НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 1810-3111 (Print)
ISSN 2587-6716 (Online)

СВПН

СИБИРСКИЙ ВЕСТНИК ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ

SIBERIAN HERALD OF PSYCHIATRY AND ADDICTION PSYCHIATRY

SHPAP

Биологические исследования

2023. № 1 (118)

СИБИРСКИЙ ВЕСТНИК ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ

Научно-практический журнал
Выходит 4 раза в год

2023. № 1 (118)

Главный редактор: Н.А. Бохан, д.м.н., профессор, академик РАН (Томск, Россия)
Заместители главного редактора: А.В. Семке, д.м.н., профессор (Томск, Россия)
С.А. Иванова, д.м.н., профессор (Томск, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

профессор **М.М. Аксенов**	**Томск, Россия**
профессор **В.М. Алифирова**	**Томск, Россия**
академик РАН **Л.И. Афтанас**	**Новосибирск, Россия**
академик РАО **Э.В. Галажинский**	**Томск, Россия**
член-корр. РАН **Н.Н. Иванец**	**Москва, Россия**
член-корр. РАН **З.И. Кекелидзе**	**Москва, Россия**
профессор **А.О. Кибитов**	**Москва, Россия**
член-корр. РАН **М.А. Кинкулькина**	**Москва, Россия**
профессор **Г.П. Костюк**	**Москва, Россия**
профессор **В.Н. Краснов**	**Москва, Россия**
профессор **И.Е. Куприянова**	**Томск, Россия**
профессор **А.И. Мандель**	**Томск, Россия**
профессор **Н.Г. Незнанов**	**С-Петербург, Россия**
профессор **А.А. Овчинников**	**Новосибирск, Россия**
профессор **Л.Д. Рахмазова**	**Томск, Россия**
профессор **Ю.П. Сиволап**	**Москва, Россия**
академик РАН **А.Б. Смулевич**	**Москва, Россия**
профессор **Е.Д. Счастный**	**Томск, Россия**
член-корр. РАН **Д.Ф. Хритинин**	**Москва, Россия**
член-корр. РАН **Б.Д. Цыганков**	**Москва, Россия**
академик РАН **В.П. Чехонин**	**Москва, Россия**
профессор **А.Б. Шмуклер**	**Москва, Россия**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

профессор **С.А. Алтынбеков**	**Алматы, Казахстан**
профессор **Т.П. Ветлугина**	**Томск, Россия**
профессор **С. Вилласенор Баярдо**	**Гвадалахара, Мексика**
профессор **Н.В. Говорин**	**Москва, Россия**
профессор **П. Джонсон**	**Афины, США**
профессор **М. Зангене**	**Торонто, Канада**
профессор **Е.М. Крупицкий**	**С-Петербург, Россия**
профессор **А. Лунен**	**Гронинген, Нидерланды**
профессор **В.Д. Менделевич**	**Казань, Татарстан**
профессор **Ю.В. Попов**	**С-Петербург, Россия**
профессор **Н. Сарториус**	**Женева, Швейцария**
д-р мед. наук **А.В. Сахаров**	**Чита, Россия**
профессор **А.М. Селедцов**	**Кемерово, Россия**
профессор **И.Я. Стоянова**	**Томск, Россия**
профессор **М.Г. Узбеков**	**Москва, Россия**
профессор **И.Г. Ульянов**	**Владивосток, Россия**
профессор **Ху Цзянь**	**Харбин, Китай**
профессор **И.И. Шереметьева**	**Барнаул, Россия**
профессор **Л. Эрдэнэбаяр**	**Улан-Батор, Монголия**

Журнал основан в 1996 г. Зарегистрирован в Государственном комитете Российской Федерации по печати. Свидетельство о регистрации № 017413 от 10 апреля 1998 г. Свидетельство о перерегистрации средства массовой информации ПИ № 77-13364 от 19 августа 2002 г. выдано Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.

Федеральная служба по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (выписка из реестра зарегистрированных средств массовой информации по состоянию на 11.02.2022 г.):
Регистрационный номер и дата принятия решения о регистрации: ***серия ПИ № ФС77-82733 от 10 февраля 2022 г.***
Статус средства массовой информации: ***Действующее***
Наименование (название) средства массовой информации: ***Сибирский вестник психиатрии и наркологии***
Язык(и): ***русский, английский***
Адрес редакции: ***634014, Томская обл., г. Томск, ул. Алеутская, 4, НИИ психического здоровья***
Примерная тематика и (или) специализация: ***Образовательное СМИ. Научные статьи по психиатрии и наркологии***
Форма периодического распространения (вид – для периодического печатного издания): ***Периодическое печатное издание, журнал***
Территория распространения: ***Российская Федерация, зарубежные страны***
Учредитель (соучредители): ***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (ОГРН 1027000861568)***

Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук.
Включен в базу данных «Российский индекс научного цитирования».
Подписной индекс Почты России: ***ПК324***

Редакция журнала: Ответственный секретарь к.м.н. **О.Э. Перчаткина** Выпускающий редактор **И.А. Зеленская**
Телефон/факс: +7(382-2)-72-44-25. Телефоны: +7 (382-2)-72-35-16, +7 (382-2)-72-43-79. E-mail: mental@tnimc.ru
Web-сайт института: tomskinstitute.mental-health.ru **Web-сайт журнала: svpin.org**

Оригинал-макет: И.А. Зеленская Перевод: С.В. Владимирова
Подписано в печать 05.04.2023 г. Формат 60x84$_{1/8}$. Печать офсетная.
Бумага мелованная. Гарнитура «Times New Roman».
Печ. л. 14,5; усл.-печ. л. 13,485; уч.-изд. л. 12,89. Тираж 500 экз. Заказ № 577.
Цена договорная. Дата выхода в свет 17.04.2023

Отпечатано в типографии ООО «Интегральный переплет». 634009, Томск, Дербышевский переулок, 26Б, помещение 402
Телефоны: +7 (3822) 22-33-93, +7 (913) 889-59-96, +7 (382) 264-47-49. E-mail: exlibres@list.ru

SIBERIAN HERALD OF PSYCHIATRY AND ADDICTION PSYCHIATRY

Scientific-practical journal
Four issues per year

2023. No. 1 (118)

Editor-in-Chief: **N.A. Bokhan**, MD, Professor, academician of RAS (Tomsk, Russia)
Deputy Editors-in-Chief: **A.V. Semke**, MD, Professor (Tomsk, Russia)
S.A. Ivanova, MD, Professor (Tomsk, Russia)

EDITORIAL BOARD

Professor **M.M. Aksenov**	**Tomsk, Russia**
Professor **V.M. Alifirova**	**Tomsk, Russia**
Academician of RAS **L.I. Aftanas**	**Novosibirsk, Russia**
Academician of RAS **V.P. Chekhonin**	**Moscow, Russia**
Academician of RAE **E.V. Galazhinsky**	**Tomsk, Russia**
Corresponding member of RAS **N.N. Ivanets**	**Moscow, Russia**
Corresponding member of RAS **Z.I. Kekelidze**	**Moscow, Russia**
Professor **A.O. Kibitov**	**Moscow, Russia**
Corresponding member of RAS **D.F. Khritinin**	**Moscow, Russia**
Corresponding member of RAS **M.A. Kinkul'kina**	**Moscow, Russia**
Professor **G.P. Kostyuk**	**Moscow, Russia**
Professor **V.N. Krasnov**	**Moscow, Russia**
Professor **I.E. Kupriyanova**	**Tomsk, Russia**
Professor **A.I. Mandel**	**Tomsk, Russia**
Professor **N.G. Neznanov**	**St. Petersburg, Russia**
Professor **A.A. Ovchinnikov**	**Novosibirsk, Russia**
Professor **L.D. Rakhmazova**	**Tomsk, Russia**
Professor **Yu.P. Sivolap**	**Moscow, Russia**
Academician of RAS **A.B. Smulevich**	**Moscow, Russia**
Professor **E.D. Schastnyy**	**Tomsk, Russia**
Professor A.**B. Shmukler**	**Moscow, Russia**
Corresponding member of RAS **B.D. Tsygankov**	**Moscow, Russia**

EDITORIAL COUNCIL

Professor **S.A. Altynbekov**	**Almaty, Kazakhstan**
Professor **L. Erdenebayar**	**Ulaanbaatar, Mongolia**
Professor **J. Hu**	**Harbin, China**
Professor **P. Johnson**	**Athens, USA**
Professor **N.V. Govorin**	**Moscow, Russia**
Professor **E.M. Krupitsky**	**St. Petersburg, Russia**
Professor **A. Loonen**	**Groningen, Netherlands**
Professor **V.D. Mendelevich**	**Kazan, Tatarstan**
Professor **Yu.V. Popov**	**St. Petersburg, Russia**
D.Sc. (Medicine) **A.V. Sakharov**	**Chita, Russia**
Professor **N. Sartorius**	**Geneva, Switzerland**
Professor **A.M. Seledtsov**	**Kemerovo, Russia**
Professor **I.I. Sheremetyeva**	**Barnaul, Russia**
Professor **I.Ya. Stoyanova**	**Tomsk, Russia**
Professor **I.G. Ulyanov**	**Vladivostok, Russia**
Professor **M.G. Uzbekov**	**Moscow, Russia**
Professor **T.P. Vetlugina**	**Tomsk, Russia**
Professor **S. Villaseñor-Bayardo**	**Guadalajara, Mexico**
Professor **M. Zangeneh**	**Toronto, Canada**

The journal was established in 1996. The journal was registered in the State Committee on Press of the Russian Federation. Certificate of registration no. 017413 of April 10, 1998. Certificate of reregistration of mass medium PI no. 77-13364 of August 19, 2002 was issued by Ministry on Press, TV and Radio Broadcasting and Mass Media of the Russian Federation.

Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (extract from the register of registered mass media as of February 11, 2022):
Registration number and date of the decision on registration*: series PI No. ФС77-82733 dated February 10, 2022.*
Media Status: ***Active***
Name (title) of the mass media: ***Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry***
Language(s): ***Russian, English***
Editorial office address: ***Mental Health Research Institute, Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation***
Preliminary subject and (or) specialization: ***educational mass medium. Scientific articles on psychiatry and addiction psychiatry.***
Form of periodic distribution (type - for a periodical printed edition): ***Periodical printed edition, journal***
Distribution area: ***Russian Federation, foreign countries***
Founder (co-founders): ***Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" (OGRN 1027000861568)***

The journal is included in the List of leading scientific journals and editions issued in the Russian Federation where basic scientific results of doctoral theses should be published.
The journal is included in the database "Russian Index of Scientific Citation".
Russian Post Subscription Index: ***ПК324***

Editorial staff: Responsible secretary Cand.Sc. (Medicine) **O.E. Perchatkina** Production editor **I.A. Zelenskaya**
Tel.:/fax: + 7 (382-2)-72-44-25. Tel.: + 7 (382-2)-72-35-16, + 7 (382-2)-72-43-79. E-mail: mental@tnimc.ru
Website of the Institute: tomskinstitute.mental-health.ru **Website of the journal: svpin.org**

Master layout: I.A. Zelenskaya Translation: S.V. Vladimirova
Signed to press April 05.2023. Format 60x84$_{1/8}$. Offset printing.
Coated paper. Font "Times New Roman".
Printer's sheets 14,5; conventional printer's sheets 13,485; published sheets 12,89. Circulation 500 copies. Order no 577.
Negotiated price. Date of publication April 17.2023

Printed in the printing house Integrated Casework Ltd. 634009, Tomsk. Derbyshevsky Lane 26B, room 402
Telephones: +7 (3822) 22-33-93, +7 (913) 889-59-96, +7 (382) 264-47-49. E-mail: exlibres@list.ru

С О Д Е Р Ж А Н И Е

Б И О Л О Г И Ч Е С К И Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Корнетова Е.Г. (Томск) Роль полиморфизма генов дофаминовой и глутаматной систем в клинической гетерогенности шизофрении и развитии антипсихотик-индуцированных побочных эффектов …… 5

Шушпанова Т.В., Солонский А.В., Шумилова С.Н., Бохан Н.А. (Томск) Формирование нейрональных элементов нейроиммунной системы эмбрионального мозга человека при пренатальном влиянии алкоголя …… 14

Бокша И.С., Савушкина О.К., Омельченко М.А., Прохорова Т.А., Терешкина Е.Б., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. (Москва) Кластеризация пациентов с клиническим риском шизофрении по биохимическим параметрам тромбоцитов для прогноза эффективности психофармакотерапии …… 23

Маркова Е.В., Серенко Е.В. (Новосибирск) Цитокин-опосредованные механизмы коррекции агрессивного поведения модулированными *in vitro* иммунокомпетентными клетками …… 32

Вайман Е.Э., Тумова М.А., Гусейнова З.Т., Хасанова А.К., Ефремов И.С., Шнайдер Н.А., Иванов М.В., Насырова Р.Ф. (Санкт-Петербург, Москва, Уфа) Влияние однонуклеотидных вариантов генов серотонинергической системы на возникновение проявлений терапевтической резистентности у больных шизофренией …… 41

Зозуля С.А., Попов С.М., Отман И.Н., Бархатова А.Н., Клюшник Т.П. (Москва) Клинико-иммунологические особенности при истерических расстройствах, формирующихся в структуре эндогенных заболеваний аффективного и шизофренического спектра …… 50

Никитина В.Б., Ветлугина Т.П., Лобачева О.А., Прокопьева В.Д., Лебедева В.Ф. (Томск) Биологические маркеры прогноза формирования, течения и эффективности терапии психических расстройств и алкогольной зависимости …… 59

Языкова А.Б., Новоселова А.Э., Царьков И.Е., Жиляева Т.В. (Нижний Новгород, Санкт-Петербург) Идентификация биомаркеров шизофрении с помощью методов масс-спектрометрии (обзор литературы) …… 71

Голыгина С.Е., Терешков П.П., Сахаров А.В. (Чита) Показатели контрольных точек иммунного ответа в крови у пациентов с первым эпизодом параноидной шизофрении до назначения терапии (предварительные результаты) …… 82

Давыдова Т.В., Ветрилэ Л.А., Захарова И.А. (Москва) Антитела к нейромедиаторам – возможные биомаркеры болезни Альцгеймера и депрессивных расстройств …… 91

Идова Г.В., Альперина Е.Л., Жанаева С.Я. (Новосибирск) Роль Т-клеточных субпопуляций в патогенезе и терапии болезни Паркинсона (обзор литературы) …… 96

Смирнова К.В., Чижова Н.Д., Амстиславская Т.Г. (Новосибирск) Влияние хронического эмоционально-стрессового воздействия на поведение мышей с мутациями Q31L и L100P в гене *DISC1* ….. 104

НЕКРОЛОГ …… 114

C O N T E N T S

BIOLOGICAL RESEARCH

Fedorenko O.Yu., Ivanova S.A., Kornetova E.G. (Tomsk) The role of gene polymorphism of the dopamine and glutamate systems in the clinical heterogeneity of schizophrenia and the development of antipsychotic-induced side effects ……... 5

Shushpanova T.V., Solonsky A.V., Shumilova S.N., Bokhan N.A. (Tomsk) Formation of neuronal elements of the neuroimmune system of the human embryonic brain under the prenatal influence of alcohol …. 14

Boksha I.S., Savushkina O.K., Omelchenko M.A., Prokhorova T.A., Tereshkina E.B., Vorobyeva E.A., Burbaeva G.Sh. (Moscow) Clustering of patients with clinical risk of schizophrenia by platelet biochemical parameters to predict psychopharmacotherapy efficacy ……. 23

Markova E.V., Serenko E.V. (Novosibirsk) Cytokine-mediated mechanisms for the correction of aggressive behavior by in vitro modulated immunocompetent cells ……. 32

Vaiman E.E., Tumova M.A., Guseinova Z.T., Khasanova A.K., Efremov I.S., Schneider N.A., Ivanov M.V., Nasyrova R.F. (St. Petersburg, Moscow, Ufa) Influence of single nucleotide polymorphisms of the serotonergic system genes on the occurrence of therapeutic resistance manifestations in patients with schizophrenia …… 41

Zozulya S.A., Popov S.M., Otman I.N., Barkhatova A.N., Klyushnik T.P. (Moscow) Clinical and immunological features in hysterical disorders that form in the structure of endogenous diseases of affective and schizophrenic spectrum ……... 50

Nikitina V.B., Vetlugina T.P., Lobacheva O.A., Prokopieva V.D., Lebedeva V.F. (Tomsk) Biological markers of the prognosis of the formation, course and effectiveness of therapy for mental disorders and alcohol addiction …… 59

Yazykova A.B., Novoselova A.E., Tsarkov I.E., Zhilyaeva T.V. (Nizhny Novgorod, St. Petersburg) Identification of biomarkers of schizophrenia using mass spectrometry methods (literature review) ……... 71

Golygina S.E., Tereshkov P.P., Sakharov A.V. (Chita) Blood immune response checkpoints in patients with the first episode of paranoid schizophrenia before therapy (preliminary results) ……... 82

Davydova T.V., Vetrile L.A., Zakharova I.A. (Moscow) Antibodies to neurotransmitters – possible biomarkers of Alzheimer's disease and depressive disorders …… 91

Idova G.V., Alperina E.L., Zhanaeva S.Ya. (Novosibirsk) The role of T-cell subpopulations in the pathogenesis and therapy of Parkinson's disease (literature review) ……. 96

Smirnova K.V., Chizhova N.D., Amstislavskaya T.G. (Новосибирск) Effects of chronic emotional stress on the behavior of mice with Q31L and L100P mutations in the *DISC1* gene ……..…… 104

OBITUARY …… 114

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.895.8:611.81:575.174.015.3

Для цитирования: Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Корнетова Е.Г. Роль полиморфизма генов дофаминовой и глутаматной систем в клинической гетерогенности шизофрении и развитии антипсихотик-индуцированных побочных эффектов. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 1 (118). С. 5-13. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-5-13

Роль полиморфизма генов дофаминовой и глутаматной систем в клинической гетерогенности шизофрении и развитии антипсихотик-индуцированных побочных эффектов

Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Корнетова Е.Г.

НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

РЕЗЮМЕ

Цель: поиск генетических маркеров риска развития и неблагоприятного течения шизофрении, а также побочных эффектов антипсихотической терапии для совершенствования ранней диагностики и персонализированных подходов к терапии данного контингента пациентов. **Материалы и методы.** Комплексное клинико-биологическое обследование выполнено на базе НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томской клинической психиатрической больницы, Кемеровской областной психиатрической больницы. Состояние пациентов (n=850), проходивших в 2012-2022 гг. стационарное лечение, на момент обследования соответствовало диагностическим критериям шизофрении (F20) по МКБ-10. Психопатологическую симптоматику оценивали по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) и модифицированному варианту карты стандартизированного описания больного шизофренией. Выраженность побочных двигательных расстройств на фоне фармакотерапии оценивали по шкале AIMS. Концентрацию пролактина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. **Обсуждение**. В статье представлены результаты собственных исследований в области генетики клинической гетерогенности шизофрении и фармакогенетики антипсихотик-индуцированных побочных эффектов в парадигме дизрегуляции дофаминовой и глутаматной нейротрансмиттерных систем. Выявлены ассоциации полиморфных вариантов генов дофаминовой и глутаматной систем с неблагоприятными клиническими фенотипами шизофрении, а именно с ранним возрастом начала заболевания, непрерывным типом течения и лидирующей негативной симптоматикой, а также с сопутствующими поведенческими паттернами (злоупотребление алкоголем и зависимость от табака). Показаны ассоциации полиморфных вариантов генов дофаминовой и глутаматной систем с риском развития тардивной дискинезии, гиперпролактинемии и метаболического синдрома у больных шизофренией, получающих длительную антипсихотическую терапию. Полученные фундаментальные данные могут послужить основой для разработки новых медицинских технологий.

Ключевые слова: шизофрения, генетика, фармакогенетика, дофаминовая система, глутаматная система.

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения представляет собой серьезную медико-социальную проблему в связи с высокой распространенностью, хроническим течением, тяжелыми психическими нарушениями в виде позитивной (бред, галлюцинации, дезорганизация мышления), негативной (апатия, абулия) и когнитивной (дефицит внимания, нарушение рабочей памяти) симптоматики, приводящих к инвалидизации пациентов [1, 2, 3, 4, 5].

Основными гипотезами патогенеза шизофрении являются нарушения дофаминовой и глутаматной нейротрансмиттерных систем [6]. Обе теории изначально основывались на непрямых доказательствах фармакологических исследований, впоследствии подтвержденных посмертными исследованиями, а также ПЭТ-визуализацией in vivo головного мозга пациентов [7, 8, 9, 10, 11, 12]. Наследственная предрасположенность к шизофрении и её полигенный характер хорошо документированы [13, 14, 15, 16], в связи с чем особый интерес представляет поиск генетической основы ведущих симптомокомплексов этого психического расстройства.

Основным методом лечения шизофрении является антипсихотическая терапия, зачастую вызывающая широкий спектр побочных эффектов (двигательные, эндокринные, метаболические и другие расстройства), в основе которых в 20-95% случаев лежат генетические особенности организма, в связи с чем фармакогенетические исследования риска развития нежелательных явлений антипсихотической терапии в настоящее время представляются актуальными [17, 18, 19].

В данной статье представлены результаты, полученные за последние 10 лет в лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ в области генетических исследований дофаминовой и глутаматной нейротрансмиттерных систем в аспекте патогенеза клинической гетерогенности шизофрении и нежелательных явлений, вызванных приемом антипсихотических препаратов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск генетических маркеров риска развития и неблагоприятного течения шизофрении, а также побочных эффектов антипсихотической терапии для совершенствования ранней диагностики и персонализированных подходов к терапии данного контингента пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клинико-биологическое обследование 850 пациентов, проходивших в 2012-2022 гг. стационарное лечение в отделении эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томской клинической психиатрической больнице, Кемеровской областной психиатрической больнице. Психическое состояние пациентов на момент обследования соответствовало диагностическим критериям шизофрении (F20) по МКБ-10. Оценку клинико-психопатологической симптоматики проводили с использованием шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS) и модифицированного варианта карты стандартизированного описания больного шизофренией. Выраженность побочных двигательных расстройств на фоне фармакотерапии оценивалась по шкале AIMS (оценка патологических непроизвольных движений). Баллы по шкалам 1-4 AIMS характеризуют орофациолингвальную дискинезию, баллы по шкалам 5-7 – тороколюмбальную дискинезию. Определение концентрации пролактина в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом. Критерием гиперпролактинемии считали концентрацию пролактина для мужчин – выше 20 нг/мл, для женщин – выше 25 нг/мл [20]. Метаболический синдром верифицировали согласно критериям IDF (2006) [21].

Контрольную группу составили 420 соматически и психически здоровых лиц, соответствующих по полу и возрасту обследуемым пациентам. Отбор здоровых лиц проводили на основе углубленного опроса с помощью Анкеты обследования здоровых лиц. Все участники обследования дали информированное согласие на участие в клинико-генетическом исследовании.

Генотипирование полиморфных вариантов генов проводили с помощью the MassARRAY® Analyzer 4 by Agena Bioscience™, набором SEQUENOM Consumables iPLEX Gold 384 и методом ПЦР в реальном времени на амплификаторах StepOnePlus TM Real-Time PCR System и Applied Biosystems™ QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) с использованием наборов TaqMan1 Validated SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, США).

Статистическую обработку проводили с помощью программы SPSS (версия 20.0) и программы R 4.0.4 с использованием базовых функций и пакета статистического анализа гаплотипов haplo.stats в зависимости от поставленных задач. Распределение генотипов на соответствие равновесию Харди-Вайнберга проверено с помощью критерия Пирсона хи-квадрат. Для межгрупповых сравнений частот генотипов или аллелей использовали критерий хи-квадрат и при необходимости точный критерий Фишера (при уровне статистической значимости $p<0,05$). Оценку ассоциации генотипов и аллелей изучаемых полиморфных вариантов генов с клиническим фенотипом проводили с использованием отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) и с помощью логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Генетические исследования клинической гетерогенности шизофрении

Выполнено исследование ассоциации 50 полиморфных вариантов генов кандидатов, кодирующих глутаматные рецепторы (*GRIN2A*, *GRIN2B*, *GRIK4*, *GRM3*, *GRM7*, *GRM8*) и глутаматные транспортеры (*SLC1A2*, *SLC17A7*) (рис. 1) с клинической гетерогенностью шизофрении, включая возраст начала заболевания (ранний, взрослый), ведущую психопатологическую симптоматику (позитивная, негативная), тип течения (эпизодический, непрерывный), а также сопутствующие устойчивые поведенческие паттерны (злоупотребление алкоголем, зависимость от табака).

Ранее нами обнаружена ассоциация полиморфных вариантов *GRIN2A* rs7206256*A, *GRIN2A* rs1164446*GG/G, *GRIN2B* rs7313149*A с ранним началом (до 18 лет) шизофрении [22]. Показано, что шизофрения с дебютом в детско-подростковом возрасте имеет более неблагоприятный прогноз по сравнению с заболеванием, начавшимся после полового созревания [23]. В долгосрочной перспективе многие пациенты с дебютом в детском возрасте ожидаемо будут иметь плохую социальную адаптируемость и тяжелые функциональные нарушения. Профилактика и раннее вмешательство до/в начале развития психических расстройств улучшают прогноз [24]. Полученные результаты могут быть потенциально полезны для семей с психическим бременем при прохождении пренатального генетического консультирования по поводу психических расстройств.

Р и с у н о к 1. **Обобщенное представление изученных генов глутаматных рецепторов и транспортеров относительно кодируемых ими белков и расположения в глутаматергическом синапсе**

Стабильная негативная симптоматика, а также непрерывный характер течения заболевания связаны с более высокой степенью прогрессирования шизофрении. Получены новые данные об ассоциации *GRIN2A* rs11644461, rs8057394, *GRIN2B* rs7313149, *SLC1A2* rs1042113, rs12294045 с непрерывным типом течения шизофрении [25, 26]. Аллель *GRIN2A* rs8057394*G является относительным фактором риска развития непрерывного типа течения шизофрении, а аллели *GRIN2A* rs11644461*T и *GRIN2B* rs7313149*T обладают протективным действием против развития непрерывного типа шизофрении [25]. Обнаружено, что с непрерывным типом течения шизофрении ассоциированы *SLC1A2* rs1042113*C/CT, а также *SLC1A2* rs12294045*CT [26].

Установлена номинально значимая связь между негативными симптомами шизофрении и *SLC17A7* rs62126236. Аллель *SLC17A7* rs62126236*T обладает протективным действием в отношении преобладающих негативных симптомов при шизофрении. Суммарные баллы по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) оказались в значительной степени связаны с *GRIN2A* rs9788936 после поправки на множественное тестирование (p=0,001) [25].

При изучении сопутствующих поведенческих паттернов у больных шизофренией выявлены ассоциации аллелей *GRIN2A* rs9788936*A и *GRIN2B* rs10845838*G со злоупотреблением алкоголем. Установлено, что генотип *GRIN2A* rs8049651*AG проявляет протективные свойства относительно формирования табачной зависимости у больных шизофренией [27].

Нами была проверена гипотеза об ассоциации с шизофренией гена белка 1, содержащего анкириновый повтор и киназный домен» (*ANKK1*, *англ.* – ankyrin repeat and kinase domain containing 1), который имеет тесную связь с функционированием гена дофаминового рецептора типа D2 (*DRD2*). Полиморфный вариант *ANKK1* rs2734849 модулирует плотность экспрессии рецепторов дофамина DRD2 посредством регуляции фактора транскрипции NF-κB. Согласно полученным результатам по материалам обследования русской популяции Сибирского региона, функциональный полиморфизм *ANKK1* rs2734849 не ассоциирован с шизофренией [28].

