

Пилотное исследование связи окислительно-восстановительного дисбаланса, маркеров метаболизма птеринов и ранних экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков при шизофрении

Жиляева Т.В.^{1,2}, Швачкина Д.С.¹, Пятойкина А.С.³, Жукова Е.С.⁴, Костина О.В.¹, Щербатюк Т.Г.^{4,5}, Мазо Г.Э.⁵

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ГБУЗ НО «Клиническая психиатрическая больница №1 города Нижнего Новгорода», Нижний Новгород; ⁴ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, Нижний Новгород; ⁵ФГБОУ ВО «Пушкинский государственный естественно-научный институт», Пушкино
¹Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1; ²Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; ³Россия, 603155, Нижний Новгород, ул. Ульянова, 41; ⁴Россия, 603105, Нижний Новгород, ул. Семашко, 20; ⁵Россия, 142290, Московская обл., Пушкино, проспект Науки, 3

Применение антипсихотических средств (АП) в лечении шизофрении связано с различными побочными эффектами (ПЭ), в частности, экстрапирамидными (ЭП). Имеются данные о том, что окислительное повреждение дофаминергических нейронов в ЭП-системе может приводить к развитию поздней дискинезии и болезни Паркинсона, но сведений о роли оксидативного стресса в развитии ранних ЭППЭ, возникающих на фоне терапии АП, в литературе не встречается. Другая малоизученная гипотеза патогенеза ЭП-симптомов рассматривает нарушения обмена фолатов (птеринов).

Цель исследования — предварительная оценка связи окислительно-восстановительного дисбаланса и метаболизма птеринов с выраженностью ранних ЭППЭ, вызванных применяемыми при лечении шизофрении АП.

Пациенты и методы. В исследование включены 50 пациентов с первым эпизодом шизофрении. Оценка ЭП-симптомов проводилась с помощью Шкалы для оценки побочных эффектов UKU (UKU Side-Effect Rating Scale; версия UKUSERS-Clin). Уровни восстановленного глутатиона (GSH), малонового диальдегида (МДА), альдегид-2,4-динитрофенилгидразонов, кетон-2,4-динитрофенилгидразонов оценивали в плазме крови; уровни ВН₄, фолатов, кобаламина (витамин В₁₂) и гомоцистеина — в сыворотке крови; активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы — в эритроцитах.

Результаты и обсуждение. Обнаружено, что тяжесть ЭППЭ обратно пропорциональна уровню GSH и прямо пропорциональна активности СОД. Выраженность ЭППЭ также была связана с селективностью АП, но не с их дозами. Однако селективность АП не влияла на изучаемые биохимические показатели. У пациентов, получавших амантадин, уровень МДА был ниже, чем у других пациентов.

Заключение. Выявлена ассоциация ранних ЭППЭ, вызванных АП, с окислительно-восстановительным дисбалансом, что указывает на необходимость дальнейших исследований с целью разработки стратегий профилактики вторичных нейродегенеративных расстройств при шизофрении у пациентов, получающих АП.

Ключевые слова: нейролептики; экстрапирамидные побочные эффекты; окислительный стресс; метаболизм птеринов.

Контакты: Татьяна Владимировна Жиляева; bizet@inbox.ru

Для ссылки: Жиляева ТВ, Швачкина ДС, Пятойкина АС и др. Пилотное исследование связи окислительно-восстановительного дисбаланса, маркеров метаболизма птеринов и ранних экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков при шизофрении. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):18–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-18-25

Association between redox imbalance, pterin metabolism markers, and early extrapyramidal side effects of antipsychotics in schizophrenia: pilot study

Zhilyaeva T.V.^{1,2}, Shvachkina D.S.¹, Piatokina A.S.³, Zhukova E.S.⁴, Kostina O.V.¹, Shcherbatyuk T.G.^{4,5}, Mazo G.E.⁵

¹Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod; ²V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ³Nizhny Novgorod City Clinical Psychiatric Hospital №1, Nizhny Novgorod; ⁴Nizhny Novgorod Research Institute for Hygiene and Occupational Pathology, Rospotrebnadzor, Nizhny Novgorod; ⁵Pushchino State Institute of Natural Science, Pushchino
¹10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603005, Russia; ²3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019, Russia; ³41, Ulianova St., Nizhny Novgorod 603155, Russia; ⁴20, Semashko St., Nizhny Novgorod 603105, Russia; ⁵3, Nauki Prosp., Pushchino 142290, Moscow region, Russia

Antipsychotics (AP) administration in schizophrenia patients is associated with several side effects (SE), in particular, with extrapyramidal (EP). Data suggests that oxidative damage to dopaminergic neurons in the EP system may be related to tardive dyskinesia and Parkinson's disease (PD) development, although data on the role of oxidative stress in the development of early EPSE of AP is lacking. Another poorly studied hypothesis of the EP-symptoms pathogenesis considers disorders of folate (pterin) metabolism.

Objective: to evaluate the relationship between redox imbalance and pterin metabolism with the severity of early EPSE caused by AP used in the schizophrenia treatment.

