

Окислительный стресс при шизофрении: связь с нейрохимическими патогенетическими гипотезами

Г.Ш. Бурбаева, Т.А. Прохорова, О.К. Савушкина, Е.Б. Терешкина, Е.А. Воробьева, И.С. Бокша
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Ольга Константиновна Савушкина, osavushkina1@yandex.ru

Резюме

Обоснование: гетерогенность шизофрении отражается в разнообразии клинических проявлений и биологических нарушений, изучение которых послужило основой для выдвижения нейрохимических гипотез патогенеза шизофрении. Обзор современных гипотез патогенеза шизофрении показывает, что окислительный стресс не является основной причиной развития заболевания, но влияет на его течение и вносит вклад в ухудшение состояния больного. **Цель:** проанализировать связь нарушений окислительно-восстановительного баланса и окислительного стресса с развитием патологических процессов при шизофрении в рамках нейрохимических гипотез патогенеза заболевания. **Материалы и методы:** по сочетаниям ключевых слов «окислительный стресс», «окислительно-восстановительный дисбаланс», «шизофрения», «гипотезы патогенеза шизофрении», «антиоксиданты», «нейромедиаторы», «глутатион», «нейровоспаление» проведен поиск источников по базам данных Medline/PubMed, Scopus и РИНЦ. **Заключение:** данные многочисленных исследований головного мозга больных шизофренией, плазмы и сыворотки крови, форменных элементов крови и изучение моделей шизофрении на животных указывают на наличие окислительно-восстановительного дисбаланса и окислительного стресса при этом заболевании. В совокупности эти данные свидетельствуют, что генетические факторы и факторы окружающей среды влияют на проявление разных патологических механизмов при шизофрении (нарушения нейромедиаторных систем, гипофункцию рецепторов N-метил-D-аспарата (NMDAR), нейровоспаление, нарушение сигнальных каскадов белкового фосфорилирования). Они приводят к окислительному стрессу, который усиливает первоначальные патологические изменения, вследствие чего нарушаются процессы синхронизации и межклеточные связи в головном мозге. В качестве лекарственных препаратов, снижающих вредное воздействие окислительного стресса, могут быть использованы соединения с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, соединения для коррекции митохондриальной дисфункции и модуляторы передачи сигналов, опосредованных NMDAR. Эффективность этих соединений может различаться у разных пациентов, поэтому большое значение имеет разработка системы биомаркеров, нацеленных на выявление лиц, с большей вероятностью реагирующих на конкретный препарат.

Ключевые слова: окислительный стресс, окислительно-восстановительный дисбаланс, гипотезы патогенеза шизофрении, антиоксиданты, нейромедиаторы, нейровоспаление

Для цитирования: Бурбаева Г.Ш., Прохорова Т.А., Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Воробьева Е.А., Бокша И.С. Окислительный стресс при шизофрении: связь с нейрохимическими патогенетическими гипотезами. *Психиатрия*. 2023;21(6):85–99. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-6-85-99>

REVIEW

UDC 616.89-02; 577.121

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-6-85-99>

Oxidative Stress in Schizophrenia: Relation to Neurochemical Pathogenetic Hypotheses

G.Sh. Burbaeva, T.A. Prokhorova, O.K. Savushkina, E.B. Tereshkina, E.A. Vorobyeva, I.S. Boksha
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Olga K. Savushkina, osavushkina1@yandex.ru

Summary

Background: heterogeneity of schizophrenia is reflected in the variety of clinical manifestations and biological disorders, on the basis of which several neurochemical hypotheses are formulated for schizophrenia pathogenesis. Review of the current hypotheses of schizophrenia pathogenesis shows that oxidative stress is not the main cause of the disease development, but affects its course and contributes to the deterioration of the patient's condition. **Objective:** analysis of the relationships between redox imbalance and oxidative stress and the development of pathological processes in schizophrenia within the framework of neurochemical hypotheses of the disease pathogenesis. **Material and methods:** a search was made for sources in the Medline/PubMed databases,

Scopus and RSCI using keyword combinations “oxidative stress”, “oxidation-reduction imbalance”, “schizophrenia”, “hypotheses of schizophrenia pathogenesis”, “antioxidants”, “neurotransmitters”, “glutathione”, “neuroinflammation”. **Conclusion:** data from numerous studies of the brain of patients with schizophrenia, their blood plasma, serum, and blood cells as well as the study of animal models of schizophrenia indicate the presence of redox imbalance and oxidative stress in this disease. Taken together, these data indicate that genetic and environmental factors that affect the manifestation of various pathological mechanisms in schizophrenia (disturbances in neurotransmitter systems, hypofunction of N-methyl-D-aspartate receptors, neuroinflammation, impaired signaling protein phosphorylation pathways) lead to the oxidative stress, enhancing the initial pathological changes, as a result of which synchronization processes and intercellular communications in the brain become disrupted. Medicines with antioxidant and anti-inflammatory properties, compounds for correcting mitochondrial dysfunction, and NMDAR-mediated signaling modulators can be used as drugs to reduce the harmful effects of oxidative stress. The efficacy of these medicines may vary in different patients, so the development of biomarker systems aimed at identifying individuals who are more likely to respond to a particular drug is of great importance.

Keywords: oxidative stress, redox imbalance, schizophrenia pathogenesis hypotheses, antioxidants, neurotransmitters, neuroinflammation

For citation: Burbaeva G.Sh., Prokhorova T.A., Savushkina O.K., Tereshkina E.B., Vorobyeva E.A., Boksha I.S. Oxidative Stress in Schizophrenia: Relation to Neurochemical Pathogenetic Hypotheses. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(6):85–99. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-6-85-99>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения в области нейробиологии психических расстройств, причины и механизмы развития этих заболеваний, в том числе шизофрении, все еще не выяснены. На основе изучения биохимических и структурных аномалий развития мозга выдвинуты нейробиохимические гипотезы патогенеза шизофрении, которые постоянно дополняются данными, полученными с использованием новых подходов, в числе которых нейровизуализация, протеомика, геномика.

Важным звеном патогенеза шизофрении является окислительный стресс. Окислительный стресс определяется как дисбаланс между производством и накоплением свободных радикалов и неспособностью антиоксидантной защиты их инактивировать, что, в свою очередь, может привести к молекулярному и клеточно-му повреждению [1].

В здоровом организме в тканях поддерживается необходимый уровень свободных радикалов и соблюдается баланс между процессами окисления и восстановления [2]. Однако при увеличении их производства, например, когда организм находится в состоянии сильного стресса или болезни, они начинают окислять макромолекулы (липиды, белки и нуклеиновые кислоты) и тем самым негативно влиять на внутриклеточные структуры [3].

Высокий уровень потребления кислорода мозгом и повышенная скорость окислительного метаболизма в сочетании с высокой долей легкоокисляемых мембранных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) приводят к относительно большому риску негативных последствий окислительного стресса в мозге.

Для борьбы с чрезмерным накоплением свободных радикалов существует многокомпонентная система защиты от окислительного стресса, включающая как ферментативные, так и неферментативные антиоксиданты. Антиоксидантные ферменты помогают блокировать иницирование цепных реакций высокореакционноспособных свободных радикалов и формируют первую линию антиоксидантной защиты [4]. Поскольку

каждый из антиоксидантных ферментов имеет решающее значение на разных стадиях метаболизма свободных радикалов, изменение активности одного без компенсации другими может приводить к повреждению клеточных мембран и внутриклеточных структур [5].

Вторая линия защиты состоит из неферментативных антиоксидантных компонентов. В основном это глутатион (GSH), инактивирующий активные формы кислорода (АФК), и металлсвязывающие белки (например, альбумин, ферритин, трансферрин, церулоплазмин и миоглобин), которые быстро инактивируют свободные радикалы путем связывания ионов металлов, главным образом железа и меди [6].

Цель обзора — провести анализ связи нарушений окислительно-восстановительного баланса и окислительного стресса с развитием патологических процессов при шизофрении в рамках основных гипотез заболевания. В обзоре приводятся данные исследований нарушений механизмов антиоксидантной защиты и рассматривается возможный вклад этих нарушений в развитие симптомов шизофрении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОД

Поиск источников проведен по базам данных Medline/PubMed, Scopus и РИНЦ по сочетаниям ключевых слов «окислительный стресс», «окислительно-восстановительный дисбаланс», «шизофрения», «гипотезы патогенеза шизофрении», «антиоксиданты», «нейромедиаторы», «глутатион», «нейровоспаление». Поисковые запросы привели к оригинальным исследованиям, метаанализам и обзорным статьям.

Окислительный стресс и шизофрения

В настоящее время имеется большое количество фактов, свидетельствующих о развитии выраженного окислительного стресса при различных заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС). Это связано с сочетанием многих важных факторов и характеристик нервной ткани. Наиболее значимым из них является высокая интенсивность окислительного метаболизма, поскольку подавляющая доля энергетических

потребностей мозга обеспечивается за счет аэробных процессов. Также важны высокие концентрации в нервной ткани ПНЖК в составе липидов, металлов переменной валентности (особенно железа и меди), участие свободных радикалов в нейрорегуляции и способность ряда нейромедиаторов и гормонов генерировать активные формы кислорода (АФК) [7].

В нервной ткани нейроны являются основными потребителями глюкозы, кислорода и АТФ, высокие уровни которого необходимы для поддержания мембранных потенциалов, синтеза нейромедиаторов и обеспечения синаптической пластичности. Поэтому в нейронах высока интенсивность процессов окислительного фосфорилирования, приводящих к образованию АФК. С другой стороны, нейроны обладают более слабой антиоксидантной защитой по сравнению с астроцитами и микроглией [8]. Обнаружено, что экспрессия фактора транскрипции Nrf2 (фактора-2, связанного с эритроидным ядерным фактором) в нейронах примерно на 2–3 порядка ниже, чем в астроцитах. Из-за низкого содержания и активности Nrf2, который регулирует экспрессию генов, кодирующих каталитическую и регуляторную субъединицы глутаматцистеинлигазы (GCL) — фермента, катализирующего первую и лимитирующую стадию синтеза GSH, нейроны синтезируют меньше GSH, чем глиальные клетки. Это становится причиной чувствительности нейронов к окислительному стрессу.

