ГБУЗ НО «Клиническая психиатрическая больница № 1 города Нижнего Новгород». Контрольную группу составляли образцы крови 20-ти условно здоровых добровольцев соответствующего возраста и пола. Все пациенты, включенные в исследование, обследованы с помощью батареи валидизированных психометрических инструментов вслепую к данным анализа биообразцов.

Степень ОМБ оценивали по методу Levine R.L. [35] в модификации Дубининой Е.Е. [36], основанному на определении содержания карбонильных производных в плазме крови, образующихся в результате спонтанного и металл-катализируемого окисления (МКО) аминокислотных остатков в белковой молекуле СР или АФК. Образовавшиеся карбонильные производные могут количественно реагировать с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием альдегид- и кетон-2,4-динитрофенилгидразонов (АДНФГ и КДНФГ соответственно). Концентрацию АДНФГ и КДНФГ определяли спектрофотометрически при длине волны 363 нм и 240 нм в кювете с длиной оптического пути 1 см против контрольной пробы.

Активность СОД в гемолизате эритроцитов оценивали по методу, основанному на способности фермента конкурировать с нитросиним тетразолием за супероксидные анионы, образующиеся в результате взаимодействия восстановленной формы НАДН₂ и феназинметасульфата. Количественные параметры протекающей реакции

определяли путем измерения оптической плотности реакционной смеси при длине волны 540 нм в кювете с длиной оптического пути 1 см против смеси, не содержащей НАДФН. Об активности каталазы в гемолизате эритроцитов судили по изменению концентрации пероксида водорода в пробе за 20 с [36].

Забор крови для оценки уровня глутатиона в плазме проводился в день психопатологического обследования утром натощак. Содержание глутатиона оценивали методом, основанным на способности сульфгидрильной группы глутатиона вступать в реакцию с 5,5-дитио-бис-(2-нитробензойной) кислотой (ДТНБК), при этом образуется окрашенное соединение - 2-нитро-5-тиобензойная кислота [37].

Статистический анализ данных проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента при нормальном распределении данных по тесту Колмогорова-Смирнова ($p < 0,05$) и *U*-критерия Манна-Уитни при отличном от нормального распределении данных ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показано, что из 4 регистрируемых параметров ОМБ – спонтанные и металл-катализируемые АДНФГ и КДНФГ, только концентрация АДНФГ при МКО статистически значимо различалась (рисунок 1). По сравнению с условно здоровыми волонтерами у больных с первым эпизодом шизофрении, независимо от возраста и пола, обнаружена повышенная концентрация АДНФГ (рисунок 1). Образование АДНФГ и КДНФГ является важным показателем ОС. Согласно Дубининой Е.Е. и др. [38], АДНФГ является маркером фрагментации белков с дальнейшим образованием низкомолекулярных фрагментов и преобладает на ранних этапах ОС; КДНФГ – маркер агрегации белков, его преобладание свидетельствует о поздних стадиях ОС. Можно сделать вывод о том, что больные с первым эпизодом шизофрении находятся на начальной стадии ОС, когда наблюдается лишь фрагментация белков, и при этом еще не происходят необратимые структурные нарушения, приводящие к накоплению агрегированных белковых форм.

Известно, что МКО рассматривается как вид посттрансляционной модификации белков и выполняет важную роль в организме при патологических состояниях [38]. Усиление МКО, обнаруженное в настоящем исследовании, говорит об истощении резервных возможностей организма.