Patients and methods. The study included 50 patients with the first episode of schizophrenia. EP symptoms were evaluated using the UKU Side-Effect Rating Scale ("UKU-SERS-Clin" version). The levels of reduced glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), malondialdehyde (MDA), aldehyde-2,4-dinitrophenylhydrazones, ketone-2,4-dinitrophenylhydrazones were assessed in blood plasma; levels of BH₄, folate, cobalamin (vitamin B₁₂), and homocysteine — in blood serum; superoxide dismutase (SOD) and catalase activity — in erythrocytes.

Results and discussion. EPSE severity was inversely proportional to the GSH level and directly proportional to the SOD activity. EPSE severity was also associated with AP selectivity, but not with their dosages. However, AP selectivity was not associated with studied biochemical parameters. MDA level in patients prescribed with amantadine was lower than in other participants.

Conclusion. Early AP-induced EPSE were associated with redox imbalance, which indicates the necessity for further research aiming at prevention of secondary neurodegenerative diseases in patients with schizophrenia receiving AP.

Keywords: antipsychotics; extrapyramidal side effects; oxidative stress; pterin metabolism.

Contact: Tatiana Vladimirovna Zhilyaeva; bizet@inbox.ru

For reference: Zhilyaeva TV, Shvachkina DS, Piatoikina AS, et al. Association between redox imbalance, pterin metabolism markers, and early extrapyramidal side effects of antipsychotics in schizophrenia: pilot study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2022;14(2):18–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-18-25

Антипсихотическое лечение в настоящее время остается единственным фармакологическим подходом к лечению шизофрении, обладающим доказанной эффективностью. Применение антипсихотиков (АП) связано с рядом побочных эффектов (ПЭ), в частности, с развитием экстрапирамидных симптомов (ЭПС), а иногда и с невозможностью достижения ремиссии из-за непереносимости лекарственных средств [1]. Разработка АП второго поколения с меньшим риском развития ЭПС — «атипичных» антипсихотиков (ААП) — не решила эту проблему, поскольку при применении некоторых из этих препаратов также имеется дозозависимый риск развития ЭПС [2]. Ни один из ААП полностью не исключает вероятность возникновения ЭПС у определенной категории пациентов [3, 4].

Сложности лечения психических расстройств связаны с недостаточностью данных о молекулярных механизмах действия лекарств. Вероятно, в пределах разнообразной группы пациентов с шизофренией существуют подтипы заболевания с различными генетическими и биохимическими особенностями и эти особенности влияют на эффективность и переносимость АП. Поиск таких особенностей (и, соответственно, биомаркеров) позволит разработать алгоритмы скрининга, биохимические и фармакогенетические панели для персонализированного выбора АП. Изучение механизмов развития ЭПС и лекарственной гиперчувствительности невозможно без комплексной оценки биохимических показателей, потенциально участвующих в патогенезе экстрапирамидных нарушений.

Фармакологические свойства АП позволяют предположить, что в основе ЭПС лежит блокада дофаминовых рецепторов 2-го типа (D2R), компенсаторное усиление синтеза и высвобождения дофамина (а также усиление высвобождения дофамина вследствие блокады пресинаптических D2R), усиление высвобождения глутамата

вследствие блокады дофаминовых рецепторов, регулирующих активность глутаматергических кортикостриарных терминалей, эксайтотоксическое действие глутамата на ГАМК-ергические нейроны и избыточная активность глутаматергических субталамических нейронов. В результате избыточной активности глутамата развивается дисбаланс в нейротрансмиттерной системе, активируются процессы окислительного стресса, которые являются одним из основных факторов, способствующих повреждению нейронов базальных ганглиев [5]. Есть данные, что окислительное повреждение дофаминергических нейронов в экстрапирамидной системе связано с развитием поздней дискинезии [6]. Кроме того, имеется достаточно доказательств участия редокс-дисбаланса в патогенезе экстрапирамидных (ЭП) нарушений при болезни Паркинсона (БП) [7]. Окислительный стресс рассматривается в качестве вероятного механизма развития острой дистонии и поздней дискинезии, но не лекарственного паркинсонизма [3]. Отдельные авторы предполагают возможность разных механизмов развития различных ЭПС, в том числе вызванных АП [8]. Более того, большая часть данных литературы остаются гипотетическими [3] или подтверждены только в экспериментах на животных [6]. При этом в доступной литературе мы не нашли данных о роли окислительного стресса в развитии ранних ЭПС при использовании АП.

Другая малоизученная гипотеза — нарушения обмена фолатов как фактор риска развития ЭПС. Есть данные о нарушениях фолатного метаболизма при БП, включающей двигательные нарушения [9]. Согласно исследованию S.N. Caroff и E.C. Campbell [3], возникновение лекарственного паркинсонизма может указывать на генетическую предрасположенность к БП. Имеются данные об общих генетических факторах риска развития этих состояний. В нашей предыдущей работе было показано, что с тяжестью лекарственного паркинсонизма связаны отдельные

генетические факторы, участвующие в метаболизме фолатов [10]. Однако данные о генетических маркерах нарушений обмена фолатов в качестве фактора риска ЭПС не подкреплены исследованиями соответствующих биохимических показателей.

