

УДК 616.895.87:616.8-008.64:611.018.54:611.018.74

Для цитирования: Смирнова Л.П., Серегин А.А., Дмитриева Е.М., Васильева С.Н., Семке А.В. Содержание рецептора фактора роста эндотелия сосудов 1 в сыворотке больных параноидной шизофренией и аффективными расстройствами. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2019; 4 (105): 12–18. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-4\(105\)-12-18](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-4(105)-12-18)

## Содержание рецептора фактора роста эндотелия сосудов 1 в сыворотке больных параноидной шизофренией и аффективными расстройствами

Смирнова Л.П., Серегин А.А., Дмитриева Е.М.,  
Васильева С.Н., Семке А.В.

Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ психического здоровья Томский НИИМЦ)  
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

### РЕЗЮМЕ

Протеомные исследования обычно не дают представления о концентрации того или иного белка, поэтому цель работы заключалась в сравнительном изучении количества белка-рецептора фактора роста эндотелия сосудов 1 в сыворотке крови больных параноидной шизофренией, аффективными расстройствами и у здоровых лиц. С помощью масс-спектрометрии в сыворотке крови больных биполярным аффективным расстройством (БАР) был выявлен рецептор фактора роста эндотелия сосудов 1. Количество белка было определено у больных параноидной шизофренией с разными типами течения, биполярным аффективным расстройством, рекуррентным депрессивным расстройством и здоровых лиц с помощью метода иммуноферментного анализа. Обнаружено достоверное увеличение рецептора фактора роста эндотелия сосудов 1 в сыворотке крови больных параноидной шизофренией с эпизодическим типом течения со стабильным дефектом в отличие от больных с другими типами течения шизофрении, аффективными расстройствами и здоровых лиц. Выявление достоверного увеличения рецептора фактора роста эндотелия сосудов 1 в сыворотке крови больных параноидной шизофренией с эпизодическим типом течения со стабильным дефектом может свидетельствовать о более выраженной эндотелиальной дисфункции у этих больных. Не исключено, что данный белок может оказаться лабораторным маркером для этого типа течения параноидной шизофрении.

**Ключевые слова:** параноидная шизофрения, рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное аффективное расстройство, эндотелиальная дисфункция, рецептор фактора роста эндотелия сосудов 1.

### ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на большую социальную значимость, этиология и патогенез наиболее тяжелых и социально значимых психических расстройств (ПР), таких как шизофрения и аффективные расстройства, остаются не до конца изученными. Они представлены множеством различных теорий, но на современном этапе ни одна из существующих гипотез не может полностью объяснить патогенетические механизмы этих расстройств.

Эти психические расстройства, за исключением рекуррентного депрессивного расстройства (РДР), чаще всего имеют эндогенный характер. В процессе их развития основное значение придается внутренним причинам, заложенным в самом организме, а не воздействию внешних факторов. К таким факторам относятся наследственное предрасположение, сложный каскад происходящих в организме биохимических и биологических изменений, возраст и конституциональные особенности. Важная роль

в развитии этих ПР принадлежит наследственным факторам, однако их природа и пути передачи по наследству всё ещё остаются не изученными. Например, английскими авторами было показано, что вклад генетических факторов составляет около 80%, а случайных средовых – 7% [1]. Исследователи из Сингапура выявили 9 общих генов, предположительно лежащих в основе возникновения шизофрении и биполярного аффективного расстройства, находящихся в хромосоме 21 [2].

До сих пор не удавалось обнаружить наличие специфичного патогенетического дефекта, характеризующего патологические процессы при психических расстройствах [3]. В настоящее время не существует параклинических лабораторных методов дифференциальной диагностики психических расстройств. В рутинной клинической практике для постановки диагноза в основном используют только анамнестические и клиничко-психопатологические данные.

Особую сложность при постановке диагноза представляют пациенты, впервые поступившие в психиатрическую клинику. От правильности постановки диагноза на начальном этапе зависит адекватность лечения, а зачастую и исход заболевания. Поэтому крайне актуальной остается ранняя дифференциальная диагностика психических расстройств. На сегодняшний день являются перспективными исследования, связанные с поиском белков, специфичных для различных психических расстройств, отражающих характерные изменения патогенеза этих болезней.