В ходе исследования у больных шизофренией была проведена оценка активности антиоксидантных ферментов. Статистический анализ проводили отдельно в группах пациентов мужского и женского пола, так как, согласно литературным данным, предполагаются гендерные особенности активности антиоксидантной системы защиты. Известно, что эстрадиол обладает антиоксидантными свойствами [39, 40], которые обусловлены наличием в его молекуле фенольной группировки. Антиоксидантный эффект также обнаружен у пролактина [41]. Настоящее исследование показало, что как у мужчин, так и у женщин, больных шизофренией, наблюдается пониженная активность СОД и каталазы по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Низкая активность СОД и каталазы при шизофрении объясняется мутациями и окислительной деструкцией, а также ингибирующим действием АФК. Пероксид водорода может тормозить активность СОД, а супероксидный радикал – активность каталазы [18]. Активность СОД может быть снижена в результате гликирования, а также нитрования тирозиновых остатков фермента пероксинитритом, образованным в реакции между супероксидным радикалом и оксидом азота [10]. Низкая активность антиоксидантных ферментов может обуславливаться генетическим фактором. Известна множественность форм Cu,Zn-СОД [19], показано, что полиморфизм гена, кодирующего Mn-СОД, связан с риском развития шизофрении [42]. Выявлено несколько аллельных вариантов гена каталазы, ассоциированных со снижением каталитической активности фермента [43]. Стоит отметить, что низкая активность каталазы может быть связана с концентрацией НАДФН. Известно, что каталаза для проявления своей активности не нуждается в НАДФН. Однако каталаза имеет аллостерический центр, который связывает НАДФН, что поддерживает фермент в нормальном конформационном активном состоянии [19].

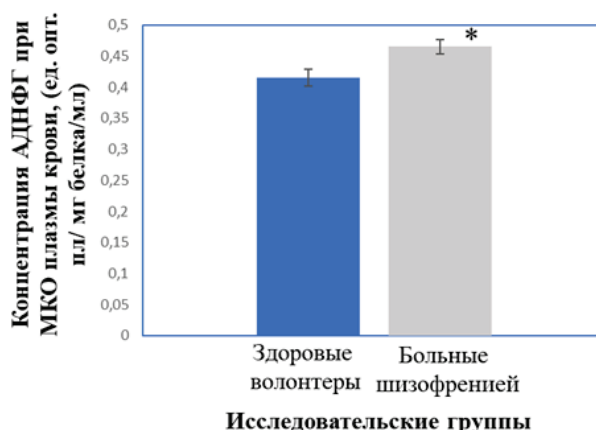


Рисунок 1. Уровень АДНФГ при металл-катализируемом окислении белков плазмы крови у пациентов с первым эпизодом шизофрении и условно здоровых волонтеров. * – статистически значимые различия по сравнению с группой условно здоровых добровольцев по *t*-критерию Стьюдента, $p < 0,01$

Таблица 1. Активность СОД и каталазы в эритроцитах мужчин и женщин, больных шизофренией, и условно здоровых волонтеров

	Активность СОД, ед. акт./г Нб		Активность каталазы, ед. акт./г Нб	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Условно здоровые добровольцы	234 [136; 321]	180 [165; 220]	73 [38; 94]	70 [36; 95]
Пациенты с первым эпизодом шизофрении	128 [118; 146]*	129 [103; 146]*	19 [13; 40]*	24 [5; 39]*

* – статистически значимые различия по сравнению с группой условно здоровых добровольцев по *U*-критерию Манна-Уитни, $p < 0,01$

Можно полагать, что сниженная активность каталазы, установленная в нашем исследовании, в определенной степени связана с низкой концентрацией восстановленного НАДФН.

В ходе исследования была проведена оценка уровня глутатиона. У больных мужского пола с первым эпизодом шизофрении была зарегистрирована пониженная концентрация восстановленного глутатиона по сравнению с условно здоровыми волонтерами (рис. 2).

У пациентов женского пола достоверных различий в уровне глутатиона по сравнению со здоровыми волонтерами не обнаружено (рис. 2). Как известно, низкий уровень глутатиона считают одним из главных показателей окислительного стресса при шизофрении [32]. Снижение уровня глутатиона может быть связано с нарушением работы генов ключевых ферментов его синтеза, а также с нарушением экспрессии этих генов. Например, дефекты в гене глутаматцистеинлигазы повышают риск развития шизофрении. Известно также, что на синтез глутаматцистеинлигазы могут влиять NMDA-рецепторы глутамата, играющие важную роль в патогенезе шизофрении. Их гипофункция способствует подавлению транскрипции каталитической субъединицы глутаматцистеинлигазы, а также и самого фермента. Кроме того, при шизофрении также отмечается угнетение экспрессии генов и второго ключевого фермента синтеза глутатиона - глутатионсинтетазы [33, 44]. Повышенная генерация СР и АФК также является причиной низкого уровня глутатиона в крови, так как при этом весь восстановленный глутатион активно расходуется на нейтрализацию высоко реакционноспособных молекул и превращается в окисленный. Соответственно, содержание восстановленного глутатиона в крови снижается. Низкая концентрация глутатиона у мужчин, предположительно, ассоциирована с выраженной психотической симптоматикой, а также тяжестью негативных симптомов (социальная отгороженность, притупленный аффект, отсутствие мотивации и бедность речи), что может способствовать угнетению антиоксидантной системы. Установлено, что у женщин наблюдаются более слабые проявления этих симптомов шизофрении [45]. Несмотря на это, в настоящее время все чаще пониженные концентрации глутатиона ассоциируют с недостатком аминокислоты цистеина, низкие уровни которого ограничивают синтез антиоксиданта. Поэтому, существует терапевтический механизм регуляции синтеза глутатиона с целью ослабления ОС при помощи препаратов, содержащих цистеин, для повышения концентрации антиоксиданта.