В результате GWAS исследования выявлены общие генетические механизмы самой шизофрении и тардивной дискинезии [29], что подтверждает гипотезу о промежуточном двигательном фенотипе шизофрении. Почти все обнаруженные гены необходимы для нормального функционирования головного мозга. Например, ген *FOXP1*, действуя как репрессор транскрипции, участвует в дифференцировке дофаминовых нейронов в среднем мозге [30] и средних шипиковых нейронов в стриатуме [31].

Фармакогенетические исследования нежелательных явлений антипсихотической терапии шизофрении

Экстрапирамидная симптоматика (в том числе поздняя, тардивная дискинезия) наблюдается у 20-30% пациентов с шизофренией, принимающих конвенциональные антипсихотические препараты. Она проявляется непроизвольными, повторяющимися, нерегулярными движениями вследствие поражения мышц рта, лица, конечностей и туловища [32]. Выявлены ассоциации полиморфного варианта rs7633291 гена дофаминового рецептора *DRD3* с развитием клинически/фенотипически разных (орофациолингвальная и тораколюмбальная) форм тардивной дискинезии у больных шизофренией [33]. Фармакогенетические особенности дофаминовой и глутаматной систем, участвующие в развитии тардивной дискинезии при шизофрении, были проанализированы в сравнительном аспекте в двух популяциях – российской и голландской. В соответствии с полученными результатами выявлено несколько значимых ассоциаций с поздней дискинезией, но в обеих популяциях пациентов обнаружена единственная ассоциация – с *GRIN2A* rs1345423 [34]. Таким образом, прямая модуляция дофаминовых рецепторов типа 2 маловероятно отвечает за защитное влияние атипичных антипсихотиков в отношении тардивной дискинезии. В продолжение этих исследований позднее были продемонстрированы ассоциации полиморфных вариантов гена *GRIN2A* с тардивной дискинезией в отношении rs8057394*GC, rs7206256*AA [35]. Кроме того, у больных шизофренией обнаружена ассоциация между антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезией и гаплотипом, состоящим из аллелей CAT полиморфных вариантов rs1042113, rs10768121 и rs12361171 гена *SLC1A2* (табл. 1) [36].

Таблица 1. **Результаты регрессионного анализа ассоциации гаплотипов гена *SLC1A2* (SNP rs1042113, rs10768121 и rs12361171) с тардивной дискинезией**

Гаплотип	Частота	Отношение шансов	95% ДИ	p-values
TCA	0,3805	1,00 (Ref)		
CAT	0,2731	1,57	1,15–2,14	p=0,0048
TAT	0,3311	1,16	0,84–1,60	p=0,3570
Rare	0,0152	0,74	0,21–2,54	p=0,6296

Примечание. При проведении исследования сделаны поправки на возраст и пол; редкие гаплотипы с частотой p<0,01 объединены.

Ещё одним нежелательным явлением, связанным с приемом антипсихотических препаратов, является гиперпролактинемия, которая диагностируется приблизительно у 50% больных. Среди атипичных антипсихотиков чаще других гиперпролактинемию вызывает рисперидон (до 90% случаев) [37]. Секреция пролактина находится под постоянным ингибирующим контролем дофамина. Антипсихотические препараты закономерно повышают секрецию пролактина, блокируя дофаминовые D2-рецепторы в гипофизе. Итоги нашего исследования не подтвердили гипотезу участия полиморфного варианта гена дофаминового рецептора *DRD2* rs6275 в развитии антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии [38]. Вместе с тем *DRD1* rs936461*A, *DRD2* rs6277*T продемонстрированы в качестве относительных факторов риска развития этого побочного эффекта антипсихотической терапии у больных шизофренией [39]. Выявлена ассоциация между полиморфным вариантом rs1799836 гена моноаминоксидазы B (*MAOB),* участвующим в метаболизме дофамина в мозге, и гиперпролактинемией у мужчин с шизофренией. Кроме того, варианты rs40184 и rs3863145 в гене дофаминового транспортера *SLC6A3* связаны с гиперпролактинемией в подгруппе пациентов, принимающих рисперидон/палиперидон [40]. Установлена ассоциация *ANKK1* rs2734849*C с гиперпролактинемией у больных шизофренией [41].

На основании полученных результатов нами разработана прогностическая модель с включением 13 генетических маркеров: rs1176744 (*HTR3B*), rs10042486 (*HTR1A*), rs936461 (*DRD4*), rs179997 (*ATXN1*), rs1076562 (*DRD2*), rs3773678 (*DRD3*), rs167771 (*DRD3*), rs1587756 (*DRD3*), rs134655 (*KREMEN1*), rs3892097 (*CYP2D6*4*), rs1341239 (*PRL*), rs4975646 (*SLC6A3*), rs13333066 (*SLC6A2*), а также негенетических факторов, таких как пол, возраст и доза антипсихотика в хлорпромазиновом эквиваленте (CPZeq) [42].

Нами разработана новая медицинская технология, в которой представлен метод поддержки принятия решения о тактике назначения антипсихотической фармакотерапии с учетом риска развития гиперпролактинемии у больных шизофренией на основе запатентованной компьютерной программы (Свидетельство о государственной регистрации программы RU 2021614034 «Программа поддержки принятия врачебных решений выбора антипсихотической терапии для лечения больных шизофренией с учётом риска развития гиперпролактинемии») [43], алгоритм использования которой заключается во вводе соответ-

ствующих фенотипических, клинических и генетических данных с последующим автоматическим вычислением риска развития гиперпролактинемии при лечении больных шизофренией с включением препаратов с высоким пролактогенным эффектом, таких как рисперидон, и на фоне приема других антипсихотических препаратов [44].

Метаболический синдром широко распространен у больных шизофренией, получающих длительную антипсихотическую терапию [45, 46]. Нами получены данные об ассоциации функционального полиморфного варианта rs1799732 гена *DRD2* с лекарственно-индуцированным метаболическим синдромом у больных шизофренией женщин [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проводимые генетические и фармакогенетические исследования, в том числе дофаминовой и глутаматной нейротрансмиттерных систем, участвующих в патогенезе шизофрении, и лекарственно-индуцированных побочных эффектов антипсихотической терапии, имеют персонализированную направленность и позволяют создавать основу для разработки новых медицинских технологий, способствующих повышению эффективности диагностики и терапии, снижению риска развития её нежелательных явлений и улучшающих качество жизни пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

В исследовании соблюдены принципы информированного согласия и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА. Одобрено Локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 142 от 14.05.2021 г.).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках темы по основному плану НИР «Биопсихосоциальные механизмы патогенеза и клинического полиморфизма, адаптационный потенциал и предикторы эффективности терапии у больных с психическими и поведенческими расстройствами в регионе Сибири (№ ГР 122020200054-8) и при финансовой поддержке РНФ (грант № 21-15-00212 «Роль метилирования ДНК и полиморфизма генов глутаматергической системы в клинике, когнитивном дефиците и терапии шизофрении»).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шмуклер А.Б. Шизофрения. М. : Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2017. 176 с. Shmukler AB. Schizophrenia. Moscow: GEOTAR-Media Publishing House, 2017:176 (in Russian).
2. Бохан Н.А., Семке А.В., Корнетова Е.Г., Корнетов А.Н., Гончарова А.А., Мальцева Ю.Л. Клинико-динамические механизмы инициального периода подтипа шизофрении с ведущим негативным симптомокомплексом. Бюллетень медицинской науки. 2018. № 3 (11). С. 46-52. Bokhan NA, Semke AV, Kornetova EG, Kornetov AN, Goncharova AA, Maltseva YuL. Clinical and dynamic mechanisms of the initial period of the subtype of schizophrenia with a leading negative symptom complex. Bulletin of Medical Science. 2018;3(11):46-52 (in Russian).
3. Coyle JT. Schizophrenia: Basic and Clinical. Adv Neurobiol. 2017;15:255-280. doi: 10.1007/978-3-319-57193-5_9. PMID: 28674984.
4. Корнетова Е.Г., Семке А.В., Корнетов А.Н., Иванова С.А., Лобачева О.А., Семенюк К.А., Бойко А.С., Бохан Н.А. Шизофрения: биопсихосоциальная модель и конституционально-биологический подход. Томск: Изд-во ООО «Интегральный переплет», 2018. 174 с. Kornetova EG, Semke AV, Kornetov AN, Ivanova SA, Lobacheva OA, Semenyuk KA, Boiko AS, Bokhan NA. Schizophrenia: biopsychosocial model and constitutional-biological approach. Tomsk: Printing House Integrated Casework, 2018:174 (in Russian).
5. Velligan DI, Rao S. The Epidemiology and global burden of schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2023 Jan 18;84(1):MS21078COM5. doi: 10.4088/JCP.MS21078COM5. PMID: 36652681.
6. Buck SA, Quincy Erickson-Oberg M, Logan RW, Freyberg Z. Relevance of interactions between dopamine and glutamate neurotransmission in schizophrenia. Mol Psychiatry. 2022 Sep;27(9):3583-3591. doi: 10.1038/s41380-022-01649-w. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35681081; PMCID: PMC9712151.
7. Seeman P. Schizophrenia and dopamine receptors. Eur Neuropsychopharmacol. 2013 Sep;23(9):999-1009. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.06.005. Epub 2013 Jul 13. PMID: 23860356.
8. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. J Psychopharmacol. 2015 Feb;29(2):97-115. doi: 10.1177/0269881114563634. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25586400; PMCID: PMC4902122.
9. Brisch R, Saniotis A, Wolf R, Bielau H, Bernstein HG, Steiner J, Bogerts B, Braun K, Jankowski Z, Kumaratilake J, Henneberg M, Gos T. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. Front Psychiatry. 2014 May 19;5:47. doi: 10.3389/fpsyt.2014.00047. PMID: 24904434; PMCID: PMC4032934.
10. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. Trends Neurosci. 2019 Mar;42(3):205-220. doi: 10.1016/j.tins.2018.12.004. Epub 2019 Jan 6. PMID: 30621912; PMCID: PMC6401206.

11. McCutcheon R, Beck K, Jauhar S, Howes OD. Defining the locus of dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a meta-analysis and test of the mesolimbic hypothesis. Schizophr Bull. 2018 Oct 17;44(6):1301-1311. doi: 10.1093/schbul/sbx180. PMID: 29301039; PMCID: PMC5933516.
12. Uno Y, Coyle JT. Glutamate hypothesis in schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. 2019 May;73(5):204-215. doi: 10.1111/pcn.12823. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30666759.
13. Fedorenko OY, Golimbet VE, Ivanova SA, Levchenko A, Gainetdinov RR, Semke AV, Simutkin GG, Gareeva AE, Glotov AS, Gryaznova A, Iourov IY, Krupitsky EM, Lebedev IN, Mazo GE, Kaleda VG, Abramova LI, Oleichik IV, Nasykhova YA, Nasyrova RF, Nikolishin AE, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, Timerbulatov IF, Brodyansky VM, Vorsanova SG, Yurov YB, Zhilyaeva TV, Sergeeva AV, Blokhina EA, Zvartau EE, Blagonravova AS, Aftanas LI, Bokhan NA, Kekelidze ZI, Klimenko TV, Anokhina IP, Khusnutdinova EK, Klyushnik TP, Neznanov NG, Stepanov VA, Schulze TG, Kibitov AO. Opening up new horizons for psychiatric genetics in the Russian Federation: moving toward a national consortium. Mol Psychiatry. 2019 Aug;24(8):1099-1111. doi: 10.1038/s41380-019-0354-z. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30664668; PMCID: PMC6756082.
14. Zamanpoor M. Schizophrenia in a genomic era: a review from the pathogenesis, genetic and environmental etiology to diagnosis and treatment insights. Psychiatr Genet. 2020 Feb;30(1):1-9. doi: 10.1097/YPG.0000000000000245. PMID: 31764709.
15. Голимбет В.Е., Клюшник Т.П. Молекулярно-генетический и иммунологический аспекты формирования психопатологических симптомов при шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. Т. 122, № 10. С. 66-71. Golimbet VE, Klyushnik TP. Molecular-genetic and immunological aspects of the formation of psychopathological symptoms in schizophrenia. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2022;122(10):66-71. doi: 10.17116/jnevro202212210166 (in Russian).
16. Owen M.J. Genomic insights into schizophrenia. Royal Society Open Science. 2023; 10(2): 230125. doi: 10.1098/rsos.230125.
17. Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Введение в психофармакогенетику. СПб. : Издательский центр СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2015. 272 с. Nasyrova RF, Ivanov MV, Neznanov NG. Introduction to psychopharmacogenetics. St. Petersburg: Publishing Center of St. Petersburg VM Bekhterev SRPNI, 2015. 272 p. (in Russian).
18. Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Метаболические побочные эффекты атипичных антипсихотиков: межиндивидуальная вариабельность и генетический риск. Социальная и клиническая психиатрия. 2018. Т. 28, № 1. С. 90-100. Kibitov AO, Mazo GE. Metabolic side effects of atypical antipsychotics: interindividual variability and genetic risk. Social and Clinical Psychiatry. 2018;28(1):90-100 (in Russian).
19. Elsheikh SSM, Müller DJ, Pouget JG. Pharmacogenetics of Antipsychotic Treatment in Schizophrenia. Methods Mol Biol. 2022;2547:389-425. doi: 10.1007/978-1-0716-2573-6_14. PMID: 36068471.
20. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. CNS Drugs. 2014 May;28(5):421-53. doi: 10.1007/s40263-014-0157-3. PMID: 24677189; PMCID: PMC4022988.
21. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med. 2006 May;23(5):469-80. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x. PMID: 16681555.
22. Poltavskaya EG, Fedorenko OY, Kornetova EG, Loonen AJM, Kornetov AN, Bokhan NA, Ivanova SA. Study of Early Onset Schizophrenia: Associations of *GRIN2A* and *GRIN2B* Polymorphisms. Life (Basel). 2021 Sep 22;11(10):997. doi: 10.3390/life11100997. PMID: 34685369; PMCID: PMC8540378.
23. Musket CW, Kuo SS, Rupert PE, Almasy L, Gur RC, Prasad K, Wood J, Roalf DR, Gur RE, Nimgaonkar VL, Pogue-Geile MF. Why does age of onset predict clinical severity in schizophrenia? A multiplex extended pedigree study. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2020 Oct;183(7):403-411. doi: 10.1002/ajmg.b.32814. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32812349; PMCID: PMC8728945.
24. Solmi M, Radua J, Olivola M, Croce E, Soardo L, Salazar de Pablo G, Il Shin J, Kirkbride JB, Jones P, Kim JH, Kim JY, Carvalho AF, Seeman MV, Correll CU, Fusar-Poli P. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. Mol Psychiatry. 2022 Jan;27(1): 281-295. doi: 10.1038/s41380-021-01161-7. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34079068; PMCID: PMC8960395.
25. Poltavskaya EG, Kornetova EG, Freidin MB, Pozhidaev IV, Paderina DZ, Bocharova AV, Semke AV, Bokhan NA, Ivanova SA, Fedorenko OYu. The role of glutamatergic gene polymorphisms in the clinical phenotypes of schizophrenia. Genes. 2023;14:575. doi:10.3390/genes14030575.
26. Полтавская Е.Г., Корнетова Е.Г., Герасимова В.И., Бочарова А.В., Иванова С.А., Федоренко О.Ю. Исследование ассоциации полиморфизма гена *SLC1A2* с типом течения шизофрении. Медицинская генетика. 2022. Т. 21, № 8. С. 27-30. Poltavskaya EG, Kornetova EG, Gerasimova VI, Bocharova AV, Ivanova SA, Fedorenko OYu. Associations of SLC1A2 gene polymorphisms with the type of schizophrenia. Medical Genetics. 2022;21(8):27-30. doi: 10.25557/2073-7998.2022.08.27-30 (in Russian).

27. Тигунцев В.В., Герасимова В.И., Корнетова Е.Г., Федоренко О.Ю., Семке А.В., Корнетов А.Н. Ассоциации полиморфных вариантов генов GRIN2A и GRIN2B со злоупотреблением алкоголем и табаком у больных шизофренией. Бюллетень сибирской медицины. 2022. Т. 21, № 3. С. 105-111. Tiguntsev VV, Gerasimova VI, Kornetova EG, Fedorenko OYu, Semke AV, Kornetov AN. Associations of polymorphic variants of the GRIN2A and GRIN2B genes with alcohol and tobacco abuse in patients with schizophrenia. Bulletin of Siberian Medicine. 2022;21(3):105-111. doi: 10.20538/1682-0363-2022-3-105-111 (in Russian).
28. Федоренко О.Ю., Падерина Д.З., Пожидаев И.В., Бойко А.С., Корнетова Е.Г., Бохан Н.А., Иванова С.А. Ассоциация полиморфизма ANKK1 с шизофренией: отрицательные результаты генетического исследования. Медицинская генетика. 2020. Т. 19, № 2 (211). С. 11-16. Fedorenko OYu, Paderina DZ, Pozhidaev IV, Boiko AS, Kornetova EG, Bokhan NA, Ivanova SA. Association of ANKK1 polymorphism with schizophrenia: negative results of a genetic study. Medical Genetics. 2020;19,2(211):11-16. doi: 10.25557/2073-7998.2020.02.11-16 (in Russian).
29. Levchenko A, Kanapin A, Samsonova A, Fedorenko OY, Kornetova EG, Nurgaliev T, Mazo GE, Semke AV, Kibitov AO, Bokhan NA, Gainetdinov RR, Ivanova SA. A genome-wide association study identifies a gene network associated with paranoid schizophrenia and antipsychotics-induced tardive dyskinesia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2021 Mar 8;105:110134. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110134. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33065217.
30. Konstantoulas CJ, Parmar M, Li M. FoxP1 promotes midbrain identity in embryonic stem cell-derived dopamine neurons by regulating Pitx3. J Neurochem. 2010 May;113(4):836-47. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06650.x. Epub 2010 Feb 19. PMID: 20175877.
31. Li W, Pozzo-Miller L. Dysfunction of the corticostriatal pathway in autism spectrum disorders. J Neurosci Res. 2020 Nov;98(11):2130-2147. doi: 10.1002/jnr.24560. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31758607; PMCID: PMC7242149.
32. Loonen AJ, Ivanova SA. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. CNS Spectr. 2013 Feb;18(1):15-20. doi: 10.1017/s1092852912000752. PMID: 23593652.
33. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Бохан Н.А., Боярко Е.Г., Семке А.В., Сорокина В.А., Говорин Н.В., Абрамов Д.Е. Роль полиморфизма гена дофаминового рецептора DRD3 в развитии поздней дискинезии при шизофрении. Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25, № 1. С. 5-9. Ivanova SA, Fedorenko OYu, Bokhan NA, Boyarko EG, Semke AV, Sorokina VA, Govorin NV, Abramov DE. The role of DRD3 dopamine receptor gene polymorphism in the development of tardive dyskinesia in schizophrenia. Social and clinical psychiatry. 2015;25(1):5-9 (in Russian).
34. Ivanova SA, Loonen AJ, Bakker PR, Freidin MB, Ter Woerds NJ, Al Hadithy AF, Semke AV, Fedorenko OY, Brouwers JR, Bokhan NA, van Os J, van Harten PN, Wilffert B. Likelihood of mechanistic roles for dopaminergic, serotonergic and glutamatergic receptors in tardive dyskinesia: A comparison of genetic variants in two independent patient populations. SAGE Open Med. 2016 Apr 11;4:2050312116643673. doi: 10.1177/2050312116643673. PMID: 27127627; PMCID: PMC4834466.
35. Пожидаев И.В., Полтавская Е.Г., Корнетова Е.Г., Гончарова А.А., Иванова С.А., Федоренко О.Ю. Ассоциация гена GRIN2A с тардивной дискинезией у больных шизофренией. Медицинская генетика. 2022. Т. 21, № 8. С. 31-34. Pozhidaev IV, Poltavskaya EG, Kornetova EG, Goncharova AA, Ivanova SA, Fedorenko OYu. Association of the GRIN2A gene with tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. Medical Genetics. 2022;21(8):31-34. doi: 10.25557/2073-7998.2022.08.31-34 (in Russian).
36. Fedorenko OY, Paderina DZ, Kornetova EG, Poltavskaya EG, Pozhidaev IV, Goncharova AA, Freidin MB, Bocharova AV, Bokhan NA, Loonen AJM, Ivanova SA. Genes of the Glutamatergic System and Tardive Dyskinesia in Patients with Schizophrenia. Diagnostics (Basel). 2022 Jun 22;12(7):1521. doi: 10.3390/diagnostics12071521. PMID: 35885427; PMCID: PMC9322868.
37. Корнетова Е.Г., Дмитриева Е.Г., Тигунцев В.В., Гончарова А.А., Полежаев П.К., Иванова С.А., Семке А.В. Гиперпролактинемия у больных шизофренией, получающих галоперидол и рисперидон: клинико-социальный аспект. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2019. № 2 (103). С. 90-97. Kornetova EG, Dmitrieva EG, Tiguntsev VV, Goncharova AA, Polezhaev PK, Ivanova SA, Semke AV. Hyperprolactinemia in patients with schizophrenia receiving haloperidol and risperidone: clinical-social features. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2019;2(103):90-97. doi: 10.26617/1810-3111-2019-2(103)-90-97 (in Russian).
38. Fedorenko OYu, Loonen AJM, Vyalova NM, Boiko AS, Pozhidaev IV, Osmanova DZ, Rakhmazova LD, Bokhan NA, Ivanov MV, Freidin MB, Ivanova SA. Hyperprolactinemia and CYP2D6, DRD2 and HTR2C genes polymorphism in patients with schizophrenia. Physiology and Pharmacology. 2017;21(1):25-33.
39. Османова Д.З., Бойко А.С., Федоренко О.Ю., Пожидаев И.В., Фрейдин М.Б., Стегний В.Н., Корнетова Е.Г., Иванова С.А. Роль генов дофаминергической системы в развитии антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией. Психическое здоровье. 2018. Т. 16, № 5. С. 25-27. Osmanova DZ, Boiko

AS, Fedorenko OYu, Pozhidayev IV, Freidin MB, Stegny VN, Kornetova EG, Ivanova SA. The role of genes of the dopaminergic system in the development of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia. Mental Health. 2018;16 (5):25-27. doi: 10.25557/2074-014X.2018.05.25-27 (in Russian).

40. Osmanova DZ, Freidin MB, Fedorenko OY, Pozhidaev IV, Boiko AS, Vyalova NM, Tiguntsev VV, Kornetova EG, Loonen AJM, Semke AV, Wilffert B, Bokhan NA, Ivanova SA. A pharmacogenetic study of patients with schizophrenia from West Siberia gets insight into dopaminergic mechanisms of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. BMC Med Genet. 2019 Apr 9;20(Suppl 1):47. doi: 10.1186/s12881-019-0773-3. PMID: 30967134; PMCID: PMC6454588.
41. Fedorenko OY, Paderina DZ, Loonen AJM, Pozhidaev IV, Boiko AS, Kornetova EG, Bokhan NA, Wilffert B, Ivanova SA. Association of ANKK1 polymorphism with antipsychotic-induced hyperprolactinemia. Hum Psychopharmacol. 2020 Jul;35(4):e2737. doi: 10.1002/hup.2737. Epub 2020 May 8. PMID: 32383805; PMCID: PMC7507142.
42. Падерина Д.З., Фрейдин М.Б., Федоренко О.Ю., Стегний В.Н., Иванова С.А. Прогностическая модель риска развития гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией на фоне антипсихотической терапии. Медицинская генетика. 2020. Т. 19, № 2. С. 3-10. Paderina DZ, Freidin MB, Fedorenko OYu, Stegny VN, Ivanova SA. A predictive model for the risk of developing hyperprolactinemia in patients with schizophrenia on the background of antipsychotic therapy. Medical Genetics. 2020;19(2):3-10. doi: 10.25557/2073-7998.2020.02.3-10 (in Russian).
43. Федоренко О.Ю., Падерина Д.З., Фрейдин М.Б., Иванова С.А., Бойко А.С., Корнетова Е.Г., Пожидаев И.В., Тигунцев В.В. Программа для ЭВМ «Программа поддержки принятия врачебных решений выбора антипсихотической терапии для лечения больных шизофренией с учётом риска развития гиперпролактинемии». Свидетельство RU № 2021614034 РФ. Заявка 2021612250, дата поступления 26.02.2021, дата регистрации 18.03.2021 г. Fedorenko OYu, Paderina DZ, Freidin MB, Ivanova SA, Boiko AS, Kornetova EG, Pozhidaev IV, Tiguntsev VV. Computer program *"*Program to support medical decision-making in choosing antipsychotic therapy for the treatment of patients with schizophrenia, taking into account the risk of developing hyperprolactinemia*"*. Certificate RU no. 2021614034 RF. Application 2021612250, received on February 26, 2021, registered on March 18, 2021 (in Russian).
44. Федоренко О.Ю., Падерина Д.З., Фрейдин М.Б., Пожидаев И.В., Бойко А.С., Тигунцев В.В., Корнетова Е.Г., Иванова С.А. Технология поддержки принятия решения для назначения антипсихотической фармакотерапии с учетом риска развития гиперпролактинемии у больных шизофренией: медицинская технология. Томск: Типография ООО «Интегральный переплет», 2021. 36 с. Fedorenko OYu, Paderina DZ, Freidin MB, Pozhidaev IV, Boiko AS, Tiguntsev VV, Kornetova EG, Ivanova SA. Decision support technology for prescribing antipsychotic pharmacotherapy, taking into account the risk of developing hyperprolactinemia in patients with schizophrenia: medical technology. Tomsk: Printing House Integrated Casework, 2021:36 (in Russian).
45. Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. Dialogues Clin Neurosci. 2018 Mar;20(1):63-73. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/bpenninx. PMID: 29946213; PMCID: PMC6016046.
46. Kornetova EG, Kornetov AN, Mednova IA, Goncharova AA, Gerasimova VI, Pozhidaev IV, Boiko AS, Semke AV, Loonen AJM, Bokhan NA, Ivanova SA. Comparative characteristics of the metabolic syndrome prevalence in patients with schizophrenia in three Western Siberia psychiatric hospitals. Front Psychiatry. 2021 Jul 2;12:661174. doi: 10.3389/fpsyt.2021.661174. PMID: 34276438; PMCID: PMC8282925.
47. Paderina DZ, Boiko AS, Pozhidaev IV, Mednova IA, Goncharova AA, Bocharova AV, Fedorenko OY, Kornetova EG, Semke AV, Bokhan NA, Loonen AJM, Ivanova SA. The gender-specific association of DRD2 polymorphism with metabolic syndrome in patients with schizophrenia. Genes (Basel). 2022 Jul 23;13(8):1312. doi: 10.3390/genes13081312. PMID: 35893053; PMCID: PMC9331510.

Поступила в редакцию 28.12.2022
Утверждена к печати 24.02.2023

Федоренко Ольга Юрьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. SPIN-код 5966-7492. ResearcherID E-3538-2015. Scopus Author ID 6603665833. ORCID iD 0000-0002-9565-6314.

Иванова Светлана Александровна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ психического здоровья ТНИМЦ РАН. SPIN-код 5776-1365. ResearcherID C-5333-2012. Scopus Author ID 36113599800. ORCID iD 0000-0001-7078-323X. ivanovaniipz@gmail.com

Корнетова Елена Георгиевна, д.м.н., руководитель отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. ORCID iD 0000-0002-5179-9727. Author ID Scopus 35285972300. ResearcherID R-6811-2016. SPIN-код РИНЦ 6490-8758. ekornetova@outlook.com

✉ Федоренко Ольга Юрьевна, f_o_y@mail.ru

UDC 616.895.8:611.81:575.174.015.3

For citation: Fedorenko O.Yu., Ivanova S.A., Kornetova E.G. The role of gene polymorphism of the dopamine and glutamate systems in the clinical heterogeneity of schizophrenia and the development of antipsychotic-induced side effects. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2023; 1 (118): 5-13. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-5-13

The role of gene polymorphism of the dopamine and glutamate systems in the clinical heterogeneity of schizophrenia and the development of antipsychotic-induced side effects

Fedorenko O.Yu., Ivanova S.A., Kornetova E.G.