Нарушения фолатного метаболизма могут влиять на риск развития ЭПС, вызванного применением АП за счет воздействия на окислительно-восстановительную систему: гомоцистеин как серосодержащая аминокислота и ее производные гипотетически могут обладать как прооксидантной, так и антиоксидантной активностью (за счет синтеза восстановленного глутатиона – GSH) [11, 12]. В некоторых исследованиях получены данные о корреляции уровня гомоцистеина с тяжестью ЭПС [13]. Однако в доступной научной литературе отсутствуют исследования связи гипергомоцистеинемии с развитием оксидативного стресса как патогенетического фактора развития вызванных АП двигательных ПЭ.

Фолаты могут участвовать в механизмах формирования ЭПС из-за влияния на ресинтез тетрагидробиоптерина (BH_4) и донации метильных групп для утилизации дофамина ферментом катехол-О-метилтрансферазой. BH_4 является ключевым кофактором синтеза дофамина. В единственном исследовании ассоциации уровня BH_4 с ЭПС при БП были получены отрицательные результаты, что могло быть связано с нейродегенерацией дофаминергических нейронов при этом заболевании [14]. В результате нейродегенерации синтез дофамина нарушается независимо от уровня BH_4 . Однако, учитывая роль BH_4 в синтезе дофамина и отсутствие данных о выраженной нейродегенерации дофаминергических нейронов на ранних стадиях шизофрении, его участие в патогенезе ранних ЭПС не может быть экстраполировано из исследований БП и требует отдельного изучения.

Таким образом, ассоциация биохимических маркеров метаболизма птеринов и окислительно-восстановительного дисбаланса с развитием ранних нейролептических ЭПС к настоящему времени представляет интерес для исследователей.

Целью данной работы является предварительная оценка вероятности связи окислительно-восстановительного дисбаланса и метаболизма птеринов с выраженностью ранних ЭПС при лечении шизофрении.

Пациенты и методы. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом №1 Приволжского исследовательского медицинского университета 13.03.2019. Все участники исследования дали письменное информированное согласие на участие и обработку данных.

Критериями включения пациентов в исследование были: подтвержденный диагноз шизофрении с помощью M.I.N.I. для Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition, DSM-5); длительность заболевания менее 5 лет; способность пациента дать информированное согласие на участие в исследовании; отсутствие хронических соматических заболеваний и неврологических нарушений, ассоциированных с окислительным стрессом и воспалением;

отсутствие в анамнезе приема каких-либо витаминов и антиоксидантов в течение месяца до включения в исследование, длительность предшествующего приема АП не менее 14 дней.

Статистический анализ полученных данных проводился на базе программного обеспечения Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения данных в выборках оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка (W-test). Поскольку распределение полученных данных отличалось от нормального, использовались непараметрические критерии: U-критерий Манна–Уитни для сравнения двух групп (MWU-критерий); для оценки корреляции между биохимическими и клиническими параметрами использовали критерий ранговой корреляции Спирмена (ρ). Данные представлены с использованием среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), медианы и межквартильного размаха (Me [25-й; 75-й перцентили]). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Обследовано 50 пациентов (24 женщины и 26 мужчин; возраст 29 [22; 33] лет). Средняя продолжительность заболевания с момента возникновения составила $21,5 \pm 2,8$ мес ($M \pm SE$, среднее и стандартная ошибка среднего). Все участники получали лечение АП: 12 пациентов лечились в дневных стационарах, 36 пациентов – в круглосуточном стационаре и два пациента – амбулаторно; 15 пациентов получали АП первого поколения; 27 – второго поколения; 8 – комбинации препаратов первого и второго поколений.

Оценка ЭПС проводилась с использованием соответствующего раздела Шкалы для оценки побочных эффектов UKU (UKU Side-Effect Rating Scale; версия UKUSERS-Clin), который, согласно систематическому обзору A.M. van Strien и соавт. [15], может быть использован для изучения ЭПС благодаря хорошим психометрическим характеристикам.

Забор крови производился из локтевой вены натощак (не менее 6 ч голодания) с 8 до 9 часов утра. Оценка уровня фолатов и кобаламина (B_{12}) сыворотки производилась методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (CMIA, Architect, Abbott lab. S.A.); сывороточный гомоцистеин определялся методом ферментативного анализа (анализатор Cobas, Roche Diagnostics); BH_4 сыворотки – методом конкурентного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора CEG421Ge (Cloud-Clone Corp.); уровень GSH в плазме определялся с использованием реактива Элмана и спектрофотометрии (спектрофотометр SF-56); активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ) определялась в гемолизате эритроцитов по реакции восстановления нитросинего тетразолия и на основе изменения оптической плотности в области поглощения пероксида водорода соответственно. Определение концентрации малонового диальдегида (МДА) в плазме крови проводили по методике J. Folch и соавт. [16]. Оценка продуктов перекисного окисления белков – альдегид-2,4-динитрофенилгидразонов (АДНФГ) и кетон-2,4-динитрофенилгидразонов (КДНФГ) – проводилась по методу Р.Л. Левина и соавт. [17] в модификации Е.Е. Дубининой и соавт. [18].