Таким образом, в результате исследования у больных с первым эпизодом шизофрении было установлено наличие ОС, снижение резервно-адаптационных возможностей организма, ослабление активности ферментативной и неферментативной систем антиоксидантной защиты. Об этом свидетельствует повышенное содержание АДНФГ при металл-катализируемом окислении белков плазмы крови, снижение активности СОД и каталазы, а также уровня глутатиона.

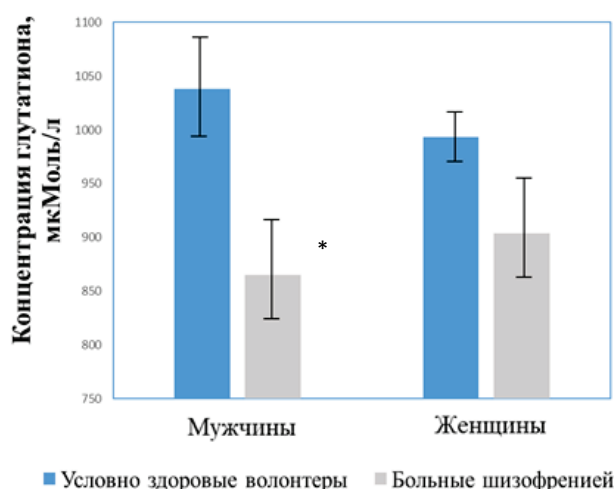


Рисунок 2. Концентрация глутатиона в крови пациентов с первым эпизодом шизофрении и условно здоровых волонтеров. * – статистически значимые различия по сравнению с группой условно здоровых добровольцев по *t*-критерию Стьюдента, $p < 0,01$

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-015-00420 (руководитель Мазо Г.Э.).

Список литературы / References:

1. Хоменко Н.В. Генетические и средовые факторы в развитии шизофрении. *Медицинский журнал*, 2012, № 2, с. 15-18. [Homenko N.V. Genetic and environmental factors in the development of schizophrenia. *Medical journal*, 2012, no. 2, pp. 15-18. (In Russ.)]
2. Ripke S. Biological insights from 108 schizophrenia associated genetic loci. *Nature*, 2014, vol. 511, pp. 421-427.
3. Maas D.A., Vallès A., Martens G.J.M. Oxidative stress, prefrontal cortex hypomyelination and cognitive symptoms in schizophrenia. *Translational psychiatry*, 2017, vol. 7, no. 7, pp. 1-10.
4. Kim E., Keskey Z., Kang M., Kitchen C., Bentley W.E. Chen S., Kelly D.L., Payne G.F. Validation of oxidative stress assay for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2019, no. 212, pp. 126-133.
5. Zuccoli G.S., Saia-Cereda V.M., Nascimento J.M., Martins-de-Souza D. The Energy Metabolism Dysfunction in Psychiatric Disorders Postmortem Brains: Focus on Proteomic Evidence. *Frontiers in Neuroscience*, 2017, vol. 11, no. 493, pp. 1-14.
6. Grace A.A., Gomes F.V. The circuitry of dopamine system regulation and its disruption in schizophrenia: insights into treatment and prevention. *Schizophrenia Bulletin*, 2019, vol. 45, no. 1, pp. 148-157.
7. Полимova А.М. Роль свободных радикалов в развитии нейродегенеративных процессов в ткани мозга и методы оценки окислительного стресса при болезни Паркинсона: диссертация. М. 2015, 129 с. [Polimova A.M. The role of free radicals in the development of neurodegenerative processes in brain tissue and methods for assessing oxidative stress in Parkinson's disease: dissertation. M. 2015, 129 p. (In Russ.)]
8. Дубинина Е.Е., Пустыгина А.В. Свободнорадикальные процессы при старении, нейродегенеративных заболеваниях и других патологических состояниях. *Биомедицинская химия*, 2007, т. 53, № 4, с. 351-372. [Dubinina E.E., Pustygina A.V. Free radical processes in aging, neurodegenerative diseases and other pathological conditions. *Biomedical chemistry*, 2007, vol. 53, no. 4, pp. 351-372. (In Russ.)]
9. Dietrich-Muszalska A. Oxidative Stress in Schizophrenia. *Studies on Psychiatric Disorders*, 2014, vol. 9, no. 2, pp. 43-72.
10. Bryll A., Skrzypek J., Krzyściak W., Szelągowska M., Smierciak N., Kozicz T., Popiela T. Oxidative-Antioxidant Imbalance and Impaired Glucose Metabolism in Schizophrenia. *Biomolecules*, 2020, vol. 10, no. 384, pp. 1-40.
11. Andreazza A.C., Wang J.F., Salmasi F., Shao L., Young L.T. Specific subcellular changes in oxidative stress in prefrontal cortex from patients with bipolar disorder. *Journal of Neurochemistry*, 2013, vol. 127, pp. 552-561.
12. Toyoshima M., Jiang X., Ogawa T., Ohnishi T., Yoshihara S., Balan S., Yoshikawa T., Hirokawa N. Enhanced carbonyl stress induces irreversible multimerization of CRMP2 in schizophrenia pathogenesis. *Life Science Alliance*, 2019, vol. 2, no. 5, pp. 1-18.
13. Tunçel O., Sarısoy G., Bilgici B., Bilgici B., Pazvantoglu O., Çetin E., Unverdi E., Avcı B., Boke O., Oxidative stress in bipolar and schizophrenia patients. *Psychiatry Research*, 2015, vol. 228, no. 3, pp. 688-694.
14. Dietrich-Muszalska A., Malinowska J., Olas B., Glowacki R., Bald E., Wachowicz B., Rabe-Jabłońska J. The oxidative stress may be induced by the elevated homocysteine in schizophrenic patients. *Neurochemical Research*, 2012, vol. 37, no. 5, pp. 1057-1062.
15. Pedrini M., Massuda R., Fries G.R., Pasquali M.B., Schnorr E., Moreira J.C., Teixeira A.L., M.I. Lobato, Walz J.C., Belmonte-de-Abreu P.S., Kauer-Sant'Anna M., Kapczinski F., Gama C.S. Similarities in serum oxidative stress markers and inflammatory cytokines in patients with overt schizophrenia at early and late stages of chronicity. *Journal of Psychiatric Research*, 2012, vol. 46, pp. 819-824.
16. Boskovic M., Grabnar I., Terzic T., Plesnicar B.K., Vovk T. Oxidative stress in schizophrenia patients treated with long-acting haloperidol decanoate. *Psychiatry Research*, 2013, vol. 210, no. 3, pp. 761-768.
17. Wood S.J., Yücel M., Pantelis C., Berk M. Neurobiology of Schizophrenia Spectrum Disorders: The Role of Oxidative Stress. *Annals Academy of Medicine Singapore*, 2009, vol. 38, no. 5, pp. 396-401.
18. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. *Прооксиданты и антиоксиданты*. М.: Фирма «Слово», 2006. 556 с. [Men'shchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar' I.A., Krugovyh N.F., Trufakin V.A. Okislitel'nyj stress. *Prooksidanty i antioksidanty*. M.: Firma «Slovo», 2006, 556 p. (In Russ.)]
19. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс. *Патологические состояния и заболевания*. Новосибирск: АРТА, 2008, 284 с. [Men'shchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar' I.A., Trufakin V.A. Okislitel'nyj stress. *Patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya*. Novosibirsk: ARTA, 2008, 284 p. (In Russ.)]
20. Иванова С.А., Смирнова Л.П., Щигорева Ю.Г., Бойко А.С., Семке А.В., Узбеков М.Г., Бохан Н.А. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и каталазы в эритроцитах больных шизофренией в динамике фармакотерапии традиционными антипсихотическими препаратами. *Клиническая нейрохимия*, 2014, т. 31, № 1, с. 79-83. [Ivanova S.A., Smirnova L.P., Shchigoreva Yu.G., Boyko A.S., Semke A.V., Uzbekov M.G., Bohan N.A. The activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase and catalase in red blood cells of patients with schizophrenia in the dynamics of pharmacotherapy with traditional antipsychotic drugs. *Clinical Neurochemistry*, 2014, vol. 31, no. 1, pp. 79-83. (In Russ.)]