Астроциты, напротив, играют значительную роль в обеспечении антиоксидантной поддержки соседних нейронов. Астроциты активно синтезируют антиоксидантные ферменты, в том числе глутатионпероксидазу (ГП), глутатионредуктазу (ГР), глутатион-S-трансферазу (ГТ), каталитические и регуляторные субъединицы GCL, а также GSH [9].

Несмотря на высокую интенсивность метаболизма и присутствие высоких концентраций внутриклеточных и внеклеточных АФК и активных форм азота, олигодендроциты и особенно предшественники олигодендроцитов (ОЛП) обладают ограниченными механизмами антиоксидантной защиты. По сравнению с астроцитами в ОЛП снижена концентрация GSH и ряда антиоксидантных ферментов. Кроме того, ОЛП характеризуются высоким содержанием железа, которое является кофактором ферментов, участвующих в синтезе миелина. Все это делает ОЛП уязвимыми к воздействию окислительного стресса [10].

Микроглия, как основной компонент ЦНС, выполняющий иммуннозащитные и иммунорегуляторные функции, является источником АФК. Они необходимы в качестве центральных действующих звеньев внеклеточных и внутриклеточных сигнальных систем, которые регулируют противовоспалительный и антиоксидантный ответ, а также основные программы транскрипции через NF-κB и Nrf2 [11].

Таким образом, многие сигнальные и метаболические пути в клетках нервной ткани приводят к усиленному образованию АФК, которое в норме

сбалансировано с активностью антиоксидантной системы. При психических заболеваниях происходит нарушение равновесия между процессами образования АФК и антиоксидантной активностью.

И действительно, окислительный стресс при шизофрении обнаружен многочисленными исследователями.

Так, при изучении аутопсийного мозга при шизофрении было показано снижение уровня GSH, особенно оно выражено в префронтальной коре и хвостом ядре [12, 13]. Исследование транскриптома, протеома и метаболома аутопсийных образцов префронтальной коры больных шизофренией выявило изменение содержания 16 белков метаболических путей, связанных с окислительным стрессом [14].

Оценка окислительного статуса *in vivo* методом магнитно-резонансной спектроскопии, который используется в сочетании с магнитно-резонансной томографией (МРТ) для неинвазивного измерения концентрации различных соединений в головном мозге, также показала снижение концентрации GSH, глутамата и глутамина в разных отделах коры головного мозга больных шизофренией с первым психотическим эпизодом и больных с хроническим течением заболевания [15–17].

В большинстве исследований окислительного стресса при шизофрении определяли уровень периферических маркеров интенсивности свободно-радикального окисления липидов, белков, нуклеиновых кислот и маркеров антиоксидантного статуса, таких как активность и концентрации антиоксидантных ферментов и неферментативных антиоксидантов. Несмотря на гетерогенность полученных результатов, можно утверждать, что для шизофрении характерно преобладание прооксидантных процессов и недостаточность антиоксидантных систем. Эти данные подтверждены опубликованными метаанализами [18–23]. Показано, что при шизофрении повышены концентрации веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (малонового диальдегида), пероксидов липидов, 4-оксинафтола, 3-нитротирозина, 8-окси-2-дезоксигуанозина и др. Основные изменения в неферментативной антиоксидантной системе заключаются в снижении концентрации билирубина, мочевой кислоты, аскорбиновой кислоты, токоферола, пиридоксаль-5-фосфата, фолиевой кислоты и ПНЖК [18–21, 24]. У больных с первым психотическим эпизодом, находящихся на медикаментозном лечении или без него, и у больных с хронической шизофренией обнаружено снижение концентрации восстановленного глутатиона и повышение концентрации окисленного глутатиона в плазме, эритроцитах и спинномозговой жидкости [18, 22].

Нарушения ферментативной антиоксидантной системы при шизофрении связаны с разнонаправленными изменениями активности антиоксидантных ферментов — каталазы, супероксиддисмутазы (СОД), ГП, ГТ и ГР в сыворотке, плазме крови и эритроцитах [18, 22]. Еще одним доказательством окислительно-восстановительного дисбаланса при шизофрении служит

снижение общего антиоксидантного статуса у больных с первым эпизодом психоза до начала медикаментозного лечения [5, 18, 25].

В нашей лаборатории определяли активность глутатион-зависимых ферментов ГР и ГТ в эритроцитах и тромбоцитах больных шизофренией. Было показано достоверное снижение активности ($p < 0,01$) обоих ферментов в тромбоцитах больных юношеского возраста с депрессивным синдромом, в структуре которого обнаруживаются аттенуированные симптомы шизофрении, и снижение активности ГР у молодых мужчин с первым приступом шизофрении [26]. При параноидной шизофрении у мужчин — как молодых, так и среднего возраста — снижается активность обоих ферментов [27]; у женщин с поздней манифестацией снижается только активность ГТ. В эритроцитах и тромбоцитах обнаружены разнонаправленные изменения уровня активности ГР и ГТ у больных женщин в зависимости от их возраста [28]. Таким образом, эти результаты указывают на то, что активность ГР и ГТ в тромбоцитах и эритроцитах зависит от возраста манифестации заболевания и от гендерной принадлежности. Другими авторами получены также данные о том, что на окислительно-восстановительную регуляцию влияет форма шизофрении [29].

В некоторых исследованиях выявлено значительное снижение отношения $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$ как у пациентов с первым эпизодом психоза, так и у пациентов с хронической шизофренией [30], что указывает на сдвиг окислительно-восстановительного равновесия [31].

Хотя не все исследователи соглашались с тем, что фиксируемые при шизофрении изменения периферических показателей окислительного стресса адекватно отражают процессы, протекающие в головном мозге [32], по-видимому, все же следует принять, что периферический статус является косвенным свидетельством наличия окислительного стресса в ЦНС.

В заключение отметим, что во всех рассмотренных исследованиях обнаружено, что для шизофрении характерны нарушения окислительно-восстановительного баланса и окислительный стресс.

Окислительный стресс при моделировании шизофрении на животных

Наличие нарушений окислительно-восстановительного равновесия было подтверждено на моделях шизофрении у животных.

Так, при моделировании шизофрении у крыс введением кетамина в митохондрии мозга животных были обнаружены более высокие уровни свободных радикалов при сравнении с контрольной группой [33]. Повышение содержания малонового альдегида, NO и карбонилированных белков, а также повышение активности ряда ферментов антиоксидантной защиты было также выявлено в лобной коре головного мозга крыс в модели шизофрении, индуцированной антагонистом N-метил-D-аспартата МК-801 [34].

У мышей с дефицитом GSH, вызванного нокаутом гена GCL, наблюдались нарушения поведения и были

выявлены морфологические изменения нейронов в гиппокампе, аналогичные тем, которые наблюдаются при шизофрении, в частности уменьшение количества парвальбумин (ПА)-содержащих интернейронов и повышение отношения концентраций глутамат/глутамин, которое наблюдается на ранних стадиях развития шизофрении [35]. Истощение GSH путем введения 2-циклогексен-1-она тоже приводило к изменению когнитивных функций и поведения крыс [36].

Клинические исследования окислительного стресса при шизофрении

Несмотря на полученные доказательства вовлечения окислительного стресса в этиологию шизофрении, его связь с конкретными симптомами этого заболевания окончательно не установлена. В отдельных исследованиях показана связь нарушений окислительного метаболизма с позитивными и негативными симптомами и со снижением когнитивных функций.

Например, уровень СОД в сыворотке положительно коррелировал с суммой баллов по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS), а также со снижением суммы баллов PANSS и подшкал позитивных и негативных симптомов [37]. Активность СОД отрицательно коррелировала с суммой баллов подшкалы позитивных симптомов у больных с первым эпизодом психоза [38, 39]. В некоторых работах выявлялась положительная корреляция активности СОД со степенью выраженности позитивных симптомов и суммой баллов PANSS [40–42].

Уровень общего антиоксидантного статуса отрицательно коррелировал с тяжестью симптомов по краткой психиатрической шкале (BPRS) и подшкале негативных симптомов PANSS [5].

Недавнее исследование показало, что перекисное окисление липидов в тромбоцитах связано с тяжестью симптомов дезорганизации [43]. В работе E. Dudzińska и соавт. описана положительная корреляция между содержанием малонового альдегида в плазме крови и баллами по подшкале позитивных симптомов PANSS [44].

Низкие уровни ПНЖК у больных шизофренией связаны с негативными и позитивными симптомами, а также с когнитивными нарушениями [45]. Исследования также показывают, что уровни ПНЖК в крови отрицательно коррелируют с тяжестью симптомов [46].

В наших работах были выявлены обратные корреляции между активностью тромбоцитарной ГТ до лечения и баллами по подшкале негативных симптомов, подшкале общих психопатологических симптомов, а также суммой баллов по PANSS после лечения больных с первым приступом шизофрении. Кроме того, у больных с хроническим течением заболевания обнаружена обратная корреляция активности ГТ до лечения и суммарного балла подшкалы позитивных симптомов PANSS после лечения [27].

Снижение уровня GSH в мозге коррелирует с тяжестью негативных симптомов шизофрении [47]. Отмечено, что у пациентов с преимущественно негативными

симптомами уровень GSH в мозге ниже, чем у пациентов с преимущественно позитивными симптомами [16]. Снижение уровня GSH в плазме крови коррелирует с ухудшением в отношении позитивной и негативной симптоматики [41]. Дефицитарные расстройства при шизофрении достоверно связаны с повышением уровня прооксидантов и снижением антиоксидантной защиты [48].

Предполагается, что негативные симптомы являются результатом нарушений глутаматергической передачи, опосредованной гипofункцией NMDA-рецепторов (NMDAR) [49]. Поскольку GSH и функция NMDAR тесно связаны (связь рассмотрена ниже), это может объяснять корреляцию негативных симптомов с уровнем GSH в исследованных областях мозга [16].