Результаты. Как видно из табл. 1, доза АП в хлорпромазиновом эквиваленте (ХПЭ) коррелирует с общей

выраженностью ПЭ (суммарный балл по Шкале UKU), но не с выраженностью ЭПС. При этом выраженность ЭПС по Шкале UKU ассоциирована с селективностью (потентностью/аффинностью) АП (к высокопотентным АП относили галоперидол, рисперидон, арипипразол, зуклопентиксол; к среднепотентным — оланзапин, трифлуоперазин, перфеназин; к низкопотентным — клозапин и кветиапин; другие АП пациентам исследуемой выборки не назначались).

Разница в выраженности ЭПС в подгруппах пациентов, получавших и не получавших корректоры ЭПС (бипериден, амантадин, тригексифенидил, феназепам), приближается к границе статистической значимости: $Z=-1,81$; $p=0,070$ (MWU-критерий); у пациентов, получавших корректоры, ЭПС были более выраженными — 2 [0; 3] против 1 [0; 2] баллов по Шкале UKU соответственно.

Разница в выраженности ПЭ между антипсихотиками первого и второго поколения статистически и клинически не значима (табл. 2); ПЭ, как общие, так и ЭППЭ, лишь немного выраженнее в группе пациентов, получавших АП первого поколения.

Ассоциации исследуемых биохимических показателей с выраженностью ЭПС и селективностью АП представлены в табл. 3: выраженность ЭПС прямо пропорциональна активности СОД и обратно пропорциональна уровню GSH, остальные результаты статистически не значимы.

У пациентов, получавших амантадин, уровень МДА плазмы был ниже, чем у других пациентов (MWU-тест, $Z=1,95$; $p=0,050$; см. рисунок), другие биомаркеры значимо

не различались у пациентов, получавших различные «корректоры» ЭППЭ АП.

Обсуждение. Получены результаты, свидетельствующие о том, что выраженность ЭПС прямо пропорциональна активности СОД и обратно пропорциональна уровню GSH, что указывает на роль редокс-дисбаланса в развитии ранних ЭПС при использовании антипсихотиков и требует дальнейшего изучения. Эти результаты согласуются с данными Л.Я. Либина и соавт. [19], согласно которым тяжелые ЭПС у пациентов, получающих АП, могут служить клиническим маркером вероятного выраженного окислительного стресса. Однако других данных, указывающих на ассоциацию ранних ЭПС с окислительным стрессом, в литературе не обнаружено. В открытых базах публикаций есть много указаний на окислительно-восстановительный дисбаланс при шизофрении, а также на развитие редокс-дисбаланса при применении АП, но нет исследований, подтверждающих связь раннего ЭПС, вызванного АП, с окислительно-восстановительным дисбалансом (снижение уровня GSH и повышение активности СОД).

Отсутствие корреляции между выраженностью ЭПС и дозами АП в ХПЭ, а также различий выраженности ЭПС при приеме АП первого и второго поколений, полученное в представленной работе, согласуется с имеющимися данными литературы о том, что ХПЭ не отражает способность препарата вызывать ЭПС, поскольку механизмы действия разных АП существенно различаются [20]. Классификация АП на первое и второе поколения на основании их способности вызывать ЭП-расстройства также является весьма неоднозначной. В специальных исследованиях было показано, что АП второго поколения также оказывают дозозависимое влияние на риск ЭПС [3].

При этом ассоциация выраженности ЭПС с селективностью АП согласуется с имеющимися данными о том, что риск ЭПС при применении антипсихотиков связан с выраженностью блокады D2R [3]. Таким образом, единственное качество АП, которое, согласно полученным результатам, может быть связано с интенсивностью ЭПС, — это аффинность препарата к дофаминовым рецепторам. Поскольку этот фактор также может влиять на изучаемые биохимические параметры, гипотетически связанные с ЭПС, оценка корреляций биохимических маркеров проводилась не только с выраженностью ЭПС, но и с селективностью АП. Однако корреляций между селективностью препарата и биохимическими маркерами (см. табл. 3) не выявлено даже на уровне тенденции ($p<0,2$; $p>0,1$, за исключением активности каталазы, для которой выявлена слабая корреляция, не достигающая границы статистической значимости). Учитывая, что активность каталазы не коррелирует с ЭПС, селективность АП не может считаться вмешивающимся фактором. Это позволяет предполагать, что биохимические маркеры, ассоциированные с ЭПС, определяются именно наличием этих расстройств, но не характеристиками применяемых препаратов.

Таблица 1. *Корреляции тяжести ПЭ антипсихотического лечения с дозами и селективностью АП*
Table 1. *Correlations between antipsychotic treatment SE severity and AP doses and selectivity*

Оцениваемые показатели	ρ	Значение p
Доза в ХПЭ и общий балл UKU	0,3925	0,0063
Доза в ХПЭ и тяжесть ЭППЭ UKU	0,0540	0,71
Селективность АП и тяжесть ЭППЭ UKU	0,2970	0,036

Примечание. ρ — коэффициент корреляции Спирмена; ЭППЭ — экстрапиримидные побочные эффекты.