21. Zhang X.Y., Zhou D.F., Cao L.Y., Zhang P.Y., Wu G.Y. Elevated blood superoxide dismutase in neuroleptic-free schizophrenia: association with positive symptoms. *Psychiatry Research*, 2003, vol. 117, pp. 28-34.
22. Miljevic C., Nikolic M., Nikolic-Kokic A., Jones D.R., Niketic V., Lecic-Tosevski D., Spasic M.B. Lipid status, anti-oxidant enzyme defence and haemoglobin content in the blood of long-term clozapine-treated schizophrenic patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2010, vol. 34, no. 2, pp. 303-307.
23. Sarandol A., Sarandol E., Acikgoz H.E., Eker S.S., Akkaya C., Dirican M. First-episode psychosis is associated with oxidative stress: Effects of short-term antipsychotic treatment. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2015, vol. 69, pp. 699-707.
24. Atmaca M., Tezcan E., Kuloglu M., Ustundag B., Kirtas O. The effect of extract of ginkgo biloba addition to olanzapine on therapeutic effect and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2005, vol. 59, pp. 652-656.
25. Asmari A.K., Khan M.W. Inflammation and schizophrenia: alterations in cytokine levels and perturbation in antioxidative defense systems. *Human and experimental toxicology*, 2014, vol. 33, no. 2, pp. 115-122.
26. Ruiz-Litago F., Seco J., Echevarría E., Martínez-Cengotitabengoa M., Gil J., Irazusta J., González-Pinto A.M. Adaptive response in the antioxidant defence system in the course and outcome in first-episode schizophrenia patients: A 12-months follow-up study. *Psychiatry Research*, 2012, vol. 200, no. 2-3, pp. 218-222.
27. Bai Z.L., Li X.S., Chen G.Y., Du Y., Wei Z.X., Chen X., Zheng G.E., Deng W, Cheng Y. Serum oxidative stress marker levels in un-medicated and medicated patients with schizophrenia. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2018, vol. 10, pp. 1-9.
28. Иванов М.В., Щедрина Л.В., Тархова Ю.И., Ещенко Н.Д., Дагаев С.Г. Диагностика и коррекция нарушений окислительного статуса у пациентов с шизофренией. *Медицинский алфавит*, 2018, № 1, с. 50-55. [Ivanov M.V., Shchedrina L.V., Tarkhova Yu.I., Yeshenko N.D., Dagaev S.G. Diagnosis and correction of oxidative status disorders in patients with schizophrenia. *Medical Alphabet*, 2018, no. 1, pp. 50-55. (In Russ.)]
29. Wei C.W., Sun Y., Chen N., Chen S., Xiu M., Zhang X. Interaction of oxidative stress and BDNF on executive dysfunction in patients with chronic schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, vol. 111, pp. 1-7.
30. Орлов В.А. Закономерности свободнорадикальных процессов при шизофрении. *Фундаментальные исследования*, 2012, № 8, с. 215-219. [Orlov V.A. Patterns of free radical processes in schizophrenia. *Basic Research*, 2012, no. 8, pp. 215-219. (In Russ.)]
31. Луцкий М.А., Куксова Т.В., Смелянец М.А., Лушникова Ю.П. Активность эндогенной системы антиоксидантной защиты в процессе жизнедеятельности организма. *Медицинские науки*, 2014, № 12, с. 21-23. [Lutsky M.A., Kuksova T.V., Smelyanets M.A., Lushnikova Yu.P. The activity of the endogenous system of antioxidant defense in the process of vital activity of the body. *Medical Sciences*, 2014, no. 12, p. 21-23. (In Russ.)]
32. Das T.K., Javadzadeh A., Dey A., Sabesan P., Theberge J., Radua J., Palaniyappan L. Antioxidant defense in schizophrenia and bipolar disorder: A meta-analysis of MRS studies of anterior cingulate glutathione. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2018, vol. 8, pp. 1-9.
33. Tsugawa S., Noda Y., Tarumi R., Mimura Y., Yoshida K., Iwata Y., Elsalhy M., Kuromiya M., Kurose S., Masuda F., Morita S., Ogyu K., Plitman E., Wada M., Miyazaki T., Graff-Guerrero A., Mimura M., Nakajima S. Glutathione levels and activities of glutathione metabolism enzymes in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*, 2019, vol. 33, no. 10, pp. 1199-1214.
34. Fraguas D, Diaz-Caneja C.M., Ayora M., Hernandez-Alvarez F., Rodríguez-Quiroga A., Recio S., Leza J.C., Arango C. Oxidative stress and inflammation in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 2018, vol. 125, pp. 1-10.
35. Levine R.L., Carland D., Oliver C.N., Amici A., Climent I., Lenz A.G., Ahn B.W., Shaltiel S., Stadtman E.R. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods in Enzymology*, 1990, vol. 186, pp. 464-478.
36. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека. Методы ее определения. *Вопросы медицинской химии*, 1995, т. 41, № 1, с. 24-26. [Dubinina E.E., Burmistrov S.O., Khodov D.A., Porotov I.G. Oxidative modification of human serum proteins. Methods for its determination. *Questions of medical chemistry*, 1995, vol. 41, no. 1, p. 24-26. (In Russ.)]
37. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации. Санкт-Петербург: ИКФ Фолиант, 2000, 104 с. [Harutyunyan A.V., Dubinina E.E., Zybina N.N. *Methods for assessing free radical oxidation and the body's antioxidant system: guidelines*. St. Petersburg: IKF Foliant, 2000, 104 p. (In Russ.)]
38. Дубинина Е.Е., Морозова М. Г., Леонова Н.В., Гампер Н.Л., Солитернова И.Б., Нуллер Ю.Л., Бутома Г.Б., Ковругина С.В. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами (депрессия, деперсонализация). *Вопросы медицинской химии*, 2000, т. 46, № 4, с. 398-409. [Dubinina E.E., Morozova M.G., Leonova N.V., Gamper N.L., Soliternova I.B., Nuller Yu.L., Butoma G.B., Kovrugina S.V. Oxidative modification of plasma proteins in patients with mental disorders (depression, depersonalization). *Questions of medical chemistry*, 2000, vol. 46, no. 4, pp. 398-409. (In Russ.)]
39. Янковская А.Г. Гормональные нарушения гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у женщин с шизофренией. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*, 2015, № 4, с. 5-9. [Yankouskaya A. H. Hormonal abnormalities of hypothalamic-pituitary-gonadal axis in women with schizophrenia. *Journal of Grodno State Medical University*, 2015, no. 4, pp. 5-9. (In Russ.)]

