

УДК 616.89 (76.29.52)

А. С. Бойко, С. А. Иванова, Ю. Г. Щигорева, Е. В. Рудиков,  
Н. М. Кротенко, В. Ю. Серебров, А. В. Семке, Н. А. Бохан

## ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Основным методом лечения шизофрении является применение антипсихотической терапии. Целью настоящего исследования явилось изучение показателей эндогенной интоксикации в сыворотке крови у больных шизофренией на фоне длительной антипсихотической терапии. У больных с лекарственно-индуцированными побочными эффектами (поздней дискинезией) выявлено достоверное изменение спектра молекул средней массы в сыворотке крови, что проявлялось в увеличении показателей токсической и нуклеарной фракций.

**Ключевые слова:** молекулы средней массы, шизофрения, поздняя дискинезия, антипсихотическая терапия, эндогенная интоксикация.

### Введение

Шизофрения – заболевание неустановленной этиологии и патогенеза, протекающее с полиморфной симптоматикой и приводящее к особому дефекту личности [1, 2]. Основной группой психофармакологических средств, применяемых для лечения шизофрении, являются антипсихотики (нейролептики), которые наряду с собственным антипсихотическим действием обладают широким спектром побочных эффектов [2]. Экстрапирамидные расстройства, среди которых можно выделить позднюю, или тардивную, дискинезию (ПД), возникающую в случае длительного (более 3 мес) применения препаратов, существенно снижают качество жизни больного.

Патогенез экстрапирамидных нейролептических осложнений до настоящего времени не ясен. Появление гиперкинеза при применении нейролептиков, блокирующих  $D_2$ -рецепторы, позволяет говорить об угнетении дофаминергической передачи. Помимо того, в ответ на блокаду рецепторов компенсаторно усиливается синтез и высвобождение дофамина, который активирует незаблокированные  $D_1$ - или гиперчувствительные  $D_2$ -рецепторы. Угнетение нейротрансмиссии в мезолимбической системе ответственно за развитие собственно антипсихотического эффекта, в нигростриальной области – за экстрапирамидные побочные эффекты. Позднюю дискинезию вызывают традиционные антипсихотики, блокирующие  $D_2$ -рецепторы (галоперидол, хлорпротиксен, хлорпромазин и др.). Данный побочный эффект в целом не характерен для атипичных нейролептических средств, за исключением рисперидона.

В связи с развитием дисбаланса в нейротрансмиссивной системе при шизофрении активируются процессы окислительного стресса [3, 4]. Антипсихотики благодаря своей липофильности способны встраиваться в клеточные мембраны и нарушать метаболизм нейронов [5]. Показано, что окислительный стресс и снижение антиоксидантной защи-

ты способствуют гибели нейронов и развитию поздней дискинезии [6, 7]. Кроме того, при шизофрении наблюдается активация деструктивных процессов, что может проявиться в усилении процессов эндогенной интоксикации и изменении внутренних механизмов гомеостаза, являясь интегральным компонентом патогенеза психических расстройств [8].

Целью данной работы явилось исследование показателей эндогенной интоксикации у больных шизофренией с поздней дискинезией на фоне длительной нейролептической терапии.

### Материал и методы

Было проведено комплексное клиничко-биологическое обследование 111 больных шизофренией, проходивших курс лечения в клиниках ФГБУ «НИИ психического здоровья» СО РАМН (НИИПЗ) (г. Томск) и стационаре Кемеровской областной психиатрической больницы и длительно получающих терапию антипсихотическими препаратами.

Исследование проведено с соблюдением протокола, утвержденного комитетом по биомедицинской этике НИИПЗ и в соответствии с Хельсинкской декларацией для экспериментов, включающих людей. Психопатологическая симптоматика описывалась согласно руководству «Оценочный перечень симптомов и глоссарий для психических расстройств» для Международной классификации болезней 10-го пересмотра. В группу обследуемых лиц были включены пациенты с диагнозами: параноидная шизофрения – F20.0, резидуальная шизофрения – F20.5 и простая шизофрения – F20.6.