Таблица 2. *Выраженность ПЭ в подгруппах пациентов, получавших АП первого и второго поколений*
Table 2. *SE severity in subgroups of patients treated with first- and second-generation AP*

Показатель	Группа, получавшая АП		Z (MWU-критерий)	Значение p
	первого поколения (n=15)	второго поколения (n=27)		
Общий балл UKU	14,38±9,28; 15 [9; 16]	12,48±6,15; 11 [9; 16]	-0,73	0,46
ЭППЭ UKU	1,88±1,9; 2 [0; 3]	1,57±1,52; 1 [0; 2]	-0,99	0,32

Примечание. Данные представлены в виде $M\pm\sigma$; Me [25-го; 75-го перцентилей].

Дизайн данной работы не позволяет установить причинно-следственную связь — являются ли ЭПС причиной редокс-дисбаланса или маркером имеющихся в качестве predispositions окислительных нарушений. В любом случае, наличие ЭПС, независимо от доз, типа и характеристик АП, можно рассматривать как клинический маркер окислительно-восстановительного дисбаланса — важного патогенетического фактора риска развития вторичных нарушений в центральной нервной системе (ЦНС) при шизофрении [21]. Ранние ЭПС заметны уже в первые недели терапии, что делает их удобными для скрининга и определения необходимости дальнейшей оценки и, соответственно, коррекции окислительно-восстановительного дисбаланса с помощью антиоксидантов, например N-ацетилцистеина, который эффективен в отношении негативных и когнитивных симптомов шизофрении, как было показано в нескольких исследованиях [21, 22]. В литературе опубликованы данные о том, что окислительное повреждение нейронов экстрапирамидной системы может лежать в основе патогенеза необратимых нарушений при БП [7] и поздней дискинезии [6], а также о том, что ранние ЭПС являются фактором риска поздней дискинезии. Это позволяет рассматривать полученные результаты, касающиеся редокс-дисбаланса при ЭПС на начальных этапах лечения шизофрении, как контролируемый биохимический фактор, требующий своевременной коррекции антиоксидантами для предотвращения поздней нейродегенерации при шизофрении, что является дополнительным аргументом в пользу актуальности дальнейшего изучения данной темы. «Чувствительность» пациента к развитию ЭПС при назначении АП, возможно, способна служить удобным клиническим маркером для персонализированного применения антиоксидантной аугментации терапии при шизофрении.

В эксперименте на животных было показано, что блокада D2R галоперидолом может увеличивать синаптический выброс глутамата [23]. Другая серия экспериментов продемонстрировала, что блокада D2R галоперидолом усиливает перекисное окисление липидов (ПОЛ) в структурах мозга. Наиболее значительные изменения происходили в полосатом теле, где было обнаружено увеличение как первичных, так и конечных продуктов ПОЛ. Активность СОД в коре, полосатом теле и гиппокампе животных на фоне приема галоперидола коррелировала с выраженностью двигательных нарушений (каталепсии) [24]. Полученные нами данные о повышении активности СОД в периферической крови могут отражать системный характер окислительного дисбаланса при развитии ЭПС у пациентов с шизофренией.

Известно, что СОД разлагает супероксидный радикал на кислород

и пероксид водорода. Повышение активности этого фермента при ЭПС может указывать на напряжение антиоксидантной системы (усиление окислительных процессов). СОД — это первый эшелон антиоксидантной защиты, за которым следуют КАТ и другие ферменты, в результате совместной согласованной работы которых нейтрализуется пероксид. Однако у пациентов исследуемой выборки, как было показано ранее в другой нашей публикации, активность КАТ значимо снижена по сравнению со здоровым контролем [25]. Таким образом, можно предположить, что у пациентов пероксид водорода детоксицируется хуже, чем у здоровых людей, из-за частичного блокирования ферментативного звена антиоксидантной защиты. Согласно данным литературы, пероксид водорода является непосредственной причиной ПОЛ [26]. Вероятно, отсутствие сколь-либо значимой даже на уровне тенденции корреляции периферического уровня МДА, свидетельствующего о ПОЛ, с выраженностью ЭПС в нашей работе свидетельствует о том, что периферический маркер в данном случае не отражает его уровень в ЦНС. И это соотносится с данными литературы, в частности, о том, что уровень МДА значимо повышен именно в ткани мозга у потребителей психостимуляторов (также обладающих дофаминергической активностью) [27]. Гипотетически, высокая реактогенность МДА [28] на начальных этапах развития окислительного стресса может приводить к локальным поражениям нейрональной ткани, а в дальнейшем, при генерализации процесса, — к системным нарушениям.

Таблица 3.

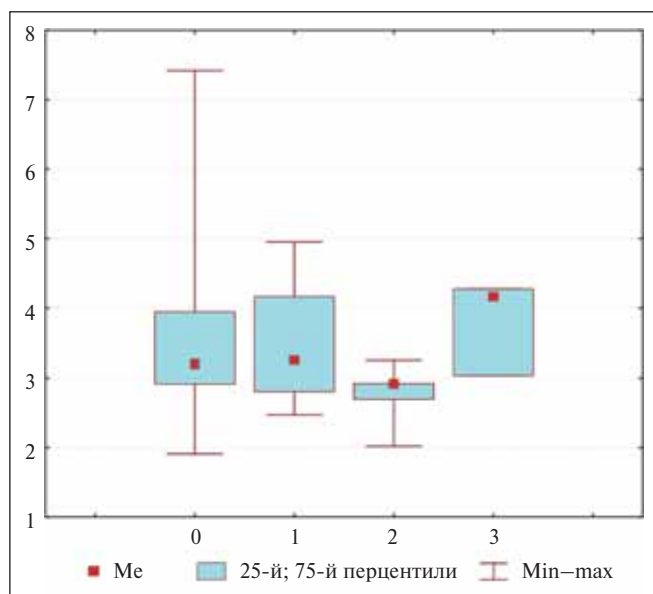
Корреляции изученных биохимических маркеров с выраженностью ЭПС по Шкале UKU и селективностью АП

Table 3.