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

ABSTRACT

Objective: to search for genetic markers of the risk of development and adverse course of schizophrenia, as well as side effects of antipsychotic therapy to improve early diagnosis and personalized approaches to the treatment of this group of patients. **Materials and Methods**. A comprehensive clinical and biological examination was performed on the basis of Mental Health Research Institute of Tomsk National Research Medical Center, Tomsk Regional Clinical Psychiatric Hospital, and Kemerovo Regional Psychiatric Hospital. Status of patients (n=850) who underwent inpatient treatment in 2012-2022, at the time of the examination, met the diagnostic criteria for schizophrenia (F20) according to ICD-10. Psychopathological symptoms were assessed using the Positive and Negative Syndromes Scale (PANSS) and a modified version of the standardized description card for a patient with schizophrenia. The severity of adverse movement disorders during pharmacotherapy was assessed using the AIMS scale. The concentration of prolactin in the blood serum was determined by enzyme immunoassay. **Discussion**. The article presents the results of our own research in the field of genetics of clinical heterogeneity of schizophrenia and pharmacogenetics of antipsychotic-induced side effects in the paradigm of dysregulation of the dopamine and glutamate neurotransmitter systems. Associations of polymorphic variants of the genes of the dopamine and glutamate systems with unfavorable clinical phenotypes of schizophrenia, namely, with an early age of onset of the disease, a continuous type of course and leading negative symptoms, as well as with concomitant behavioral patterns (alcohol abuse and tobacco dependence), were revealed. Associations of polymorphic variants of genes of dopamine and glutamate systems with the risk of developing tardive dyskinesia, hyperprolactinemia and metabolic syndrome in patients with schizophrenia receiving long-term antipsychotic therapy are shown. The obtained fundamental data can serve as a basis for the development of new medical technologies.

Keywords: schizophrenia, genetics, pharmacogenetics, dopamine system, glutamate system.

Received December 28.2022 Accepted February 24.2023

Fedorenko Olga Yu., D.Sc. (Medicine), lead researcher of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 5966-7492. ResearcherID E-3538-2015. Scopus Author ID 6603665833. ORCID iD 0000-0002-9565-6314.

Ivanova Svetlana A., D.Sc. (Medicine), Deputy Director for Research, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID C-5333-2012. Scopus Author ID 36113599800. ORCID iD 0000-0001-7078-323X. ivanovaniipz@gmail.com

Kornetova Elena G., D.Sc. (Medicine), head of the Endogenous Disorders Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 6490-8758. ORCID iD 0000-0002-5179-9727. Scopus Author ID 35285972300. ResearcherID R-6811-2016. ekornetova@outlook.com

✉ Fedorenko Olga Yu., f_o_y@mail.ru

УДК 340.636.1-055.26-053.13:612.017.11

Для цитирования: Шушпанова Т.В., Солонский А.В., Шумилова С.Н., Бохан Н.А. Формирование нейрональных элементов нейроиммунной системы эмбрионального мозга человека при пренатальном влиянии алкоголя. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 1 (118). С. 14-22. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-14-22

Формирование нейрональных элементов нейроиммунной системы эмбрионального мозга человека при пренатальном влиянии алкоголя

Шушпанова Т.В.[1], Солонский А.В.[1, 2], Шумилова С.Н.[1, 2], Бохан Н.А.[1, 2]

[1] *НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук*
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

[2] *ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России*
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Введение. Пренатальное воздействие алкоголя неблагоприятно влияет на развивающийся плод, вызывает расстройства алкогольного спектра плода (РАСП) и является распространенной проблемой развития центральной нервной системы человека, но такие исследования крайне редки, хотя и являются значимыми. Алкоголь активирует сигнальные пути врожденного иммунитета в мозге. Нейроиммунные молекулы, экспрессируемые и секретируемые глиальными клетками головного мозга (микроглия, олигодендроглия), изменяют функцию нейронов и в дальнейшем стимулируют развитие алкогольного поведения. В передаче нейроиммунных сигналов участвуют различные сигнальные пути и клетки мозга. Новое понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе РАСП, привело к идентификации новых терапевтических мишеней, связанных с нейроиммунной системой. **Цель** исследования заключалась в изучении нейрональных элементов: морфометрических параметров глиобластов, синаптических структур и свойств синаптосомальных ГАМКА-бензодиазепиновых рецепторов нейроиммунной системы в эмбриогенезе мозга человека при пренатальном воздействии алкоголя. **Материал и методы**. В выборку испытуемых были включены женщины репродуктивного возраста (от 25 лет до 41 года), разделение которых происходило по двум параметрам: 1) отсутствие соматической или психической патологии и отсутствие факта употребления алкоголя до зачатия (в период, равный 1 месяцу) и во время беременности; 2) диагностированный алкоголизм I-II стадии длительностью 3-13 лет. Сбор абортивного материала ткани эмбрионального головного мозга (ГМ) человека проводили во время операций по искусственному прерыванию беременности. Из данных образцов с помощью ультратома Ultracut-E (Reichert, Австрия) получали полутонкие срезы (0,5-1 мкм), которые окрашивали толуидиновым синим (краситель Ниссля) по стандартной методике. Исследование образцов ткани мозга выполняли с применением светового микроскопа Axio Scope A1 (Carl Zeiss, Германия). При последующей фотосъемке использовалась цифровая камера Canon G10. Параметры ГАМКА-бензодиазепиновых рецепторов изучали с помощью радиорецепторного анализа [3H]-флунитразепама (Amersham) на синаптосомных мембранах образцов мозга. Радиоактивный анализ количества связанного лиганда проводили в сцинтилляционном бета-счетчике Rack-beta (LKB). **Результаты**. Выявлены изменения глиобластов в ткани мозга эмбрионов и плодов человека в условиях хронической пренатальной алкоголизации и в зависимости от увеличения срока беременности. Установлено статистически значимое увеличение среднего количества глиобластов – как результат компенсаторной реакции вследствие уменьшения размеров глиобластов ($p<0,01$) в основной группе женщин с алкогольной зависимостью по сравнению с контрольной группой условно здоровых женщин. Воздействие этанола вызывало снижение аффинности ГАМКА-бензодиазепиновых рецепторов, что влияет на нейрональную пластичность, связанную с развитием и дифференцировкой клеток-предшественников (глиобластов и нейробластов) в период эмбриогенеза головного мозга человека и приводит к подавлению ГАМКергической функции в головном мозге. **Заключение.** Алкоголь воздействует на нейрональную регуляцию врожденного иммунитета в клетках мозга, изменяя экспрессию генов и молекулярные пути, регулирующие нейровоспаление. Динамика изменений глиальных элементов и рецепторной активности в нервной ткани эмбрионов и плодов человека в условиях пренатального воздействия алкоголя свидетельствует о более выраженном влиянии алкоголя на самых ранних стадиях развития эмбриона человека. Активация глиальных клеток в период токсического воздействия алкоголя является необходимой защитной функцией мозга.

Ключевые слова: алкоголь, ГАМКА-бензодиазепиновый рецептор, глия, головной мозг, человек, эмбрион.

ВВЕДЕНИЕ

Воздействие этанола во время беременности вызывает расстройства алкогольного спектра плода (РАСП). Наиболее тяжелой формой РАСП является алкогольный синдром плода – фетальный алкогольный синдром (ФАС), характеризующийся задержкой роста, лицевыми аномалиями и нейроповеденческими изменениями. У некоторых пациентов с РАСП выявляется только часть характеристик ФАС, таких как когнитивные и поведенческие расстройства, не связанные с лицевыми дисморфиями. Высокое и умеренное пренатальное воздействие алкоголя связано с поведенческими и когнитивными проблемами в детстве и подростковом возрастах, связанными с расстройствами настроения, дефицитом рабочей памяти, дефицитом внимания, повышенной агрессией и изменениями поведения [1, 2, 3, 4]. Были идентифицированы важные области головного мозга и нейронные цепи, участвующие в развитии расстройств, связанных с употреблением алкоголя – расстройства алкогольного спектра и с отказом от его употребления [5]. Воздействие алкоголя вызывает дисбаланс нейроиммунной функции и приводит к нарушению функции мозга. Алкоголь активирует сигнальные пути врожденного иммунитета в головном мозге и стимулирует потребление алкоголя [6, 7]. Нейроиммунные молекулы, экспрессируемые и секретируемые глиальными клетками головного мозга, изменяют функцию нейронов и стимулируют алкогольное поведение [2, 7]. Современное понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе РАСП, привело к идентификации новых терапевтических мишеней, связанных с нейроиммунной системой [8, 9]. Различные сигнальные пути и клетки мозга участвуют в передаче нейроиммунных сигналов [10, 11]. Врожденная иммунная система в центральной нервной системе (ЦНС) сосредоточена в клетках мозга, которые способны распознавать и реагировать на изменения в нейронном микроокружении. Микроглия и астроциты являются основными иммунными медиаторами в головном мозге, которые отвечают на иммунные сигналы в ЦНС и высвобождают их [12, 13, 14]. Хемокины, цитокины и молекулярные паттерны, связанные с патогенами, активируют различные семейства иммунных рецепторов в головном мозге [15, 16, 17]. Активация микроглии состоит из морфологической трансформации в фагоцитарную, подобную макрофагу клетку [18]. Эта трансформация визуализируется увеличением размеров клеточных тел, уменьшением продолжительности процессов и повышением иммунореактивности. Изучение развития нарушений нейроиммунной системы является основой для разработки эффективных фармакотерапевтических средств. Алкоголь влияет на нейрональную регуляцию врожденного иммунитета в клетках мозга, изменяя экспрессию генов и молекулярные пути, регулирующие нейровоспаление.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение нейрональных элементов: морфометрических параметров глиобластов, синаптических структур и свойств синаптосомных ГАМКА/бензодиазепиновых рецепторов нейроиммунной системы в эмбриогенезе мозга человека при пренатальном воздействии алкоголя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие женщины репродуктивного возраста (от 25 лет до 41 года, средний возраст составил 37 лет). Разделение выборки испытуемых происходило по двум параметрам: 1) отсутствие соматической или психической патологии и отсутствие факта употребления алкоголя до зачатия (в период, равный 1 месяцу) и во время беременности; 2) диагностированный алкоголизм I-II стадии длительностью 3-13 лет. Все участницы исследовательской выборки ранее лечились от алкоголизма, но в период, предшествующий сбору материала для исследования, ни одна из них не принимала дисульфирам. Материал получен при проведении операций по искусственному прерыванию беременности в родильных домах и гинекологических отделениях больниц г. Томска. Процедуры забора абортивного материала выполнены в соответствии с условиями и инструкциями комитета по этике и не противоречат Хельсинкской декларации (1975) и положениям её 5-й редакции (2000). В ходе операций получены образцы эмбрионального материала на сроках от 8 до 15 недель внутриутробного развития. Из общего массива эмбрионального материала сформирована основная группа Алкоголь (А). В зависимости от срока беременности женщин с алкогольной зависимостью выделены две группы: А1 – эмбрионы 8-9 недель гестации, А2 – эмбрионы 10-11 недель гестации. Обе группы включали по 6 образцов ткани эмбрионального мозга. Общая контрольная группа (К), сформированная аналогичным образом из условно здоровых (без соматической или психической патологии) женщин, также включала две группы: К1 – 9 недель гестации и К2 – 10-11 недель гестации, соответственно каждая группа по 7 образцов.

Микроскопический и морфометрический анализы

Исследование эмбриональных образцов проводилось на световом микроскопе Axio Scope A1 (Carl Zeiss, Германия) с предшествующей подготовкой материала: предварительная фиксация в 0,5% растворе глутаральдегида в 0,1 М натрий-фосфатном буфере с pH 7,3-7,4 и дополнительная фиксация в 1% растворе оксида осмия.

Последующая обработка включала обезвоживание в спиртах возрастающей концентрации и заливку в эпоксидные смолы (аралдит). Затем полученные образцы на ультратоме Ultracut-E (Reichert, Австрия) разрезали на полутонкие срезы (0,5-1 мкм) и окрашивали толуидиновым синим (краситель Ниссля) по стандартной методике. В этой работе использовали срезы на уровне промежуточного слоя. При последующей фотосъемке использовалась цифровая камера Canon G10. На основе анализа изменений морфометрических параметров выявлены количественные изменения глиобластов коры головного мозга человека на разных стадиях внутриутробного развития, а также установлена корреляция между степенью дифференцировки перечисленных компонентов ткани и степенью влияния патологический фактор (алкоголь) на процесс развития ткани головного мозга. Для этого использовалась программа AxioVision 4.8, в соответствии с которой определялись диаметр и площадь каждого отдельного элемента, а также среднее количество единиц клеточных структур на единицу площади разреза.

Радиорецепторный анализ

Параметры ГАМКА-бензодиазепиновых рецепторов изучали с помощью радиорецепторного анализа [^{3}H]-флунитразепама (Amersham) на синаптосомных мембранах образцов мозга, исследованных в диапазоне концентраций от 0,2 до 10 нМ. Концентрация белка в синаптосомных мембранах составляла 0,3 мг/мл. Неспецифическое связывание определяли в присутствии нерадиоактивного лиганда в концентрации 10 мкМ. Радиоактивный анализ количества связанного лиганда проводили в сцинтилляционном бета-счетчике Rack-beta (LKB). Константу диссоциации радиолигандного комплекса (Kd) и максимальное количество сайтов специфического связывания (Bmax) определяли путем изучения кинетического связывания в координатах Скэтчарда. Для определения статистической значимости использовалась программа Statistica 10. Программный комплекс включал критерий Манна-Уитни (статистически значимые различия при $p<0,05$) и t-критерий Стьюдента ($p<0,01$). Корреляционные связи оценивались с помощью корреляционного анализа для определения ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение закономерностей развития глиальных клеток эмбрионального мозга выявило, что численный показатель средней площади глиобластов в ткани головного мозга эмбрионов, подвергшихся пренатальному воздействию алкоголя (в группе А1), оказался значительно меньше, чем в контрольной группе (К1). Средние значения периметра клеток статистически значимо отличались по результатам сравнительного анализа групп А1 и К1, что подтверждается в пренатальном периоде развития повышенным периметром глиобластов в группе К1 по сравнению с таковым показателем в группе А1. Количество клеток в исследуемых образцах ткани головного мозга эмбрионов группы А1 статистически значимо превышало количество клеток в образцах группы К1 (табл. 1).

Таблица 1. **Динамика основных показателей глиобластов в исследуемых группах**

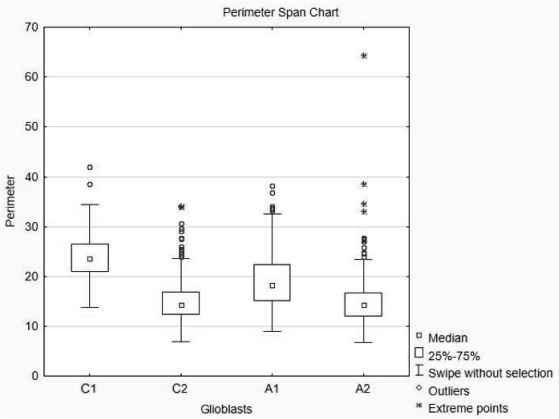
Показатель	Средняя площадь, мкм^2	Средний периметр, мкм	К-во клеток на 1 мм^2, шт.
Parameter	Average area, μm^2	Average perimeter, μm	Number of cells per 1 mm^2, pcs
Контроль1 (К1)	32,1	23,9	75
Контроль2 (К2)	13,3*	15,0*	160
Алкоголь1 (А1)	21,3*	19,1*	121
Алкоголь2 (А2)	12,9**	14,8**	263

Примечание. Статистически значимые различия: * – $p<0,05$ по сравнению с К1, ** – $p<0,05$ по сравнению с А1.

Таким образом, в ходе исследования обнаружено, что в условиях пренатальной алкоголизации рост глиобластов в ткани головного мозга эмбрионов человека на стадии развития 8-9 недель гестации замедляется, при этом количество клеток увеличивается, что можно оценить как компенсаторную реакцию вследствие уменьшения размеров глиобластов в ткани головного мозга эмбрионов в условиях пренатального токсического воздействия алкоголя. При сроке внутриутробного развития человека 10-11 недель гестации между группами исследования К2 и А2 не выявлено статистически значимых различий при сравнении размеров глиобластов (средняя площадь и периметр клеток). Однако на всех исследуемых стадиях эмбриогенеза сохраняется тенденция к увеличению среднего количества глиобластов на единицу площади в тканях головного мозга эмбрионов и плодов, подвергшихся пренатальному воздействию алкоголя, в зависимости от срока беременности женщин (в группах А1 и А2) (табл. 1 и 2, рис. 1).

Таблица 2. **Корреляционный анализ влияния алкоголя на среднюю площадь глиобластов**

К1-К2 С1-С2	А1-А2 А1-А2	К1-А1 С1-А1	К2-А2 С2-А2	Критическое значение (p) Critical value (p)
Уровень значимости				
p=0,000	p=0,000	p=0,000	p=0,167	p=0,050



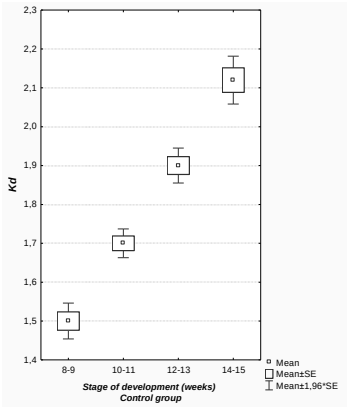
Р и с у н о к 1. **Результаты статистического анализа динамики изменения площади глиобластов в ткани головного мозга эмбрионов в исследуемых группах**

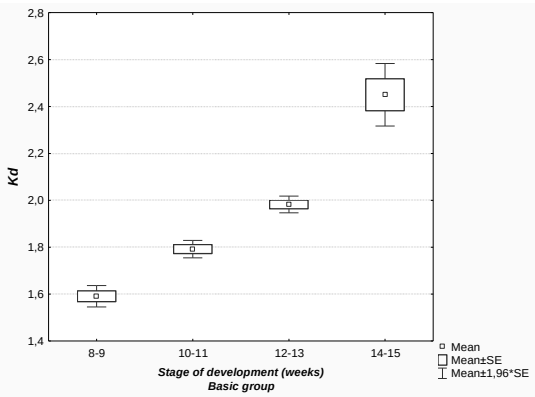
Выявленные изменения могут указывать на процесс замедления развития и дифференцировки клеточных компонентов с компенсаторным увеличением их количества и могут интерпретироваться как защитная, компенсаторная реакция глии на пренатальное воздействие этанола. Полученные результаты свидетельствуют о морфометрических изменениях мозговой ткани эмбрионов и плодов человека в условиях хронической пренатальной алкоголизации. Данное положение подтверждается тем, что с увеличением гестационного возраста в основной группе А происходит статистически значимый рост среднего количества исследуемых структур по сравнению с контрольной группой К. Динамика изменений глиальных элементов в нервной ткани эмбрионов и плодов человека в условиях пренатального воздействия алкоголя свидетельствует о более выраженном вреде алкоголя на самых ранних стадиях развития эмбриона человека, что имеет большое практическое значение при планировании беременности и служит доказательством недопустимости алкоголизации матери во избежание негативных последствий у потомства.

Радиорецепторный анализ ГАМКА/бензодиазепиновых рецепторов синаптических структур ткани головного мозга

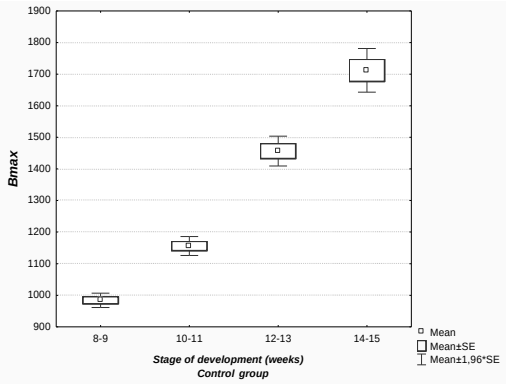
Радиорецепторный анализ связывания селективного лиганда [^{3}H]-флунитразепама с фракцией мембран образцов ткани головного мозга эмбрионов и плодов человека в нормальных условиях и в условиях пренатального воздействия алкоголя продемонстрировал, что свойства бензодиазепиновых рецепторов (БДР) синаптосомные мембраны ткани головного мозга эмбрионов и плодов человека не одинаковы в разные периоды развития.

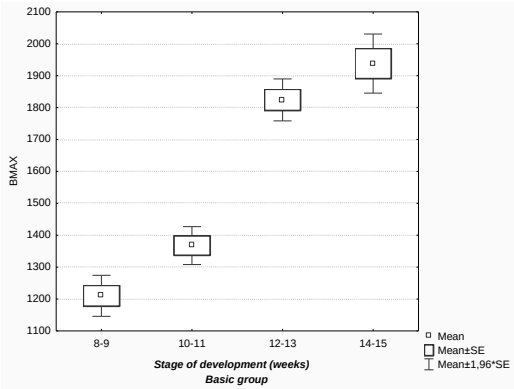
Так, в контрольной группе сродство рецепторов в головном мозге эмбрионов и плодов человека снижалось в период развития 8-9-12-13 недель гестации. При этом возрастала константа диссоциации (Kd) – с 1,5 до 2,12 нМ. В основной группе сродство бензодиазепиновых рецепторов в головном мозге эмбрионов и плодов характеризовалось более низкими значениями на всех изученных стадиях развития по сравнению с контрольной группой, что выражалось в увеличении абсолютных значений Kd – с 1,59 до 2,45 нМ (рис. 2 и 3).





Р и с у н о к 2. **Результаты статистического анализа динамики изменения параметра связывания (Kd) [^{3}H]флунитразепама с мембранами синаптосом эмбрионального мозга человека в исследуемых группах**





Р и с у н о к 3. **Результаты статистического анализа динамики изменения параметра связывания (Bmax) [^{3}H]флунитразепама с мембранами синаптосом эмбрионального мозга человека в исследуемых группах**

В основной группе динамика происходивших изменений не была линейной. Количество рецепторов в головном мозге эмбрионов и плодов человека в контрольной группе в период развития 8-9-12-13 недель гестации увеличивалось, но с некоторым замедлением на 10-й неделе развития. Количество рецепторов на всех изученных стадиях развития эмбрионов и плодов в основной группе было статистически значимо выше, чем в контрольной группе, что отражает компенсаторный характер при снижении сродства рецепторов. Динамика изменения количества рецепторов носила нелинейный характер, что было более выражено в основной группе.

Полученные данные указывают на структурно-функциональную взаимосвязь между развитием рецепторов и синаптогенезом молодых клеточных элементов коры головного мозга человека при материнском алкоголизме во время беременности, что выражается в появлении структурных компонентов синапсов и бензодиазепиновых рецепторов с одновременнымм совпадением периода задержки созревания на 10-й неделе развития. Следовательно, способность процессов нормального функционирования и аллостерической модуляции комплекса ГАМКА-бензодиазепиновый рецептор в синаптических мембранах, регулирующих общие процессы торможения в центральной нервной системе, снижается. Нами обнаружено, что употребление алкоголя матерями во время беременности влияет не только на свойства ГАМКА-бензодиазепиновых рецепторов, но и на развитие центральной нервной системы эмбрионов и плодов посредством этих рецепторов.

Наблюдается снижение сродства ГАМКА-бензодиазепиновых рецепторов в головном мозге плодов и эмбрионов на разных стадиях развития под влиянием материнского алкоголизма по сравнению с образцами контрольной группы с увеличением количества рецепторов. Эти процессы можно рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на адаптацию нервной системы эмбриона и плода к условиям функциональной недостаточности ГАМКергической нейротрансмиссии.