В качестве психотропной терапии пациенты получали препараты в виде монотерапии или их комбинаций: традиционные антипсихотики (галоперидол, хлорпротиксен и т. д.) либо атипичный нейролептик (рисперидон). Выраженность побочных двигательных расстройств на фоне проводимой фармакотерапии оценивалась по шкале AIMS (оценка патологических непреднамеренных движений).

Больные были разделены на две группы: с поздней дискинезией (45 пациентов, из них 27 мужчин и 18 женщин) и без двигательных расстройств (66 больных: 49 мужчин и 17 женщин). Средний возраст составлял  $(38,94 \pm 13,39)$  года – от 17 до 72 лет. Продолжительность заболевания  $(14,35 \pm 11,7)$  года. Группу с ПД составляли пациенты в возрасте  $(44,84 \pm 13,32)$  года. Возраст больных шизофренией без двигательных расстройств  $(34,9 \pm 12,6)$  года.

Группу сравнения для лабораторного обследования составили 27 психически и соматически здоровых лиц, соответствующих по полу и возрасту обследуемым пациентам.

Спектр молекул средней массы общепризнанно является показателем, отражающим деструктивные окислительные процессы, протекающие в организме, и может использоваться для клиничко-биохимического мониторинга при различных патологических процессах [9, 10]. Оценку параметров эндогенной интоксикации у обследуемых лиц в сыворотке крови проводили по спектру молекул средней массы (МСМ) с помощью скрининг-метода в модификации [10]. Принцип метода основан на освобождении сыворотки крови от содержащихся в ней высокомолекулярных пептидов и белков с использованием трихлоруксусной кислоты и количественном определении в полученной после центрифугирования надосадочной жидкости уровня СМП по поглощению в монохроматическом световом потоке при длине волн 280, 254, 230 нм.

Выделяют три фракции МСМ: при 230 нм – нуклеарная фракция (белки-гистоны, продукты разрушения ДНК); при 254 нм – токсическая фракция (гидрофобные токсины, продукты неполного распада белков); при 280 нм – ароматическая фракция (ароматические аминокислоты). Результаты представлены в условных единицах (экстинкции) с вычислением нескольких коэффициентов: коэффициента ароматичности ( $KA = E230/E280$ ), коэффициента распределения ( $KP = E280/E254$ ) и пептидарно-нуклеарного коэффициента ( $ПНК = E230/E254$ ).

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

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования было обнаружено достоверное увеличение токсической фракции и снижение коэффициента распределения как у больных с поздней дискинезией ( $E254 = (0,3227 \pm 0,046)$  усл. ед.,

$p = 0,015$ ;  $KP = 0,905 \pm 0,150$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 1), так и у больных шизофренией без побочных эффектов терапии ( $E254 = (0,3201 \pm 0,054)$  усл. ед.,  $p = 0,017$ ;  $KP = 0,9124 \pm 0,130$ ,  $p < 0,001$ ) (рис. 2) по сравнению с группой контроля ( $E254 = (0,2866 \pm 0,077)$  усл. ед.,  $KP = 1,276 \pm 0,554$ ).