Correlations of the studied biochemical markers with extrapyramidal symptoms severity assessed by UKU scale and AP selectivity

Показатель	Баллы ЭППЭ UKU		Селективность АП	
	р	значение р	р	значение р
ВН ₄ , нг/мл	0,25	0,078	-0,19	0,19
Фолаты, нг/мл	0,028	0,85	-0,14	0,31
Гомоцистеин, ммоль/л	0,18	0,21	0,026	0,86
В ₁₂ , пг/мл	-0,021	0,89	0,092	0,52
GSH, мкмоль/л	-0,37	0,0091	-0,040	0,78
КДНФГ, СО, ЕОП / мг белка / мл	0,13	0,35	-0,13	0,36
АДНФГ, СО, ЕОП / мг белка / мл	0,20	0,16	-0,070	0,63
КДНФГ, МКО, ЕОП / мг белка / мл	0,20	0,16	0,098	0,50
АДНФГ, МКО, ЕОП / мг белка / мл	0,11	0,44	-0,061	0,67
МДА, нмоль/мл плазмы	0,14	0,33	0,0062	0,97
Активность СОД, Ед. акт. / г Нб	0,47	0,00053	0,17	0,23
Активность КАТ, Ед. акт. / г Нб	-0,0060	0,97	-0,26	0,074

Примечание. СО — спонтанное окисление; ЕОП — единицы оптической плотности; МКО — металл-катализируемое окисление; Ед. акт. — единицы активности; Нб — гемоглобин. Курсивом выделены статистически значимые корреляции (p<0,05).



Концентрация малонового диальдегида (нмоль/мл, вертикальная ось) у пациентов, получавших различные «корректоры» ЭППЭ, вызываемых АП. Горизонтальная ось: 0 — отсутствие «корректоров»; 1 — антихолинергические препараты (бипериден, тригексифенидил); 2 — амантадин; 3 — феназепам

Malondialdehyde concentration (nmol/mL, vertical axis) in patients treated with various “correctors” of AP-induced EPPE. Horizontal axis: 0 — no “correctors”; 1 — anticholinergic drugs (biperiden, trihexyphenidyl); 2 — amantadine; 3 — phenazepam

Поскольку пациенты получали противопаркинсонические препараты с разным механизмом действия, был проведен анализ влияния этих препаратов на исследуемые биохимические показатели. Выяснилось, что у пациентов, получавших амантадин, концентрация МДА ниже, чем в других подгруппах, а остальные биохимические параметры на фоне приема разных противопаркинсонических средств не различались. Учитывая имеющуюся информацию о механизме действия амантадина (анти-NMDA активность), можно с осторожностью предположить, что в основе развития окислительного стресса на ранних стадиях ЭПС может лежать глутаматергическая эксайтотоксичность, что требует дальнейшего изучения. Чрезвычайно малый объем наблюдений по этому показателю не исключает случайный характер обнаруженной ассоциации.

Как было показано выше, гипотетически в основе развития ЭПС лежит дофаминергический эффект АП (блокада D2R, компенсаторное усиление синтеза и высвобождения дофамина, а также следующие за этим процессы) [5]. Поэтому фолаты, с одной стороны, могут иг-

рать защитную роль в отношении развития ЭПС, так как они являются источником метилирования (утилизации) дофамина ферментом катехол-О-метилтрансферазой [10], но, с другой стороны, они могут играть патогенетическую роль из-за участия в ресинтезе ВН₄ (ключевого кофактора синтеза дофамина) [29]. Возможно, разнонаправленное влияние фолатов на синтез и утилизацию дофамина различными ферментами «нейтрализует» гипотетическую ассоциацию их уровня в плазме с тяжестью ЭПС. Сдвиг баланса в ту или иную сторону зависит от генетически запрограммированной активности ферментов фолатного цикла, синтеза/ресинтеза ВН₄ и утилизации дофамина катехол-О-метилтрансферазой, что требует дополнительных исследований (ассоциации носительства однонуклеотидных генетических полиморфизмов, влияющих на функцию этих ферментов, с выраженностью различных типов ЭПС: паркинсонизма, акатизии и др.) [9].

Важными ограничениями данного пилотного исследования были обсервационный дизайн и малый объем выборки. Пациенты получали терапию по усмотрению врача. В результате выборка оказалась неоднородна по характеру проводимого лечения. Некоторые пациенты с маркерами окислительно-восстановительного дисбаланса получали препараты, которые не могли спровоцировать ЭПС (низкопотентный АП в низких дозах), что могло вызвать искажение результатов. В будущем, с увеличением размера выборки, можно будет проводить анализ в подгруппах пациентов, получавших терапию одинаковыми АП, что позволит более точно оценить влияние терапии как вносящегося фактора. Еще одним серьезным ограничением данного исследования является оценка ЭПС общей шкалой без указания клинических вариантов ЭПС (акатизия, дискинезия, дистония, паркинсонизм, кататония), что планируется учесть в дальнейшей работе.