Таким образом, клинические исследования демонстрируют связь тяжести симптомов с показателями, характеризующими интенсивность окислительного стресса. С другой стороны, разными группами исследователей были получены противоречивые результаты, что можно объяснить рядом причин, а именно, различиями в количестве, возрасте и поле обследуемых пациентов и числе психотических эпизодов, форме и тяжести заболевания, разными применяемыми антипсихотическими препаратами, а также различиями в тестируемых биоматериалах (плазма, сыворотка или клетки крови). Кроме того, на полученные результаты могут оказывать влияние некоторые дополнительные факторы, например курение и ожирение.

Поскольку отдельные показатели, характеризующие окислительный стресс, взаимозависимы, то, по-видимому, каждый отдельный биомаркер не обладает удовлетворительной диагностической способностью, и уместнее объединить несколько маркеров для повышения точности исследования.

Антиоксидантная терапия

Окислительный стресс выявляется на разных стадиях шизофрении, поэтому высказывается предположение, что дополнительная терапия препаратами, снижающими интенсивность окислительного стресса, может положительно влиять на течение заболевания, в частности на выраженность негативных симптомов и когнитивных нарушений [50].

Большой интерес вызывает лечение антиоксидантом N-ацетилцистеином (NAC), являющимся предшественником GSH. В исследовании с участием 140 человек сообщалось о значительном улучшении состояния больных, которое оценивалось по PANSS, в группе, получавшей NAC [51]. В другом исследовании также было отмечено достоверное снижение показателей по всем подшкалам PANSS и улучшение показателей, характеризующих рабочую память, у больных, принимавших NAC. В той же группе больных достоверно повышался уровень GSH в плазме крови [52]. Применение NAC в качестве дополнительной терапии к рисперидону улучшало состояние больных, которое оценивалось по подшкале негативных симптомов и сумме баллов PANSS [53].

Таким образом, NAC можно рассматривать в качестве препарата для дополнительной терапии шизофрении, но для подтверждения его клинической эффективности необходимо проведение дальнейших клинических испытаний.

В качестве еще одного препарата для дополнительной антиоксидантной терапии шизофрении рассматривали сульфорафан, активатор редокс-чувствительной сигнальной системы Nrf2/Keap1/ARE. Обнаружено, что он обладает нейропротективными свойствами [54]. В опытах на животных было показано, что прием сульфорафана в течение 7 дней повышает уровень GSH в мозге [55]. Было высказано предположение, что прием сульфорафана может снижать риск развития психоза в группе больных с высоким риском шизофрении [56]. На небольшой группе больных шизофренией было показано улучшение рабочей памяти после 8-недельного приема сульфорафана [57]. Однако в рандомизированном контролируемом клиническом испытании не было выявлено значительных различий по психометрическим показателям между группой больных шизофренией, получавших сульфорафан, и группой плацебо [58].

Представляют интерес исследования пищевых добавок, содержащих витамины и омега-3 ПНЖК и обладающих противовоспалительным и антиоксидантным действием [59, 60]. Клинические испытания и исследования пищевых добавок, содержащих омега-3 ПНЖК и витамины, дали неоднозначные результаты. В некоторых плацебо-контролируемых клинических испытаниях было продемонстрировано снижение тяжести симптомов [61, 62], другие же не показали улучшения в сравнении с плацебо [63, 64]. В остром эпизоде психоза прием витаминов в сочетании с эйкозапентаеновой кислотой усиливал психоз, что, по мнению исследователей, могло быть вызвано усилением окислительного стресса [65].

Предполагают, что одной из причин неоднозначных результатов является неоднородность популяции больных, которые были отобраны для участия в клинических испытаниях. Действительно, добавки омега-3 ПНЖК были наиболее эффективны на ранних стадиях заболевания, и они снижали вероятность развития психоза в группе с высоким риском [66]. При хронической шизофрении добавки практически не оказывали благоприятного эффекта [59].

Эффективность приема омега-3 ПНЖК может быть обусловлена наличием их дефицита в организме участников на момент начала клинических испытаний: прием омега-3 ПНЖК может быть неэффективен у больных с исходно высоким уровнем ПНЖК.

Таким образом, проведение исследований препаратов с антиоксидантной активностью для дополнительной фармакотерапии больных шизофренией может быть реализовано при условии подбора максимально однородных групп пациентов по форме и стадии заболевания.

Гипотезы патогенеза шизофрении и окислительный стресс

Многими исследователями шизофрения рассматривается как нейроонтогенетическое заболевание, обусловленное нарушениями развития головного мозга в процессе эмбриогенеза и первых лет после рождения, вызванными взаимодействием генетических факторов и факторов окружающей среды. Шизофрения признается многофакторным гетерогенным заболеванием. Гетерогенность проявляется как в разнообразии нейробиологических, в частности генетических, основ заболевания, так и клинических проявлений и восприимчивости к терапии. Существует несколько нейрохимических гипотез патогенеза шизофрении: нейромедиаторные (дофаминовая, глутаматная, серотониновая), нейровоспалительная, гипотеза нарушения сигнальных каскадов белкового фосфорилирования и энергетического метаболизма.

Независимо от первичной биологической причины шизофрении, во всех случаях характерно наличие окислительного стресса. Далее рассмотрим связь некоторых перечисленных гипотез патогенеза шизофрении с окислительным стрессом.

Роль генетических факторов в развитии шизофрении

Устойчивость к окислительному стрессу может определяться генетическими факторами. При шизофрении обнаружены полиморфизмы генов, имеющих связь с развитием окислительного стресса. Так, выявлена ассоциация с шизофренией полиморфизмов генов, кодирующих глутаматцистеинлигазу [67], что может объяснять пониженное содержание GSH в мозге больных шизофренией. Обнаружены ассоциации с шизофренией полиморфизмов генов, кодирующих изоформы ГТ (*GSTM1*, *GSTT1*, *GSTT2*, *GSTP1* и *GSTO1*), гена, кодирующего марганец-зависимую СОД, а также ряда генов, кодирующих митохондриальные белки [67].

При шизофрении нарушена регуляция экспрессии ряда генов, кодирующих митохондриальные белки и белки, связанные с окислительным стрессом [14].

Таким образом, генетические факторы риска, наряду с нарушением регуляции экспрессии генов, составляют основу этиологии и патогенеза шизофрении и связаны с окислительно-восстановительным дисбалансом.

Нейромедиаторные гипотезы

Дофаминовая гипотеза. Изначально дофамин считался биологически неактивным промежуточным продуктом синтеза норадреналина, однако А. Carlsson и соавт. показали, что дофамин играет важную биологическую роль в организме [68]. В дальнейшем были идентифицированы дофаминергические нейромедиаторные пути.

Дофаминовая гипотеза развития шизофрении наиболее известна и доминирует в литературе в течение многих лет. Эта гипотеза была основана на косвенных доказательствах, а именно изменениях в состоянии пациента на фоне лечения антипсихотическими препаратами. Действительно, действие применяемых

антипсихотических препаратов реализуется в основном через дофаминергические рецепторы, особенно D2-рецепторы, головного мозга.

Согласно дофаминовой гипотезе, при шизофрении повышена активность дофаминовой нейромедиаторной системы в подкорковых и лимбических областях мозга, и эта гиперактивность способствует возникновению позитивных симптомов. Исследования аутопсийного мозга выявили повышенную плотность D2-рецепторов в мозге (полосатом теле) пациентов с шизофренией [69]. Но поскольку большинство исследованных тканей были взяты у пациентов, получавших антипсихотические препараты, высока вероятность того, что увеличению количества/плотности D2-рецепторов могли способствовать именно препараты. С другой стороны, определение плотности D2-рецепторов методами визуализации головного мозга *in vivo* у пациентов с шизофренией, никогда не принимавших антипсихотиков, дали противоположные результаты. В то же время при гипоактивности дофаминовой системы могут возникать негативные симптомы и когнитивные расстройства [69]. Антипсихотические препараты облегчают позитивные симптомы в большей степени, чем негативные, при этом некоторые исследования показывают, что лечение антипсихотиками может усугублять негативные симптомы у пациентов [70] и даже индуцировать их у здоровых волонтеров [71].

В процессе метаболизма дофамина в головном мозге активно продуцируются АФК. Окислительное дезаминирование дофамина моноаминоксидазой приводит к образованию пероксида водорода, вызывающего окислительный стресс в катехоламинергических нейронах или клетках, в которых происходит деградация катехоламинов. При окислении дофамина (как ферментативном, так и неферментативном) происходит образование высокореакционноспособных ортохинонов. Катехоламины могут ферментативно окисляться циклооксигеназами, тирозиназой и другими ферментами с образованием в этих реакциях супероксид-анион радикала. Хиноны и АФК могут неспецифически реагировать со многими клеточными компонентами, влияя на их функциональность [72]. Кроме того, хиноны дофамина могут вступать в реакцию с сульфгидрильными группами GSH, тем самым снижая его содержание. Так, исследование G. Grima и соавт. показало, что дофамин существенно снижает уровень GSH в культивируемых нейронах [73].

В физиологических условиях скорость окисления дофамина низкая, и внутриклеточные антиоксидантные системы справляются с образованием высокореакционноспособных продуктов окисления дофамина. Однако при повышенном уровне дофамина или усилении его окисления более высокие концентрации продуктов окисления дофамина оказываются токсичными для митохондрий нейронов и клеток глии. С другой стороны, митохондриальные дефекты могут приводить к повышению концентрации дофамина в цитозоле из-за нарушения способности к деградации дофамина. Это взаимодействие между дофамином и митохондриями

играет существенную роль в патогенезе шизофрении [74].