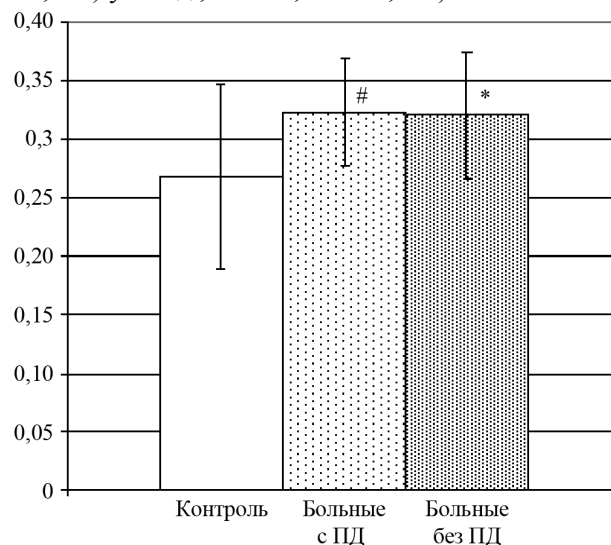


Рис. 1. Спектр молекул средней массы при длине волны 254 нм (токсическая фракция) ( $M \pm m$ ): # –  $p = 0,015$  – уровень статистической значимости различий при сравнении показателей больных с ПД и группы здоровых лиц; \* –  $p = 0,017$  – уровень статистической значимости различий при сравнении показателей больных без ПД и группы контроля

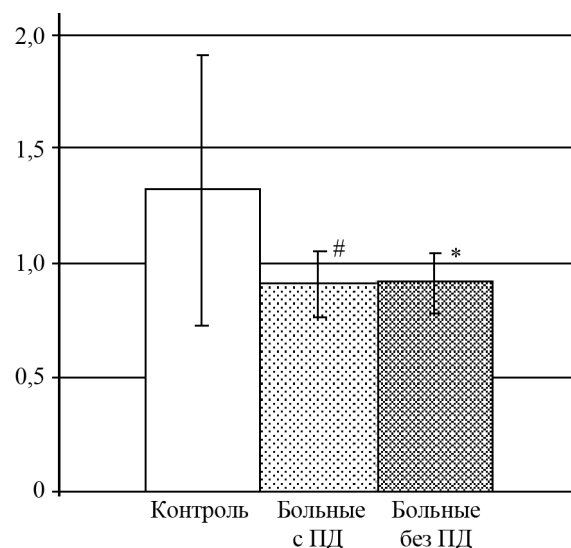


Рис. 2. Показатели коэффициента распределения у больных шизофренией и здоровых лиц ( $M \pm m$ ): # –  $p < 0,001$  – уровень статистической значимости различий при сравнении показателей больных с ПД и группы здоровых лиц; \* –  $p < 0,001$  – уровень статистической значимости различий при сравнении показателей больных без ПД и группы контроля

Отличительной особенностью пациентов с двигательными расстройствами является достоверное

повышение нуклеарной фракции ( $E_{230} = (0,1179 \pm 0,023)$  усл. ед.;  $p = 0,01$ ) (рис. 3) и коэффициента ароматичности ( $KA = 0,427 \pm 0,142$ ;  $p = 0,02$ ) (рис. 4) по сравнению с группой контроля ( $E_{230} = (0,0981 \pm 0,038)$  усл. ед.;  $KA = 0,335 \pm 0,166$ ). Изменение спектра средних молекул в сторону нуклеарной фракции связано с увеличением в крови остатков нуклеиновых кислот, что может быть следствием усиления апоптоза клеток крови при шизофрении.

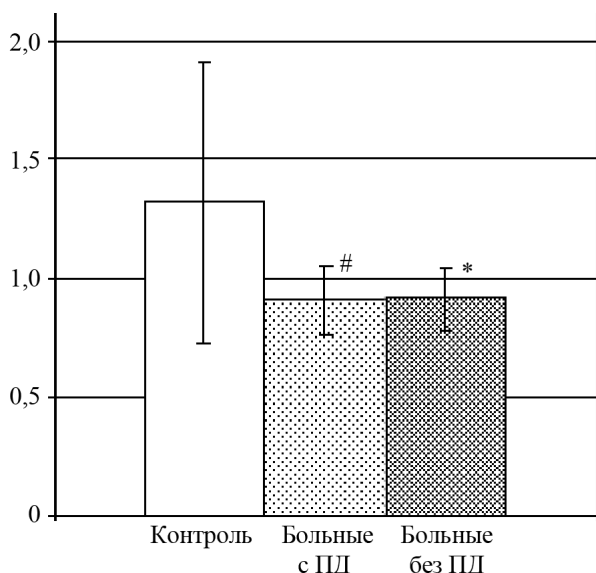


Рис. 3. Спектр молекул средней массы при длине волны 230 нм (нуклеарная фракция) у больных шизофренией и контрольной группы ( $M \pm m$ ): # –  $p = 0,01$  – уровень статистической значимости различий при сравнении показателей больных с ПД и группы здоровых лиц