В последнее время активно развиваются новые подходы к диагностике психических заболеваний и поиску биомаркеров психических расстройств методами протеомного анализа [4]. Вместе с тем в представленной литературе практически отсутствуют попытки связать выявленные белки с патогенезом рассматриваемых расстройств. В ряде работ, опубликованных нами ранее, представлены результаты сравнительного протеомного анализа больных шизофренией и биполярным аффективным расстройством (БАР) [5, 6, 7, 8]. В числе прочих у больных шизофренией и БАР обнаружены белки, характеризующие эндотелиальную дисфункцию. Выявление этих белков говорит о нарушении целостности межэндотелиальных контактов и барьерных функций мембран, что проявляется в наличии эндотелиальной дисфункции и, как следствие, в повреждении гематоэнцефалического барьера, которому отводится важная роль в патогенезе шизофрении [9]. Из этой группы белков для дальнейшего изучения был выбран рецептор фактора роста эндотелия сосудов 1 (VEGFR1). Протеомные исследования обычно не дают представления о концентрации того или иного белка в сыворотке крови, поэтому его количество было оценено с помощью ИФА.

#### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Определение концентрации VEGFR1 в сыворотке крови больных разными психическими расстройствами.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Формирование групп пациентов для исследования и клиническая верификация диагноза были выполнены в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ на базе отделения эндогенных расстройств (руководитель отделения – д-р мед. наук, профессор А.В. Семке) и отделения аффективных состояний (руководитель отделения – д-р мед. наук, профессор Е.Д. Счастливый).

В исследование были включены больные параноидной шизофренией – 40 человек, средний возраст которых составил 36 [31; 38] лет, соотношение полов составило 1:1. В соответствии с типами течения группа пациентов с параноидной шизофренией была разделена на три подгруппы. 1-я подгруппа – непрерывный тип течения (F20.00) – 16 человек. 2-я подгруппа – эпизодический тип течения с нарастающим дефектом (F20.01) – 12 человек. 3-я подгруппа – эпизодический тип течения со стабильным дефектом (F20.02) – 12 человек. Также в исследование были включены больные БАР – 12 человек, средний возраст которых составлял 40 [34; 51] лет; больные рекуррентным депрессивным расстройством в качестве группы сравнения – 12 человек, их средний возраст составил 47 [38; 53] лет. В группах БАР и РДР преобладали лица женского пола. Длительность заболевания шизофренией у больных основной группы составила 9,13 [3; 13] года, а для пациентов с БАР – 7 лет [2; 11]. Все больные БАР были представлены II типом расстройства (БАР II). Для оценки тяжести текущей депрессии в нашем исследовании использовался 24-пунктовый вариант шкалы SIGH-SAD.

Критериями включения в группу обследуемых лиц было наличие установленного диагноза на основании критериев МКБ-10, возраст пациентов от 20 до 60 лет, отсутствие острой соматической патологии, наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании. В критерии исключения входили возраст старше 60 лет, наличие соматической патологии в стадии обострения, эпилепсии, алкоголизма, наркомании или другого психического расстройства, не включенного в исследование. Включение пациентов в исследование проводилось в соответствии с этическими принципами ведения исследований человека согласно протоколу, утвержденному комитетом по Биомедицинской этике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Забор крови для анализа у пациентов проводился сразу при поступлении в отделение на фоне выраженной психопатологической симптоматики, до момента назначения терапии.

Группу контроля составили 24 психически и соматически здоровых лица, не имеющие хронических соматических заболеваний в стадии обострения и без признаков острых соматических заболеваний на момент обследования. Средний возраст составил 39 [28; 50] лет; соотношение мужчин и женщин было 1:2.

Для количественной оценки белка рецептора фактора роста эндотелия сосудов 1 (VEGFR-1) использовался набор «ELISA Kit for VEGF 1 from Homo sapiens (Human)» (Cloud-Clone Corp., USA). Данный метод основан на двухшаговом твердофазном иммуоферментном анализе (ИФА) и предназначен для высокочувствительного определения человеческого VEGFR-1.