Заключение. В пилотном исследовании проведен предварительный анализ роли двух патофизиологических механизмов (окислительно-восстановительный дисбаланс и обмен птеринов) в развитии ЭПС при применении АП. Выявлена ассоциация ранних ЭППЭ АП с окислительно-восстановительным дисбалансом, но не маркерами обмена птеринов. Необходимы дальнейшие исследования роли окислительного стресса в развитии ЭПС при применении АП с целью разработки стратегий профилактики вторичных нейродегенеративных расстройств при лечении шизофрении.

Благодарности

Благодарим главного врача Клинической психиатрической больницы №1 Нижнего Новгорода Ю.А. Сучкова и весь персонал этой больницы, включая заведующих всеми отделениями, врачей, медсестер и других сотрудников.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Potkin SG, Kane JM, Correll CU, et al. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *NPJ*

Schizophr. 2020 Jan 7;6(1):1. doi: 10.1038/s41537-019-0090-z
2. Saddichha S, Kumar R, Babu GN, Chandra P. Aripiprazole Associated With Acute

Dystonia, Akathisia, and Parkinsonism in a Single Patient. *J Clin Pharmacol.* 2012 Sep;52(9):1448-9. doi: 10.1177/0091270011414573. Epub 2011 Sep 8.

3. Caroff SN, Campbell EC. Drug-Induced Extrapyramidal Syndromes: Implications for Contemporary Practice. *Psychiatr Clin North Am*. 2016 Sep;39(3):391-411. doi: 10.1016/j.psc.2016.04.003. Epub 2016 Jun 23.
4. Druschky K, Bleich S, Grohmann R, et al. Severe parkinsonism under treatment with antipsychotic drugs. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020 Feb;270(1):35-47. doi: 10.1007/s00406-019-01060-7. Epub 2019 Aug 23.
5. Федорова НВ, Ветохина ТН. Диагностика и лечение нейролептических экстрапирамидных синдромов: Учебно-методическое пособие. Москва: РМАПО; 2006.
[Fedorova NV, Vetokhina TN. *Diagnostika i lecheniye neyrolepticheskikh ekstrapiramidnykh sindromov: Uchebno-metodicheskoye posobiye* [Diagnostics and treatment of neuroleptic extrapyramidal syndromes: Teaching aid]. Moscow: RMAPO; 2006 (In Russ.)].
6. Shireen E. Experimental treatment of antipsychotic-induced movement disorders. *J Exp Pharmacol*. 2016 Aug 8;8:1-10. doi: 10.2147/JEP.S63553
7. Chen X, Guo C, Kong J. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*. 2012 Feb 15;7(5):376-85. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.05.009
8. Ward KM, Citrome L. Antipsychotic-Related Movement Disorders: Drug-Induced Parkinsonism vs. Tardive Dyskinesia-Key Differences in Pathophysiology and Clinical Management. *Neurol Ther*. 2018 Dec;7(2):233-48. doi: 10.1007/s40120-018-0105-0. Epub 2018 Jul 19.
9. Wu YL, Ding XX, Sun YH, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T/A1298C polymorphisms and susceptibility to Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2013 Dec 15;335(1-2):14-21. doi: 10.1016/j.jns.2013.09.006. Epub 2013 Sep 12.
10. Жилиева ТВ, Акимова ЕВ, Благоднарова АС, Мазо ГЭ. Взаимодействие генов ферментов фолатного цикла и риск развития экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(6):54-60. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-54-60
[Zhilyaeva TV, Akimova EV, Blagodarova AS, Mazo GE. The interaction of folate cycle enzyme genes and the risk of extrapyramidal side effects of antipsychotics. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(6):54-60. doi: 10.14412/2074-2711-2020-6-54-60 (In Russ.)].
11. Atmaca G. Antioxidant effects of sulfur-containing amino acids. *Yonsei Med J*. 2004 Oct 31;45(5):776-88. doi: 10.3349/ymj.2004.45.5.776
12. Dietrich-Muszalska A, Malinowska J, Olas B, et al. The oxidative stress may be induced by the elevated homocysteine in schizophrenic patients. *Neurochem Res*. 2012 May;37(5):1057-62. doi: 10.1007/s11064-012-0707-3. Epub 2012 Jan 24.
13. Goff DC, Bottiglieri T, Arning E, et al. Folate, homocysteine, and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004 Sep;161(9):1705-8. doi: 10.1176/appi.ajp.161.9.1705
14. Moore AP, Behan PO, Jacobson W, Armarego WL. Biopterin in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987 Jan;50(1):85-7. doi: 10.1136/jnnp.50.1.85
15. Van Strien AM, Keijsers CJ, Derijks HJ, van Marum RJ. Rating scales to measure side effects of antipsychotic medication: A systematic review. *J Psychopharmacol*. 2015 Aug;29(8):857-66. doi: 10.1177/0269881115593893. Epub 2015 Jul 8.
16. Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem*. 1957 May;226(1):497-509.
17. Levine RL, Garland D, Oliver CN, et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol*. 1990;186:464-78. doi: 10.1016/0076-6879(90)86141-h
18. Дубинина ЕЕ, Бурмистров СО, Ходов ДА, Порохов ИГ. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. *Вопросы медицинской химии*. 1995;41(1):24-6.