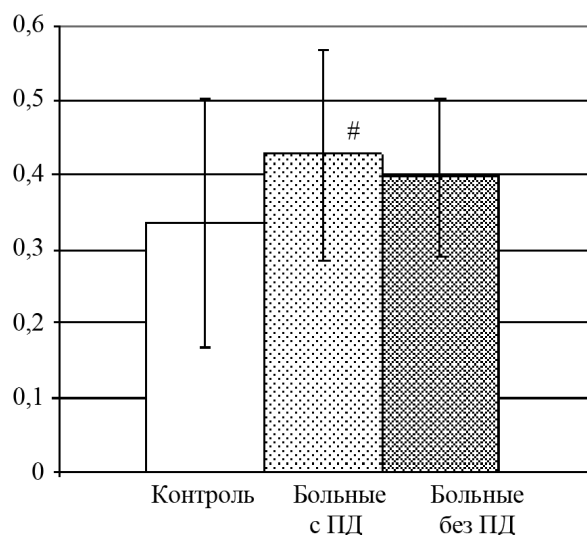


Рис. 4. Показатели коэффициента ароматичности у больных шизофренией и лиц контрольной группы ( $M \pm m$ ): # –  $p = 0,02$  – уровень статистической значимости различий при сравнении показателей больных с ПД и группы здоровых лиц

При сравнении групп между собой наблюдается тенденция к повышению нуклеарной фракции, а также коэффициента ароматичности и пептидарно-нуклеарного коэффициента у больных с дискинезией по сравнению с пациентами без побочных эффектов.

При исследовании ароматической фракции СМП не было выявлено статистически значимых изменений при сравнении показателей как больных шизофренией с контрольной группой, так и при сравнении показателей больных с ПД и значительных пациентов без двигательных расстройств.

Повышение уровня МСМ у больных шизофренией, вероятно, обусловлено усилением их образования в тканях и патологией их элиминации из организма.

Исследование эндогенной интоксикации у больных с ПД было проведено впервые. Полученные данные подтверждают гипотезу, высказанную G. Tsai и соавт. [11], которая постулирует, что развитие ПД связано не только с блокадой  $D_2$ -рецепторов, но и с усилением апоптоза, активацией окислительного стресса и развитием деструктивных процессов.

Антипсихотики первого поколения могут приводить к гиперпродукции реактивных форм кислорода, нарушению активности антиоксидантных ферментов, вызывать нейротоксичность клеток, что, по мнению некоторых авторов, может лежать в основе развития двигательных побочных эффектов [7, 12]. Кроме того, определенную роль в дисрегуляцию активности антиоксидантных ферментов и развитие окислительного стресса могут приносить и генетические факторы, связанные с нарушением функциональной активности ферментов у пациентов, носителей определенных полиморфных вариантов генов этих энзимов [13].

Классические нейролептики индуцируют окислительные процессы, в частности в экспериментах на животных показано, что на фоне введения галоперидола в шесть раз повышается уровень свободных радикалов в митохондриях [12]. Усиление перекисного окисления липидов приводит к повреждению клеточных мембран и впоследствии к гибели клеток, некоторые промежуточные продукты метаболизма антипсихотиков первого поколения обладают цитостатическим эффектом и потенциально связаны с лекарственно-индуцированными экстрапирамидными расстройствами [7, 12, 14]. Проведенное ранее исследование показателей окислительного стресса у пациентов с поздней дискинезией продемонстрировало снижение активности восстановленного глутатиона в сыворотке крови и в эритроцитах [15].

Окислительный стресс со временем усиливает деструктивные процессы, что может быть причиной

позднего развития побочных двигательных расстройств. Выявленное в данном исследовании увеличение показателей токсической фракции у обследуемых больных и изменения нуклеарной фракции у пациентов с ПД может свидетельствовать в пользу активации окислительного стресса и развития деструктивных процессов при возникновении двигательных расстройств.