Собственные данные показывают, что воздействие этанола снижает сродство к ГАМКА-бензодиазепиновым рецепторам, что влияет на нейропластичность, связанную с ростом, дифференцировкой и развитием глиобластов и нейробластов (клеток-предшественников) в период эмбриогенеза. Это вызывает нарушение взаимосвязей эмбриональных клеток мозга и приводит к явлению преувеличенного апоптоза вследствие активации глиальных клеток, нарушению нейроиммунной функции, изменениям активности нейрональной сети, нарушению баланса возбуждающих и тормозных эффектов [18, 19, 20, 21]. Активация глии – это проявление компенсаторной реакции, вызванной нейропластическими изменениями и направленной на адаптацию развивающегося мозга эмбриона и плода в условиях нейротоксичности и гипоксии под действием этанола. Микроглия является фундаментальной основой для формирования нормальных процессов в ЦНС, включая нейрогенез [13, 14], а также образования, роста и функционирования нейронных элементов, таких как синапсы и рецепторы [21, 22, 23]. Функции головного мозга координируются путем взаимодействия основных элементов нервных цепей: глиальных элементов, рецепторов и синапсов. Глиальные клетки головного мозга выполняют иммунную функцию, контактируя с синаптическими элементами нейронов, расширяя и сокращая их отростки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глия играет важную роль в развитии мозга, регулируя функцию нейрональной сети. Нарушение гомеостатической роли глии может привести к дисфункции нейронов и развитию патологии. Активация глиальных клеток в период токсического воздействия или вследствие другой патоло-

гии – необходимая защитная функция мозга. Глиальные клетки контролируют возбуждение нейронов, регуляцию синаптической пластичности и высвобождение нейротрофических факторов. Они окружают сомы высокоактивных нейронов, чтобы уменьшить возбуждение, а также мигрировать и смещать синапсы с тормозной функцией в нейронах коры головного мозга для повышения экспрессии «нейрозащитных молекул» в нейронах. Таким образом, изменение активности микроглии вызывает нарушение нормальной нейрональной активности, увеличение нейротоксичности, вызванной этанолом, вследствие этого оказывает воздействие на различные нейроиммунные молекулы. Динамика изменений глиальных элементов и рецепторной активности в нервной ткани эмбрионов и плодов человека в условиях пренатального воздействия алкоголя свидетельствует о более выраженном влиянии алкоголя на самых ранних стадиях развития эмбриона человека. Активация глиальных клеток в период токсического воздействия алкоголя является необходимой защитной функцией головного мозга.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией совместной статьи.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинской декларации ВМА и одобрена локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 147 от 22.11.2021 г., дело № 147/5.2021).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет бюджетного финансирования по основному плану НИР 2022-2026 гг. «Мультидисциплинарное исследование клинической гетерогенности и патобиологических механизмов прогредиентного развития аддиктивных расстройств с разработкой инновационных программ терапии и дифференцированной профилактики» (номер госрегистрации 122020200053-1).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Erickson EK, Grantham EK, Warden AS, Harris RA. Neuroimmune signaling in alcohol use disorder. Pharmacol Biochem Behav. 2019 Feb;177:34-60. doi: 10.1016/j.pbb.2018.12.007. Epub 2018 Dec 24. PMID: 30590091; PMCID: PMC6946054.
2. O'Leary CM, Bower C, Zubrick SR, Geelhoed E, Kurinczuk JJ, Nassar N. A new method of prenatal alcohol classification accounting for dose, pattern and timing of exposure: improving our ability to examine fetal effects from low to moderate alcohol. J Epidemiol Community Health. 2010 Nov; 64(11):956-62. doi: 10.1136/jech.2009.091785. Epub 2009 Oct 19. PMID: 19843498.
3. Riley EP, Infante MA, Warren KR. Fetal alcohol spectrum disorders: an overview. Neuropsychol Rev. 2011 Jun;21(2):73-80. doi: 10.1007/s11065-011-9166-x. Epub 2011 Apr 16. PMID: 21499711; PMCID: PMC3779274.
4. Manthey J, Shield KD, Rylett M, Hasan OSM, Probst C, Rehm J. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study. Lancet. 2019 Jun 22;393(10190):2493-2502. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32744-2. Epub 2019 May 7. PMID: 31076174.
5. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. Lancet Psychiatry. 2016 Aug;3(8):760-773. doi: 10.1016/S2215-0366(16)00104-8. PMID: 27475769; PMCID: PMC6135092.
6. Cuzon VC, Yeh PW, Yanagawa Y, Obata K, Yeh HH. Ethanol consumption during early pregnancy alters the disposition of tangentially migrating GABAergic interneurons in the fetal cortex. J Neurosci. 2008 Feb 20;28(8):1854-64. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5110-07.2008. PMID: 18287502; PMCID: PMC6671430.
7. Mayfield J, Harris RA. The Neuroimmune Basis of Excessive Alcohol Consumption. Neuropsychopharmacology. 2017 Jan;42(1):376. doi: 10.1038/npp.2016.177. PMID: 27909320; PMCID: PMC5143494.
8. Shushpanova TV, Lebedeva VF, Bokhan NA, Solonskii AV, Udut VV. The effect of chronic alcohol abuse on the benzodiazepine receptor system in various areas of the human brain. Journal of Psychiatry. 2016;19(3):1000365(1-6).
9. Shushpanova TV, Solonskii AV, Shushpanova OV. Molecular-cellular targets of the pathogenic action of ethanol on the human brain in ontogenesis and the possibility of targeted therapy aimed at correcting the effect of the pathogenic factors. In Book: Drug Addiction. Edited by Fang Zhao and Meng Li. London, 2018. doi: 10.5772/intechopen.73333.
10. Dantzer R. Neuroimmune Interactions: from the Brain to the Immune System and Vice Versa. Physiol Rev. 2018 Jan 1;98(1):477-504. doi: 10.1152/physrev.00039.2016. PMID: 29351513; PMCID: PMC5866360.
11. Nisticò R, Salter E, Nicolas C, Feligioni M, Mango D, Bortolotto ZA, Gressens P, Collingridge GL, Peineau S. Synaptoimmunology – roles in health and disease. Mol Brain. 2017 Jun 20;10(1):26. doi: 10.1186/s13041-017-0308-9. PMID: 28637489; PMCID: PMC5480158.
12. Miyamoto A, Wake H, Moorhouse AJ, Nabekura J. Microglia and synapse interactions: fine tuning neural circuits and candidate molecules. Front Cell Neurosci. 2013 May 15;7:70. doi: 10.3389/fncel.2013.00070. PMID: 23720611; PMCID: PMC3654203.
13. Akiyoshi R, Wake H, Kato D, Horiuchi H, Ono R, Ikegami A, Haruwaka K, Omori T, Tachibana Y, Moorhouse AJ, Nabekura J. Microglia Enhance

Synapse Activity to Promote Local Network Synchronization. eNeuro. 2018 Oct 25;5(5): ENEURO.0088-18.2018. doi: 10.1523/ENEURO.0088-18.2018. PMID: 30406198; PMCID: PMC6220592.
14. Andoh M, Koyama R. Microglia regulate synaptic development and plasticity. Dev Neurobiol. 2021 Jul;81(5):568-590. doi: 10.1002/dneu.22814. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33583110; PMCID: PMC8451802.
15. Skaper SD, Facci L, Zusso M, Giusti P. An Inflammation-Centric View of Neurological Disease: Beyond the Neuron. Front Cell Neurosci. 2018 Mar 21;12:72. doi: 10.3389/fncel.2018.00072. Erratum in: Front Cell Neurosci. 2020 Feb 03;13:578. PMID: 29618972; PMCID: PMC5871676.
16. Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. Science. 2005 May 27;308(5726):1314-8. doi: 10.1126/science.1110647. Epub 2005 Apr 14. PMID: 15831717.
17. Ohsawa K, Kohsaka S. Dynamic motility of microglia: purinergic modulation of microglial movement in the normal and pathological brain. Glia. 2011 Dec;59(12):1793-9. doi: 10.1002/glia.21238. Epub 2011 Sep 7. PMID: 21901756.
18. Dantzer R, Wollman EE. Les inter-relations entre le système nerveux et le système immunitaire [Relationships between the brain and the immune system]. J Soc Biol. 2003;197(2):81-8. French. PMID: 12910622.
19. Aronne MP, Guadagnoli T, Fontanet P, Evrard SG, Brusco A. Effects of prenatal ethanol exposure on rat brain radial glia and neuroblast migration. Exp Neurol. 2011 Jun;229(2):364-71. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.03.002. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21414313.
20. Cuzon VC, Yeh PW, Yanagawa Y, Obata K, Yeh HH. Ethanol consumption during early pregnancy alters the disposition of tangentially migrating GABAergic interneurons in the fetal cortex. J Neurosci. 2008 Feb 20;28(8):1854-64. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5110-07.2008. PMID: 18287502; PMCID: PMC6671430.
21. Abbott CW, Rohac DJ, Bottom RT, Patadia S, Huffman KJ. Prenatal ethanol exposure and neocortical development: a transgenerational model of FASD. Cereb Cortex. 2018 Aug 1;28(8):2908-2921. doi: 10.1093/cercor/bhx168. PMID: 29106518; PMCID: PMC6041800.
22. Sicher A, Kiss S, Springmann P, Herrera K, McElroy A, Blake K, Crocker E, Jacob C, Lefkove M, Cramer M, Henriksen A, Novacek J, Severa J, Siberski J, Thomas E, Chi P, Favero C. Moderate prenatal alcohol exposure increases total length of L1-expressing axons in E15.5 mice. Neurotoxicol Teratol. 2021 May-Jun;85:106962. doi: 10.1016/j.ntt.2021.106962. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33636300; PMCID: PMC8567191.
23. Shushpanova TV, Solonskii AV, Novozheeva TP, Udut VV. Effect of meta-chlorobenzhydryl urea (m-ClBHU) on benzodiazepine receptor system in rat brain during experimental alcoholism. Bull Exp Biol Med. 2014 Apr;156(6):813-8. doi: 10.1007/s10517-014-2458-4. Epub 2014 May 3. PMID: 24824705.

Поступила в редакцию 17.12.2022
Утверждена к печати 24.02.2023

Шушпанова Тамара Владимировна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. SPIN-код 9158-9235 ResearcherID J-2817-2017. ORCID iD 0000-0002-9455-0358.

Солонский Анатолий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, НИИ психического здоровья Томского НИМЦ; профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ. SPIN-код 6687-9620. ResearcherID O-3610-2016. ORCID iD 0000-0002-843-5833. anatsol3@gmail.com

Шумилова Софья Николаевна, м.н.с. лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, НИИ психического здоровья Томского НИМЦ; аспирант кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ. sofashumilova97@gmail.com

Бохан Николай Александрович – академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отделения аддиктивных состояний, директор НИИ психического здоровья, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии, Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ. Author ID Scopus 6506895310. ORCID iD 0000-0002-1052-855X. ResearcherID P-1720-2014. Author ID РИНЦ 152392. SPIN-код РИНЦ 2419-1263.

✉ Шушпанова Тамара Владимировна, shush59@mail.ru; mental@tnimc.ru

UDC 340.636.1-055.26-053.13:612.017.11

For citation: Shushpanova T.V., Solonsky A.V., Shumilova S.N., Bokhan N.A. Formation of neuronal elements of the neuroimmune system of the human embryonic brain under the prenatal influence of alcohol. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2023; 1 (118): 14-22. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-14-22

Formation of neuronal elements of the neuroimmune system of the human embryonic brain under the prenatal influence of alcohol

Shushpanova T.V.[1], Solonsky A.V.[1, 2], Shumilova S.N.[1, 2], Bokhan N.A.[1, 2]

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

[2] *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" Moskovsky Trakt 20, 634050, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Introduction. Prenatal alcohol exposure affects the developing fetus, causes fetal alcohol spectrum disorders (FASD), and is a common human central nervous system developmental problem, but such studies are extremely rare, although significant. Alcohol activates innate immune signaling pathways in the brain. Neuroimmune molecules expressed and secreted by brain glial cells (microglia, oligodendroglia) alter neuronal function and further stimulate the development of alcohol behavior. Various signaling pathways and brain cells are involved in the transmission of neuroimmune signals. New understanding of the molecular mechanisms underlying FASD has led to the identification of new therapeutic targets associated with the neuroimmune system. **Objective**: to study neuronal elements: morphometric parameters of glioblasts, synaptic structures, and properties of synaptosomal GABA-benzodiazepine receptors of the neuroimmune system in human brain embryogenesis under prenatal alcohol exposure. **Material and Methods**. The sample of subjects included women of reproductive age (from 25 years to 41 years), the dividing of whom took place according to two parameters: 1) the absence of somatic or mental pathology and the absence of alcohol consumption before conception (in a period of 1 month) and during time of pregnancy; 2) diagnosed alcoholism stage I-II lasting 3-13 years. The collection of abortive material from human embryonic brain (HB) tissue was carried out during operations for artificial termination of pregnancy. Using an Ultracut-E ultratome (Reichert, Austria), semi-thin sections (0.5-1 μm) were obtained from these samples, which were stained with toluidine blue (Niessl dye) according to the standard method. The study of brain tissue samples was performed using an Axio Scope A1 light microscope (Carl Zeiss, Germany). For the subsequent photography, a Canon G10 digital camera was used. Parameters of GABA-benzodiazepine receptors were studied using radioreceptor analysis of [3H]-flunitrazepam (Amersham) on synaptosomal membranes of brain samples. Radioactive analysis of the amount of bound ligand was performed in a Rack-beta (LKB) scintillation beta counter. **Results**. Changes in glioblasts in the brain tissue of human embryos and fetuses in the conditions of chronic prenatal alcoholization and depending on the increase in the duration of pregnancy were revealed. A statistically significant increase in the average number of glioblasts was found as a result of a compensatory reaction due to a decrease in the size of glioblasts ($p<0.01$) in the main group of women with alcohol dependence compared to the control group of apparently healthy women. Ethanol exposure caused a decrease in the affinity of GABA-benzodiazepine receptors, that affected neuronal plasticity associated with the development and differentiation of progenitor cells (glioblasts and neuroblasts) during human brain embryogenesis and led to suppression of GABAergic function in the brain**. Conclusion**. Alcohol affects the neuronal regulation of innate immunity in brain cells by altering gene expression and molecular pathways that regulate neuroinflammation. The dynamics of changes in glial elements and receptor activity in the nervous tissue of human embryos and fetuses in the conditions of prenatal alcohol exposure indicates a more pronounced effect of alcohol at the earliest stages of human embryo development. Activation of glial cells during the period of toxic effects of alcohol is a necessary protective function of the brain.

Keywords: alcohol, GABA-benzodiazepine receptor, glia, brain, human, embryo.

Received December 17.2022 Accepted February 24.2023

Shushpanova Tamara V., Cand.Sc. (Medicine), lead researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID J-2817-2017. Author ID Scopus 6506299310. ORCID iD 0000-0002-9455-0358. SPIN-code 9455-0358. Author ID 974543.

Solonsky Anatoly V., D.Sc. (Medicine), Prof., lead researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University”, Tomsk, Russian Federation. SPIN-code 6687-9620. ResearcherID O-3610-2016. Author ID Scopus 6603017683. ORCID iD 0000-0002-1843-5833. anatsol3@gmail.com

Shumilova Sofia N., junior researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; graduate student of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University”, Tomsk, Russian Federation. sofashumilova97@gmail.com

Bokhan Nikolay A., academician of RAS, D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of Addictive States Department, director of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Psychiatry, Addiction Psychiatry and Psychotherapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. Author ID Scopus 6506895310. ORCID iD 0000-0002-1052-855X. ResearcherID P-1720-2014. Author ID RSCI 152392. SPIN-code RSCI 2419-1263.

✉ Shushpanova Tamara V., shush59@mail.ru; mental@tnimc.ru

УДК 543.645.4:616.8-008.64-055.1|465x16x25|:616.895.8:638.15-03

Для цитирования: Бокша И.С., Савушкина О.К., Омельченко М.А., Прохорова Т.А., Терешкина Е.Б., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. Кластеризация пациентов с клиническим риском шизофрении по биохимическим параметрам тромбоцитов для прогноза эффективности психофармакотерапии. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 1 (118). С. 23-31. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-23-31

Кластеризация пациентов с клиническим риском шизофрении по биохимическим параметрам тромбоцитов для прогноза эффективности психофармакотерапии

Бокша И.С., Савушкина О.К., Омельченко М.А., Прохорова Т.А., Терешкина Е.Б., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

РЕЗЮМЕ

На базе лаборатории нейрохимии и отдела юношеской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ проведено клинико-психопатологическое и клинико-биохимическое исследование. **Цель исследования:** выбор биохимических параметров тромбоцитов для индивидуального прогнозирования эффективности психофармакотерапии больных депрессиями с клиническим риском шизофрении. **Материал и методы.** В основную группу (n=54) включены лица мужского пола в возрасте 16-25 лет, госпитализированные с первым депрессивным эпизодом (F32.1, F32.2, F32.38, F32.8 по МКБ-10), в структуре которого определялись аттенуированные симптомы шизофрении. Тяжесть психопатологических симптомов оценена по шкале Гамильтона (HDRS-21) и по шкале продромальных симптомов (SOPS). Контрольная группа сформирована из 25 здоровых лиц мужского пола 19-25 лет. Биохимические признаки – активности четырех тромбоцитарных ферментов: цитохром *c*-оксидазы (ЦО), глутаматдегидрогеназы (ГДГ), глутатионредуктазы (ГР) и глутатион-S-трансферазы (ГСТ) определяли у условно здоровых лиц контрольной группы и у пациентов основной группы до и после лечения. Кластеризацию пациентов основной группы по 4 нормированным базовым (до лечения) биохимическим признакам проводили методом каппа-средних с числом кластеров, равным 3. **Результаты.** Получены три кластера (К1, К2, К3) с соответствующей численностью 19, 18 и 17 пациентов. Признаки ГДГ и ГР в кластерах до и после лечения различались статистически значимо, признак ГСТ – до лечения. Базовые признаки в кластерах были статистически значимо ниже, чем значения в контрольной группе (кроме ЦО во всех кластерах и ГДГ в К3). После курса лечения во всех кластерах произошли различные, но статистически значимые изменения значений признаков. Поиск связей между базовыми биохимическими признаками и баллами по психометрическим шкалам после лечения, а также с изменениями баллов за курс лечения выявил статистически значимые корреляции, различающиеся в разных кластерах. **Заключение**. Определение биохимических признаков до начала курса лечения и кластеризация пациентов по выбранным признакам могут быть опробованы для стратификации пациентов гетерогенной группы с клиническим риском шизофрении с целью индивидуального прогнозирования эффективности лечения в выделенных подгруппах.

Ключевые слова: аттенуированные симптомы шизофрении, группа высокого риска психоза, кластерный анализ, тромбоциты, глутаматдегидрогеназа, цитохром *c*-оксидаза, глутатион-S-трансфераза, глутатионредуктаза.

ВВЕДЕНИЕ

Для разработки подходов к профилактике и ранней интервенции расстройств шизофренического спектра необходим поиск клинических и биологических маркеров их инициального этапа. При установлении клинических маркеров необходимо учитывать, что ядром шизофренического процесса являются позитивные, первичные негативные симптомы и симптомы дезорганизации, в то время как аффективная симптоматика лишь наслаивается на эти симптомы, зачастую маскируя их [1, 2]. Учитывая то, что возраст манифестации заболевания приходится на период с 20 по 29 лет [3], для изучения клинического риска шизофрении можно сформировать фокусную группу пациентов юношеского возраста с первым эпизодом депрессии, в структуре которой обнаруживаются аттенуированные симптомы шизофрении (АСШ).

Важным аспектом в поиске биохимических маркеров шизофрении является вовлечение глутаматной нейромедиаторной системы в патогенез заболевания. Подростково-юношеский возраст – критический период, когда наблюдается манифе-

стация шизофрении, а как известно, глутамат опосредует половое созревание [4]. При исследованиях головного мозга [5, 6] и крови пациентов с эндогенными психозами, в том числе на продромальной стадии [7], обнаружены отклонения от контрольных значений концентрации и активности ферментов глутаматного обмена, включая глутаматдегидрогеназу (ГДГ).

Биохимические и генетические данные свидетельствуют о том, что в патофизиологии шизофрении также участвует окислительный стресс. Высказывается мнение, что нарушение глутаматной системы и окислительный стресс взаимозависимы и приводят не только к проявлениям позитивных и негативных симптомов, но и к когнитивному дефициту у пациентов с шизофренией [8]. Кроме того, следует учесть, что окислительный стресс вместе с глутаматергической дисфункцией негативно влияет на развитие нервной системы, приводя к нарушению архитектуры нейронных связей и когнитивному дефициту у пациентов с психотическими расстройствами, в частности с шизофренией [9, 10]. Роль окислительного стресса подтверждается исследованиями, в которых сообщается о снижении уровня глутатиона как в ЦНС (мозге) [11], так и в крови пациентов с эндогенными психозами [12], что согласуется с данными генетических исследований: полиморфизмы генов, ответственных за синтез глутатиона, ассоциированы с психотическими расстройствами, в том числе шизофренией [13]. Глутатион-зависимые ферменты, включая глутатион S-трансферазы (ГСТ), конъюгирующие токсичные ксенобиотики с образованием нетоксичных метаболитов, играют важную роль в качестве антиоксидантов, защищающих нервные клетки от окислительного стресса. Уровень ГСТ в спинномозговой жидкости снижен у больных шизофренией [14], поэтому предполагается, что ГСТ может играть определенную роль в патогенезе этого расстройства. Ранее мы обнаружили снижение активности тромбоцитарных глутатион-зависимых ферментов глутатионредуктазы (ГР) и ГСТ у пациентов с ультравысоким риском развития психоза и с первым психотическим приступом [15], а также у пациентов с шизофренией [16] по сравнению с контрольными группами.

Помимо того, вклад в патогенез шизофрении вносят также изменения активности митохондриальной дыхательной цепи, т.е. прооксидантные системы, тесно связанные с окислительным стрессом и глутаматной системой. Об этом свидетельствуют результаты исследований активности/концентрации белковых комплексов митохондриальной дыхательной цепи, в частности комплекса IV (цитохром *c*-оксидаза – ЦО), при психических заболеваниях [17].

Все перечисленные факторы, вероятно, в различной степени участвуют в общей картине развития шизофрении, создавая разнообразные индивидуальные биохимические паттерны каждого пациента. Поэтому не только с клинической, но и с биохимической/нейрохимической точки зрения пациенты юношеского возраста с депрессиями с АСШ представляют гетерогенную группу с риском развития шизофрении. Изучение этой группы позволит выявить прогностические маркеры, на которые можно было бы опираться психиатрам при выборе и оценке эффективности психофармакотерапии. Как среди больных с состоявшейся манифестацией шизофрении, так и у пациентов с АСШ существует определенный риск индивидуальной резистентности и пониженной чувствительности к антипсихотическим и антидепрессантным препаратам, вследствие чего важны оценка и предикция эффективности психофармакотерапии таких пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выбор биохимических параметров тромбоцитов для индивидуального прогнозирования эффективности психофармакотерапии больных депрессиями с клиническим риском шизофрении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сотрудниками лаборатории нейрохимии и отдела юношеской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ (Москва) проведено совместное клинико-психопатологическое и клинико-биохимическое исследование. В основную группу (n=54) включены лица мужского пола в возрасте 16-25 лет (медиана 19 лет), 25%- и 75%-й квартили [18; 21 год], с первым депрессивным эпизодом, с диагнозами согласно МКБ-10 F32.1, F32.2, F32.38, F32.8. Длительность заболевания в месяцах составила 2-72, медиана 26 [24; 48] Длительность текущего эпизода в месяцах составила 1-72, медиана 21 [4; 24]. Длительность госпитализации составила 1-4 месяца, медиана 2 [1; 2].

С целью оценки тяжести депрессивных симптомов использована шкала оценки депрессии Гамильтона (HDRS-21). Оценка тяжести аттенуированных психотических симптомов выполнялась с помощью Шкалы продромальных симптомов (SOPS), которая представляет собой часть Структурированного интервью для продромальных симптомов (SIPS), и её подшкал: позитивных (SOPS-P) и негативных (SOPS-N) симптомов, симптомов дезорганизации (SOPS-D) и общих психопатологических симптомов (SOPS-G).

Критерии включения: аттенуированные позитивные симптомы со степенью выраженности 3 и более баллов по меньшей мере по одному из пунктов подшкалы позитивных симптомов SOPS, аттенуированные негативные симптомы со степенью выраженности 5 и более баллов хотя бы по

одному пункту подшкалы негативных симптомов SOPS (минимальная степень выраженности аттенуированных негативных симптомов в 5 баллов принята для исключения ложноположительного влияния депрессивных симптомов), аттенуированные симптомы дезорганизации со степенью выраженности 3 и более баллов по пунктам Д1 (Странное поведение и явления) или Д2 (Причудливое мышление) подшкалы симптомов дезорганизации SOPS.

Критерии исключения: анамнестические данные о нарушениях психического развития, отчетливые психотические симптомы, позволяющие диагностировать психотическую депрессию, очерченный дефицитарный синдром, сопутствующая психическая патология, клинически значимые хронические соматические, неврологические или инфекционные заболевания.

Психофармакотерапия назначалась в день поступления в стационар. Клиническое и психометрическое (HDRS-21 и SOPS) обследование и взятие крови на анализ проведены дважды: в течение 3 дней после поступления и при выписке из стационара после купирования выраженной психопатологической симптоматики. Антидепрессанты (в основном флувоксамин и амитриптилин) были препаратами выбора. Средние дозы антидепрессантов по флуоксетиновому эквиваленту составили 48,4±30,9 мг/сут. В связи с установленной недостаточной клинической эффективностью монотерапии антидепрессантами таких больных дополнительно применялись атипичные антипсихотики (кветиапин, оланзапин, рисперидон, арипипразол). При недостаточной эффективности минимальных доз осуществлялась их титрация с постепенным повышением суточных дозировок до эффективных или замена на антипсихотики второй линии (флупентиксол, трифлуоперазин, бутирофенон, зуклопентиксол, клозапин). Начальные средние суточные дозы антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте составили 235,6±165,1 мг/сут, после титрации – 344,4±178,7 мг/сут.

Ограничения исследования: 10 пациентов отказались от повторного забора крови для анализа ферментативной активности, что было учтено при анализе изменений активности ферментов после лечения.

Контрольная группа сформирована из 25 здоровых лиц мужского пола в возрасте 19-25 лет, медиана 23,0 года [22,0; 25,0], без психической и соматической патологии. Биохимические параметры в контрольной группе были определены однократно.

Измерены активности четырех ферментов в тромбоцитах: ЦО – фермента дыхательной митохондриальной цепи, ГДГ – фермента глутаматного метаболизма, ГР и ГСТ – ферментов глутатионового обмена. Образцы крови собирали и обрабатывали так же, как описано ранее [18]. Активность ферментов определяли спектрофотометрическими кинетическими методами с использованием планшетного спектрофотометра xMark (Bio-Rad, США) так же, как показано ранее [16, 19, 20]. После определения концентрации белка по методу Лоури для всех ферментов рассчитывали удельную активность.

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение Statistica 8.0 (Statsoft, кластерный анализ; критерии U Манна-Уитни и H Краскела-Уоллиса, парный тест Вилкоксона, расчет коэффициентов ранговых корреляций Спирмена). Различия и корреляции считались статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Биохимические признаки – исходные (базовые) значения ферментативной активности, измеренные до начала лечения, были нормированы путем деления индивидуальных значений на соответствующие каждому ферменту максимальные значения в основной группе пациентов [21]. При нормировании данные приобрели значения от 0 до 1. Кластеризацию пациентов осуществляли по нормированным признакам методом каппа-средних с заранее заданным числом кластеров, равным 3, число итераций 3. В результате выделены три кластера (К1, К2, К3) с соответствующей численностью 19, 18 и 17 пациентов и получено распределение средних значений нормированных признаков в кластерах пациентов (рис. 1).

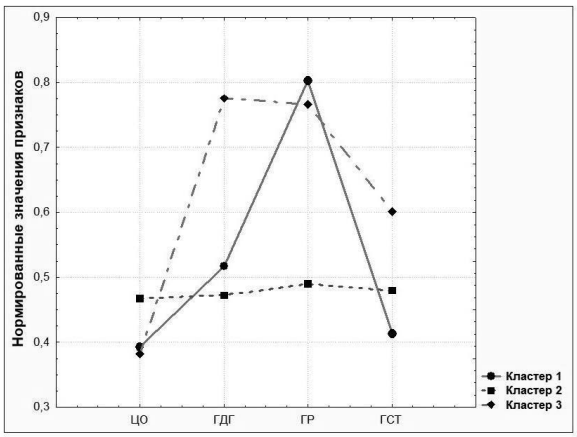


Рисунок 1. **Средние значения нормированных признаков в кластерах пациентов**

Анализ с помощью Н-критерия теста Краскела-Уоллиса и р-критерия обнаружил, что в полученных кластерах признаки различались статистически значимо, а медианные значения базовых биохимических признаков в кластерах распределились следующим образом: ГДГ – К1>К2<К3, К1≈К2; ГР – К1>К2<К3, К1≈К3; ГСТ – К1<К2<К3 (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. **Различия биохимических признаков в трех кластерах до и после лечения у пациентов основной группы (метод Краскел-Уоллиса)**

Признак	До лечения		После лечения	
	H	*p*	H	*p*
ЦО	0,737	0,692	2,461	0,291
ГДГ	**27,727**	**0,0001**	**17,066**	**0,0002**
ГР	**32,049**	**0,0001**	**6,214**	**0,0447**
ГСТ	**12,714**	**0,0017**	1,200	0,549

Как показал сравнительный анализ с применением U-критерия Манна-Уитни, базовые значения практических всех биохимических признаков в трех выделенных кластерах основной группы оказались статистически значимо ниже, чем соответствующие значения в контрольной группе, за исключением активности ЦО, которая во всех кластерах не отличалась от значений в контрольной группе. Активность ГДГ в К3 также не отличалась от значений контрольной группы (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. **Активность ферментов (Ед/мг) в полученных кластерах до и после лечения у пациентов основной группы и здоровых лиц контрольной группы**

Признак	До/после лечения	Кластер в основной группе пациентов			Контрольная группа
		К1	К2	К3	
ЦО	До	6,2 [5,4; 6,9]	6,6 [5,0; 9,0]	5,9 [5,6; 6,8]	6,2 [5,1; 7,9]
	После	5,4 [4,8; 7,1]	6,4 [5,5; 7,6]	6,3 [5,7; 7,7]	
ГДГ	До	4,7 [4,0; 5,7]*	4,4 [3,5; 5,6]*^^	7,5 [7,0; 7,7]#	7,2 [6,1; 8,0]
	После	5,2 [4,4; 5,6]*&&	4,3 [3,9; 7,8]*^^	6,6 [6,2; 7,1]#	
ГР	До	9,0 [7,8; 10,4]*&	5,6 [4,5; 6,3]*^^	8,6 [7,9; 9,7]*	11,4 [10,0; 13;4]
	После	8,6 [7,9; 11,2]*	7,3 [5,1; 7,9]*	8,0 [6,7; 9,0]*	
ГСТ	До	9,9 [8,8; 12;3]*	10,8 [10,0; 13;8]*^	12,9 [11,6; 19,4]*#	18,8 [17,2; 25,0]
	После	12,0 [10,4; 13;1]*	10,7 [10,1; 14,0]*	12,5 [10,0; 17,2]*	

П р и м е ч а н и е. Приведены медианы и квартили (25%, 75%). Указаны статистически значимые различия признаков в кластерах: между больными основной группы и здоровыми лицами контрольной группы: * – $p<0,01$; в кластерах К1 и К2 между больными: & – $p<0,05$, && – $p<0,01$; в кластерах К1 и К3 между больными: # – $p<0,01$; в кластерах К2 и К3 между больными: ^ – $p<0,05$, ^^ – $p<0,01$.