Стандарты, контроли и образцы, содержащие человеческий VEGFR-1, вносят в лунки, покрытые биотин-конъюгированными антителами (АТ), специфичными к VEGFR-1. Во время инкубации АТ, иммобилизованные в лунках, захватывают VEGFR-1, содержащийся в образцах. Затем с целью детекции в лунки вносят АТ к VEGFR-1, конъюгированные с пероксидазой хрена. Во время второй инкубации детектирующие АТ связываются с захваченным VEGFR-1, в результате чего образуется «сэндвич»: захватывающие антитела – человеческий VEGFR-1-пероксидазный конъюгат. В качестве субстрата используется тетраметилбензидин. После инкубации с субстратом в лунках, содержащих VEGFR-1, происходит изменение в цвете. Интенсивность окрашивания прямо пропорциональна концентрации VEGFR-1

в образце и измеряется спектрофотометрически при длине волны 450 нм. Количество VEGFR-1 определяется в пг/мл сыворотки.

Для проведения статистической обработки полученных результатов использовалась программа «STATISTICA», версия 10.0 для Windows. Полученные результаты были проверены на нормальность распределения при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий между несколькими независимыми группами, характеризующимися количественными признаками и не подчиняющимися нормальному закону распределения, оценивалась с использованием непараметрического рангового критерия Краскела–Уоллиса, для двух независимых групп – с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился методом расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты измерения концентрации белка рецептора фактора роста эндотелия сосудов 1 в сыворотке крови больных ПР и здоровых лиц представлены в таблице 1 в виде значения медианы и квартилей для каждой группы.

**Т а б л и ц а 1 – Содержание белка рецептора фактора роста эндотелия сосудов 1 в сыворотке крови исследуемых групп больных психическими расстройствами и здоровых лиц**

Значение пг/мл	БАР (F31)	РДР (F33)	Шизофрения			Контроль
			F20.00	F20.01	F20.02	
VEGFR1 Me [Q25; Q75]	555,94 [499,12; 716,28]	708,31 [504,64; 872,14]	518,1 [358,71; 709,51]	529,62 [362,48; 762,54]	834,23 [683,76; 954,75]	581,66 [478,25; 708,13]

Проверка достоверности различий в исследованных группах с помощью рангового критерия Краскела–Уоллиса показала значение  $p = 0,0175$ . В дальнейшем для парного сравнения групп использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. При изучении различий между исследуемыми группами статистически значимые различия в количестве VEGFR-1 были получены только в группе больных параноидной шизофренией с эпизодическим типом течения со стабильным дефектом (F20.02) при сравнении с тремя группами: с группой больных с непрерывным типом течения шизофрении (F20.00) ( $p = 0,01$ ), с группой больных шизофренией с нарастающим дефектом (F20.01) ( $p = 0,02$ ) и с группой здоровых лиц ( $p = 0,038$ ). Различия в концентрации VEGFR-1 между остальными группами оказались недостоверными.

Далее изучены корреляционные взаимосвязи концентрации VEGFR-1 со степенью тяжести текущего депрессивного эпизода, оцененной по шкале SIGH-SAD. В результате во всех обследованных группах не было обнаружено статистически значимых корреляций.

Семейство факторов роста эндотелия сосудов состоит из 7 различных сигнальных белков. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) избирателен для сосудистых эндотелиальных клеток и способствует ангиогенезу, функционируя через различные мембранно-охватывающие рецепторы. Для этих белков известно три типа рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3). Избыточная экспрессия VEGF нарушает внутриклеточный барьер, увеличивает миграцию эндотелиальных клеток, вызывает отек и активирует воспалительный путь [10].

Показано, что VEGF экспрессируется не только эндотелием сосудов, но и астроглией, микроглией и Т-клетками [11, 12]. Кроме того, постмортальные исследования мозга больных шизофренией отмечают нарушение регуляции передачи сигналов VEGF в дорсолатеральной префронтальной коре таламуса и гиппокампа [13]. Недавно A. Pillai et al. продемонстрировали, что уровни VEGF в сыворотке были связаны с объемом префронтальной коры [14].