### Заключение

Таким образом, у больных шизофренией, получающих длительную антипсихотическую терапию, наблюдается повышение показателей эндогенной интоксикации, что выражается в изменении спектра молекул средней массы в сыворотке крови.

### Список литературы

1. Лебедева Г. Г., Исаева Е. Р., Степанова А. В. Когнитивный дефицит при параноидной шизофрении и шизотипическом расстройстве: сравнительное исследование когнитивных нарушений // Вестн. Томского гос. пед. ун-та. 2013. Вып. 5. С. 155–160.
2. Краснов В. Н., Гурович И. Я., Мосолов С. Н., Шмуклер А. Б. Стандарты оказания помощи больным шизофренией. М., 2006. 54 с.
3. Boskovic M., Vovk T., Plesnicar B.K., Grabnar I. Oxidative stress in schizophrenia // Current Neuropharmacology. 2011. № 9. P. 301–312.
4. Смирнова Л. П., Кротенко Н. В., Кротенко Н. М., Логинов В. Н., Духан М. В., Иванова С. А., Мальцева Ю. Л. Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах больных психическими и неврологическими расстройствами // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2008. № 1. С. 133–135.
5. Kropp S., Kern V., Lange K. et al. Oxidative stress during treatment with first- and second-generation antipsychotics // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2005. Vol. 17. P. 227–231.
6. Иванова С. А., Федоренко О. Ю., Смирнова Л. П., Семке А. В. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2013. № 1. С. 12–16.
7. Galecki P., Pietras T., Florkowki A. Pro- and antioxidant processes in schizophrenics with tardive dyskinesia // Psychiatr. Pol. 2005. Vol. 39, № 6. P. 1131–1141.
8. Узбеков М. Г. Эндотоксикоз как интегральный компонент патогенеза психических расстройств // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2008. № 1 С. 26–30.
9. Рубцов Г. К. Комплексное применение модельных биологических систем для оценки окислительной модификации белков в пуле молекул средней массы // Вестн. Томского гос. пед. ун-та. 2013. Вып. 8. С. 81–90.
10. Иванова С. А., Алифинова В. М., Лебедева В. Ф. Кротенко Н.В. Клинико-диагностическое значение молекул средней массы у больных психическими и неврологическими расстройствами: пособие для врачей. Томск, 2010. 32 с.
11. Tsai G., Goff D. C., Chang R. W. et al. Markers of Glutamatergic Neurotransmission and Oxidative Stress Associated With Tardive Dyskinesia // Am. J. Psychiatry. 1998. № 55 (9). P. 1207–1213.
12. Andreassen O. A., Jorgensen H. A. Neurotoxicity associated with neuroleptic-induced oral dyskinesias in rats. Implications for tardive dyskinesia? // Progress in Neurobiology. 2000. № 61. P. 525–541.
13. Al Hadithy A. F., Ivanova S. A., Pechlivanoglou P. et al. Missense polymorphisms in three oxidative-stress enzymes (GSTP1, SOD2, and GPX1) and dyskinesias in Russian psychiatric inpatients from Siberia // Human Psychopharmacology. 2010. Vol. 25, № 1. P. 84–91.
14. Lohr J. B., Kuczenski R, Niculescu A. B. Oxidative mechanisms and tardive dyskinesia // CNS Drugs. 2003. 17 (1). P. 47–62.
15. Щигорева Ю. Г., Бойко А. С., Кротенко Н. М., Смирнова Л. П., Корнетова Е. Г., Семке А. В., Иванова С. А. Глутатион как критерий прогноза риска лекарственно-индуцированной поздней дискинезии у больных шизофренией // Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2012. № 6. С. 75–78.

Бойко А. С., младший научный сотрудник.

**НИИ психического здоровья СО РАМН.**

Ул. Алеутская, 4, Томск, Россия, 634014.