Глутаматная гипотеза. Эта гипотеза была предложена в 1980 г., после того как было обнаружено снижение уровня глутамата в спинномозговой жидкости пациентов при шизофрении [75]. Согласно глутаматной гипотезе, наблюдаемые при шизофрении симптомы объяснялись нарушением глутаматергической передачи сигналов, опосредованной гипофункцией NMDAR. Как и в случае дофамина, первоначальное подтверждение этой гипотезы было получено в результате исследований препаратов, изменяющих поведение. Антагонисты NMDAR кетамин и фенциклидин способны вызывать у здоровых лиц без психической патологии нарушения поведения, похожие на позитивные и негативные симптомы шизофрении [76, 77]. При этом индуцированный психоз, вызванный антагонистами NMDAR, больше напоминает симптомы шизофрении, чем психоз, вызванный препаратами, которые действуют на дофаминергическую систему.

Полногеномный поиск ассоциаций показал, что большое количество генов, участвующих в формировании и обеспечении функционирования глутаматергических синапсов, содержат локусы, ассоциированные с шизофренией [78]. J.R. Bustilo и соавт. обнаружили, что наличие полиморфизмов в генах *CLCN3*, *GRM3* и *SLC38A7*, кодирующих белки, связанные с глутаматергической передачей, коррелирует с комбинированным сигналом глутамата и глутамин в сером веществе у молодых пациентов с шизофренией [79]. Генетические данные также указывают на нарушение передачи сигналов NMDAR при шизофрении. Показано, что ген *SRR*, кодирующий серинрацемазу, и ген *GRIN2A*, кодирующий субъединицу GluN2A, ассоциированы с риском развития шизофрении [78].

Исследования аутопсийного мозга выявили снижение уровня NMDAR в мозговой ткани при шизофрении [80].

Поведенческие, нейрофизиологические и нейровизуализационные исследования подтвердили гипотезу гипофункции NMDAR при шизофрении. Также сообщалось, что при аутоиммунных заболеваниях, связанных с антителами против NMDAR, наблюдаются психотические нарушения [81].

Исследования связи синаптической активности NMDAR и окислительного стресса позволили обнаружить ряд фактов:

- существование прямой связи между уровнем GSH и активностью NMDAR, а именно, увеличение уровня GSH повышает чувствительность NMDAR, в то время как его снижение приводит к гипофункции NMDAR [82];
- связь синаптической активности NMDAR с выработкой GSH. Возрастание синаптической активности приводит к повышенному образованию АФК и усиленному потреблению GSH. Активация NMDAR увеличивает биосинтез GSH (повышает активность GCL) [82];

- регуляция активности антиоксидантной системы тиоредоксин/пероксиредоксин синаптической активностью NMDAR (происходит повышение активности тиоредоксина и восстановление гиперокисленного пероксиредоксина) и экспрессии ряда генов, продукты которых играют важную роль в антиоксидантной защите организма [83];
- регуляция активности NMDAR процессами окисления-восстановления. Субъединицы NMDAR содержат остатки цистеина, образование дисульфидных связей между которыми приводит к снижению проводимости NMDAR как ионного канала [84]. Кроме того, усиленное образование оксида азота может снижать активность NMDAR за счет S-нитрозилирования этих остатков цистеинов [84];
- в свою очередь, гипофункция NMDAR может приводить к увеличению выработки свободных радикалов [83]. Блокада NMDAR вызывает окислительный стресс за счет увеличения активности НАДФН-оксидазы [85].

Гипофункция NMDAR и окислительный стресс на уровне нейронной цепи могут приводить к состоянию пониженной активности ГАМКергических быстроразрядных ПА-содержащих интернейронов и изменению функционального баланса между возбуждением и торможением в префронтальной коре, вызывая нарушение когнитивных процессов (рабочей памяти), подобное наблюдаемому при шизофрении [86]. Структуры мозга, в которых обнаруживается наибольшая концентрация ГАМК, имеют и высокий уровень дофамина. Поэтому во многих предположениях об участии ГАМК в патогенезе психических расстройств ГАМК рассматривается в связи с изменением функции дофаминергических нейронов [87].

Таким образом, при шизофрении происходит нарушение взаимодействия между глутаматергической, ГАМКергической и дофаминергической системами. Все нейромедиаторы представляют собой взаимно регулирующуюся систему, и даже при незначительных отклонениях от нормы равновесие процессов возбуждения и торможения нарушается.

Гипотеза нейровоспаления. Роль инфекционных заболеваний и воспаления как патологических факторов развития шизофрении обсуждается в психиатрии уже более 100 лет. Еще в конце XIX в. было обнаружено, что психические нарушения — депрессия, галлюцинаторный и параноидный симптомы — могут быть вызваны инфекционным агентом (например, вирусом гриппа), и один конкретный тип инфекции может быть причиной появления ряда различных психиатрических синдромов. В настоящее время считается, что воспаление играет ключевую роль во многих психических расстройствах и в отсутствие острого инфекционного процесса [88].

Провоспалительные цитокины, выделяемые иммунными клетками, играют важную роль в борьбе с инфекцией, при воздействии вредных химических веществ

и в реакциях на повреждение тканей. Астроциты, микроглия и иммунные клетки (макрофаги, Т- или В-лимфоциты) принимают участие в иммунном ответе мозга и поддержании воспалительной реакции. Нарушение регуляции воспалительного ответа может инициировать каскад реакций, которые вызывают значительные изменения при развитии головного мозга и впоследствии могут привести к развитию шизофрении и проявлению ее симптомов. Это нарушение регуляции становится центральным звеном в иммунной гипотезе шизофрении.

Участие воспаления в развитии патологического процесса при шизофрении подтверждается результатами экспериментов на модельных животных и клинко-нейроиммунологических исследований. Так, показано, что в спинномозговой жидкости и сыворотке крови больных шизофренией повышен уровень воспалительных маркеров, и уровень активации воспалительных реакций коррелирует с тяжестью патологического процесса в мозге, оцененной по психометрическим шкалам [89, 90]. У пациентов с высоким риском развития психоза в плазме крови повышены уровни провоспалительных маркеров [91, 92], и некоторые исследователи рассматривают их в качестве возможных маркеров риска развития шизофрении [93]. Провоспалительные цитокины повышают концентрацию кинуреновой кислоты, природного антагониста NMDAR, вызывая гипофункцию NMDAR и способствуя нарушению глутаматергической передачи, что приводит к симптомам шизофрении [94]. Исследования полногеномных ассоциаций выявили ключевые гены риска развития шизофрении в рамках главного комплекса гистосовместимости на хромосоме 6, ключевом локусе, который кодирует специфические белки клеточной поверхности, необходимые для корректной работы иммунной системы [95]. Показано, что полиморфизмы генов, кодирующих воспалительные цитокины, связаны с риском развития шизофрении [96].

Окислительный стресс и воспаление сложным образом связаны между собой, и многие повреждающие эффекты окислительного стресса, вероятно, опосредуются воспалением и наоборот. Образующиеся при окислительном стрессе АФК и пероксиды липидов могут индуцировать воспаление через активацию транскрипционного ядерного фактора NF-κB, контролирующего процесс воспаления. В то же время иммунная система является источником свободных радикалов. Действительно, НАДФН-оксидаза в активированной микроглии генерирует реакционноспособные супероксид-анион радикалы для обезвреживания патогенов. При нарушении антиоксидантной защиты образующиеся супероксид-анион радикалы могут повреждать нейроны [97]. При шизофрении была обнаружена чрезмерная активация микроглии, приводящая к усилению продукции АФК и развитию нейровоспаления [98].

Нарушение баланса между про- и антиоксидантами может играть ключевую роль в развитии психоза, что

показано на мышинной модели материнской иммунной активации [99]. Обнаружено, что активация материнского иммунитета у мышей приводила к повышению уровня ряда маркеров окислительного стресса, включая окисленный глутатион [99]. Исследования также продемонстрировали значительное усиление перекисного окисления липидов при постнатальной индукции воспаления у крыс [100].

Таким образом, воспаление и окислительный стресс — это два тесно связанных процесса, вовлеченных в развитие психоза, и окислительный стресс можно рассматривать как индуктор и как результат воспаления [25].

Гипотеза нейровоспаления в некоторой степени имеет отношение к гипотезе аутоинтоксикации и аутоиммунизации. Сторонники этой гипотезы предполагают, что при шизофрении в организме накапливается большое количество разнообразных промежуточных и конечных продуктов обмена, способствующих развитию метаболических нарушений, являющихся триггером патологических процессов, характерных для шизофрении. В последние годы в пользу этой гипотезы получены новые данные, подтверждающие синдром эндогенной интоксикации при шизофрении. Так, выявлено наличие различных пептидов, продуктов деградации альбумина, фибриногена, тромбина и других белков крови — биологически активных веществ, проявляющих свое токсическое действие в значительно более низких концентрациях, чем низкомолекулярные соединения. Ключевая роль в развитии аутоинтоксикации и аутоиммунизации отводится окислительному стрессу [101].

Сигнальные каскады белкового фосфорилирования. Относительно недавно возникла гипотеза патогенеза шизофрении, рассматривающая изменения функционирования сигнальных каскадов белкового фосфорилирования, включая mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих), в качестве нейробиологических причин нарушения развития головного мозга при шизофрении [102]. Сигнальный каскад mTOR, интегрирующий как внутриклеточные, так и внеклеточные сигналы, является центральным регулятором синтеза белка, роста и пролиферации клеток и аутофагии. В нервной ткани сигнальный каскад mTOR контролирует морфологию нервных клеток и синаптическую пластичность. Ингибирование каскада mTOR подавляет рост нейронов, ветвление дендритов и последующее образование синапсов, что может вызывать развитие негативных симптомов [102]. Обсуждается возможная связь сигнального каскада mTOR с серотонинергической и глутаматергической передачей сигнала, опосредованной серотониновыми рецепторами 5-HT_{2A} и 5-HT₆ и глутаматными рецепторами mGluR и NMDAR [102].