Как известно, VEGFR-1 является высокоаффинным рецептором для VEGF-A, VEGF-B, PlGF. VEGFR-1 отрицательно регулирует ангиогенез во время раннего развития и играет важную роль в ангиогенезе при патологических состояниях [15]. E. Emanuele et al. в совместном исследовании выявили повышение sVEGFR-1 (растворимая форма рецептора) у пациентов с аутизмом. sVEGFR-1 ингибирует активность VEGF-A путем секвестрации VEGF-A от сигнальных рецепторов и путем формирования несигнальных гетеродимер с VEGFR-2. sVEGFR-1 связывает VEGF и ингибирует его митогенную активность для сосудистых эндотелиальных клеток. Таким образом, этот растворимый рецептор может действовать как эффективный специфический антагонист фактора роста сосудистых эндотелиальных клеток *in vivo* [16].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая изложенное выше, можно предположить, что VEGF, наряду с другими белками, может опосредовать воспалительные эффекты, обычно сопровождающие острый психоз. Повышение циркулирующих уровней sVEGFR-1 при шизофрении может быть связано с уменьшением уровня VEGF. Возможно, что VEGF, взаимодействуя с его рецептором VEGFR-1 на эндотелиальных клетках, может подавлять синтез VEGF посредством механизма отрицательной обратной связи, что и обуславливает эндотелиальную дисфункцию.

На данном этапе нашей работы пока мы не можем однозначно объяснить увеличение VEGFR-1 у больных шизофренией со стабильным дефектом, за исключением того факта, что у этих больных в фазе обострения чаще встречается острый психоз. Но для подтверждения или опровержения этого необходимо продолжить исследование на большем объеме больных. Не исключено, что при укрупнении выборки данный белок может оказаться первым лабораторным маркером для этого типа течения параноидной шизофрении.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом РНФ № 18-15-00053 «Поиск периферических маркеров, ассоциированных с нарушением миелинизации головного мозга и патогенезом заболевания при шизофрении» 2018–2020 гг.

#### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование проводили с соблюдением принципов информированного согласия Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации. На проведение исследований с участием людей получено разрешение локального этического комитета при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 113 от 24 сентября 2018 г., дело № 113/4.2018).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. McGuffin P., Katz R. The genetics of depression and manic-depressive disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2002; 155: 294–304. doi: 10.1192/bjp.155.3.294
2. Lee K.W., Woon P.S., Teo Y.Y., Sim K.K. Genome wide association studies (GWAS) and copy number variation (CNV) studies of the major psychoses: what have we learnt? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012; 5: 68–71. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.09.001
3. Узбеков М.Г., Гурович И.Я., Иванова С.А. Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2016; 26(1): 5–11.
4. Guest P.S., Rahmoune H. Blood Sampling and Preparation Procedures for Proteomic Biomarker Studies of Psychiatric Disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 974: 141–147. doi: 10.1007/978-3-319-52479-5\_9
5. Логинова Л.В., Смирнова Л.П., Коваль В.В., Фёдорова О.С., Семке А.В., Иванова С.А. Масс-спектрометрический анализ белков сыворотки крови больных шизофренией. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2011; 31(6): 63–68.
6. Смирнова Л.П., Иванова С.А., Семке А.В., Бохан Н.А. Пилотные результаты протеомного анализа сыворотки крови больных шизофренией. В книге: Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение / Бойко А.С., Бохан Н.А., Бунева В.Н., Ветлугина Т.П., Зозуля С.А., Иванова С.А., Ключник Т.П., Корнетова Е.Г., Лосенков И.С., Олейчик И.В., Семке А.В., Смирнова Л.П., Узбеков М.Г., Федоренко О.Ю. Новосибирск, 2017: 131–145.