Сравнительный анализ биохимических признаков (активности 4 тромбоцитарных ферментов) до и после лечения в основной группе пациентов и у здоровых контрольной группы тестом парных сравнений Вилкоксона позволил оценить динамику признаков в каждом кластере (табл. 3).

При поиске связей между отдельными базовыми биохимическими признаками и клиническими показателями методом ранговых корреляций Спирмена обнаружены статистически значимые корреляции (коэффициенты корреляции Спирмена, R, при уровне значимости *p*), различающиеся в разных кластерах (табл. 4).

Т а б л и ц а 3. **Статистически значимые изменения биохимических признаков при сравнении показателей до и после лечения t-критерием Вилкоксона**

Признак	Изменения признака до/после лечения (*p*; направление изменений: ↑, ↓)		
	К1	К2	К3
ЦО		p=0,039↓	p=0,047↑
ГДГ			p=0,011↓
ГР		p=0,004↑	
ГСТ	p=0,044↑		p=0,002↓

Т а б л и ц а 4. **Статистически значимые корреляции базовых биохимических признаков с баллами по психометрическим шкалам после лечения, изменениями баллов (дельтами) в трех кластерах**

Коррелируемые параметры	К1		К2		К3	
	R	*p*	R	*p*	R	*p*
ЦО & SOPS-P	0,48	0,037	-	-	-	-
ЦО & SOPS-N	0,66	0,002	-	-	0,53	0,029
ЦО & SOPS	0,61	0,005	-	-	-	-
ГДГ & SOPS-N	-	-	0,58	0,014	-	-
ГДГ & SOPS-D	-	-	0,56	0,020	-	-
ГДГ & SOPS-O	-	-	0,61	0,009	-	-
ГДГ & SOPS	-	-	0,67	0,003	-	-
ГСТ & SOPS	-	-	-	-	0,54	0,026
ГДГ & дельта SOPS-P	0,51	0,027	-	-	-	-
ГР & дельта SOPS-D	-	-	-0,57	0,014	-	-
ГР & дельта SOPS-O	-	-	-0,49	0,041	-	-
ГР & дельта SOPS	-	-	-0,52	0,027	-	-
ГР & дельта HDRS	-	-	-0,50	0,034	-	-

ОБСУЖДЕНИЕ

Примененный нами подход – кластеризация пациентов по четырем биохимическим признакам – позволил выделить подгруппы (кластеры) пациентов. Отобранные внутри этих кластеров отдельные биохимические признаки оказались ценными с точки зрения предикции эффективности психофармакотерапии. Так, статистически значимые связи между отдельными базовыми биохимическими признаками и баллами по психометрическим шкалам после курса лечения, а также величиной изменения (дельтой) баллов по психометрическим шкалам в дальнейшем могут быть использованы для индивидуального прогнозирования эффективности психофармакотерапии в выделенных кластерах пациентов. В частности прямая корреляция означает, что чем выше базовое значение признака (например, активность ГДГ у пациентов в К2), тем выше баллы по SOPS после лечения. Следует отметить, что данная закономерность справедлива не для всех обследованных пациентов, а только в отношении пациентов, отнесенных к К2. То же можно сказать про уровень активности ЦО у пациентов в К1.

Оценка с помощью критерия парных сравнений теста Вилкоксона динамики биохимических признаков (значения признаков до и после лечения) показала, что уровни активности некоторых ферментов в отдельных кластерах статистически значимо изменяются. Возможно, это отражает влияние психофармакотерапии на соответствующие биохимические системы, что отражается на психическом состоянии пациентов. Так, активность ЦО после лечения снизилась в К2 и повысилась в К3. В то же время с помощью теста Вилкоксона не обнаружено статистически значимого изменения ЦО в результате лечения в кластере К1. Активности ферментов ГДГ, ГР и ГСТ статистически значимо изменились в К3, К2 и К1 соответственно, приблизившись к диапазону значений в контрольной группе. В К3 также наблюдалось снижение активности ГСТ, что подтверждает особенность данного кластера, в котором, с одной стороны, статистически значимо изменились значения признаков в процессе лечения, но, с другой стороны, обнаружено минимальное количество корреляций базовых значений биохимических признаков с баллами по психометрическим шкалам после лечения.

Таким образом, непосредственно совокупность всех биохимических признаков (активность тромбоцитарных ферментов ЦО, ГДГ, ГР, ГСТ) предоставляет возможность стратифицировать пациентов на подгруппы (кластеры), в которых отдельные биохимические признаки могут иметь прогностическое значение с точки зрения оценки эффективности психофармакотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор биохимических признаков до начала курса лечения и кластеризация больных депрессиями по выбранным признакам позволит провести стратификацию пациентов гетерогенной группы с высоким риском развития шизофрении и в будущем даст возможность индивидуально прогнозировать эффективность лечения в каждой выделенной подгруппе.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией совместной статьи.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование проведено с соблюдением норм современной биомедицинской этики и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА, и одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 8 от 26.02.2019).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы сообщают об отсутствии спонсорских или иных финансовых источников при проведении настоящего исследования.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы благодарны всем участникам исследования и членам их семей, а также всем, кто принял участие в качестве волонтеров.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: overview and treatment options. P T. 2014 Sep;39(9):638-45. PMID: 25210417; PMCID: PMC4159061.
2. Schultze-Lutter F. Basic symptoms in deficit states and their relation to negative symptoms, in István Bitter (ed.) Managing Negative Symptoms of Schizophrenia. Oxford Psychiatry Library Series. New York: Oxford University Press, 2020:132. doi:10.1093/med/9780198840121.003.0002
3. Häfner H. From onset and prodromal stage to a lifelong course of schizophrenia and its symptom dimensions: how sex, age, and other risk factors influence incidence and course of illness. Psychiatry J. 2019 Apr 16;2019:9804836. doi: 10.1155/2019/9804836. PMID: 31139639; PMCID: PMC6500669.
4. Giuliani FA, Escudero C, Casas S, Bazzocchini V, Yunes R, Laconi MR, Cabrera R. Allopregnanolone and puberty: modulatory effect on glutamate and GABA release and expression of 3α-hydroxysteroid oxidoreductase in the hypothalamus of female rats. Neuroscience. 2013 Jul 23;243:64-75. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.03.053. Epub 2013 Apr 3. PMID: 23562943.
5. Савушкина О.К., Бокша И.С., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. Ферменты глутаматного обмена в лобной, лимбической коре и мозжечке: аномалии при шизофрении. Психиатрия. 2018. № 1 (77). С. 6-25.

Savushkina OK, Boksha IS, Tereshkina EB, Prokhorova TA, Vorobyeva EA, Burbaeva GSh. Enzymes of glutamate metabolism in the frontal, limbic cortex and cerebellum: anomalies in schizophrenia. Psychiatry. 2018;1(77):6-25. doi: 10.30629/2618-6667-2018-77-16-25 (in Russian).

6. Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Бокша И.С., Савушкина О.К., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. Глутаматдегидрогеназа в мозге больных шизофренией и психически здоровых лиц. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117, № 11. С. 101-107. Tereshkina EB, Prokhorova TA, Boksha IS, Savushkina OK, Vorobyeva EA, Burbaeva GS. Comparative study of glutamate dehydrogenase in the brain of patients with schizophrenia and mentally healthy people. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2017;117(11):101-107. doi: 10.17116/jnevro2017117111101-107 (in Russian).
7. Савушкина О.К., Бокша И.С., Омельченко М.А., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. Активность ферментов глутаматного, энергетического и глутатионового обмена при первых юношеских депрессиях с аттенуированными симптомами шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. Т. 122, № 8. С. 136-144. Savushkina OK, Boksha IS, Omelchenko MA, Tereshkina EB, Prokhorova TA, Vorobyeva EA, Burbaeva GS. Activity of enzymes of glutamate, energy and glutathione metabolism in the first juvenile depression with attenuated symptoms of schizophrenia. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2022;122(8):136-144. doi: 10.17116/jnevro2022122081136 (in Russian).
8. Steullet P, Cabungcal JH, Monin A, Dwir D, O'Donnell P, Cuenod M, Do KQ. Redox dysregulation, neuroinflammation, and NMDA receptor hypofunction: A "central hub" in schizophrenia pathophysiology? Schizophr Res. 2016 Sep;176(1):41-51. doi: 10.1016/j.schres.2014.06.021. Epub 2014 Jul 5. PMID: 25000913; PMCID: PMC4282982.
9. Conus P, Seidman LJ, Fournier M, Xin L, Cleusix M, Baumann PS, Ferrari C, Cousins A, Alameda L, Gholam-Rezaee M, Golay P, Jenni R, Woo TW, Keshavan MS, Eap CB, Wojcik J, Cuenod M, Buclin T, Gruetter R, Do KQ. N-acetylcysteine in a double-blind randomized placebo-controlled trial: toward biomarker-guided treatment in early psychosis. Schizophr Bull. 2018 Feb 15;44(2):317-327. doi: 10.1093/schbul/sbx093. PMID: 29462456; PMCID: PMC5815074.
10. Eltokhi A, Santuy A, Merchan-Perez A, Sprengel R. Glutamatergic dysfunction and synaptic ultrastructural alterations in schizophrenia and autism spectrum disorder: evidence from human and rodent studies. Int J Mol Sci. 2020 Dec 23;22(1):59. doi: 10.3390/ijms22010059. PMID: 33374598; PMCID: PMC7793137.
11. Gawryluk JW, Wang JF, Andreazza 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 Feb;14(1):123-30. doi: 10.1017/S1461145710000805. Epub 2010 Jul 16. PMID: 20633320.
12. Raffa M, Mechri A, Othman LB, Fendri C, Gaha L, Kerkeni A. Decreased glutathione levels and antioxidant enzyme activities in untreated and treated schizophrenic patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009 Oct 1;33(7):1178-83. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.06.018. PMID: 19576938.
13. Chowdari KV, Bamne MN, Nimgaonkar VL. Genetic association studies of antioxidant pathway genes and schizophrenia. Antioxid Redox Signal. 2011 Oct 1;15(7):2037-45. doi: 10.1089/ars.2010.3508. Epub 2010 Nov 1. PMID: 20673164; PMCID: PMC3159115.
14. Do KQ, Trabesinger AH, Kirsten-Krüger M, Lauer CJ, Dydak U, Hell D, Holsboer F, Boesiger P, Cuénod M. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. Eur J Neurosci. 2000 Oct;12(10):3721-8. doi: 10.1046/j.1460-9568.2000.00229.x. PMID: 11029642.
15. Прохорова Т.А., Терешкина Е.Б., Савушкина О.К., Бокша И.С., Воробьева Е.А., Омельченко М.А., Помыткин А.Н., Каледа В.Г., Бурбаева Г.Ш. Активность ферментов глутатионового обмена в форменных элементах крови у пациентов с высоким риском манифестации эндогенных психозов и больных с первым психотическим приступом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119, № 4. С. 47-54. Prokhorova TA, Tereshkina EB, Savushkina OK, Boksha IS, Vorobyeva EA, Omel'chenko MA, Pomytkin AN, Kaleda VG, Burbaeva GS. The activity of enzymes of glutathione metabolism in blood cells of patients with a high risk of manifestation of endogenous psychoses and patients with the first psychotic episode. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019;119(4):47-54. doi: 10.17116/jnevro201911904147 (in Russian).
16. Терешкина Е.Б., Савушкина О.К., Бокша И.С., Прохорова Т.А., Воробьева Е.А., Омельченко М.А., Помыткин А.Н., Каледа В.Г., Бурбаева Г.Ш. Глутатионредуктаза и глутатион-S-трансфераза в форменных элементах крови при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119, № 2. С. 61-65. Tereshkina EB, Savushkina OK, Boksha IS, Prokhorova TA, Vorobyeva EA, Omelchenko MA, Pomytkin AN, Kaleda VG, Burbaeva GS. Glutathione reductase and glutathione-S-transferase in blood cells in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019;119(2):61-65. doi:10.17116/jnevro201911902161 (in Russian).

17. Holper L, Ben-Shachar D, Mann JJ. Multivariate meta-analyses of mitochondrial complex I and IV in major depressive disorder, bipolar disorder, schizophrenia, Alzheimer disease, and Parkinson disease. Neuropsychopharmacology. 2019 Apr;44(5):837-849. doi: 10.1038/s41386-018-0090-0. Epub 2018 May 16. PMID: 29855563; PMCID: PMC6461987.
18. Бокша И.С., Шешенин В.С., Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Прохорова Т.А., Почуева В.В., Воробьева Е.А., Бурбаева Г.Ш. Биохимические аспекты применения дополнительной фармакотерапии при лечении психозов позднего возраста. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2022. № 2 (115). С. 64-75. Boksha IS, Sheshenin VS, Savushkina OK, Tereshkina EB, Prokhorova TA, Pochueva VV, Vorobyeva EA, Burbaeva GSh. Biochemical aspects of the use of additional pharmacotherapy in the treatment of psychosis of late age. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2022;2(115):54-53 doi:10.26617/1810-3111-2022-2(115)-64-75 (in Russian).
19. Savushkina OK, Tereshkina EB, Prokhorova TA, Boksha IS, Burminskii DS, Vorobyeva EA, Morozova MA, Burbaeva GS. Platelet glutamate dehydrogenase activity and efficacy of antipsychotic therapy in patients with schizophrenia. J Med Biochem. 2020 Jan 10;39(1):54-59. doi: 10.2478/jomb-2019-0018. PMID: 32549778; PMCID: PMC7282235.
20. Burbaeva GSh, Boksha IS, Turishcheva MS, Savushkina OK, Beniashvili AG, Rupchev GE, Morozova MA. Platelet cytochrome c-oxidase activity in patients with acute schizophrenia in the course of their treatment with risperidone. Health. 2011;3(1):13-19. doi:10.4236/health.2011.31003
21. Смородинский С.С., Батин Н.В. Методы анализа и принятия решений в слабоструктурированных задачах: учебное пособие по курсу «Методы и системы принятия решений» для студентов специальности «Автоматизированные системы обработки информации». Минск: БГУИР, 2002. 116 с. Smorodinsky SS, Batin NV. Methods of analysis and decision-making in poorly structured tasks: textbook for the course “Methods and systems of decision-making” for students of the specialty “Automated systems of information processing”. Minsk: BSUIR, 2002:116 (in Russian).

Поступила в редакцию 05.01.2023
Утверждена к печати 24.02.2023

Бокша Ирина Сергеевна, д.б.н., главный научный сотрудник, лаборатория нейрохимии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код 4098-4837. ResearcherID B-6644-2009, Scopus Author iD 6602547274. ORCID iD 0000-0003-1369-8658.

Савушкина Ольга Константиновна, к.б.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория нейрохимии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код 6558-9906. ResearcherID J-7330-2016. Scopus Author iD 6507180392. ORCID iD 0000-0002-5996-6606.

Омельченко Мария Анатольевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Отдел юношеской психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код 1643-9032. ResearcherID K-6508-2016. Scopus Author iD 35773602800. ORCID iD 0000-0001-8343-168X. omelchenko-ma@yandex.ru

Прохорова Татьяна Андреевна, научный сотрудник, лаборатория нейрохимии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код 7048-6289. ResearcherID S-2751-2016. Scopus Author iD 7004823848. ORCID iD 0000-0002-3574-2165. gnidra@mail.ru

Терешкина Елена Борисовна, к.б.н., старший научный сотрудник, лаборатория нейрохимии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код 6360-7072. ResearcherID S-2862-2016. Scopus Author iD 6602769146. ORCID iD 0000-0002-4784-8995. tereshkina.el@yandex.ru

Воробьева Елена Анатольевна, к.б.н., научный сотрудник, лаборатория нейрохимии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код 4929-5034. ResearcherID J-8967-2018. ORCID iD 0000-0002-5766-0910. vaavea-@yandex.ru

Бурбаева Гульнур Шингожиевна, д.б.н., профессор, руководитель лаборатории нейрохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». SPIN-код 9568-3420. ResearcherID S-2800-2016. Scopus Author iD 7003830468. ORCID iD 0000-0001-7744-533X. gburb@mail.ru

✉ Бокша Ирина Сергеевна, boksha_irina@mail.ru
Савушкина Ольга Константиновна, osavushkina1@yandex.ru

UDC 543.645.4:616.8-008.64-055.1|465×16×25|:616.895.8:638.15-03

For citation: Boksha I.S., Savushkina O.K., Omelchenko M.A., Prokhorova T.A., Tereshkina E.B., Vorobyeva E.A., Burbaeva G.Sh. Clustering of patients with clinical risk of schizophrenia by platelet biochemical parameters to predict psychopharmacotherapy efficacy. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2023; 1 (118): 23-31. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-23-31

Clustering of patients with clinical risk of schizophrenia by platelet biochemical parameters to predict psychopharmacotherapy efficacy

Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Centre"
Kashirskoe Highway 34, 115522, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

A clinical-psychopathological and clinical-biochemical study was carried out in the Laboratory of Neurochemistry and the Department of Juvenile Psychiatry of the Mental Health Research Centre. **Objective**: to select platelet biochemical parameters for individual prediction of psychopharmacotherapy efficacy in patients with depression at high risk of schizophrenia. **Material and Methods.** The main group (n=54) included males aged 16-25 years, hospitalized with the first depressive episode (F32.1, F32.2, F32.38, F32.8 according to ICD-10) in the structure of which attenuated symptoms of schizophrenia were determined. The severity of psychopathological symptoms was assessed using the Hamilton Scale (HDRS-21) and the scale of prodromal symptoms (SOPS). The control group consisted of 25 healthy males aged 19-25 years. Biochemical signs – the activities of four platelet enzymes: cytochrome c-oxidase (COX), glutamate dehydrogenase (GDH), glutathione reductase (GR), and glutathione-S-transferase (GST) were determined in apparently healthy control group and in patients of the main group before and after treatment. Clustering the patients of the main group according to 4 normalized baseline (before the treatment) biochemical signs was performed using the kappa-means clustering algorithm with the number of clusters equal to 3. **Results**. Three clusters (K1, K2, K3) were obtained with 19, 18 and 17 patients, respectively. GDH and GR in the clusters differed significantly before and after the treatment, and GST – only before the treatment. The baseline signs in the clusters were significantly lower than the corresponding values in the control group (except for COX in all clusters, and GDH in K3). After the treatment course, various but significant changes in the signs' values were observed in all clusters. The search for links of baseline biochemical signs with scores by psychometric scales after the treatment, as well as with changes in the scores as a result of the treatment, revealed significant correlations that differed in different clusters. **Conclusion.** Determination of the baseline biochemical signs and clustering of patients according to the selected signs can be validated to stratify patients of a heterogeneous group with a clinical risk of schizophrenia with the aim to predict treatment efficacy in the selected subgroups individually.

Keywords: attenuated symptoms of schizophrenia, high risk for psychosis, cluster analysis, platelets, cytochrome *c*-oxidase, glutamate dehydrogenase, glutathione S-transferase, glutathione reductase.

Received January 05.2023 Accepted February 24.2023

Boksha Irina S., D.Sc. (Biology), chief researcher, Laboratory of Neurochemistry. Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Centre". Moscow, Russian Federation. SPIN-code 4098-4837. ResearcherID B-6644-2009. Scopus Author ID 6602547274. ORCID iD 0000-0003-1369-8658.

Savushkina Olga K., Cand.Sc.(Biology), lead researcher, Laboratory of Neurochemistry. Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Centre". Moscow, Russian Federation. SPIN-code 6558-9906. ResearcherID J-7330-2016. Scopus Author ID 6507180392. ORCID iD 0000-0002-5996-6606.

Omelchenko Maria A., D.Sc. (Medicine), l lead researcher, Department of Juvenile Psychiatry. Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Centre". Moscow, Russian Federation. SPIN-code 1643-9032. ResearcherID K-6508-2016. Scopus Author iD 35773602800. ORCID iD 0000-0001-8343-168X. E-mail omelchenko-ma@yandex.ru

Prokhorova Tatyana A., researcher, Laboratory of Neurochemistry. Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Centre". Moscow, Russian Federation. SPIN-code 7048-6289. ResearcherID S-2751-2016. Scopus Author ID 7004823848. ORCID iD 0000-0002-3574-2165. E-mail gnidra@mail.ru

Tereshkina Elena B., Cand.Sc. (Biology), senior researcher, Laboratory of Neurochemistry. Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Centre”. Moscow, Russian Federation. SPIN-code 6360-7072. ResearcherID S-2862-2016. Scopus Author ID 6602769146. ORCID iD 0000-0002-4784-8995. E-mail tereshkina.el@yandex.ru

Vorobyeva Elena A., Cand.Sc.(Biology), researcher, Laboratory of Neurochemistry. Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Center”. Moscow, Russian Federation. SPIN-code 4929-5034. ResearcherID J-8967-2018. Scopus Author ID 36807834300. ORCID iD 0000-0002-5766-0910. E-mail vaa-vea-@yandex.ru

Burbaeva Gulnur Sh., D.Sc. (Biology), Professor, Head of the Laboratory of Neurochemistry. Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Research Centre”. Moscow, Russian Federation. SPIN-code 9568-3420. ResearcherID S-2800-2016. Scopus Author ID 7003830468. ORCID iD 0000-0001-7744-533X. E-mail gburb@mail.ru

✉ Boksha Irina S., boksha_irina@mail.ru
Savushkina Olga K., osavushkina1@yandex.ru

УДК 615.37:616.092.4:616.89-008.444.9

Для цитирования: Маркова Е.В., Серенко Е.В. Цитокин-опосредованные механизмы коррекции агрессивного поведения модулированными *in vitro* иммунокомпетентными клетками. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 1 (118). С. 32-40. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-32-40

Цитокин-опосредованные механизмы коррекции агрессивного поведения модулированными *in vitro* иммунокомпетентными клетками

Маркова Е.В., Серенко Е.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»
Россия, 630099, Новосибирск, Ядринцевская, 14

РЕЗЮМЕ

Нарушение нейроиммунных взаимодействий является важным звеном в патогенезе агрессии, включая формирование агрессивного поведения. Цитокины, являясь мессенджерами межсистемных функциональных связей, играют при этом существенную роль. Ранее нами были получены приоритетные данные о возможности редактирования паттернов агрессивного поведения модулированными *ex vivo* аминазином иммунокомпетентными клетками. **Цель**: исследование роли цитокинов в редактировании поведения агрессивных реципиентов модулированными *in vitro* сингенными иммунокомпетентными клетками. Показано, что коррекция агрессивного поведения после трансплантации сингенных модулированных *in vitro* аминазином спленоцитов регистрируется на фоне изменения содержания ряда цитокинов в патогенетически значимых для агрессии структурах головного мозга в сторону снижения провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-2, IL-6, IFN-γ и повышения противовоспалительного цитокина IL-4, что свидетельствует о снижении нейровоспаления. При этом у агрессивных реципиентов показана также модуляция продукции цитокинов периферическими иммунокомпетентными клетками, что проявилось в снижении стимулированной митогенами продукции спленоцитами IFN-γ, IL-2, IL-6 и IL-10. Противоположные изменения уровней цитокинов, наблюдаемые при формировании агрессивного поведения и его купировании, свидетельствуют о цитокин-опосредованном редактировании поведенческого фенотипа агрессивных реципиентов после трансплантации прекультивированных с аминазином сингенных иммунокомпетентных клеток. Визуализация функционально активных спленоцитов, прекультивированных с аминазином в паренхиме не только селезенки, но и головного мозга агрессивных реципиентов, предполагает также непосредственное влияние введенных иммунокомпетентных клеток на клетки ЦНС.

Ключевые слова: агрессия, иммунокомпетентные клетки, аминазин, головной мозг, селезенка, цитокины.

ВВЕДЕНИЕ

Масштабная межличностная агрессия и насилие являются распространенными симптомами множественных психических расстройств и представляют собой серьезную глобальную проблему для здравоохранения [1, 2, 3, 5, 7]. Использование экспериментальных моделей, которые достоверно фиксируют основные черты насильственных действий человека, в сочетании с новыми технологиями картирования, измерения и манипулирования активностью нейронов в головном мозге значительно расширяют современное понимание этиологии, нейромолекулярных механизмов агрессии, равно как и возможности потенциальных терапевтических подходов купирования чрезмерно агрессивного поведения у людей [1, 2, 7, 8]. Вместе с тем текущие терапевтические стратегии ограничены из-за отсутствия всестороннего понимания нейронных и молекулярных механизмов, лежащих в основе «порочного» перехода нормальной адаптивной агрессии в насилие, и триггеров окружающей среды, которые его вызывают. Экспериментальный подход, развиваемый в последние десятилетия, позволяет формировать агрессивный тип поведения у самцов мышей в результате повторного опыта побед в ежедневных внутривидовых конфронтациях [7, 8, 9]. Исследования показали, что по своим проявлениям и последствиям для организма состояние агрессивных животных очень сходно с таковым у людей, проявлявших агрессию и насилие по отношению к другим людям. Представляется, что видоспецифическими и различающимися у животных и людей могут быть только стимулы и условия, запускающие или провоцирующие проявление агрессивного поведения. При этом физиология агрессии, особенно физической, её нейробиологические механизмы и разрушающие последствия для организма являются общими [1, 7, 8, 9, 10].

В настоящее время имеется большое число клинических и экспериментальных данных, свидетельствующих о взаимосвязанных изменениях функциональной активности основных гомеостатических систем организма при агрессии. Ведущими звеньями патогенетического механизма агрессии является нарушение продукции и взаиморегуляции цитокинов, нейромедиаторов, нейропептидов, ростовых факторов, гормонов, эффекты которых опосредуются иммунокомпетентными клетками (ИКК). Так, нейрохимическая регуляция агрессивных форм поведения обусловлена включением дофамин-, серотонин-, ГАМК-, норадренергической и опиоидных нейропептидергических систем мозга [7, 11, 12, 13]. Установлено, что центральные нейромедиаторные системы, включенные в нейробиологические механизмы агрессивного поведения, также играют важную роль в психонейроиммуномодуляции, влияя на интенсивность иммунного ответа и функциональную активность ИКК. В частности со снижением активности серотонинергической системы при стресс-индуцированной агрессии и доминированием дофаминергической системы мозга, имеющей существенное значение в иммуностимуляции, связывают повышение интенсивности гуморального иммунного ответа у агрессивных мышей [7, 14].

Показано также, что формирование агрессивного поведения у самцов сопровождается перераспределением субпопуляций лимфоцитов в костном мозге, в селезенке и тимусе: увеличением количества $CD4^+$ при снижении количества $CD8^+$-клеток [6, 14]. Кроме того, продемонстрировано усиление цитотоксической активности NK-клеток селезенки и пролиферативного ответа спленоцитов в ответ на Т-зависимый митоген [6]. В формировании агрессивного поведения установлена патогенетическая роль продуцируемых ИКК цитокинов IL-1β, IL-4, IL-6, IL-18, TNF-α, IFN-α, IFN-γ [6, 7, 15, 17, 18, 19]. В ЦНС активированая микроглия, астроциты, нейроны и эндотелиальные клетки также продуцируют ряд цитокинов и экспрессируют рецепторы к ним. Изменение цитокинового профиля и презентации интерлейкиновых рецепторов в патогенетически значимых отделах мозга рассматривается в качестве одного из механизмов иммунной дизрегуляции функций ЦНС при агрессии [6, 15, 16].