Хотя в настоящее время еще недостаточно данных для полноты оценки вклада нарушений сигнальных каскадов белкового фосфорилирования в патогенез шизофрении, показано, что АФК инактивируют отдельные участки каскада mTOR, что приводит к подавлению

пролиферации и созревания предшественников олигодендроцитов, нарушению миелинизации и аномальному формированию проводящих путей в префронтальной коре, дисфункциям, связанным с развитием симптомов шизофрении [103]. Миелин продуцируется зрелыми олигодендроцитами, а клетки-предшественники олигодендроцитов чувствительны к окислительному стрессу [103]. Кроме того, окислительный стресс может вызвать подавление экспрессии генов, связанных с миелинизацией [104].

В работах Н.А. Урановой и соавт. на аутопсийном мозге больных шизофренией были выявлены выраженные ультраструктурные изменения миелиновых волокон и структурные изменения олигодендроцитов (снижение количества и дистрофические нарушения), которые могут приводить к нарушению межнейронных синаптических связей. В олигодендроцитах при шизофрении была обнаружена повышенная концентрация липофусцина, что отражает состояние окислительного стресса [105]. Таким образом, состояние окислительного стресса может вызывать нарушение связности префронтальной коры при шизофрении, которое, как предполагают, обусловлено аномалиями белого вещества, олигодендроцитов и миелина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При нормальном функционировании в организме поддерживается баланс между образованием свободных радикалов для выполнения ими необходимых регуляторных физиологических функций и обезвреживанием их избыточного количества для предотвращения повреждения клеток. При нарушении этого баланса развивается окислительный стресс. Результаты многочисленных исследований показывают, что нарушения в любой вовлеченной в патогенез шизофрении системе (дофаминергической и глутаматергической нейротрансмиттерной, нейроиммунной регуляции, процессах энергетического метаболизма, сигнальных каскадов белкового фосфорилирования) инициируют развитие окислительного стресса, который, по мнению исследователей, является «центральной и/или стыковочным узлом» патологических процессов при шизофрении и усиливает первоначальные патологические изменения. Длительное воздействие окислительного стресса приводит к нарушению процессов миелинизации, в частности нарушению миелинизации аксонов и дендритов ГАМКергических нейронов и аномалиям ПА-содержащих нейронов, и последующим нарушениям процессов синхронизации и межклеточных связей в головном мозге, когнитивному, эмоциональному, социальному и сенсорному дефициту, характерному для шизофрении.

Лекарственное воздействие, направленное на восстановление окислительно-восстановительного равновесия, на снижение вредного воздействия АФК и/или коррекцию процессов, вызывающих окислительный стресс, может снижать тяжесть расстройства

или усиливать действие антипсихотиков. В качестве таких препаратов в настоящее время рассматриваются соединения с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, соединения для коррекции митохондриальной дисфункции (как правило, обладающие и антиоксидантными свойствами) и модуляторы передачи сигналов, опосредованных NMDAR. Эффективность этих соединений, однако, может отличаться у разных пациентов в зависимости от первоначально задействованного патологического механизма и стадии заболевания (продром, первый эпизод или хроническое течение). Поэтому важно развитие подходов, основанных на биомаркерах окислительного стресса и нацеленных на выявление лиц с наибольшей вовлеченностью окислительного стресса в патологию и с большей вероятностью реагирующих на конкретный препарат.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla D, Bitto A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8416763. doi: [10.1155/2017/8416763](https://doi.org/10.1155/2017/8416763)
2. Tan BL, Norhaizan ME, Liew W-P-P, Sulaiman Rahman. H. Antioxidant and oxidative stress: a mutual interplay in age-related diseases. *Front Pharm*. 2018;9:1162. doi: [10.3389/fphar.2018.01162](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01162)
3. Sato A, Okada M, Shibuya K, Watanabe E, Seino S, Narita Y, Shibui S, Kayama T, Kitanaka C. Pivotal role for ROS activation of p38 MAPK in the control of differentiation and tumor-initiating capacity of glioma-initiating cells. *Stem Cell Res*. 2014;12(1):119–131. doi: [10.1016/j.scr.2013.09.012](https://doi.org/10.1016/j.scr.2013.09.012)
4. Bošković M, Vovk T, Kores Plesničar B, Grabnar I. Oxidative stress in schizophrenia. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2011;9(2):301–312. doi: [10.2174/157015911795596595](https://doi.org/10.2174/157015911795596595)
5. Yao JK, Keshavan MS. Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology in schizophrenia: an integrative view. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15(7):2011–2035. doi: [10.1089/ars.2010.3603](https://doi.org/10.1089/ars.2010.3603)
6. Mironczuk-Chodakowska I, Witkowska AM, Zujko ME. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Adv Med Sci*. 2018;63(1):68–78. doi: [10.1016/j.advms.2017.05.005](https://doi.org/10.1016/j.advms.2017.05.005)
7. Cobley JN, Fiorello ML, Bailey DM. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox Biol*. 2018;15:490–503. doi: [10.1016/j.redox.2018.01.008](https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.01.008)
8. Dwivedi D, Megha K, Mishra R, Mandal PK. Glutathione in Brain: Overview of Its Conformations, Functions, Biochemical Characteristics, Quantitation and Potential Therapeutic Role in Brain Disorders. *Neurochem Res*. 2020;45(7):1461–1480. doi: [10.1007/s11064-020-03030-1](https://doi.org/10.1007/s11064-020-03030-1)
9. Baxter PS, Hardingham GE. Adaptive regulation of the brain's antioxidant defences by neurons and

- astrocytes. *Free Radic Biol Med*. 2016;100:147–152. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2016.06.027](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.06.027)
10. Spaas J, van Veggel L, Schepers M, Tiane A, van Horsen J, Wilson DM 3rd, Moya PR, Piccart E, Hellings N, Eijnde BO, Derave W, Schreiber R, Vanmierlo T. Oxidative stress and impaired oligodendrocyte precursor cell differentiation in neurological disorders. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(10):4615–4637. doi: [10.1007/s00018-021-03802-0](https://doi.org/10.1007/s00018-021-03802-0)
 11. Vilhardt F, Haslund-Vinding J, Jaquet V, McBean G. Microglia antioxidant systems and redox signalling. *Br J Pharmacol*. 2017;174(12):1719–1732. doi: [10.1111/bph.13426](https://doi.org/10.1111/bph.13426)
 12. Gawryluk JW, Wang JF, Andreadza AC, Shao L, Young LT. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(1):123–130. doi: [10.1017/S1461145710000805](https://doi.org/10.1017/S1461145710000805)
 13. Zhang Y, Catts VS, Shannon Weickert C. Lower antioxidant capacity in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018;52(7):690–698. doi: [10.1177/0004867417728805](https://doi.org/10.1177/0004867417728805)
 14. Prabakaran S, Swatton JE, Ryan MM, Huffaker SJ, Huang JT, Griffin JL, Wayland M, Freeman T, Dudgeon F, Lilley KS, Karp NA, Hester S, Tkachev D, Mimmack ML, Yolken RH, Webster MJ, Torrey EF, Bahn S. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. *Mol Psychiatry*. 2004;9(7):684–697, 643. doi: [10.1038/sj.mp.4001511](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001511)
 15. Tayoshi S, Sumitani S, Taniguchi K, Shibuya-Tayoshi S, Numata S, Iga J, Nakataki M, Ueno S, Harada M, Ohmori T. Metabolite changes and gender differences in schizophrenia using 3-Tesla proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). *Schizophr Res*. 2009;108(1–3):69–77. doi: [10.1016/j.schres.2008.11.014](https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.014)
 16. Kumar J, Liddle EB, Fernandes CC, Palaniyappan L, Hall EL, Robson SE, Simmonite M, Fiesel J, Katshu MZ, Qureshi A, Skelton M, Christodoulou NG, Brookes MJ, Morris PG, Liddle PF. Glutathione and glutamate in schizophrenia: a 7T MRS study. *Mol Psychiatry*. 2020;25(4):873–882. doi: [10.1038/s41380-018-0104-7](https://doi.org/10.1038/s41380-018-0104-7)
 17. Wang AM, Pradhan S, Coughlin JM, Trivedi A, DuBois SL, Crawford JL, Sedlak TW, Nucifora FC Jr, Nestadt G, Nucifora LG, Schretlen DJ, Sawa A, Barker PB. Assessing Brain Metabolism With 7-T Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients with First-Episode Psychosis. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(3):314–323. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2018.3637](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3637)
 18. Flatow J, Buckley P, Miller BJ. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2013;74(6):400–409. doi: [10.1016/j.biopsych.2013.03.018](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.03.018)
 19. Hoen WP, Lijmer JG, Duran M, Wanders RJ, van Beveren NJ, de Haan L. Red blood cell polyunsaturated fatty acids measured in red blood cells and schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2013;207(1–2):1–12. doi: [10.1016/j.psychres.2012.09.041](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.09.041)
 20. Wang D, Zhai JX, Liu DW. Serum folate levels in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2016;235:83–89. doi: [10.1016/j.psychres.2015.11.045](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.11.045)
 21. Tomioka Y, Numata S, Kinoshita M, Umehara H, Watanabe SY, Nakataki M, Iwayama Y, Toyota T, Ikeda M, Yamamori H, Shimodera S, Tajima A, Hashimoto R, Iwata N, Yoshikawa T, Ohmori T. Decreased serum pyridoxal levels in schizophrenia: meta-analysis and Mendelian randomization analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2018;43(3):194–200. doi: [10.1503/jpn.170053](https://doi.org/10.1503/jpn.170053)
 22. 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. *J Psychopharmacol*. 2019;33(10):1199–1214. doi: [10.1177/0269881119845820](https://doi.org/10.1177/0269881119845820)
 23. Fraguas D, Díaz-Caneja CM, Ayora M, Hernández-Álvarez F, Rodríguez-Quiroga A, Recio S, Leza JC, Arango C. Oxidative Stress and Inflammation in First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2019;45(4):742–751. doi: [10.1093/schbul/sby125](https://doi.org/10.1093/schbul/sby125)
 24. Ermakov EA, Dmitrieva EM, Parshukova DA, Kazantseva DV, Vasilieva AR, Smirnova LP. Oxidative Stress-Related Mechanisms in Schizophrenia Pathogenesis and New Treatment Perspectives. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:8881770. doi: [10.1155/2021/8881770](https://doi.org/10.1155/2021/8881770)
 25. Koga M, Serritella AV, Sawa A, Sedlak TW. Implications for reactive oxygen species in schizophrenia pathogenesis. *Schizophr Res*. 2016;176(1):52–71. doi: [10.1016/j.schres.2015.06.022](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.06.022)
 26. Boksha IS, Omel'chenko MA, Savushkina OK, Prokhorova TA, Tereshkina EB, Vorobyeva EA, Burbaeva GS. Links of platelet glutamate and glutathione metabolism with attenuated positive and negative symptoms in depressed patients at clinical high risk for psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023;273(1):157–168. doi: [10.1007/s00406-022-01396-74](https://doi.org/10.1007/s00406-022-01396-74)
 27. Терешкина ЕБ, Савушкина ОК, Бокша ИС, Прохорова ТА, Воробьева ЕА, Омел'ченко МА, Помыткин АН, Каледа ВГ, Бурбаева ГШ. Глутатионредуктаза и глутатион-S-трансфераза в форменных элементах крови при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019;119(2):61–65. doi: [10.17116/jnevro201911902161](https://doi.org/10.17116/jnevro201911902161)
 - Tereshkina EB, Savushkina OK, Boksha IS, Prokhorova TA, Vorobyeva EA, Omel'chenko MA, Pomytkin AN, Kaleda VG, Burbaeva GSh. Glutathione reductase and glutathione-S-transferase in blood cells in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/*

Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2019;119(2):61–65. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201911902161](https://doi.org/10.17116/jnevro201911902161)

28. Савушкина ОК, Бокша ИС, Терешкина ЕБ, Прохорова ТА, Шешенин ВС, Почуева ВВ, Воробьева ЕА, Бурбаева ГШ. Тромбоцитарные ферменты метаболизма глутатиона у больных с поздней манифестацией расстройств шизофренического спектра. *Психиатрия*. 2020;18(4):41–50. doi: [10.30629/2618-6667-2020-18-4-41-50](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-41-50)
Savushkina OK, Boksha IS, Tereshkina EB, Prokhorova TA, Sheshenin VS, Pochueva VV, Vorobyeva EA, Burbayeva GSh. Platelet Enzymes of Glutathione Metabolism in Patients with Late-Onset Schizophrenic Spectrum Disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(4):41–50. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2020-18-4-41-50](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-41-50)
29. Solberg DK, Refsum H, Andreassen OA, Bentsen H. A five-year follow-up study of antioxidants, oxidative stress and polyunsaturated fatty acids in schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr*. 2019;31(4):202–212. doi: [10.1017/neu.2019.14](https://doi.org/10.1017/neu.2019.14)
30. Kim SY, Cohen BM, Chen X, Lukas SE, Shinn AK, Yuksel AC, Li T, Du F, Öngür D. Redox Dysregulation in Schizophrenia Revealed by in vivo NAD⁺/NADH Measurement. *Schizophr Bull*. 2017;43(1):197–204. doi: [10.1093/schbul/sbw129](https://doi.org/10.1093/schbul/sbw129)
31. Korge P, Calmettes G, Weiss JN. Increased reactive oxygen species production during reductive stress: The roles of mitochondrial glutathione and thioredoxin reductases. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1847(6–7):514–525. doi: [10.1016/j.bbabbio.2015.02.012](https://doi.org/10.1016/j.bbabbio.2015.02.012)
32. Xin L, Mekle R, Fournier M, Baumann PS, Ferrari C, Alameda L, Jenni R, Lu H, Schaller B, Cuenod M, Conus P, Gruetter R, Do KQ. Genetic Polymorphism Associated Prefrontal Glutathione and Its Coupling with Brain Glutamate and Peripheral Redox Status in Early Psychosis. *Schizophr Bull*. 2016;42(5):1185–1196. doi: [10.1093/schbul/sbw038](https://doi.org/10.1093/schbul/sbw038)
33. Faizi M, Salimi A, Rasoulzadeh M, Naserzadeh P, Pourahmad J. Schizophrenia induces oxidative stress and cytochrome C release in isolated rat brain mitochondria: a possible pathway for induction of apoptosis and neurodegeneration. *Iran J Pharm Res*. 2014;13(Suppl):93–100.
34. Ozyurt H, Ozyurt B, Sarsilmaz M, Kus I, Songur A, Akyol O. Potential role of some oxidant/antioxidant status parameters in prefrontal cortex of rat brain in an experimental psychosis model and the protective effects of melatonin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(15):2137–2144.
35. Kulak A, Cuenod M, Do KQ. Behavioral phenotyping of glutathione-deficient mice: relevance to schizophrenia and bipolar disorder. *Behav Brain Res*. 2012;226(2):563–570. doi: [10.1016/j.bbr.2011.10.020](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.10.020)
36. Iguchi Y, Kosugi S, Nishikawa H, Lin Z, Minabe Y, Toda S. Repeated exposure of adult rats to transient oxidative stress induces various long-lasting alterations in cognitive and behavioral functions. *PLoS One*. 2014;9(12):e114024. doi: [10.1371/journal.pone.0114024](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114024)
37. Zhang XY, Zhou DF, Qi LY, Chen S, Cao LY, Chen DC, Xiu MH, Wang F, Wu GY, Lu L, Kosten TA, Kosten TR. Superoxide dismutase and cytokines in chronic patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;204(1):177–184. doi: [10.1007/s00213-008-1447-6](https://doi.org/10.1007/s00213-008-1447-6)
38. Wu Z, Zhang XY, Wang H, Tang W, Xia Y, Zhang F, Liu J, Fu Y, Hu J, Chen Y, Liu L, Chen DC, Xiu MH, Kosten TR, He J. Elevated plasma superoxide dismutase in first-episode and drug naive patients with schizophrenia: inverse association with positive symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;36(1):34–38. doi: [10.1016/j.pnpbp.2011.08.018](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.08.018)
39. Bai ZL, Li XS, Chen GY, Du Y, Wei ZX, Chen X, Zheng GE, Deng W, Cheng Y. Serum Oxidative Stress Marker Levels in Unmedicated and Medicated Patients with Schizophrenia. *J Mol Neurosci*. 2018;66(3):428–436. doi: [10.1007/s12031-018-1165-4](https://doi.org/10.1007/s12031-018-1165-4)
40. Altuntas I, Aksoy H, Coskun I, Cayköylü A, Akçay F. Erythrocyte superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities, and malondialdehyde and reduced glutathione levels in schizophrenic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2000;38(12):1277–12781. doi: [10.1515/CCLM.2000.201](https://doi.org/10.1515/CCLM.2000.201)
41. Tsai MC, Liou CW, Lin TK, Lin IM, Huang TL. Changes in oxidative stress markers in patients with schizophrenia: the effect of antipsychotic drugs. *Psychiatry Res*. 2013;209(3):284–290. doi: [10.1016/j.psychres.2013.01.023](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.01.023)
42. Wang DM, Chen DC, Wang L, Zhang XY. Sex differences in the association between symptoms and superoxide dismutase in patients with never-treated first-episode schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2021;22(5):325–334. doi: [10.1080/15622975.2020.1805510](https://doi.org/10.1080/15622975.2020.1805510)
43. Chien YL, Hwu HG, Hwang TJ, Hsieh MH, Liu CC, Lin-Shiau SY, Liu CM. Clinical implications of oxidative stress in schizophrenia: Acute relapse and chronic stable phase. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;99:109868. doi: [10.1016/j.pnpbp.2020.109868](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109868)
44. Dudzińska E, Szymona K, Bogucki J, Koch W, Cholewińska E, Sitarz R, Ognik K. Increased Markers of Oxidative Stress and Positive Correlation Low-Grade Inflammation with Positive Symptoms in the First Episode of Schizophrenia in Drug-Naïve Patients. *J Clin Med*. 2022;11(9):2551. doi: [10.3390/jcm11092551](https://doi.org/10.3390/jcm11092551)
45. Sumiyoshi T, Matsui M, Itoh H, Higuchi Y, Arai H, Takamiya C, Kurachi M. Essential polyunsaturated fatty acids and social cognition in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2008;157(1–3):87–93. doi: [10.1016/j.psychres.2006.05.025](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.05.025)
46. Bentsen H, Solberg DK, Refsum H, Bøhmer T. Clinical and biochemical validation of two endophenotypes of schizophrenia defined by levels of polyunsaturated