7. Smirnova L., Seregin A., Boksha I., Dmitrieva E., Simutkin G., Kornetova E., Savushkina O., Letova A., Bokhan N., Ivanova S., Zgoda V. The difference in serum proteomes in schizophrenia and bipolar disorder. *BMC Genomics*. 2019; 20. Suppl 7: 535. doi: org/10.1186/s12864-019-5848-1
8. Логинова Л.В. Связь белков сыворотки крови, выявленных с помощью протеомного анализа, с особенностями патогенеза психогенных и эндогенных психических расстройств: дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2018: 273.
9. Говорин Н.В., Васильева А.И. Нейромаркеры и показатели эндотелиальной дисфункции при острой шизофрении. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2011; 16: 29–33.
10. Shim J.W., Madsen J.R. VEGF Signaling in Neurological Disorders. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(1): E275. doi: 10.3390/ijms19010275
11. Krum J.M., Mani N., Rosenstein J.M. Roles of the endogenous VEGF receptors flt-1 and flk-1 in astroglial and vascular remodeling after brain injury. *Exp Neurol*. 2008; 212(1): 108–17. DOI: 10.1016/j.expneurol.2008.03.019
12. Ryu J.K., Cho T., Choi H.B., Wang Y.T., McLarnon J.G. Microglial VEGF receptor response is an integral chemotactic component in Alzheimer's disease pathology. *J Neurosci*. 2009; 29(1): 3–13. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2888-08.2009
13. Fulzele S., Pillai A. Decreased VEGF mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenia subjects. *Schizophr Res*. 2009; 115 (2-3): 372–3. doi: 10.1016/j.schres.2009.06.005
14. Pillai A., Howell K.R., Ahmed A.O., Weinberg D., Allen K.M., Bruggemann J., Lenroot R., Liu D., Galletly C., Weickert C.S., Weickert T.W. Association of serum VEGF levels with prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2016; 21(5): 686–92. doi: 10.1038/mp.2015.96
15. Takahashi H., Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)*. 2005; 109(3): 227–41. doi: 10.1042/CS20040370
16. Emanuele E., Orsi P., Barale F., di Nemi S.U., Bertona M., Politi P. Serum levels of vascular endothelial growth factor and its receptors in patients with severe autism. *Clin Biochem*. 2010; 43(3): 317–9. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.10.005

Поступила в редакцию 05.08.2019

Утверждена к печати 02.12.2019

Смирнова Людмила Павловна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии.

Серегин Александр Александрович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии.

Дмитриева Елена Михайловна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии.

Васильева Светлана Николаевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения аффективных состояний.

Семке Аркадий Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора, заведующий отделением эндогенных расстройств, профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии.

✉ Смирнова Людмила Павловна, lpsmirnova@yandex.ru

УДК 616.895.87:616.8-008.64:611.018.54:611.018.74

For citation: Smirnova L.P., Seregin A.A., Dmitrieva E.M., Vasilieva S.N., Semke A.V. The content of vascular endothelial growth factor receptor 1 in the serum of patients with paranoid schizophrenia and mood disorders. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2019; 4 (105): 12–18. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-4\(105\)-12-18](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-4(105)-12-18)

## The content of vascular endothelial growth factor receptor 1 in the serum of patients with paranoid schizophrenia and mood disorders

**Smirnova L.P., Seregin A.A., Dmitrieva E.M., Vasilieva S.N., Semke A.V.**

*Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation*

### ABSTRACT

**Objective:** Proteomic studies mostly do not provide an idea of the concentration of a particular protein, therefore, the aim of the work was a comparative study of the content of vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR1) in the serum of patients with mental disorders. **Methods:** the receptor for vascular endothelial growth factor 1 in the blood serum in patients with endogenous mental disorders was detected by mass spectrometry. The concentrations of

VGFR1 were measured in sera from the groups (controls, episodic type of paranoid schizophrenia with progressive or stable deficit, bipolar disorder and unipolar depression) by ELISA using commercially available kits. **Results:** A significant increase of VGFR1 was revealed in sera of patients with episodic type of paranoid schizophrenia with stable deficit, in contrast to patients with other types of schizophrenia and healthy persons, which may indicate a more pronounced endothelial dysfunction in these patients. **Conclusions:** It is possible that this protein may be a laboratory marker for this type of paranoid schizophrenia.

**Keywords:** paranoid schizophrenia, recurrent depressive disorder, bipolar affective disorder, endothelial dysfunction, vascular endothelial growth factor receptor 1.