В лаборатории нейроиммунологии НИИФКИ впервые была установлена возможность и определены основные механизмы направленного формирования/изменения паттернов поведения экспериментальных животных трансплантацией ИКК с определенными функциональными характеристиками [19, 21, 22, 23]; представлены возможность и механизмы коррекции стресс-индуцированного поведения, включая агрессивное поведение, трансплантацией модулированных психоактивным веществом ИКК [24, 25, 26, 27, 28, 29]. Способность ИКК после адоптивного переноса модулировать поведение и когнитивные функции, в том числе и путем непосредственного контакта с клетками ЦНС, показана впоследствии и другими исследователями [30, 31]. Принимая во внимание важную роль цитокинов, продуцируемых как периферическими ИКК, так и клетками ЦНС, в патогенетических механизмах агрессии, была определена цель настоящей работы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование уровня цитокинов в ЦНС и их продукции периферическими иммунокомпетентными клетками у агрессивных реципиентов после трансплантации модулированных *in vitro* аминазином сингенных иммунокомпетентных клеток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе лаборатория нейроиммунологии НИИФКИ (Новосибирск) выполнено исследование на мышах-самцах (CBA x C57BL/6)F1, четырехмесячного возраста, весом 22-25 граммов, полученных из питомника НИЛЭМ (Томск). Животных содержали в условиях лабораторного вивария в клетках по 10 особей в каждой, на стандартной диете, при естественном световом режиме. Исследования с животными проводились в соответствии с законодательством Российской Федерации, положениями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, требованиями и рекомендациями Руководства по содержанию и использованию лабораторных животных.

Учитывая наличие в популяции половозрелых мышей-самцов (CBA × C57BL/ 6)F1 особей с активным и пассивным типами поведения, характеризующихся различными психофизиологическими реакциями на стрессовые воздействия [19, 20, 31], для формирования однородных экспериментальных групп животных все мыши были предварительно протестированы в «открытом поле». В эксперимент были включены только особи, которые демонстрировали активный тип ориентировочно-исследовательского поведения. Агрессивный фенотип у мышей формировался в результате 20-кратного опыта побед в ежедневных межсамцовых конфронтациях с подчиненным партнером (модель хронического социального конфликта) [9]. Релевантность используемой модели обусловлена тем, что у животных моделей фармакология и нейрохимия агрессии, эмоциональное состояние и поведенческие реакции удовлетворяют формальным критериям, которые приводятся в литературе для обозначения обученной агрессии у людей [1, 2, 10].

Агрессивные самцы (CBA×C57BL/6)F1 использовались в последующих экспериментах в качестве доноров и реципиентов ИКК. ИКК агрессивных доноров были выделены в стерильных условиях из суспензии клеток селезенки, обработаны *in vitro* аминазином и трансплантированы внутривенно сингенным агрессивным реципиентам, как это было подробно описано ранее [20, 27, 28]. В контрольной группе агрессивных реципиентов подготовка и трансплантация ИКК была проведена в аналогичных условиях, за исключением того, что прекультивирование ИКК проводилось без аминазина.

Количественное содержание цитокинов определяли в лизатах патогенетически значимых для состояния агрессии структур головного мозга (гиппокамп, гипоталамус, стриатум, фронтальная кора) и культуральных супернатантах спленоцитов сингенных агрессивных реципиентов.

Для определения содержания цитокинов в супернатантах спленоциты культивировали в концентрации $2x10^6$/мл в объеме 2 мл в 24-луночных планшетах для иммунологических исследований (Libro, USA) в полной культуральной среде, содержащей RPMI-1640, 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки (Hyclone), 2 мМ L-глютамина (ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор»), 10 мМ HEPES-буфера (Sigma) и 80 мкг/мл гентамицина («Синтез») в течение 24 часов – для исследования продукции IL-1β и TNF-α, 48 часов – для IL-2, IL-6 и IL-10, 72 часа – для оценки продукции спленоцитами IFN-γ. Для исследования стимулированной продукции цитокинов в культуральную среду добавляли липополисахарид (ЛПС) *E. coli* 011: B4 (Sigma) в качестве митогена для IL-1β, TNF-α и IL-6, конканавалин А (Кон А, Pharmacia) – для IL-2, IFN-γ и IL-10 в концентрациях, стимулирующих субоптимальную продукцию каждого из цитокинов, определенную в серии предварительных экспериментов. По окончании культивирования клеточную суспензию собирали, клетки осаждали центрифугированием, а культуральный супернатант использовали для исследования.

Лизаты отдельных структур мозга получали путем гомогенизирования тканей в неполной среде RPMI-1640 с добавлением 0,1% Triton X-100 (GERBU Biotechnik GmbH), с последующим центрифугированием в течение 3 минут при 10 000 оборотов/мин. Надосадочную жидкость использовали для исследования.

Содержание цитокинов в исследуемых образцах оценивали методом ИФА (ELISA) с использованием специфических тест-систем eBioscience (BenderMed Systems, Austria) для определения IFN-γ, IL-2, IL-6 и R&D Systems Inc. (USA) – для определения IL-1β, IL-10, TNF-α в соответствии с инструкцией фирм-производителей. Оптическую плотность исследуемых образцов измеряли при помощи спектрофотометра с вертикальным прохождением света Anthos 2020 (AnthosLabtec, Austria) при длине волны 450 нм. Результаты представлены в виде пг/мл.

Для выявления трансплантированных ИКК в паренхиме селезенки и головного мозга сингенных агрессивных реципиентов была проведена прижизненная окраска прекультивированных с аминазином спленоцитов витальным красителем CFSE (Invitrogen, USA) по методике фирмы-производителя. Агрессивных реципиентов забивали путем цервикальной дислокации на 3-и сутки после трансплантации клеток с последующим выделением селезенки и головного мозга. Клеточную суспензию ткани головного мозга перед проведением цитометрического исследования разделяли на трёхступенчатом градиенте перколла (Sigma) по описанной методике для обогащения образцов лимфоцитарной фракцией [33]. Цитометрический анализ проводили с помощью проточного цитофлюориметра BD FACSVerse и программного обеспечения BD FACSuite (BD Biosciences, USA).

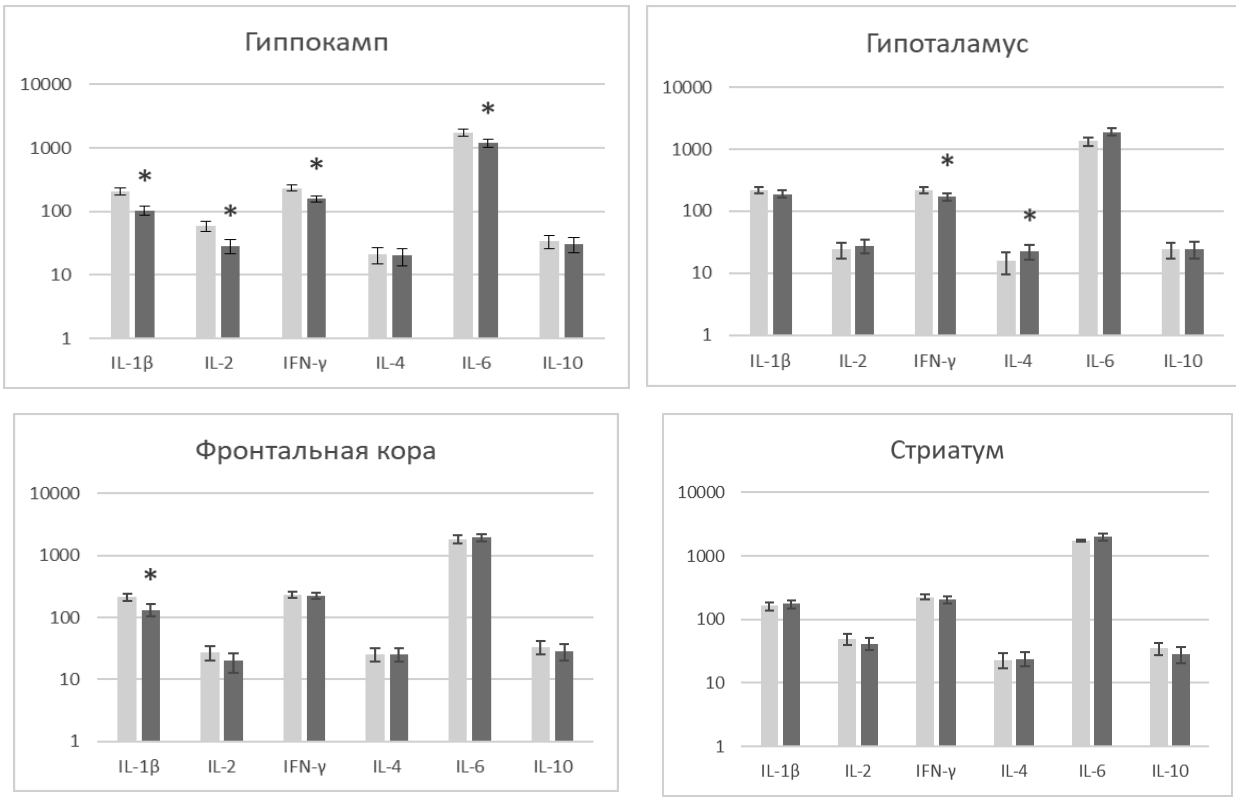
Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS 11.0. При анализе количественных данных проверку на нормальность распределения фактических данных проводили с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Для каждой из непрерывных величин определяли среднее (M) и стандартное (SD) отклонение. При проведении сравнений независимых выборок (при числе групп, равном 2) в случае нормального распределения и равных дисперсий в группах применяли t-критерий Стьюдента для независимых наблюдений; при отклонении распределения от нормального применяли U-критерий Манна-Уитни. Для множественного сравнения показателей использовали H-критерий Краскела-Уоллиса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался $p \leq 0,05$. Объем выполненных исследований позволял оценить результаты со статистической значимостью 95-99% при использовании соответствующих статистических методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Цитокины, являясь как иммунорегуляторами, так и нейромодуляторами, обладают выраженными психо- и нейротропными свойствами и вовлекаются в механизмы формирования агрессивного поведения, индуцированного социальным стрессом. Известно, что формирование агрессивного поведения ассоциировано как с модуляцией продукции цитокинов периферическими ИКК, так и с изменением цитокинового профиля в ряде

структур головного мозга, где при формировании агрессивного фенотипа установлено повышение уровней провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-2 и IL-6 [7, 14, 15, 16, 17, 18, 19], что подтверждено и в собственных исследованиях. Ранее нами также было обнаружено, что прекультивирование с аминазином спленоцитов агрессивных мышей (CBA x C57BL/6)F1 вызывает модуляцию функциональной активности указанных клеток. В частности это проявляется в снижении продукции цитокинов IL-2, IL-6 и ИНФ-γ; а внутривенное введение указанных ИКК приводит у сингенных агрессивных реципиентов к снижению агрессивной мотивации, уровня агрессивности, тревожности и локомоторной активности [20, 27, 28, 29].

В настоящем исследовании выявлено, что редактирование характерных для состояния агрессии паттернов поведения у реципиентов модулированными аминазином спленоцитами регистрировалось на фоне изменения количественного содержания ряда цитокинов в патогенетически значимых для агрессии структурах головного мозга (рис. 1).



Р и с у н о к 1. **Содержание цитокинов (пг/мл) в лизатах патогенетически значимых структур головного мозга агрессивных реципиентов (CBA x C57Bl/6)F1 после трансплантации сингенных спленоцитов, модулированных *in vitro* аминазином**

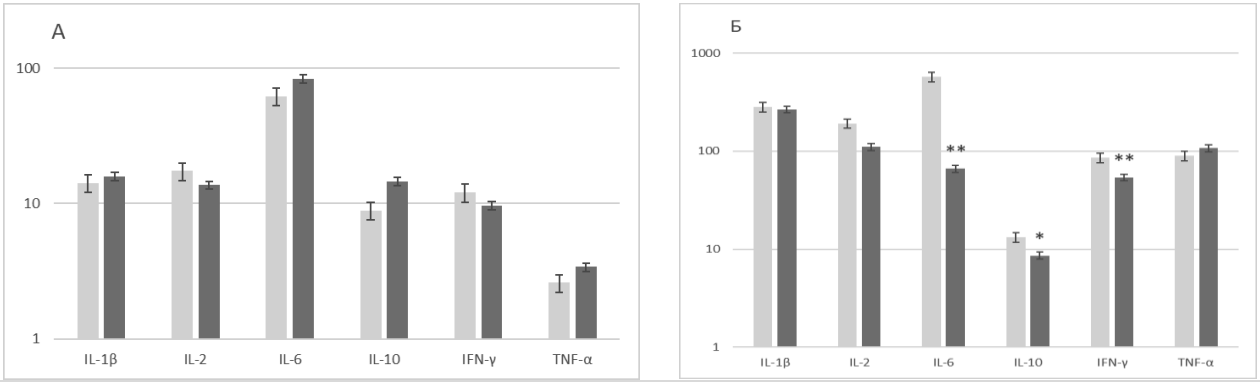
П р и м е ч а н и я: ■ – образцы супернатантов лизатов соответствующей структуры головного мозга агрессивных реципиентов после трансплантации спленоцитов, прекультивированных без аминазина (контроль); ■ – образцы супернатантов лизатов соответствующей структуры головного мозга агрессивных реципиентов после трансплантации спленоцитов, прекультивированных с аминазином (опыт).

Результаты представлены в виде M±SD; n=12 в каждой группе; * – $p<0,05$ между соответствующими показателями клеток в контрольной и опытной группах реципиентов.

Так, в гиппокампе наблюдалось снижение IL-1β, IFN-γ, IL-2, IL-6, в гипоталамусе – снижение IFN-γ и повышение IL-4, во фронтальной коре – снижение IL-1β. Выявленный вектор изменения уровней указанных регуляторных цитокинов в сторону снижения ряда провоспалительных и повышения противовоспалительного IL-4 свидетельствует о снижении нейровоспаления. Подтверждением тому служат также полученные нами данные о снижении экспрессии маркера воспаления белка Iba-1 в указанных структурах мозга у агрессивных реципиентов после трансплантации модулированных аминазином спленоцитов (данные не приводятся).

В связи с тем, что цитокины из периферической крови могут проникать в мозг и индуцировать в нем выработку собственных цитокинов, важным является оценка их продукции иммунокомпетентными клетками у агрессивных реципиентов.

В результате проведенных исследований установлено, что трансплантация спленоцитов с модулированной in vitro аминазином функциональной активностью сингенным реципиентам с агрессивным фенотипом вызывала у последних изменение стимулированной продукции ряда цитокинов: снижение ИНФ-γ, IL-2, IL-6 и IL-10 и повышение TNF-α (рис. 2).

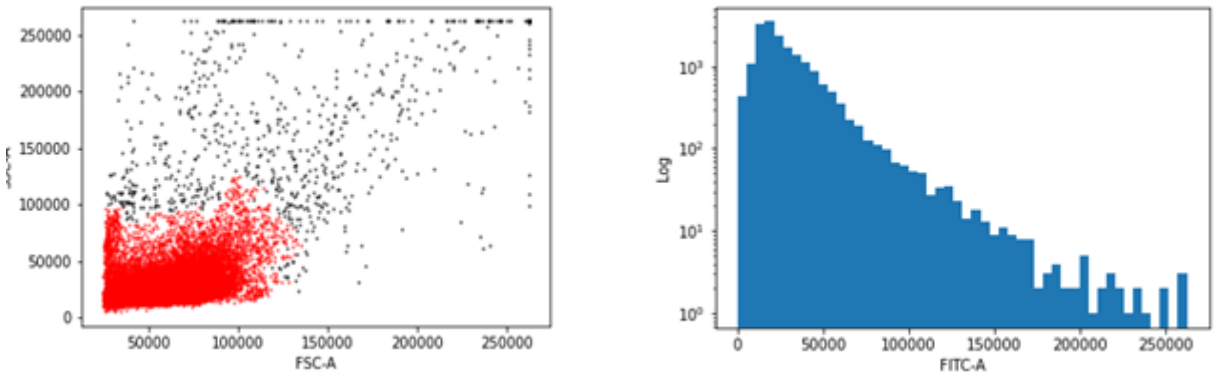


Р и с у н о к 2. **Продукция цитокинов (пг/мл) клетками селезенки агрессивных реципиентов (CBA x C57Bl/6)F1 после трансплантации сингенных спленоцитов, модулированных *in vitro* аминазином**

П р и м е ч а н и я: А – спонтанная продукция цитокинов, Б – митоген-стимулированная продукция цитокинов, ■ – образцы супернатантов клеток селезенки агрессивных реципиентов после трансплантации спленоцитов, прекультивированных без аминазина (контроль), ■ – образцы супернатантов клеток селезенки агрессивных реципиентов после трансплантации спленоцитов, прекультивированных с аминазином (опыт).

Результаты представлены в виде M±SD; n=10 в каждой группе; * – p<0,05; ** – p<0,01 между соответствующими показателями в контрольной и опытной группах клеток.

Можно полагать, что в качестве триггерных факторов, приводящих к изменениям функциональной активности ЦНС у агрессивных реципиентов после внутривенного введения модулированных аминазином ИКК, выступают продуцируемые этими клетками цитокины, равно как и цитокины, продуцируемые собственными ИКК реципиентов. При этом изменение функциональной активности последних может быть обусловлено хоумингом трансплантированных клеток и их межклеточным контактом с клетками селезенки реципиентов. Подтверждением тому служат полученные нами данные о визуализация прекультивированных с аминазином спленоцитов агрессивных доноров в паренхиме селезенки сингенных агрессивных реципиентов (рис. 3).



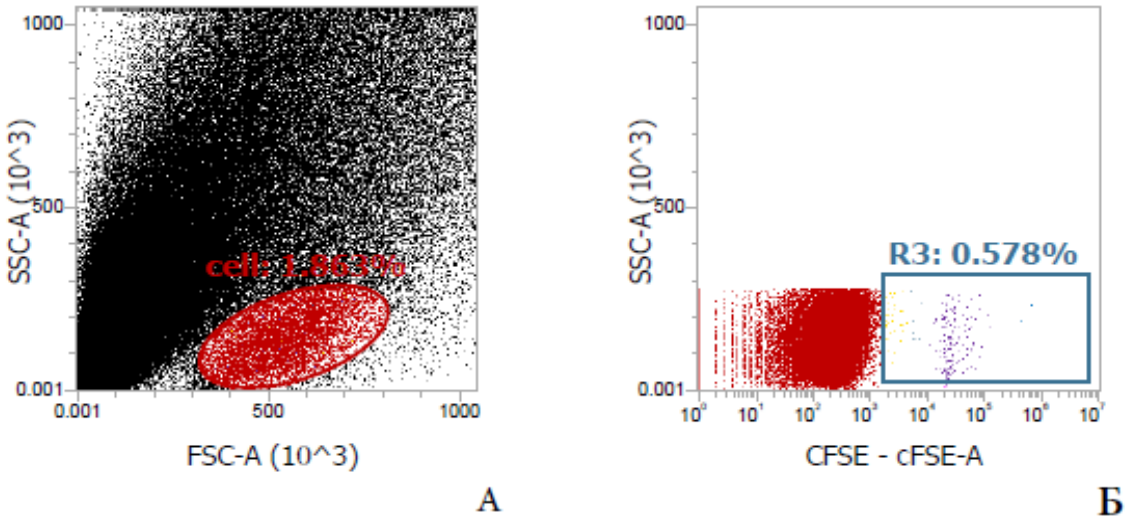
А **Б**

Р и с у н о к 3. **Прекультивированные с аминазином, меченные CFSE спленоциты агрессивных доноров (CBA x C57BL/6)F1 в паренхиме селезенки сингенных агрессивных реципиентов**

П р и м е ч а н и е. Цитограмма А не гейтирована (ungated): выделение популяции спленоцитов (выделено красным) по параметрам бокового (SS) и прямого (FS) светорассеяния. Гистограмма Б (гейтированная): показатель CFSE, гейтированный по области спленоцитов цитограммы А, для выявления относительного содержания меченных CFSE спленоцитов от общего числа спленоцитов.

По всей видимости, головной мозг реагирует на изменение цитокинового профиля на периферии и отвечает на этот стимул модуляцией как собственного локального синтеза цитокинов, так и активности центральных нейромедиаторных систем, включённых в нейробиологические механизмы, контролирующие различные типы агрессивного поведения [7, 11, 14, 16]. Цитокины, таким образом, вовлекаются в механизмы, лежащие в основе развития агрессивных реакций, следствием чего и являются регистрируемые нами изменения характерных для состояния агрессии паттернов поведения. Выявленные противоположные изменения уровней цитокинов в патогенетически значимых структурах головного мозга и в культуральных супернатантах спленоцитов, наблюдаемые при формировании агрессивного поведения [15, 16, 17, 18, 19] и его редактировании модулированными аминазином ИКК, подтверждают цитокин-опосредованный механизм коррекции агрессивного поведения реципиентов.

Имеются также данные о том, что не только цитокины, но и иммунокомпетентные клетки могут проникать в головной мозг и изменять функциональное состояние ЦНС, включая поведенческие реакции, путем непосредственного контакта с клетками головного мозга [30, 31]. Обусловленная нейровоспалением повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера при индуцированной хроническим социальным стрессом агрессии предполагает и этот механизм влияния трансплантированных ИКК на функции мозга, включая синтез цитокинов с их последующим регулирующим влиянием на поведенческие реакции. Подтверждением чему служит визуализация лимфоцитарной фракции прекультивированных с аминазином спленоцитов в паренхиме головного мозга агрессивных реципиентов (рис. 4).



Р и с у н о к 4. **Цитограмма лимфоцитарной фракции клеток головного мозга агрессивных реципиентов (CBA x C57BL/6)F1 после внутривенного введения меченных CFSE сингенных спленоцитов, прекультивированных с аминазином**

П р и м е ч а н и я: А – диаграмма фронтального-бокового рассеяния, [cell] – область лимфоцитарного облака, Б – диаграмма бокового рассеяния против CFSE, гейтирована по области [cell] цитограммы А, предназначена для выявления относительного содержания меченных CFSE лимфоцитов от общего числа лимфоцитов.

Обращает на себя внимание тот факт, что на момент тестирования (3-и сутки после системного введения клеток) регистрируются, как минимум, две выраженных генерации лимфоцитов (рис. 4, цитограмма Б), свидетельствующие об их пролиферативной активности, что убедительно свидетельствует о том, что введенные ИКК в мозге функционально активны и показанные выше изменения в уровнях цитокинов в головном мозге в том числе могут быть и результатом непосредственного влияния трансплантированных иммунокомпетентных клеток, модулированных *ex vivo* аминазином, на клетки ЦНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты собственных исследований позволяют рассматривать существование относительно независимых цитокин-опосредованных механизмов редактирования агрессивного поведения системно введенными ИКК с модулированной *in vitro* аминазином функциональной активностью.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование проведено с соблюдением норм современной биомедицинской этики и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА (протокол заседания этического комитета НИИФКИ от 13.04.2022 г.).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена за счет средств федерального бюджета РФ, выделенных на выполнение фундаментальных научных исследований в ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», тема № 122011800324-4 (2021-2023).

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность к.б.н., старшему научному сотруднику лаборатории молекулярной иммунологии НИИФКИ Ю.А. Шевченко за помощь в проведении цитометрического исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tordjman S. Aggressive behavior: A language to be understood. Encephale. 2022 Sep;48 Suppl 1:S4-S13. doi: 10.1016/j.encep.2022.08.007. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36088175.
2. de Boer SF. Animal models of excessive aggression: implications for human aggression and violence. Curr Opin Psychol. 2018 Feb;19:81-87. doi: 10.1016/j.copsyc.2017.04.006. PMID: 29279228.
3. Parshukova D, Smirnova LP, Ermakov EA, Bokhan NA, Semke AV, Ivanova SA, Buneva VN, Nevinsky GA. Autoimmunity and immune system dysregulation in schizophrenia: IgGs from sera of patients hydrolyze myelin basic protein. J Mol Recognit. 2019 Feb;32(2):e2759. doi: 10.1002/jmr.2759. PMID: 30112774.
4. Ветлугина Т.П. Клиническая психонейроиммунология: итоги и перспективы. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2008. № 1 (48). С. 12-17. Vetlugina TP. Clinical psychoneuroimmunology: results and prospects. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2008;1(48):12-17 (in Russian).
5. Ветлугина Т.П., Никитина В.Б., Лобачева О.А., Невидимова Т.И. Основы клинической психонейроиммунологии. Томск: Книго, 2014. 80 с. Vetlugina TP, Nikitina VB, Lobacheva OA, Nevidimova TI. Fundamentals of clinical psychoneuroimmunology. Tomsk: Publishing House Knigo, 2014:80 (in Russian).
6. Альперина Е.Л., Бочаров Е.В., Бочарова О.А., Василенко А.М., Ветлугина Т.П., Вотинцева М.В., Захарова Л.А., Зотова В.В., Зубарева О.Е., Ивашкова Е.В., Идова Г.В., Клименко В.М., Клюшник Т.П., Крыжановский Г.Н., Кучеряну В.Г., Ланцова В.Б., Магаева С.В., Морозов С.Г., Невидимова Т.И., Петров А.М., Семке В.Я., Сепп Е.К., Столяров И.Д. Чейдо М.А. Актуальные проблемы нейроиммунопатологии. М., 2012. 423 с. Alperina EL, Bocharov EV, Bocharova OA, Vasilenko AM, Vetlugina TP, Votintseva MV, Zakharova LA, Zotova VV, Zubareva OE, Ivashkova EV, Idova GV, Klimenko VM, Klyushnik TP, Kryzhanovsky GN, Kucheryanu VG, Lantsova VB, Magaeva SV, Morozov SG, Nevidimova TI, Petrov AM, Semke VYa, Sepp EK, Stolyarov ID Cheido MA. Relevant problems of neuroimmunopathology. Moscow, 2012:423 (in Russian).
7. Takahashi A, Flanigan ME, McEwen BS, Russo SJ. Aggression, Social Stress, and the Immune System in Humans and Animal Models. Front Behav Neurosci. 2018 Mar 22;12:56. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00056. PMID: 29623033; PMCID: PMC5874490.
8. Kudryavtseva, N.N. Positive fighting experience, addiction-like state, and relapse: Retrospective analysis of experimental studies. Aggress. Viol. Behav. 2020; 52:101403. doi: 10.1016/j.avb.2020.101403
9. Kudryavtseva NN, Smagin DA, Kovalenko IL, Vishnivetskaya GB. Repeated positive fighting experience in male inbred mice. Nat Protoc. 2014 Nov;9(11):2705-17. doi: 10.1038/nprot.2014.156. Epub 2014 Oct 23. PMID: 25340443.
10. Кудрявцева Н.Н. Нейробиология агрессии: Мыши и люди. Новосибирск: Наука-Центр, 2013. 271 с. Kudryavtseva NN. Neurobiology of aggression: Mice and humans. Novosibirsk: Publishing House Nauka-Center, 2013:271 (in Russian).
11. Narvaes R, Martins de Almeida RM. Aggressive behavior and three neurotransmitters: dopamine, GABA, and serotonin – A review of the last 10 years. Psychology & Neuroscience. 2014;7(4):601-607. doi.org/10.3922/j.psns.2014.4.20
12. Peeters D.G.A., Lange W.G., von Borries A.K.L., Franke B., Volman I., Homberg J.R., Verkes R.J., Roelofs K. Threat-Avoidance Tendencies Moderate the Link Between Serotonin Transporter Genetic Variation and Reactive Aggression. Front Behav Neurosci. 2020; 14:562098. doi: 10.3389/fnbeh.2020.562098.
13. Smagin D.A., Galyamina A.G., Kovalenko I.L., Kudryavtseva N.N. Altered Expression of Genes Associated with Major Neurotransmitter Systems in the Reward-Related Brain Regions of Mice with Positive Fighting Experience. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23,13644. doi.org/10.3390/ijms232113644
14. Идова Г.В., Альперина Е.Л., Геворгян М.М., Жукова Е.Н. Психонейроиммуномодуляция. Агрессия и иммунитет. Патогенез. 2014. Т. 12, № 3. С. 27-32. Idova GV, Alperina EL, Gevorgyan MM, Zhukova EN. Psychoneuroimmunomodulation. Aggression and immunity. Pathogenesis. 2014;12(3):27-32 (in Russian).
15. Alperina E, Idova G, Zhukova E, Zhanaeva S, Kozhemyakina R. Cytokine variations within brain structures in rats selected for differences in aggression. Neurosci Lett. 2019 Jan 23;692:193-198. doi: 10.1016/j.neulet.2018.11.012. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30423398.