40. Янковская А.Г. Нейробиологические механизмы влияния эстрогенов на патогенез шизофрении. Психиатрия. *Психотерапия и клиническая психология: материалы конференции, посвященной 90-летию кафедры психиатрии и медицинской психологии Белорусского государственного медицинского университета*. Минск: Профессиональные издания, 2015, с. 252-254. [Yankovskaya A.G. Neurobiological mechanisms of the influence of estrogen on the pathogenesis of schizophrenia. *Psychiatry. Psychotherapy and clinical psychology: proceedings of a conference dedicated to the 90th anniversary of the Department of Psychiatry and Medical Psychology of the Belarusian State Medical University*. Minsk: Professional Publications, 2015, pp. 252-254. (In Russ.)]
41. Rivero-Segura N.A., Coronado-Mares M.I., Rincón-Heredia R., Pérez-Torres I., Montiel T., Pavon N., Cabrera-Reyes E.A., Massieu L., Cerbon M. Prolactin prevents mitochondrial dysfunction induced by glutamate excitotoxicity in hippocampal neurons. *Neuroscience Letters*, vol. 701, pp. 58-64.
42. Wang D.F., Cao B., Xu M.Y., Liu Y.Q., Yan L.L., Liu R., Wang J.Y., Lu Q.B. Meta-Analyses of Manganese Superoxide Dismutase Activity, Gene Ala-9Val Polymorphism, and the Risk of Schizophrenia. *Medicine*, 2015, vol. 94, no. 36, pp. 1-7.
43. Колесникова Л.И., Байрова Т.А., Первушина О.А. Гены ферментов антиоксидантной системы. *Вестник РАМН*, 2013, № 12, с. 83-88. [Kolesnikova L.I., Bairova T.A., Pervushina O.A. Antioxidant system enzyme genes. *Vestnik RAMS*, 2013, no. 12, pp. 83-88. (In Russ.)]
44. Xin L., Meke R., Fournier M., Baumann P.S., Ferrari C., Alameda L., Jenni R., Lu H., Schaller B., Cuenod M., Conus P., Gruetter R., Do K.Q. Genetic polymorphism associated prefrontal glutathione and its coupling with brain glutamate and peripheral redox status in early psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 2016, vol. 42, no. 5, pp. 1185-1196.
45. Mendrek A., Mancini-Marie A. Sex/gender Differences in the Brain and Cognition in Schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2016, vol. 67, pp. 57-78.