[Dubinina EE, Burmistrov SO, Khodov DA, Porotov IG. Oxidative modification of human serum proteins. A method of determining it. *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1995 Jan-Feb;41(1):24-6 (In Russ.)].
19. Либин ЛЯ, Иванов МВ, Ещенко НД и др. К вопросу изучения механизмов развития оксидативного стресса у больных параноидной приступообразной шизофренией, получающих антипсихотическую терапию. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2012;14(5):19-25.
[Libin LYa, Ivanov MV, Eshchenko ND, et al. On the study of the mechanisms of oxidative stress in patients with paranoid schizophrenia paroxysmal receiving antipsychotic medication. *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2012;14(5):19-25 (In Russ.)].
20. Danivas V, Venkatasubramanian G. Current perspectives on chlorpromazine equivalents: Comparing apples and oranges! *Indian J Psychiatry*. 2013 Apr;55(2):207-8. doi: 10.4103/0019-5545.111475
21. Ermakov EA, Dmitrieva EM, Parshukova DA, et al. Oxidative Stress-Related Mechanisms in Schizophrenia Pathogenesis and New Treatment Perspectives. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Jan 23;2021:8881770. doi: 10.1155/2021/8881770
22. Ooi SL, Green R, Pak SC. N-Acetylcysteine for the Treatment of Psychiatric Disorders: A Review of Current Evidence. *Biomed Res Int*. 2018 Oct 22;2018:2469486. doi: 10.1155/2018/2469486
23. Bardgett ME, Wrona CT, Newcomer JW, Csernansky JG. Subcortical excitatory amino acid levels after acute and subchronic administration of typical and atypical neuroleptics. *Eur J Pharmacol*. 1993 Jan 19;230(3):245-50. doi: 10.1016/0014-2999(93)90557-x
24. Либин ЛЯ, Дагаев СГ, Кубарская ЛГ, Ещенко НД. Влияние нейромедиаторных нарушений на перекисное окисление липидов и активность супероксиддисмутазы в коре, стриатуме и гиппокампе крыс. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 3*. 2012;(3):98-105.
[Libin LYa, Dagaev SG, Kubarskaja LG, Eschenko ND. The effects of disturbance in neuromediator systems on lipid peroxidation and superoxide dismutase activity in rat brain cortex, hippocampus and striatum. *Vestnik Sankt-Petersburgskogo universiteta. Ser. 3*. 2012;(3):98-105 (In Russ.)].
25. Zhilyaeva TV, Piatokina AS, Bavrina AP, et al. Homocysteine in Schizophrenia: Independent Pathogenetic Factor with Prooxidant Activity or Integral Marker of Other Biochemical Disturbances? *Schizophr Res Treatment*. 2021 Oct 13;2021:7721760. doi: 10.1155/2021/7721760
26. Harris ED. Regulation of antioxidant enzymes. *J Nutr*. 1992 Mar;122(3 Suppl):625-6. doi: 10.1093/jn/122.suppl_3.625
27. Fitzmaurice PS, Tong J, Yazdanpanah M, et al. Levels of 4-hydroxynonenal and malondialdehyde are increased in brain of human chronic users of methamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006 Nov;319(2):703-9. doi: 10.1124/jpet.106.109173. Epub 2006 Jul 20.
28. Узбеков МГ. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение II. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2015;25(4):92-101.
[Uzbekov MG. Lipid peroxidation and antioxidant systems in mental illness. Message II. *Social'naya i klinicheskaya psichiatriya*. 2015;25(4):92-101 (In Russ.)].
29. Semennov IV, Zhilyaeva TV, Kasyanov ED, et al. Association of tetrahydrobiopterin deficiency with disturbances in one-carbon metabolism in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2021 Mar;229:132-3. doi: 10.1016/j.schres.2020.11.023. Epub 2020 Nov 21.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
11.01.2022/15.03.2022/17.03.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование биохимических маркеров поддержано РФФИ (грант № 19-015-00420 А; грант № 20-20-015-00301); оценка экстрапирамидных побочных эффектов поддержана грантом Приволжского исследовательского медицинского университета («Предикторы двигательных побочных эффектов антипсихотической терапии при психических расстройствах»). Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study of biochemical markers was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant № 19-015-00420 А; grant № 20-20-015-00301); evaluation of extrapyramidal side effects was supported by a grant from the Privolzhsky Research Medical University (“Predictors of motor side effects of antipsychotic therapy in psychiatric disorders”). There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Жиляева Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-6155-1007>
Швачкина Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-2259-0908>
Пятойкина А.С. <https://orcid.org/0000-0002-8932-7418>
Жукова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-9016-2390>
Костина О.В. <https://orcid.org/0000-0001-7529-2544>
Щербатюк Т.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1144-8006>
Мазо Г.Э. <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>