16. Zalcman SS, Siegel A. The neurobiology of aggression and rage: role of cytokines. Brain Behav Immun. 2006 Nov;20(6):507-14. doi: 10.1016/j.bbi.2006.05.002. PMID: 16938427.
17. Idova GV, Markova EV, Gevorgyan MM, Alperina EL, Zhukova EN. Changes in production of cytokines by C57Bl/6J mouse spleen during aggression provoked by social stress. Bull Exp Biol Med. 2016 Mar;160(5):679-82. doi: 10.1007/s10517-016-3248-y. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27021091.
18. Girard D, Tardif JC, Boisclair Demarble J, D'Antono B. Trait Hostility and Acute Inflammatory Responses to Stress in the Laboratory. PLoS One. 2016 Jun 6;11(6):e0156329. doi: 10.1371/journal.pone.0156329. PMID: 27270459; PMCID: PMC4894569.
19. Salvador AF, de Lima KA, Kipnis J. Neuromodulation by the immune system: a focus on cytokines. Nat Rev Immunol. 2021 Aug;21(8):526-541. doi: 10.1038/s41577-021-00508-z. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33649606.
20. Маркова Е.В. Иммунокомпетентные клетки и регуляция поведенческих реакций в норме и патологии. Красноярск: Научно-инновационный центр, 2021. 184 с. Markova EV. Immune cells and regulation of behavioral reactions in health and disease. Krasnoyarsk: Scientific and Innovation Center, 2021:184. doi: 10.12731/978-5-907208-67-4 (in Russian).
21. Маркова Е.В., Абрамов В.В., Козлов В.А. Иммунокомпетентные клетки и регуляция поведения у животных. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2007. № 2. С. 6-9. Markova EV, Abramov VV, Kozlov VA. Immunocompetent cells and regulation of behavior in animals. Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2007;2:6-9. doi: 10.12731/978-5-907208-67-4 (in Russian).
22. Markova E.V., Abramov V.V., Korotkova N.A., Kozlov V.A. Effect of transplantation of immunocompetent cell on orientation and exploratory behavior and cytokine gene expression in the brain of experimental animals. Bull. Exp. Biol. Med. 2006; 142(3):338-340. doi: 10.1007/s10517-006-0360-4.
23. Маркова Е.В., Княжева М.А., Козлов В.А. Клеточные механизмы нейроиммунных взаимодействий в регуляции ориентировочно-исследовательского поведения. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013. № 1 (76). С. 49-52. Markova EV, Knyazheva MA, Kozlov VA. Cellular mechanisms of neuroimmune interactions in the regulation of exploratory behavior. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2013;1(76):49-52 (in Russian).
24. Markova E.V., Knyazheva M. A. Immune cells as a potential therapeutic agent in the treatment of depression. Medical Immunology (Russia). 2021;23(4): 699-704. doi: 10.15789/1563-0625-ICA-2277.
25. Markova EV, Knyazheva MA, Tikhonova MA, Amstislavskaya TG. Structural and functional characteristics of the hippocampus in depressive-like recipients after transplantation of in vitro caffeine-modulated immune cells. Neurosci Lett. 2022 Aug 24;786:136790. doi: 10.1016/j.neulet.2022.136790. Epub 2022 Jul 15. PMID: 35839995.
26. Маркова Е.В., Княжева М.А., Амстиславская Т.Г. Модуляция функциональной активности нервной системы у экспериментальных животных с агрессивно-подобным поведением трансплантацией клеток иммунной системы, обработанных in vitro нейролептиком. Российский иммунологический журнал. 2016. Т. 10 (19). № 2. С. 136-138. Markova EV, Knyazheva MA, Amstislavskaya TG. Nervous system functional activity modulation in experimental animals with aggressively similar behavior by the transplantation of immune cells treated in vitro with neuroleptics. Russian Journal of Immunology. 2016;10(19),2:136-138 (in Russian).
27. Markova EV, Serenko EV, Knyazheva MA. Aggressive behavior correction by the transplantation of in vitro modulated immune cells. Medical Immunology (Russia). 2021. Т. 23, № 4. С. 693-698. doi: 10.15789/1563-0625-ABC-2263.
28. Маркова Е.В., Серенко Е.В. Коррекция паттернов агрессивного поведения модулированными ex vivo иммунокомпетентными клетками: экспериментальное исследование. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2022. № 3 (116). С. 5-13. Markova EV, Serenko EV. Correction of aggressive behavior patterns by ex vivo modulated immunocompetent cells: an experimental study. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2022;3(116):5-13. doi: 10.26617/1810-3111-2022-3(116)-5-13 (in Russian).
29. Markova E., Serenko E., Knyazheva M. Aggressive phenotype editing by modulated immune cells. European Psychiatry. 2022 Sept: 65(S1):S95-S96. DOI:10.1192/j.eurpsy.2022.278
30. Radjavi A, Smirnov I, Kipnis J. Brain antigen-reactive CD4+ T cells are sufficient to support learning behavior in mice with limited T cell repertoire. Brain Behavior Immunity. 2014;35:58-63. doi: 10.1016/j.bbi.2013.08.013.
31. Clark SM, Vaughn CN, Soroka JA, Li X, Tonelli LH. Neonatal adoptive transfer of lymphocytes rescues social behaviour during adolescence in immune-deficient mice. Eur J Neurosci. 2018 Apr;47(8):968-978. doi: 10.1111/ejn.13860. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29430738; PMCID: PMC5902418.
32. Немец В.В., Виноградова Е.П. Стресс и стратегии поведения. Национальный психологический журнал. 2017. № 2 (26). С. 59-72. Nemets VV, Vinogradova EP. Stress and neurobiology of coping styles. National Psychological Journal. 2017;2(26):59-72 doi: 10.11621/npj.2017.0207. in Russian).

33. Prasad S, Hu S, Sheng WS, Singh A, Lokensgard JR. Tregs modulate lymphocyte proliferation, activation, and resident-memory t-cell accumulation within the brain during MCMV infection. PLoS One. 2015 Dec 31;10(12):e0145457. doi: 10.1371/journal.pone.0145457. PMID: 26720146; PMCID: PMC4697843.

Поступила в редакцию 19.01.2023
Утверждена к печати 24.02.2023

Маркова Евгения Валерьевна – д.м.н., главный научный сотрудник, заведующая лабораторией нейроиммунологии ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», главный научный сотрудник лаборатории молекулярной патологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный университет». Author ID Scopus 7102093446. Author ID РИНЦ 109914. SPIN-код РИНЦ 8439-7310. ORCID iD 0000-0002-9746-3751

Серенко Евгений Владимирович – младший научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ «НИИ Фундаментальной и клинической иммунологии».

✉ Маркова Евгения Валерьевна, evgeniya_markova@mail.ru

UDC 615.37:616.092.4:616.89-008.444.9

For citation: Markova E.V., Serenko E.V. Cytokine-mediated mechanisms for the correction of aggressive behavior by in vitro modulated immunocompetent cells. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2023; 1 (118): 32-40. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-32-40

Cytokine-mediated mechanisms for the correction of aggressive behavior by in vitro modulated immunocompetent cells

Markova E.V., Serenko E.V.

Federal State Budgetary Scientific Institution "Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology" Yadrintsevskaya Street 14, 630099, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Violation of neuroimmune interactions is an important link in the pathogenesis of aggression, including the formation of aggressive behavior. Cytokines, being messengers of intersystem functional connections, play an essential role in this. Previously, we obtained priority data on the possibility of editing patterns of aggressive behavior by immunocompetent cells modulated ex vivo with chlorpromazine. **Objective**: to study the role of cytokines in editing the behavior of aggressive recipients by in vitro modulated syngeneic immunocompetent cells. It has been shown that the correction of aggressive behavior after transplantation of syngeneic splenocytes modulated in vitro by Aminazin is registered against the background of a change in the content of a number of cytokines in the brain structures pathogenetically significant for aggression towards a decrease in pro-inflammatory cytokines IL-1β, IL-2, IL-6, IFN-γ and an increase in the anti-inflammatory cytokine IL-4, which indicates a decrease in neuroinflammation. At the same time, aggressive recipients also showed modulation of cytokine production by peripheral immunocompetent cells, which manifested itself in a decrease in mitogen-stimulated production of IFN-γ, IL-2, IL-6, and IL-10 by splenocytes. Opposite changes in cytokine levels observed during the formation of aggressive behavior and its relief indicate cytokine-mediated editing the behavioral phenotype of aggressive recipients after transplantation of syngeneic immunocompetent cells pre-cultivated with Aminazin. Visualization of functionally active splenocytes pre-cultivated with chlorpromazine in the parenchyma of not only the spleen, but also the brain of aggressive recipients also suggests a direct effect of the injected immunocompetent cells on the CNS cells.

Keywords: aggression, immunocompetent cells, chlorpromazine, brain, spleen, cytokines.

Received January 19.2023 Accepted February 24.2023

Markova Evgeniya V., D.Sc. (Medicine), Head of the Laboratory of Neuroimmunology, chief researcher of Federal State Budgetary Scientific Institution "Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology", chief researcher, Laboratory of Molecular Pathology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State University", Novosibirsk, Russian Federation. Author ID Scopus 7102093446. Author ID RSCI 109914. SPIN-code RSCI 8439-7310. ORCID iD 0000-0002-9746-3751.

Serenko Evgeny V., junior researcher of the Laboratory of Neuroimmunology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Scientific Research Institute of the Basic and Clinical Immunology", Novosibirsk, Russian Federation.

✉ Markova Evgeniya V., evgeniya_markova@mail.ru

УДК 577.175.823:616.895.87:616.052|465ˣ18/ˣ50|:615.214

Для цитирования: Вайман Е.Э., Тумова М.А., Гусейнова З.Т., Хасанова А.К., Ефремов И.С., Шнайдер Н.А., Иванов М.В., Насырова Р.Ф. Влияние однонуклеотидных вариантов генов серотонинергической системы на возникновение проявлений терапевтической резистентности у больных шизофренией. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 1 (118). С. 41-49. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-41-49

Влияние однонуклеотидных вариантов генов серотонинергической системы на возникновение проявлений терапевтической резистентности у больных шизофренией

Вайман Е.Э.[1], Тумова М.А.[1], Гусейнова З.Т.[1], Хасанова А.К.[2], Ефремов И.С.[1, 3], Шнайдер Н.А.[1], Иванов М.В.[1], Насырова Р.Ф.[1]

[1] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России*
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

[2] *ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России*
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

[3] *ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России*
Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3

РЕЗЮМЕ

Введение. На протяжении последних лет активно изучается проблема терапевтически резистентной шизофрении, однако этиология данного состояния известна не в полном объеме. Одной из концепций патогенеза шизофрении является генетическая теория, в частности изучающая влияние носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов серотонинергической системы. **Цель исследования**: определение ассоциации и частоты носительства ОНВ гена *HTR2A* rs7997012 (g.64185T>G, g.64185T>C, g.64185T>A) и rs6313 (g.6230C>T, g.6230C>G) с риском развития терапевтически резистентной шизофрении при проведении антипсихотической терапии. **Материалы и методы.** Проспективное исследование выполнено на базе отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. В исследовательскую выборку вошло 103 пациента с параноидной формой шизофрении (F20.0 по МКБ-10) в возрасте 18-50 лет, из них 53 женщины и 50 мужчин. Все пациенты обследованы с помощью шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS) в двух точках: в 1-й день и 56-й дни исследования. Также всем пациентам проведено генетическое тестирование на определение носительства изучаемых нами ОНВ гена *HTR2A*. В зависимости от ответа на терапию выделены группы респондеров и нон-респондеров. **Результаты.** Согласно полученным данным исследования было определено, что зависимая переменная является дихотомической, а независимые переменные характеризуют как категориальные. В итоговую модель включена одна значимая переменная – носительство гетерозиготного генотипа CT ОНВ rs6313 (g.6230C>T) гена *HTR2A*. **Заключение.** Определение генетической предрасположенности пациентов с шизофренией раскрывает механизмы развития терапевтически резистентной шизофрении, а также предоставляет возможность подбора эффективной терапии.

Ключевые слова: шизофрения, терапевтическая резистентность, серотониновые рецепторы, антипсихотические препараты, генетическая предрасположенность.

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения представляет собой совокупность большого количества психопатологических доменов, таких как позитивные, негативные, когнитивные, аффективные [1]. Следует отличать хроническое течение шизофрении от терапевтически резистентного, поскольку несмотря на хроническое течение шизофрении, достаточно большое количество пациентов хорошо реагируют на антипсихотическую терапию редукцией симптоматики и/или улучшением в разных сферах функционирования [2, 3]. Однако примерно у трети пациентов отсутствует ответ на лечение – они считаются терапевтически резистентными [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Несмотря на длительное изучение проблемы терапевтически резистентной шизофрении, этиология данного состояния до конца не известна. Критерии установления диагноза терапевтически резистентной шизофрении говорят о наличии предрасположенности к развитию резистентности у части пациентов [11, 12]. Действительно, если возникновение терапевтически резистентной шизофрении зависит не только от внешних факторов (неадекватность курсов антипсихотической

терапии, инкомпалентность и т.д.), есть возможность не только выделить причину, но и определить предикторы резистентности, в том числе биологические.

Одной из главных концепций патогенеза шизофрении является генетическая теория, которая активно изучается в последние годы. Генетическая предрасположенность к шизофрении может проявляться в виде широкого спектра фенотипических проявлений, начиная от кажущегося нормальным фенотипа (неполная пенетрантность) и заканчивая поведенческими или нейрофизиологическими отклонениями (переменная экспрессивность) и клинически выраженной шизофренией [13].

Ген *HTR2A* кодирует серотониергические рецепторы 2А типа и расположен на хромосоме 13q14.2 [14]. Серотонин (5-гидрокситриптамин; 5-HT) является нейротрансмиттером, которому отводится значительное место в нейробиологии из-за его роли во многих физиологических процессах, таких как сон, аппетит, терморегуляция, восприятие боли, секреция гормонов и сексуальное поведение. Показано, что аномалии серотонинергической системы связаны с рядом заболеваний, в частности с психическими расстройствами (шизофренического спектра, депрессия, обсессивно-компульсивное и аффективное) [15]. Пресинаптические ауторецепторы 5-HT1A на серотонинергических нейронах опосредуют существенное влияние отрицательной обратной связи на возбуждение нейронов, тем самым вызывая ингибирование высвобождения 5-HT. Постсинаптические 5-HT1A-рецепторы расположены на разных типах клеток, включая ГАМКергические интернейроны, возбуждающие пирамидные и гранулярные клетки. В ряде работ выявлено, что благодаря модулирующему влиянию на всю серотонинергическую систему и большому распределению в головном мозге, 5-HT1A-рецептор считается одним из наиболее важных подтипов 5-HT-рецепторов, поэтому представляет основной интерес при изучении серотонинергической нейротрансмиссии в головном мозге [16, 17]. В соответствии с данными литературы, в различных публикациях представлены противоречивые результаты исследований ассоциации однонуклеотидных вариантов (ОНВ) гена *HTR2A* с эффективностью и безопасностью приема антипсихотиков (АП) у пациентов с шизофренией. Принципиальное значение также имеет констатация нами факта об отсутствии опубликованных материалов исследований, результаты которых отображают влияние ОНВ гена *HTR2A* в динамике терапевтических воздействий у пациентов с шизофренией, проживающих на территории Северо-Западного региона России.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение ассоциации и частоты носительства ОНВ гена HTR2A rs7997012 (g.64185T>G, g.64185T>C, g.64185T>A) и rs6313 (g.6230C>T, g.6230C>G) с риском развития резистентной шизофрении при проведении антипсихотической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное 8-недельное исследование проводилось на базе отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. В исследование было включено 103 пациента с параноидной формой шизофрении (F20.0 по МКБ-10) 18-50 лет, из них 53 женщины и 50 мужчин.

Критерии включения: этнические русские пациенты, верифицированный диагноз параноидной формы шизофрении (F20.0) согласно критериям МКБ-10, возраст от 18 до 50 лет, прием АП в режиме монотерапии в рамках стационарного лечения, подписание информированного согласия.

Критерии невключения: возраст моложе 18 лет и старше 50 лет, недееспособность, отказ обследуемого от участия в исследовании, наличие сопутствующих тяжелых острых и хронических соматических заболеваний, требующих постоянной дополнительной терапии, наличие черепно-мозговой травмы в анамнезе, приведшей к госпитализации в течение последних 10 лет, наличие сопутствующей алкогольной и/или наркотической зависимости.

Критерии исключения: отказ испытуемого от участия в исследовании, изменения в терапии, не соответствующие протоколу исследования, ухудшение психического или соматического состояния, приведшие к переводу в другой стационар. В результате 5 пациентов выбыло из исследования в связи с наличием критериев исключения.

Обследование пациентов проводили в соответствии с протоколом, стандартами GCP (Good Clinical Practice – надлежащая клиническая практика), Хельсинкской декларации ВМА и нормативными требованиями. Все процедуры выполнялись сертифицированным врачом-психиатром.

Скрининг с последующим включением в исследование осуществлялся в 1-й день поступления пациента в стационар после подписания информированного согласия. У каждого пациента в 1-й день исследования было взято 10 мл венозной крови для генотипирования полиморфных вариантов гена *HTR2A*. Определение аллельных вариантов гена *HTR2A* методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени выполнено на базе отделения молекулярно-генетической диагностики Института персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева.

Материалом для исследования служила ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови обследованных пациентов с параноидной шизофренией. Для получения ДНК использовался стандартный фенолхлороформный микрометод. Обязательным условием являлась предварительная заморозка крови. Для генотипирования использовали набор реагентов TaqMan® SNP Genotyping Assay фирмы Applied Biosystems (США). Определение ОНВ rs7997012 и rs6313 гена *HTR2A* проводили методом ПЦР в реальном времени со специфическими праймерами на RealTime ДНК амплификатор StepOnePlu фирмы Applied Biosystems (США). Результаты реакции детектировали с помощью флуоресцентных зондов Taqman, комплиментарных полиморфному участку ДНК. Генотипирование полученных образцов ДНК методом ПЦР в режиме реального времени проводилось в отношении всех участников исследовательской выборки.

Оценка тяжести психического состояния пациентов с параноидной шизофренией проводилась с использованием стандартизированного опроса в 1-й и 56-й дни исследования по шкале позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS) [18]. Психопатологические симптомы психометрически оценивали на основании полуструктурированного клинического интервью и отчетов медперсонала.

Динамика психического состояния определялась как относительная разница общего балла PANSS (в процентах) в начале и после 8 недель терапии и вычислялась по формуле:

$$\frac{(PANSS_{1\text{-й день}} - PANSS_{56\text{-й день}})}{PANSS_{1\text{-й день}}} x100,$$

где $PANSS_{1\text{-й день}}$ – общий балл по шкале PANSS при включении в исследование (день 1), $PANSS_{56\text{-й день}}$ – общий балл по шкале PANSS по окончании исследования (день 56).

В зависимости от достижения ответа на терапию пациенты были разделены на две группы: респондеров и нон-респондеров. В группу респондеров вошло 74 пациента (36 женщин, 38 мужчин), общий балл PANSS к 56-му дню исследования у них снизился на 20% и более [19]. Группу нон-респондеров составили 29 пациентов (17 женщин, 12 мужчин), у которых не было достигнуто клинически значимых изменений.

Клинико-демографические характеристики групп пациентов представлены в таблице 1. Пациенты в группах значимо не различались по полу, возрасту и длительности заболевания. В момент включения и через 8 недель терапии группы различались по всем подшкалам и общему баллу PANSS, при этом при включении в исследование (день 1) в группе респондеров выявлены более высокие баллы по всем пунктам, тогда как через 8 недель наблюдалась противоположная картина.

Таблица 1. **Клинико-демографические характеристики пациентов с параноидной формой шизофрении**

Параметр	Респондеры	Нон-респондеры	Критерий статистического различия
Возраст средний (лет)	27,5 (14)	28(11)	W=1095, p=0,875
Пол	36 женщин 38 мужчин	17 женщин 12 мужчин	χ^2=0,478, p=0,489
Длительность заболевания (недель)	7(9)	6(6)	W=1112, p=0,777
PANSS, общий балл (день 1)	95,73(13,49)	83,34(11,85)	t=4,585, p=2,472e-05
Балл по P-подшкале PANSS (день 1)	20(6)	18(4)	W=1382,5, p=0,023
Балл по N-подшкале PANSS (день 1)	24(6,75)	21(4)	W=1439, p=0,007
Балл по G-подшкале PANSS (день 1)	50,46(8,31)	42,79(6,49)	t=4,964, p=5,236e-06
PANSS, общий балл (день 56)	59(13)	68(11)	W=549, p=0,0001
Балл по P-подшкале PANSS (день 56)	13(2)	15(2)	W=570,5, p=0,0002
Балл по N-подшкале PANSS (день 56)	14(4)	18(6)	W=607, p=0,001
Балл по G-подшкале PANSS (день 56)	32(9)	36(8)	W=651, p=0,001

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы SPSS Statistics 20.0 и языка программирования R (версия 4.2.1). В качестве мер центральной тенденции использовались арифметическая средняя и стандартное отклонение – M(σ), медиана и межквартильный размах – Md(IQR). Распределение количественных переменных определялось с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от распределения данных количественные переменные сравнивались с использованием t-критерия Стьюдента или W-критерия Вилкоксона. Для сравнения качественных переменных применялся критерий согласия χ^2 Пирсона. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2. Сравнение частот генотипов и аллелей в исследуемых группах проводили по критерию χ^2. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные итоговые показатели распределения однонуклеотидных вариантов rs7997012 и rs6313 гена *HTR2A* в зависимости от достигнутого ответа на терапию представлены в таблице 2.

Т а б л и ц а 2. **Распределение частоты встречаемости генотипов и аллельных вариантов ОНВ rs7997012 и rs6313 гена *HTR2A* в независимых группах пациентов с разным ответом на терапию**

ОНВ	Генотип Аллели	Группы сравнения				Хи-квадрат	p-value	ОШ, абс.	95% ДИ
		Респондеры (n=74)		Нон-респондеры (n=29)					
		Абс	%	Абс	%				
rs7997012	TT	24	32	7	24	1,495	0,474	1,51	0,57-4,02
	TC	31	42	16	55			-	-
	CC	19	26	6	21			1,32	047-3,74
	T	79	53	30	52	0,046	0,831	1,069	0,58-1,963
	C	69	47	28	48				
rs6313	CC	32	43	6	21	6,27	0,043*	2,92	1,06-8,01
	CT	31	42	20	69			-	-
	TT	11	15	3	10			1,51	039-5,87
	C	95	64	32	55	1,433	0,232	1,456	0,77-2,699
	T	53	36	26	45				

П р и м е ч а н и е. ОНВ – однонуклеотидный вариант, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, статистическая значимость различий: * – p<0,05.

Прогностическая модель риска неэффективности ответа на терапию (иными словами, формирование проявлений терапевтической резистентности) была построена с применением метода бинарной логистической регрессии. Выбор метода обусловлен тем, что зависимая переменная является дихотомической, а независимые переменные характеризуются как категориальные.

В итоговую модель была включена только одна значимая переменная – носительство гетерозиготного генотипа CT ОНВ rs6313 (g.6230C>T) гена *HTR2A*. Модель объясняет 8,4% вариации зависимой переменной (R-квадрат Нэйджелкерка). Модель правильно классифицировала 71,8% случаев. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Модель независимой переменной у пациентов с параноидной формой шизофрении

Показатель	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Ст, св	p	Exp (B)
rs6313, CT	1,125721	0,465	5,85	1	0,016	3,082
Константа	-1,563976	0,367	18,204	1	0,000	0,209

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты собственного исследования продемонстрировали значительную ассоциацию гетерозиготного генотипа CT ОНВ rs6313 (g.6230C>T) с риском развития резистентной к АП шизофрении.

В научной литературе отсутствуют данные исследований именно ОНВ rs6313 (g.6230C>T) гена *HTR2A* при ответе на терапию у больных шизофренией. Опубликованы данные об ассоциации генотипа T/T ОНВ HTR3A rs1062613 с увеличением суточной дозы антипсихотика, которую пациенты японской популяции получали во время поддерживающей терапии [20]. В российской популяции проведен ряд фармакогенетических исследований генов серотонинергической системы при антипсихотик-индуцированных двигательных (тардивная дискинезия), метаболических и нейроэндокринных (гиперпролактинемия) побочных эффектах [21, 22, 23, 24]. Гораздо больше опубликовано работ по изучению вклада ОНВ rs6311 в развитие шизофрении. В метаанализе обнаружена связь между ОНВ rs6311 и шизофренией в большинстве оцениваемых субпопуляций населения Китая [25]. В исследовании с участием европейского населения выявлена значительная связь между аллелем C ОНВ rs6313 и шизофренией [26]. Другой метаанализ выявил сильную корреляцию между rs6313 и шизофренией у европеоидов [27]. Анализ частоты аллелей в популяции ханьцев в Китае выявил преобладание аллеля T над аллелем C (rs6313) у пациентов с шизофренией [28]. Авторами из Кореи (n=93) не обнаружено существенной разницы между частотами генотипов rs6313 и шизофренией [29]. В исследовании турецкой популяции (102 пациента и 107 человек из контрольной группы) не установлено корреляции между шизофренией и частотами генотипов любого из ОНВ rs6313 [30]. Выявлена положительная корреляция между частотами генотипа rs6313 и шизофренией в когорте японского населения [31]. Однако не обнаружено связи между rs6313 и шизофренией в аналогичном исследовании, но с использованием большей популяции из Японии (острова Кюсю) [32].