E-mail: anastasya-iv@yandex.ru

Иванова С. А., доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией, врио зам. директора по НР НИИПЗ СО РАМН, профессор ТПУ.

**НИИ психического здоровья СО РАМН.**

Ул. Алеутская, 4, Томск, Россия, 634014.

**Национальный исследовательский Томский политехнический университет.**

Пр. Ленина, 30, 634034.

E-mail: svetlana@mail.tomsknet.ru

Щигорева Ю. Г., младший научный сотрудник.

**НИИ психического здоровья СО РАМН.**

Ул. Алеутская, 4, Томск, Россия, 634014.

E-mail: yuliya.shigoreva@yandex.ru

Рудиков Е. В., младший научный сотрудник.  
**НИИ психического здоровья СО РАМН.**  
Ул. Алеутская, 4, Томск, Россия, 634014.  
E-mail: kogvin\_w@mail.ru

Кротенко Н. М., кандидат биологических наук, доцент.  
**Сибирский государственный медицинский университет.**  
Московский тракт, 2, Томск, 634050.  
E-mail: krovlad@yandex.ru

Серебров В. Ю., доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой.  
**Сибирский государственный медицинский университет.**  
Московский тракт, 2, Томск, 634050.  
E-mail: serebrov@ssmu.ru

Семке А. В., доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения.  
**НИИ психического здоровья СО РАМН.**  
Ул. Алеутская, 4, Томск, Россия, 634014.  
E-mail: redo@mail.tomsknet.ru

Бохан Н. А., доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, директор.  
**НИИ психического здоровья СО РАМН.**  
Ул. Алеутская, 4, Томск, Россия, 634014.  
E-mail: redo@mail.tomsknet.ru

*Материал поступил в редакцию 21.06.2013.*

*A. S. Boyko, S. A. Ivanova, Yu. G. Shchigoreva, E. V. Rudikov, N. M. Krotenko, V. Yu. Serebrov,  
A. V. Semke, N. A. Bokhan*

## **PARAMETERS OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN THE SERUM OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA DURING THE LONG-TERM ANTIPSYCHOTIC TREATMENT**

The main method of treating schizophrenia is the use of antipsychotic medication. The aim of this study was to investigate the parameters of endogenous intoxication in the serum of patients with schizophrenia during the long-term antipsychotic therapy. We demonstrated a significant change in the spectrum of middle mass molecules in the blood serum in patients with drug-induced side effects (tardive dyskinesia), which was manifested in higher rates of toxic and nuclear fractions.

**Key words:** *middle mass molecules, schizophrenia, tardive dyskinesia, antipsychotic therapy, endogenous intoxication.*

### **References**

1. Lebedeva G. G., Isaeva E. R., Stepanova A. V. Cognitive deficits in paranoid schizophrenia and schizotypal disorder: a comparative study of cognitive impairment. *Tomsk State Pedagogical University Bulletin*, 2013, no. 5, pp. 155–160 (in Russian).
2. Krasnov V. N., Gurovich I. Ja., Mosolov S. N., Shmukler A. B. *Standards of care for patients with schizophrenia*, Moscow, 2006. 54 p. (in Russian).
3. Boskovic M., Vovk T., Plesnicar B.K., Grabnar I. Oxidative stress in schizophrenia. *Current Neuropharmacology*, 2011, no. 9, pp. 301–312.
4. Smirnova L. P., Krotenko N. V., Krotenko N. M., Loginov V. N., Duhan M. V., Ivanova S. A., Mal'ceva Ju. L. Activity of antioxidant enzymes in erythrocytes with mental and neurological disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*, 2008, №. 1, pp. 133–135 (in Russian).
5. Kropp S., Kern V., Lange K. et al. Oxidative stress during treatment with first- and second-generation antipsychotics. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 2005, vol. 17, pp. 227–231.
6. Ivanova S. A., Fedorenko O. Ju., Smirnova L. P., Semke A. V. The search for biomarkers and the development of pharmacogenetic approaches to personalized treatment of patients with schizophrenia. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*, 2013, no. 1, pp. 12–16 (in Russian).
7. Galecki P., Pietras T., Florkowki A. Pro- and antioxidant processes in schizophrenics with tardive dyskinesia. *Psychiatr. Pol.*, 2005, vol. 39, no. 6, pp. 1131–1141.
8. Uzbekov M. G. Endotoxemia as an integral component of the pathogenesis of mental disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*, 2008, no. 1, pp. 26–30 (in Russian).