## REFERENCES

1. McGuffin P., Katz R. The genetics of depression and manic-depressive disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2002; 155: 294–304. doi: 10.1192/bjp.155.3.294
2. Lee K.W., Woon P.S., Teo Y.Y., Sim K.K. Genome wide association studies (GWAS) and copy number variation (CNV) studies of the major psychoses: what have we learnt? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012; 5: 68–71. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.09.001
3. Uzbekov M.G., Gurovich I.Ya., Ivanova S.A. Potentsial'nyye biomarkery psikhicheskikh zabolevaniy v aspekte sistemnogo podkhoda [Potential biomarkers of mental illness in the aspect of a systematic approach]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya – Social and Clinical Psychiatry*. 2016; 26(1): 5–11 (in Russian).
4. Guest P.S., Rahmoune H. Blood Sampling and Preparation Procedures for Proteomic Biomarker Studies of Psychiatric Disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 974: 141–147. doi: 10.1007/978-3-319-52479-5\_9
5. Loginova L.V., Smirnova L.P., Koval V.V., Fedorova O.S., Semke A.V., Ivanova S.A. Mass-spektrometricheskij analiz belkov syvorotki krovi bol'nykh shizofreniej [Mass spectrometric analysis of serum proteins in patients with schizophrenia]. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk – Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2011; 31(6): 63–68 (in Russian).
6. Smirnova L.P., Ivanova S.A., Semke A.V., Bokhan N.A. Pilotnye rezul'taty proteomnogo analiza syvorotki krovi bol'nykh shizofreniej [The pilot results of a proteomic analysis of serum of patients with schizophrenia]. V knige: Biologicheskie markery shizofrenii: poisk i klinicheskoe primeneniye / Boyko A.S., Bokhan N.A., Buneva V.N., Vetlugina T.P., Zozulya S.A., Ivanova S.A., Klyushnik T.P., Kornetova E.G., Losenkov I.S., Oleychik I.V., Semke A.V., Smirnova L.P., Uzbekov M.G., Fedorenko O.Yu. Novosibirsk, 2017: 131–145 (in Russian).
7. Smirnova L., Seregin A., Boksha I., Dmitrieva E., Simutkin G., Kornetova E., Savushkina O., Letova A., Bokhan N., Ivanova S., Zgodina V. The difference in serum proteomes in schizophrenia and bipolar disorder. *BMC Genomics*. 2019; 20. Suppl 7: 535. doi: org/10.1186/s12864-019-5848-1
8. Loginova L.V. Svyaz' belkov syvorotki krovi, vyavlenykh s pomoshch'yu proteomnogo analiza, s osobennostyami patogeneza psikhogennykh i ehndogennykh psikhicheskikh rasstroystv: dis. ... kand. med. nauk [The association of serum proteins identified by proteomic analysis with the pathogenesis of psychogenic and endogenous mental disorders]. Tomsk, 2018: 273 (in Russian).
9. Govorin N.V., Vasilieva A.I. Nejromarkery i pokazateli jendotelial'noj disfunkcii pri ostroj shizofrenii [Neuromarkers and indicators of endothelial dysfunction in acute schizophrenia] *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya – Social and Clinical Psychiatry*. 2011; 16: 29–33 (in Russian).
10. Shim J.W., Madsen J.R. VEGF Signaling in Neurological Disorders. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(1): E275. doi: 10.3390/ijms19010275
11. Krum J.M., Mani N., Rosenstein J.M. Roles of the endogenous VEGF receptors flt-1 and flk-1 in astroglial and vascular remodeling after brain injury. *Exp Neurol*. 2008; 212(1): 108–17. DOI: 10.1016/j.expneurol.2008.03.019
12. Ryu J.K., Cho T., Choi H.B., Wang Y.T., McLarnon J.G. Microglial VEGF receptor response is an integral chemotactic component in Alzheimer's disease pathology. *J Neurosci*. 2009; 29(1): 3–13. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2888-08.2009
13. Fulzele S., Pillai A. Decreased VEGF mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenia subjects. *Schizophr Res*. 2009; 115 (2-3): 372–3. doi: 10.1016/j.schres.2009.06.005
14. Pillai A., Howell K.R., Ahmed A.O., Weinberg D., Allen K.M., Bruggemann J., Lenroot R., Liu D., Galletly C., Weickert C.S., Weickert T.W. Association of serum VEGF levels with prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2016; 21(5): 686–92. doi: 10.1038/mp.2015.96
15. Takahashi H., Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)*. 2005; 109(3): 227–41. doi: 10.1042/CS20040370
16. Emanuele E., Orsi P., Barale F., di Nemi S.U., Bertona M., Politi P. Serum levels of vascular endothelial growth factor and its receptors in patients with severe autism. *Clin Biochem*. 2010; 43(3): 317–9. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.10.005

Received August 5.2019

Accepted December 02.2019

Smirnova Lyudmila P., PhD, senior researcher of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Seregin Alexander A., junior researcher of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Dmitrieva Elena M., junior researcher of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Vasilieva Svetlana N., PhD, researcher of Affective States Department of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Semke Arkady V., MD, Prof., Deputy Director, Head of Endogenous Disorders Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.



Smirnova L.P., lpsmirnova@yandex.ru