- fatty acids in red blood cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2012;87(1):35–41. doi: [10.1016/j.plefa.2012.05.005](https://doi.org/10.1016/j.plefa.2012.05.005)
47. Matsuzawa D, Obata T, Shirayama Y, Nonaka H, Kanazawa Y, Yoshitome E, Takanashi J, Matsuda T, Shimizu E, Ikehira H, Iyo M, Hashimoto K. Negative correlation between brain glutathione level and negative symptoms in schizophrenia: a 3T 1H-MRS study. *PLoS One*. 2008;3(4):e1944. doi: [10.1371/journal.pone.0001944](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001944)
 48. Maes M, Sirivichayakul S, Matsumoto AK, Michelin AP, de Oliveira Semeão L, de Lima Pedrão JV, Moreira EG, Barbosa DS, Carvalho AF, Solmi M, Kanchanatawan B. Lowered Antioxidant Defenses and Increased Oxidative Toxicity Are Hallmarks of Deficit Schizophrenia: a Nomotheitic Network Psychiatry Approach. *Mol Neurobiol*. 2020;57(11):4578–4597. doi: [10.1007/s12035-020-02047-5](https://doi.org/10.1007/s12035-020-02047-5)
 49. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol*. 2015;29(2):97–115. doi: [10.1177/0269881114563634](https://doi.org/10.1177/0269881114563634)
 50. Потанин СС, Морозова МА. Оксидативный стресс при шизофрении как перспективная мишень для психофармакотерапии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2021;121(9):131–138. doi: [10.17116/jnevro2021121091131](https://doi.org/10.17116/jnevro2021121091131)
 - Potanin SS, Morozova MA. Oxidative stress in schizophrenia as a promising target for psychopharmacotherapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(9):131–138. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro2021121091131](https://doi.org/10.17116/jnevro2021121091131)
 51. Berk M, Copolov D, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, Anderson-Hunt M, Judd F, Katz F, Katz P, Ording-Jespersen S, Little J, Conus P, Cuenod M, Do KQ, Bush AI. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia — a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2008;64(5):361–368. doi: [10.1016/j.biopsych.2008.03.004](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.004)
 52. Пятыйкина АС, Жилиева ТВ, Семенов ИВ, Мишанов ГА, Благодравова АС, Мазо ГЭ. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование применения N-ацетилцистеина при шизофрении: предварительные результаты. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2020;120(9):66–71. doi: [10.17116/jnevro202012009166](https://doi.org/10.17116/jnevro202012009166)
 - Pyatoykina AS, Zhilyaeva TV, Semennov IV, Mshanov GA, Blagoravova AS, Mazo GE. The double-blind randomized placebo-controlled trial of N-acetylcysteine use in schizophrenia: preliminary results. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9):66–71. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202012009166](https://doi.org/10.17116/jnevro202012009166)
 53. Farokhnia M, Azarkolah A, Adinehfar F, Khodaie-Ardakani MR, Hosseini SM, Yekhtaz H, Tabrizi M, Rezaei F, Salehi B, Sadeghi SM, Moghadam M, Gharibi F, Mirshafiee O, Akhondzadeh S. N-acetylcysteine as an adjunct to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*. 2013;36(6):185–192. doi: [10.1097/WNF.0000000000000001](https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000001)
 54. Klomprens EA, Ding Y. The neuroprotective mechanisms and effects of sulforaphane. *Brain Circ*. 2019;5(2):74–83. doi: [10.4103/bc.bc_7_19](https://doi.org/10.4103/bc.bc_7_19)
 55. Sedlak TW, Nucifora LG, Koga M, Shaffer LS, Higgs C, Tanaka T, Wang AM, Coughlin JM, Barker PB, Fahey JW, Sawa A. Sulforaphane Augments Glutathione and Influences Brain Metabolites in Human Subjects: A Clinical Pilot Study. *Mol Neuropsychiatry*. 2018;3(4):214–222. doi: [10.1159/000487639](https://doi.org/10.1159/000487639)
 56. Hashimoto K. Recent Advances in the Early Intervention in Schizophrenia: Future Direction from Pre-clinical Findings. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(8):75. doi: [10.1007/s11920-019-1063-7](https://doi.org/10.1007/s11920-019-1063-7)
 57. Shiina A, Kanahara N, Sasaki T, Oda Y, Hashimoto T, Hasegawa T, Yoshida T, Iyo M, Hashimoto K. An Open Study of Sulforaphane-rich Broccoli Sprout Extract in Patients with Schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015;13(1):62–67. doi: [10.9758/cpn.2015.13.1.62](https://doi.org/10.9758/cpn.2015.13.1.62)
 58. Dickerson F, Origoni A, Katsafanas E, Squire A, Newman T, Fahey J, Xiao JC, Stallings C, Goga J, Khushalani S, Yolken R. Randomized controlled trial of an adjunctive sulforaphane nutraceutical in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2021;231:142–144. doi: [10.1016/j.schres.2021.03.018](https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.03.018)
 59. Mitra S, Natarajan R, Ziedonis D, Fan X. Antioxidant and anti-inflammatory nutrient status, supplementation, and mechanisms in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;78:1–11. doi: [10.1016/j.pnpbp.2017.05.005](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.05.005)
 60. Brown HE, Roffman JL. Vitamin supplementation in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2014;28(7):611–622. doi: [10.1007/s40263-014-0172-4](https://doi.org/10.1007/s40263-014-0172-4)
 61. Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P, van Rensburg SJ. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002;159(9):1596–1598. doi: [10.1176/appi.ajp.159.9.1596](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.9.1596)
 62. Pawełczyk T, Grancow-Grabka M, Kotlicka-Antczak M, Trafalska E, Pawełczyk A. A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2016;73:34–44. doi: [10.1016/j.jpsychires.2015.11.013](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.11.013)
 63. Fenton WS, Dickerson F, Boronow J, Hibbeln JR, Knable M. A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry*.

- 2001;158(12):2071–2074. doi: [10.1176/appi.ajp.158.12.2071](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.12.2071)
64. McGorry PD, Nelson B, Markulev C, Yuen HP, Schäfer MR, Mossaheb N, Schlögelhofer M, Smesny S, Hickie IB, Berger GE, Chen EY, de Haan L, Nieman DH, Nordentoft M, Riecher-Rössle A, Yung AR, Amminger GP. Effect of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Young People at Ultrahigh Risk for Psychotic Disorders: The NEURAPRO Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(1):19–27. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2016.2902](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2902)
 65. Bentsen H, Osnes K, Refsum H, Solberg DK, Bøhmer T. A randomized placebo-controlled trial of an omega-3 fatty acid and vitamins E+C in schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2013;3(12):e335. doi: [10.1038/tp.2013.110](https://doi.org/10.1038/tp.2013.110)
 66. Susai SR, Sabherwal S, Mongan D, Föcking M, Cotter DR. Omega-3 fatty acid in ultra-high-risk psychosis: A systematic review based on functional outcome. *Early Interv Psychiatry*. 2022;16(1):3–16. doi: [10.1111/eip.13133](https://doi.org/10.1111/eip.13133)
 67. Chowdari KV, Bamne MN, Nimgaonkar VL. Genetic association studies of antioxidant pathway genes and schizophrenia. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15(7):2037–2045. doi: [10.1089/ars.2010.3508](https://doi.org/10.1089/ars.2010.3508)
 68. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*. 1957;180(4596):1200. doi: [10.1038/1801200a0](https://doi.org/10.1038/1801200a0)
 69. Toda M, Abi-Dargham A. Dopamine hypothesis of schizophrenia: making sense of it all. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;9(4):329–336. doi: [10.1007/s11920-007-0041-7](https://doi.org/10.1007/s11920-007-0041-7)
 70. Fervaha G, Takeuchi H, Lee J, Foussias G, Fletcher PJ, Agid O, Remington G. Antipsychotics and amotivation. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(6):1539–1548. doi: [10.1038/npp.2015.3](https://doi.org/10.1038/npp.2015.3)
 71. Artaloytia JF, Arango C, Lahti A, Sanz J, Pascual A, Cubero P, Prieto D, Palomo T. Negative signs and symptoms secondary to antipsychotics: a double-blind, randomized trial of a single dose of placebo, haloperidol, and risperidone in healthy volunteers. *Am J Psychiatry*. 2006;163(3):488–493. doi: [10.1176/appi.ajp.163.3.488](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.488)
 72. Meiser J, Weindl D, Hiller K. Complexity of dopamine metabolism. *Cell Commun Signal*. 2013;11(1):34. doi: [10.1186/1478-811X-11-34](https://doi.org/10.1186/1478-811X-11-34)
 73. Grima G, Benz B, Parpura V, Cuénod M, Do KQ. Dopamine-induced oxidative stress in neurons with glutathione deficit: implication for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003;62(3):213–224. doi: [10.1016/s0920-9964\(02\)00405-x](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00405-x)
 74. Xu H, Yang F. The interplay of dopamine metabolism abnormalities and mitochondrial defects in the pathogenesis of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):464. doi: [10.1038/s41398-022-02233-0](https://doi.org/10.1038/s41398-022-02233-0)
 75. Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett*. 1980;20(3):379–382. doi: [10.1016/0304-3940\(80\)90178-0](https://doi.org/10.1016/0304-3940(80)90178-0)
 76. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phenocyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1991;148(10):1301–1308. doi: [10.1176/ajp.148.10.1301](https://doi.org/10.1176/ajp.148.10.1301)
 77. Krystal JH, D'Souza DC, Mathalon D, Perry E, Belger A, Hoffman R. NMDA receptor antagonist effects, cortical glutamatergic function, and schizophrenia: toward a paradigm shift in medication development. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;169(3–4):215–233. doi: [10.1007/s00213-003-1582-z](https://doi.org/10.1007/s00213-003-1582-z)
 78. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511(7510):421–427. doi: [10.1038/nature13595](https://doi.org/10.1038/nature13595)
 79. Bustillo JR, Patel V, Jones T, Jung R, Payaknait N, Qualls C, Canive JM, Liu J, Perrone-Bizzozero NI, Calhoun VD, Turner JA, Gasparovic C. Risk-Confering Glutamatergic Genes and Brain Glutamate Plus Glutamine in Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2017;8:79. doi: [10.3389/fpsy.2017.00079](https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00079)
 80. Sokolov BP. Expression of NMDAR1, GluR1, GluR7, and KA1 glutamate receptor mRNAs is decreased in frontal cortex of “neuroleptic-free” schizophrenics: evidence on reversible up-regulation by typical neuroleptics. *J Neurochem*. 1998;71(6):2454–2464. doi: [10.1046/j.1471-4159.1998.71062454.x](https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1998.71062454.x)
 81. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1091–1098. doi: [10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2)
 82. Baxter PS, Bell KF, Hasel P, Kaindl AM, Fricker M, Thomson D, Cregan SP, Gillingwater TH, Hardingham GE. Synaptic NMDA receptor activity is coupled to the transcriptional control of the glutathione system. *Nat Commun*. 2015;6:6761. doi: [10.1038/ncomms7761](https://doi.org/10.1038/ncomms7761)
 83. Papadia S, Soriano FX, Léveillé F, Martel MA, Dakin KA, Hansen HH, Kaindl A, Sifringer M, Fowler J, Stefovskaja V, McKenzie G, Craigon M, Corriveau R, Ghazal P, Horsburgh K, Yankner BA, Wyllie DJ, Ikonomidou C, Hardingham GE. Synaptic NMDA receptor activity boosts intrinsic antioxidant defenses. *Nat Neurosci*. 2008;11(4):476–487. doi: [10.1038/nn2071](https://doi.org/10.1038/nn2071)
 84. Lipton SA, Choi YB, Takahashi H, Zhang D, Li W, Godzik A, Bankston LA. Cysteine regulation of protein function as exemplified by NMDA-receptor modulation. *Trends Neurosci*. 2002;25(9):474–480. doi: [10.1016/s0166-2236\(02\)02245-2](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(02)02245-2)
 85. Behrens MM, Ali SS, Dao DN, Lucero J, Shekhtman G, Quick KL, Dugan LL. Ketamine-induced loss of phenotype of fast-spiking interneurons is mediated by NADPH-oxidase. *Science*. 2007;318(5856):1645–1657. doi: [10.1126/science.1148045](https://doi.org/10.1126/science.1148045)