9. Rubcov G. K. Complete application of model biological systems for assessment of oxidative modification of proteins in the pool of average weight molecules. *Tomsk State Pedagogical University Bulletin*, 2013, no. 8, pp. 81–90 (in Russian).
10. Ivanova S. A., Alifirova V. M., Lebedeva V. F., Krotenko N. V. *Clinical and diagnostic value of the average molecular weight in patients with mental and neurological disorders: A guide for physicians*. Tomsk, 2010. 32 p. (in Russian).
11. Tsai G., Goff D. C., Chang R. W. et al. Markers of Glutamatergic Neurotransmission and Oxidative Stress Associated With Tardive Dyskinesia. *Am. J. Psychiatry*, 1998, no. 55 (9), pp. 1207–1213.
12. Andreassen O. A., Jorgensen H. A. Neurotoxicity associated with neuroleptic-induced oral dyskinesias in rats. Implications for tardive dyskinesia? *Progress in Neurobiology*, 2000., no. 61, pp. 525–541.
13. Al Hadithy A. F., Ivanova S. A., Pechlivanoglou P. et al. Missense polymorphisms in three oxidative-stress enzymes (GSTP1, SOD2, and GPX1) and dyskinesias in Russian psychiatric inpatients from Siberia. *Human Psychopharmacology*, 2010, vol. 25, no. 1, pp. 84–91.
14. Lohr J. B., Kuczenski R., Niculescu A. B. Oxidative mechanisms and tardive dyskinesia. *CNS Drugs*, 2003, 17 (1), pp. 47–62.
15. Shchigoreva Yu. G., Boyko A. S., Krotenko N. M., Smirnova L. P., Kornetova E. G., Semke A. V., Ivanova S. A. Glutathione as a criterion for risk prediction of drug-induced tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*, 2012, no. 6 (75), pp. 75–78 (in Russian).

Boyko A. S.

**Mental Health Research Institute SB RAMS.**

Ul. Aleutskaya, 4, Tomsk, Russia, 634014.

E-mail: anastasya-iv@yandex.ru

Ivanova S. A.

**Mental Health Research Institute SB RAMS.**

Ul. Aleutskaya, 4, Tomsk, Russia, 634014.

**National Research Tomsk Polytechnic University.**

Pr. Lenina, 30, Tomsk, 634034.

E-mail: svetlana@mail.tomsknet.ru

Shchigoreva Yu. G.

**Mental Health Research Institute SB RAMS.**

Ul. Aleutskaya, 4, Tomsk, Russia, 634014.

E-mail: yuliya.shigoreva@yandex.ru

Rudikov E. V.

**Mental Health Research Institute SB RAMS.**

Ul. Aleutskaya, 4, Tomsk, Russia, 634014.

E-mail: korvin\_w@mail.ru

Krotenko N. M.

**Siberian State Medical University.**

Moscowsky trakt, 2, Tomsk, 634050.

E-mail: krovlad@yandex.ru

Serebrov V. Yu.

**Siberian State Medical University.**

Moscowsky trakt, 2, Tomsk, 634050.

E-mail: serebrov@ssmu.ru

Semke A. V.

**Mental Health Research Institute SB RAMS.**

Ul. Aleutskaya, 4, Tomsk, Russia, 634014.

E-mail: redo@mail.tomsknet.ru

Bokhan N. A.

**Mental Health Research Institute SB RAMS.**

Ul. Aleutskaya, 4, Tomsk, Russia, 634014.

E-mail: redo@mail.tomsknet.ru