ACTIVITY OF FREE RADICAL PROCESSES IN PATIENTS WITH FIRST EPISOD OF SCHIZOPHRENIA

Shcherbatyuk T.G.^{1,2,3}, Lyakhova A.A.⁴, Zhukova E.S.¹, Zhilyaeva T.V.⁴, Pyatyakina A.S.⁵, Semennov I.V.⁵
Gapeyev A.B.^{3,6}

¹ Nizhny Novgorod Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology
st. Semashko, 20, Nizhny Novgorod, 603005, Russia; e-mail: evgenya_plekhanova@mail.ru;

² Pushchino State Institute of Natural Science
Prospekt Nauki, 3, Pushchino, 142290, Russia; e-mail: ozone_stg@mail.ru;

³ Moscow State Regional University
st. Vera Voloshina, 24, Mytishchi, Russia; e-mail: ozone_stg@mail.ru;

⁴ Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
Minin and Pozharsky Sq., 10/1, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; e-mail: anastasyalyakhova@yandex.ru

⁵ Clinical Psychiatric Hospital No. 1
st. Ulyanova, 41, Nizhny Novgorod, 603155, Russia; e-mail: annapiatoikina@yandex.ru

⁶ Institute of Cell Biophysics of the Russian Academy of Sciences
Institutskaya str. 3, Pushchino, 142290, Russia; e-mail: a_b_g@mail.ru

Abstract. Schizophrenia is by far the most common mental illness. This mental disorder is considered a multifactorial pathology associated not only with a genetic predisposition and neurochemical defects, but also, presumably, with impaired free radical oxidation processes. Currently, in practical psychiatry, there are no generally accepted biochemical markers for assessing the oxidative status of patients with schizophrenia. The article presents the results of a study of the activity of free radical oxidation processes in 20 patients with the first episodes of schizophrenia. The activity of spontaneous and metal-catalyzed oxidation of blood plasma proteins was evaluated, the degree of activity of superoxide dismutase and catalase in red blood cells was determined, and the level of glutathione in blood plasma was estimated. All patients, regardless of gender and age, showed a statistically significant increase in the degree of metal-catalyzed oxidation of plasma proteins and a decrease in the activity of superoxide dismutase and catalase. In male patients, a significantly reduced level of glutathione in plasma was recorded in comparison with the control group. Thus, the results obtained in patients with the first episodes of schizophrenia showed the presence of oxidative stress, decreased reserve-adaptive capabilities of the body, and the weakening of the activity of enzymatic and non-enzymatic antioxidant defense systems.

Key words: schizophrenia, oxidative stress, oxidative protein modification, superoxide dismutase, catalase, glutathione.