86. Hardingham GE, Do KQ. Linking early-life NMDAR hypofunction and oxidative stress in schizophrenia pathogenesis. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17(2):125–134. doi: [10.1038/nrn.2015.19](https://doi.org/10.1038/nrn.2015.19)
87. Gasiorowska A, Wydrych M, Drapich P, Zadrozny M, Steczkowska M, Niewiadomski W, Niewiadomska G. The Biology and Pathobiology of Glutamatergic, Cholinergic, and Dopaminergic Signaling in the Aging Brain. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:654931. doi: [10.3389/fnagi.2021.654931](https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.654931)
88. Müller N. A Brief History of Immunological Research into Psychosis and Pathways for Immune Influence of the Brain. *Curr Top Behav Neurosci.* 2020;44:1–8. doi: [10.1007/7854_2018_82](https://doi.org/10.1007/7854_2018_82)
89. Upthegrove R, Khandaker GM. Cytokines, Oxidative Stress and Cellular Markers of Inflammation in Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci.* 2020;44:49–66. doi: [10.1007/7854_2018_88](https://doi.org/10.1007/7854_2018_88)
90. Ключник ТП, Зозуля СА, Андросова ЛВ, Сарманова ЗВ, Отман ИН, Дупин АМ, Пантелеева ГП, Олейчик ИВ, Абрамова ЛИ, Столярова СА, Шипилова ЕС, Борисова ОА. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2014;114(2):37–41.
Kliushnik TP, Zozulya SA, Androsova LV, Sarmanova ZV, Otman IN, Dupin AM, Panteleeva GP, Oleichik IV, Abramova LI, Stolyarov SA, Shypilova ES, Borisova OA. Immunological monitoring of endogenous attack-like psychoses. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(2):37–42. (In Russ.).
91. Khoury R, Nasrallah HA. Inflammatory biomarkers in individuals at clinical high risk for psychosis (CHR-P): State or trait? *Schizophr Res.* 2018;199:31–38. doi: [10.1016/j.schres.2018.04.017](https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.04.017)
92. Зозуля СА, Омельченко МА, Сарманова ЗВ, Мигалина ВВ, Каледа ВГ, Ключник ТП. Особенности воспалительного ответа при юношеских депрессиях с аттенуированными симптомами шизофренического спектра. *Психиатрия.* 2021;19(2):29–38. doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-2-29-38](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-29-38)
Zozulya SA, Omelchenko MA, Sarmanova ZV, Migalina VV, Kaleda VG, Klyushnik TP. Features of Inflammatory Response in Juvenile Depression with Attenuated Symptoms of Schizophrenic Spectrum. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2021;19(2):29–38. doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-2-29-38](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-29-38)
93. Michalczyk A, Tyburski E, Podwalski P, Waszczuk K, Rudkowski K, Kucharska-Mazur J, Mak M, Rek-Owodziń K, Plichta P, Bielecki M, Andrusiewicz W, Czerska-Heryć E, Samochowiec A, Misiak B, Sagan L, Samochowiec J. Serum Inflammatory Markers and Integrity of the Superior Longitudinal Fasciculus and the Inferior Longitudinal Fasciculus in Schizophrenia, from Prodromal Stages to Chronic Psychosis — A Cross-Sectional Study. *J Clin Med.* 2023;12(2):683. doi: [10.3390/jcm12020683](https://doi.org/10.3390/jcm12020683)
94. Pedraz-Petrozzi B, Elyamany O, Rummel C, Mulert C. Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia — a systematic review. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):56. doi: [10.1186/s12974-020-1721-z](https://doi.org/10.1186/s12974-020-1721-z)
95. International Schizophrenia Consortium; Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, Sklar P. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature.* 2009;460(7256):748–752. doi: [10.1038/nature08185](https://doi.org/10.1038/nature08185)
96. Birnbaum R, Weinberger DR. A Genetics Perspective on the Role of the (Neuro)Immune System in Schizophrenia. *Schizophr Res.* 2020;217:105–113. doi: [10.1016/j.schres.2019.02.005](https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.02.005)
97. Bordt EA, Polster BM. NADPH oxidase- and mitochondria-derived reactive oxygen species in proinflammatory microglial activation: a bipartisan affair? *Free Radic Biol Med.* 2014;76:34–46. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.033](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.033)
98. Najjar S, Pahlajani S, De Sanctis V, Stern JNH, Najjar A, Chong D. Neurovascular Unit Dysfunction and Blood-Brain Barrier Hyperpermeability Contribute to Schizophrenia Neurobiology: A Theoretical Integration of Clinical and Experimental Evidence. *Front Psychiatry.* 2017;8:83. doi: [10.3389/fpsy.2017.00083](https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00083)
99. Lanté F, Meunier J, Guiramand J, De Jesus Ferreira MC, Cambonie G, Aimar R, Cohen-Solal C, Maurice T, Vignes M, Barbanel G. Late N-acetylcysteine treatment prevents the deficits induced in the offspring of dams exposed to an immune stress during gestation. *Hippocampus.* 2008;18(6):602–609. doi: [10.1002/hipo.20421](https://doi.org/10.1002/hipo.20421)
100. Ribeiro BM, do Carmo MR, Freire RS, Rocha NF, Borella VC, de Menezes AT, Monte AS, Gomes PX, de Sousa FC, Vale ML, de Lucena DF, Gama CS, Macêdo D. Evidences for a progressive microglial activation and increase in iNOS expression in rats submitted to a neurodevelopmental model of schizophrenia: reversal by clozapine. *Schizophr Res.* 2013;151(1–3):12–19. doi: [10.1016/j.schres.2013.10.040](https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.040)
101. Узбеков МГ. Эндогенная интоксикация и ее роль в патогенетических механизмах психических расстройств. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2019;29(4):14–20.
Uzbekov MG. Endogenous intoxication and its role in pathogenetic mechanisms of mental disorders. *Social and Clinical Psychiatry.* 2019;29(4):14–20. (In Russ.).
102. Gururajan A, van den Buuse M. Is the mTOR-signalling cascade disrupted in Schizophrenia? *J Neurochem.* 2014;129(3):377–387. doi: [10.1111/jnc.12622](https://doi.org/10.1111/jnc.12622)
103. Maas DA, Vallès A, Martens GJM. Oxidative stress, prefrontal cortex hypomyelination and cognitive symptoms in schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2017;7(7):e1171. doi: [10.1038/tp.2017.138](https://doi.org/10.1038/tp.2017.138)
104. Jana M, Pahan K. Down-regulation of Myelin Gene Expression in Human Oligodendrocytes by Nitric Oxide: Implications for Demyelination in Multiple

- Sclerosis. *J Clin Cell Immunol.* 2013;4:10.4172/2155-9899.1000157. doi: [10.4172/2155-9899.1000157](https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000157)
105. Уранова НА, Коломеец НС, Вихрева ОВ, Зимина ИС, Рахманова ВИ, Орловская ДД. Ультраструктурные изменения миелиновых волокон в мозге при непрерывнотекущей и приступообразной параноидной шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2017;117(2):104–109. doi: [10.17116/jnevro201711721104-109](https://doi.org/10.17116/jnevro201711721104-109)

Uranova NA, Kolomeets NS, Vikhreva OV, Zimina IS, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD. Ultrastructural changes of myelinated fibers in the brain in continuous and attack-like paranoid schizophrenia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(2):104–109. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201711721104-109](https://doi.org/10.17116/jnevro201711721104-109)

Сведения об авторах

Гулнур Шингожиевна Бурбаева, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-7744-533X>

gburb@mail.ru

Татьяна Андреевна Прохорова, научный сотрудник, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-3574-2165>

gnidra@mail.ru

Ольга Константиновна Савушкина, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-5996-6606>

osavushkina1@yandex.ru

Елена Борисовна Терешкина, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-4784-8995>

tereshkina.el@yandex.ru

Елена Анатольевна Воробьева, кандидат биологических наук, научный сотрудник, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-5766-0910>

vaa-vea@yandex.ru

Ирина Сергеевна Бокша, доктор биологических наук, главный научный сотрудник, лаборатория нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-1369-8658>

boksha_irina@mail.ru

Information about the authors

Gulnur Sh. Burbaeva, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory, Laboratory of Neurochemistry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-7744-533X>

gburb@mail.ru

Tatyana A. Prokhorova, Researcher, Laboratory of Neurochemistry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-3574-2165>

gnidra@mail.ru

Olga K. Savushkina, Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neurochemistry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-5996-6606>

osavushkina1@yandex.ru

Elena B. Tereshkina, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Neurochemistry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-4784-8995>

tereshkina.el@yandex.ru

Elena A. Vorobyeva, Cand. of Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of Neurochemistry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-5766-0910>

vaa-vea@yandex.ru

Irina S. Boksha, Dr. of Sci. (Biol.), Chief Scientific Researcher, Laboratory of Neurochemistry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-1369-8658>

boksha_irina@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 19.04.2023
Received 19.04.2023

Дата рецензии 16.05.2023
Revised 16.05.2023

Дата принятия 25.09.2023
Accepted for publication 25.09.2023