ОНВ rs6313 является результатом синонимичных мутаций, которые могут приводить к функциональной недостаточности на уровне мРНК и нарушению транскрипционной активности. Предполагается, что у людей синонимичные мутации приводят к недостаточному синтезу белка, вызванному функционально дефектной РНК [33]. Показано, что аллель C rs6313 связан с более низким уровнем мРНК и более низкой экспрессией белка, чем аллель T, что возможно, может объяснить преобладающее появление аллеля C (и генотипа CC) у больных шизофренией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление биомаркеров терапевтически резистентного течения шизофрении может внести ясность в проблему этиологии и патогенеза расстройств данного спектра. Раннее выявление таких пациентов позволит более строго придерживаться алгоритма проводимой терапии, а также вводить противорезистентные методы на более раннем этапе, тем самым снижая риск дезадаптации и, соответственно, инвалидизации таких пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Совместное исследование проведено согласно этическим стандартам медицинских исследований, разработанным Хельсинской декларацией ВМА, и одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (протокол № ЭК-И-120/19 от 24.10.2019).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках комплексного изучения клинико-патогенетических аспектов эндогенных психических расстройств с разработкой приоритетных персонализированных методов противорезистентной терапии, что соответствует основным направлениям НИР в рамках выполнения Госзадания ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition: DSM-5™. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2013
2. Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, Dube KC, Ganev K, Giel R, an der Heiden W, Holmberg SK, Janca A, Lee PW, León CA, Malhotra S, Marsella AJ, Nakane Y, Sartorius N, Shen Y, Skoda C, Thara R, Tsirkin SJ, Varma VK, Walsh D, Wiersma D. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. Br J Psychiatry. 2001 Jun;178:506-17. doi: 10.1192/bjp.178.6.506. PMID: 11388966.
3. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Цукарзи Э.Э. Стандартизированные клинико-функциональные критерии ремиссии при шизофрении: метод. указания. М., 2017. 73 с. Mosolov SN, Potapov AV, Tsukarzi EE. Standardized clinical and functional criteria for remission in schizophrenia: guidelines. Moscow, 2017:73 (in Russian).
4. Elkis H. Treatment resistant schizophrenia. Psychiatr Clin North Am. 2007;30(3):511-533.
5. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry. 2004 Feb;161(2 Suppl):1-56. PMID: 15000267.
6. Barnes TR; Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2011 May;25(5):567-620. doi: 10.1177/0269881110391123. PMID: 21292923.
7. Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. Br Med Bull. 2015 Jun;114(1):169-79. doi: 10.1093/bmb/ldv017. Epub 2015 May 8. PMID: 25957394.
8. Lieberman J.A., Scott Stroup T., Perkins D.O., eds. Natural history and predictors of clinical outcome. In: Textbook of schizophrenia. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2006:289-301.
9. Хасан А., Фалкаи П., Воброк Т., Либерман Д., Глентой Б., Гаттаз В.Ф., Меллер Х-Ю., Мосолов С.Н. Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). Обновленная редакция 2012 г. по терапии острого приступа шизофрении и терапевтически резистентных случаев. Современная терапия психических расстройств. 2013, S1. С. 3-40. Khasan A, Falkai P, Vobrok T, Lieberman D, Glentoy B, Gattaz VF, Meller Kh-Yu, Mosolov SN. World Federation of Societies for Biological Psychiatry (WFSBP) Biological therapy guidelines for schizophrenia. Updated 2012 edition on the treatment of acute schizophrenia and treatment-resistant cases. Modern Therapy of Mental Disorders. 2013, S1:3-40 (in Russian).
10. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психофармакотерапия шизофрении. Психиатрия: национальное руководство. Ред.: Александровский Ю.А., Незнанов Н.Г. М., 2021. С. 252-278. Mosolov SN, Tsukarzi EE. Psychopharmacotherapy of schizophrenia. Psychiatry: a national handbook. Alexandrovsky YuA, Neznanov NG, eds. Moscow, 2021:252-278 (in Russian).
11. Howes OD, McCutcheon R, Agid O. et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and

Terminology. Am J Psychiatry. 2017 Mar 1;174(3): 216-229. doi: 10.1176/appi.ajp.2016. 16050503. PMID: 27919182; PMCID: PMC6231547.
12. Samara MT, Leucht C, Leeflang MM, Anghelescu IG, Chung YC, Crespo-Facorro B, Elkis H, Hatta K, Giegling I, Kane JM, Kayo M, Lambert M, Lin CH, Möller HJ, Pelayo-Terán JM, Riedel M, Rujescu D, Schimmelmann BG, Serretti A, Correll CU, Leucht S. Early improvement as a predictor of later response to antipsychotics in schizophrenia: a diagnostic test review. Am J Psychiatry. 2015 Jul;172(7):617-29. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.14101329. Epub 2015 Jun 5. PMID: 26046338.
13. Joober R, Boksa P, Benkelfat C, Rouleau G. Genetics of schizophrenia: from animal models to clinical studies. J Psychiatry Neurosci. 2002 Sep;27(5):336-47. PMID: 12271789; PMCID: PMC161676.
14. OMIM. 5-Hydroxytryptamine receptor 2A; HTR2A URL: https://www.omim.org/entry/182135?search=HTR2A&highlight=htr2a
15. Popova NK, Naumenko VS. 5-HT1A receptor as a key player in the brain 5-HT system. Rev Neurosci. 2013;24(2):191-204. doi: 10.1515/revneuro-2012-0082. PMID: 23492554.
16. Haleem DJ. 5-HT1A receptor-dependent control of nigrostriatal dopamine neurotransmission in the pharmacotherapy of Parkinson's disease and schizophrenia. Behav Pharmacol. 2015 Feb;26(1-2):45-58. doi: 10.1097/FBP.0000000000000123. PMID: 25503261.
17. Razakarivony O, Newman-Tancredi A, Zimmer L. Towards in vivo imaging of functionally active 5-HT_{1A} receptors in schizophrenia: concepts and challenges. Transl Psychiatry. 2021 Jan 7;11(1):22. doi: 10.1038/s41398-020-01119-3. PMID: 33414418; PMCID: PMC7791062.
18. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987;13(2):261-76. doi: 10.1093/schbul/13.2.261. PMID: 3616518.
19. Howes OD, McCutcheon R, Agid O et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. Am J Psychiatry. 2017 Mar 1;174(3):216-229. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16050503. PMID: 27919182; PMCID: PMC6231547.
20. Ji X, Takahashi N, Saito S, Ishihara R, Maeno N, Inada T, Ozaki N. Relationship between three serotonin receptor subtypes (HTR3A, HTR2A and HTR4) and treatment-resistant schizophrenia in the Japanese population. Neurosci Lett. 2008 Apr 18;435(2):95-8. doi: 10.1016/j.neulet.2008.01.083. Epub 2008 Feb 16. PMID: 18359159.
21. Al Hadithy AF, Ivanova SA, Pechlivanoglou P, Semke A, Fedorenko O, Kornetova E, Ryadovaya L, Brouwers JR, Wilffert B, Bruggeman R, Loonen AJ. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009 Apr 30;33(3):475-81. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.01.010. PMID: 19439249.
22. Pozhidaev IV, Paderina DZ, Fedorenko OY, Kornetova EG, Semke AV, Loonen AJM, Bokhan NA, Wilffert B, Ivanova SA. 5-Hydroxytryptamine Receptors and Tardive Dyskinesia in Schizophrenia. Front Mol Neurosci. 2020 Apr 24;13:63. doi: 10.3389/fnmol.2020.00063. PMID: 32390801; PMCID: PMC7193905.
23. Paderina DZ, Boiko AS, Pozhidaev IV, Bocharova AV, Mednova IA, Fedorenko OY, Kornetova EG, Loonen AJM, Semke AV, Bokhan NA, Ivanova SA. Genetic Polymorphisms of 5-HT Receptors and Antipsychotic-Induced Metabolic Dysfunction in Patients with Schizophrenia. J Pers Med. 2021 Mar 5;11(3):181. doi: 10.3390/jpm11030181. PMID: 33807811; PMCID: PMC7999828.
24. Ivanova SA, Osmanova DZ, Freidin MB, Fedorenko OY, Boiko AS, Pozhidaev IV, Semke AV, Bokhan NA, Agarkov AA, Wilffert B, Loonen AJ. Identification of 5-hydroxytryptamine receptor gene polymorphisms modulating hyperprolactinaemia in antipsychotic drug-treated patients with schizophrenia. World J Biol Psychiatry. 2017 Apr;18(3):239-246. doi: 10.1080/15622975.2016.1224926. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27654063.
25. Gu L, Long J, Yan Y, Chen Q, Pan R, Xie X, Mao X, Hu X, Wei B, Su L. HTR2A-1438A/G polymorphism influences the risk of schizophrenia but not bipolar disorder or major depressive disorder: a meta-analysis. J Neurosci Res. 2013 May;91(5):623-33. doi: 10.1002/jnr.23180. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23404241.
26. Williams J, Spurlock G, McGuffin P, Mallet J, Nöthen MM, Gill M, Aschauer H, Nylander PO, Macciardi F, Owen MJ. Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2a-receptor gene. European Multicentre Association Study of Schizophrenia (EMASS) Group. Lancet. 1996 May 11;347(9011):1294-6. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90939-3. PMID: 8622505.
27. Abdolmaleky HM, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia. Schizophr Res. 2004 Mar 1;67(1):53-62. doi: 10.1016/s0920-9964(03)00183-x. PMID: 14741324.
28. Chen CH, Lee YR, Wei FC, Koong FJ, Hwu HG, Hsiao KJ. Lack of allelic association between 102T/C polymorphism of serotonin receptor type 2A gene and schizophrenia in Chinese. Psychiatr Genet. 1997 Spring;7(1):35-8. doi: 10.1097/00041444-199700710-00005. PMID: 9264136.
29. Lee SK, Wang SK, Chee IS, Lee YH, Shin SC. No association between 102T/C and 452His/Tyr polymorphisms of 5-HT2A receptor gene and schizophrenia in Korean population. J Korean Neuropsychiatr Assoc. 1999;38:147-55.

30. Yildiz SH, Akilli A, Bagcioglu E, Ozdemir Erdogan M, Coskun KS, Alpaslan AH, Subasi B, Arikan Terzi ES. Association of schizophrenia with T102C (rs6313) and 1438 A/G (rs6311) polymorphisms of HTR2A gene. Acta Neuropsychiatr. 2013 Dec;25(6):342-8. doi: 10.1017/neu.2013.22. PMID: 25287874.
31. Inayama Y, Yoneda H, Ishida T et al. An association between schizophrenia and a serotonin receptor DNA marker (5HTR2). Neuropsychopharmacology. 1994;10:56.
32. Shinkai T, Ohmori O, Kojima H, Terao T, Suzuki T, Abe K. Negative association between T102C polymorphism of the 5-HT2a receptor gene and schizophrenia in Japan. Hum Hered. 1998 Jul-Aug;48(4):212-5. doi: 10.1159/000022803. PMID: 9694252.
33. Myers RL, Airey DC, Manier DH, Shelton RC, Sanders-Bush E. Polymorphisms in the regulatory region of the human serotonin 5-HT2A receptor gene (HTR2A) influence gene expression. Biol Psychiatry. 2007 Jan 15;61(2):167-73. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.12.018. Epub 2006 May 12. PMID: 16697352.

Поступила в редакцию 09.01.2023
Утверждена к печати 24.02.2023

Вайман Елена Эдуардовна, младший научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. ORCID iD 0000-0001-6836-9590. e-mail vaimanelenadoc@gmail.com

Тумова Марианна Анатольевна, младший научный сотрудник 1-го отделения биологической терапии психических больных, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. ORCID iD 0000-0002-3418-8596. e-mail marianna_tumova@mail.ru

Гусейнова Зумруд Тахсинбеговна, младший научный сотрудник 1-го отделения биологической терапии психических больных, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. ORCID iD 0000-0002-6737-5486. e-mail zumaguseinova14@mail.ru

Хасанова Айпери Кылычбековна, психиатр, ассистент кафедры психиатрии ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России. ORCID iD 0000-0001-5391-0786. e-mail abdyrahmanova_peri@mail.ru

Ефремов Илья Сергеевич, психиатр, ассистент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии с курсами ИДПО, ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. ORCID iD 0000-0002-9994-8656. e-mail efremovilya102@gmail.com

Шнайдер Наталья Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. ORCID iD 0000-0002-2840-837X. e-mail NASchnaider@yandex.ru

Иванов Михаил Владимирович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель 1-го отделения биологической терапии психических больных, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. SPIN-код 4709-5794. Author ID 701575. ORCID iD 0000-0001-7829-2486.

Насырова Регина Фаритовна, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель Института персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. ORCID iD 0000-0003-1874-9434. e-mail regina_nmrcpn@mail.com

✉ Иванов Михаил Владимирович, profmikhailivanov@gmail.com

UDC 577.175.823:616.895.87:616.052|465x18/x50|:615.214

For citation: Vaiman E.E., Tumova M.A., Guseinova Z.T., Khasanova A.K., Efremov I.S., Schneider N.A., Ivanov M.V., Nasyrova R.F. Influence of single nucleotide polymorphisms of the serotonergic system genes on the occurrence of therapeutic resistance manifestations in patients with schizophrenia. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2023; 1 (118): 41-49. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-41-49

Influence of single nucleotide polymorphisms of the serotonergic system genes on the occurrence of therapeutic resistance manifestations in patients with schizophrenia

Vaiman E.E.[1], Tumova M.A.[1], Guseinova Z.T.[1], Khasanova A.K.[2], Efremov I.S.[1, 3], Schneider N.A.[1], Ivanov M.V.[1], Nasyrova R.F.[1]

[1] *Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of Russia*
Bekhterev Street 3, 192019, St. Petersburg, Russian Federation

[2] *Federal State Budgetary Educational Institution "Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education" of the Ministry of Health of Russia*
Barrikadnaya Street 2/1, building 1, 125993, Moscow, Russian Federation

[3] *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Health of Russia*
Lenin Street 3, 450000, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. In recent years, the problem of treatment-resistant schizophrenia has been actively studied, but the etiology of this condition is not fully clear. One of the concepts of the pathogenesis of schizophrenia is a genetic theory, in particular, studying the influence of the carriage of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the serotonergic system genes. **Objective**: to determine the association and frequency of carriage of the SNP gene HTR2A rs7997012 (g.64185T>G, g.64185T>C, g.64185T>A) and rs6313 (g.6230C>T, g.6230C>G) with risk of development of therapeutically resistant schizophrenia during antipsychotic therapy. **Materials and Methods**. A prospective study was performed based on the Department of Biological Therapy of Mentally Ill of Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of Russia. The study sample included 103 patients with paranoid schizophrenia (F20.0 according to ICD-10) aged 18-50 years, including 53 women and 50 men. All patients were examined using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) at two points: by day 1 and day 56 of the study. Also, all patients underwent genetic testing to determine the carriage of the HTR2A gene under study. Depending on the response to therapy, groups of responders and non-responders were identified. **Results**. According to the findings of the study, it was determined that the dependent variable is dichotomous, and the independent variables are characterized as categorical. The final model included one significant variable – carriage of the heterozygous genotype CT SNP rs6313 (g.6230C>T) of the HTR2A gene. **Conclusion**. Determination of the genetic predisposition of patients with schizophrenia reveals the mechanisms for the development of therapeutically resistant schizophrenia, and also provides an opportunity to select effective therapy.

Keywords: schizophrenia, therapeutic resistance, serotonin receptors, antipsychotics, genetic predisposition.

Received January 09.2023 Accepted February 24.2023

Vaiman Elena E., junior researcher, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6836-9590. e-mail vaimanelenadoc@gmail.com

Tumova Marianna A., junior researcher, the 1st Department of Biological Therapy of the Mentally Ill, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3418-8596. e-mail marianna_tumova@mail.ru

Guseinova Zumrud T., junior researcher, the 1st Department of Biological Therapy of the Mentally Ill, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-6737-5486. e-mail zumaguseinova14@mail.ru

Khasanova Aiperi K., psychiatrist, assistant of the Department of Psychiatry, Federal State Budgetary Educational Institution “Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education” of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5391-0786. e-mail abdyrahmanova_peri@mail.ru

Efremov Ilya S., psychiatrist, assistant of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy with Institute of Additional Professional Education courses, “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of Russia, Ufa, Russian Federation; researcher of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9994-8656. e-mail efremovilya102@gmail.com

Schneider Natalya A., D.Sc. (Medicine), Professor, lead researcher, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2840-837X. e-mail NASchnaider@yandex.ru

Ivanov Mikhail V., D.Sc. (Medicine), Professor, Head of the 1st Department of Biological Therapy of the Mentally Ill, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation. SPIN-code 4709-5794. Author ID 701575. ORCID iD 0000-0001-7829-2486.

Nasyrova Regina F., D.Sc. (Medicine), chief researcher, Head of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1874-9434. e-mail regina_nmrcpn@mail.com

✉ Ivanov Mikhail V., profmikhailivanov@gmail.com

УДК 57.083.3:616.891.2:616.895.8:616.008.64:616.052|465ˣ18/ˣ53|

Для цитирования: Зозуля С.А., Попов С.М., Отман И.Н., Бархатова А.Н., Клюшник Т.П. Клинико-иммунологические особенности при истерических расстройствах, формирующихся в структуре эндогенных заболеваний аффективного и шизофренического спектра. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 1 (118). С. 50-58. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-50-58

Клинико-иммунологические особенности при истерических расстройствах, формирующихся в структуре эндогенных заболеваний аффективного и шизофренического спектра

Зозуля С.А., Попов С.М., Отман И.Н., Бархатова А.Н., Клюшник Т.П.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34

РЕЗЮМЕ

Исследование выполнено на базе лаборатории нейроиммунологии и отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». **Цель работы:** изучение клинико-биологических взаимосвязей между иммунологическими показателями крови и особенностями психического состояния пациентов с истерическими расстройствами, сопряженными с эндогенными психическими заболеваниями аффективного и шизофренического спектра. **Материал и методы**: в исследование включены 34 пациента (24 женщины и 10 мужчин) в возрасте от 18 до 53 лет (средний возраст 30,3±10,6 года) с истерическими расстройствами, формирующимися в рамках эндогенных психических расстройств аффективного и шизофренического спектра (коды диагнозов по МКБ-10: F20, F21, F25, F31, F32, F33). Все пациенты обследованы на остроте проявления психопатологической симптоматики при госпитализации в клинику. Психометрическое обследование пациентов выполнено с использованием шкалы Гамильтона (HDRS) и шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS). Иммунологическое обследование включало определение активности воспалительных маркеров – лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и α1-протеиназного ингибитора (α1-ПИ), а также уровня аутоантител к белку S-100B и основному белку миелина (ОБМ). По совокупности показателей оценивался общий уровень активации иммунной системы. Статистическая обработка результатов осуществлена в программном комплексе IBM SPSS Statistics 26. **Результаты.** Пациенты с истерическими расстройствами демонстрируют не только высокую клиническую, но и иммунную гетерогенность – от умеренного повышения только воспалительных маркеров при развитии конверсионной симптоматики до выраженного повышения активности как воспалительных, так и аутоиммунных маркеров у больных с сочетанными диссоциативно-конверсионными симптомами. Наряду с повышением воспалительных маркеров, более половины обследованных характеризуются наличием аутоиммунного компонента к нейроантигенам. Уровень активации иммунной системы, определяемый по совокупности воспалительных маркеров и уровню антител, отражает тяжесть психического состояния пациентов с истерической симптоматикой, сопряженной как с аффективными заболеваниями, так и с расстройствами шизофренического спектра. Присоединение аутоиммунного компонента ассоциировано с наиболее тяжелыми труднообратимыми состояниями.

Ключевые слова: истерические расстройства, конверсии, диссоциативные расстройства, соматоформные расстройства, эндогенные психические расстройства, депрессия, шизофрения, воспалительные и аутоиммунные маркеры.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучения истерической симптоматики обусловлена высокой встречаемостью различных психопатологических феноменов в структуре эндогенной психической патологии и серьезными диагностическими трудностями, возникающими в силу многообразия проявлений истерических симптомов или синдромов и тенденцией к их вариабельности. Расхождения классификационных схем, дефиниций истерии и клинических форм истерических синдромов объясняются не только различием взглядов на сущность и генез истерических расстройств, но и неоднородностью концепций в отношении подходов. Истерические расстройства представляют собой феноменологически гетерогенную группу, представленную диссоциативными и конверсионными расстройствами – как транзиторными, так и константными. Чрезмерной трудностью при проведении дифференциальной диагностики оказывается верификация кросс-форм истерических расстройств, представляющих собой сочетание с другими симптомами или синдромами, например, аффективными, психопатоподобными, психосоматическими расстройствами, соматическими, органическими [1, 2].

В этих случаях разграничение в первую очередь осуществляется с учетом особенностей основного психического заболевания, а констатация и анализ истерической симптоматики проводятся обособленно. Широта феноменологической полиморфности истерических расстройств, а в ряде случаев значительная атипия психопатологической картины могут служить основанием для поиска ведущих патогенетических механизмов различных вариантов сопряженности истерической симптоматики и аффективных или психотических синдромов [3, 4].

Согласно современным представлениям, нейровоспаление, сопряженное с системным воспалением, является важнейшим патогенетическим звеном эндогенных психических заболеваний [5, 6] и сопровождается активацией различных клеточных и гуморальных факторов, а также повышением в крови уровня воспалительных медиаторов, факторов свертываемости, протеолитических ферментов и маркеров апоптоза [7, 8].

Ранее в опубликованных результатах собственных исследований было показано, что уровень активации иммунной системы, оцениваемый по комплексу иммунологических маркеров крови, коррелирует с тяжестью выявляемых у пациентов психопатологических симптомов [9, 10, 11]. Усложнение психопатологической картины при развитии эндогенного психического заболевания ассоциировано с повышением уровня активации иммунной системы и характеризуется количественными и качественными особенностями спектров иммунных маркеров, что продемонстрировано ранее при изучении разных синдромокомплексов [12, 13]. Вместе с тем иммунологический аспект истерических расстройств, развивающихся в рамках эндогенных психических заболеваний, до настоящего времени не исследовался.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинико-биологических взаимосвязей между иммунологическими показателями крови и особенностями психического состояния пациентов с истерическими расстройствами, сопряженными с эндогенными психическими заболеваниями аффективного и шизофренического спектра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошло 34 пациента (с преобладанием женщин над мужчинами: n=24 и n=10) в возрасте от 18 до 53 лет (средний возраст составлял 30,3±10,6 года) с истерическими расстройствами (ИР). Исследовательская выборка разделена на две нозологическая группы: 1-я группа (64,7%) – пациенты с ИР, развивающимися в рамках аффективных заболеваний, 2-я группа (35,3%) – пациенты с ИР, развивающимися в структуре расстройств шизофренического спектра.

Представленность конверсионной, диссоциативно-конверсионной и соматоформной симптоматики в изучаемой выборке составила соответственно 17 (50%), 12 (35,3%) и 5 (14,7%) случаев.

В 1-ю группу вошли 22 пациента (64,7%) с эндогенными психическими заболеваниями аффективного спектра. Согласно критериям МКБ-10, у большинства (n=9, 40,9%) пациентов был диагностирован депрессивный эпизод (F32), с меньшей частотой диагностированы рекуррентное депрессивное расстройство (F33) (n=7, 31,8%) и биполярное аффективное расстройство (F31) (n=6, 27,3%). Частота встречаемости конверсионной, диссоциативно-конверсионной симптоматики и соматоформных расстройств в 1-й группе составила соответственно 59,1%, 22,7% и 18,2%. Изолированное проявление исключительно диссоциативной симптоматики в группе аффективных заболеваний не встречалось. Средний возраст манифестации эндогенного заболевания аффективного спектра составлял 28±9,42 года. Манифестация заболевания в 50% случаев происходила вследствие психогенной провокации, чаще носившей протрагированный характер, отмечались случаи экзогенной провокации (n=4, 11,1%), связанной с приемом ПАВ, в остальных случаях заболевание манифестировало аутохтонно. Истерические расстройства на этапе манифестации эндогенного заболевания характеризовались нарушениями гипофункционального конверсионного регистра (гипоэстезии, анестезии кожных покровов, явления астазии-абазии, истерические психалгии, истерический «ком» в горле) на фоне колебаний интенсивности аффекта. Структура манифестного эпизода эндогенного аффективного заболевания в 41,67% случаев определялась депрессией в сочетании с тревожной и ипохондрической симптоматикой, с меньшей частотой – депрессией с преобладанием астеноапатической симптоматики (33,33%) и депрессией со значительным преобладанием истерических поведенческих реакций (25,0%). Манифестация заболевания преимущественно характеризовалась острым началом и быстро нарастающими аффективными и истерическими проявлениями. Обратное развитие истеродепрессивного состояния происходило постепенно, литически, через 3-4 месяца.

Во 2-ю группу были включены 12 пациентов (35,3%), из них с диагнозами по МКБ-10: 5 (41,7%) – параноидной шизофрении (F20), 6 (50%) – шизотипического расстройства (F21), 1 (8,3%) – шизоаффективного расстройства (F25). Во 2-й группе соответствующие феноменологические разновидности истерических симптомов (конверсионных, диссоциативных и соматоформных) были представлены в 33,3%, 58,4% и 8,3% случаев.

Пациенты 2-й группы с истерическими расстройствами, сопряженными с психотическими состояниями, демонстрировали черты вычурности и гротескности, обнаруживали стойкость и однообразие проявлений, имели в динамике тенденцию к стереотипизации с одновременным усилением ведущих симптомов. Развитие истерической симптоматики происходило на начальном периоде психотического приступа. Клиническая картина психотического состояния пациентов 2-й группы определялась бредовыми (48,28%), галлюцинаторно-бредовыми (27,59%) расстройствами и параноидным синдромом (6,7%). Степень выраженности истерических проявлений усиливалась прямо пропорционально формированию психотических расстройств. На этапе манифестации психотического приступа истерические расстройства имели яркий, клинически разнообразный характер, были представлены комбинацией диссоциативных и конверсионных симптомов, но не были структурированы, в большинстве случаев носили преходящий характер в соответствии с формированием ведущего психотического синдрома. На пике формирования психотического приступа и в дальнейшем периоде становления ремиссии истерическая симптоматика полностью редуцировалась.

Все пациенты были обследованы на остроте проявления психопатологических симптомов на момент госпитализации в клинику ФГБНУ НЦПЗ.

Психометрическая оценка состояния больных проведена с использованием шкалы Гамильтона (HDRS) и шкалы позитивных и негативных симптомов (PANSS).

Критерии включения: возраст пациентов на момент госпитализации от 18 до 58 лет, диагноз эндогенного психического заболевания (коды диагнозов по МКБ-10 F20-29, F30-39), наличие диссоциативно-конверсионной и соматоформной симптоматики (F4X.X по МКБ-10).

Критерии невключения: диагноз расстройства личности (F60-69 по МКБ-10), органическое поражение ЦНС, объективно подтвержденное соматическое или неврологическое заболевание, обострение инфекционно-воспалительных и аутоиммунных заболеваний в течение 2 месяцев до начала обследования.

Иммунологическое обследование выполнено в лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ (руководитель – д.м.н., проф. Т.П. Клюшник). В плазме крови пациентов определяли иммунологические показатели – активность протеазы нейтрофилов лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональную активность ингибитора ЛЭ – острофазного белка α1-протеиназного ингибитора (α1-ПИ), уровень антител к двум нейроантигенам – белку S-100B и основному белку миелина (ОБМ).

Эти показатели, как было показано в предыдущих исследованиях, отражают активность текущего патологического процесса в мозге при эндогенных психических заболеваниях и могут использоваться в качестве иммунологических маркеров с целью объективизации клинического состояния пациентов [14, 15].

По совокупности значений иммунологических показателей, учитывающей взаимосвязь между врожденным и приобретенным иммунитетом, у каждого пациента условно определяли уровень активации иммунной системы, относящийся к одному из шести вариантов:

1-й уровень – «контрольный» (активность/уровень иммунных показателей находятся в диапазоне референтных значений).

2-й уровень – умеренное повышение активности только воспалительных маркеров (значения, соответствующие 75-95-му перцентилю в контрольной группе).

3-й уровень – выраженное повышение активности воспалительных маркеров (выше 95-го перцентиля в контрольной группе).

4-й уровень – не выходящая за пределы контрольного диапазона активность воспалительных маркеров при умеренном повышении уровня аутоиммунных маркеров (выше 75-го перцентиля в контрольной группе).

5-й уровень – умеренное повышение активности как воспалительных маркеров, так и аутоиммунных маркеров (выше 75-го перцентиля в контрольной группе).

6-й уровень – выраженное повышение активности как воспалительных, так и аутоиммунных маркеров (выше 95-го перцентиля в контрольной группе).

В качестве контрольной группы были использованы результаты определения вышеуказанных маркеров у 15 условно здоровых доноров соответствующего возраста и пола, не имеющих каких-либо признаков психической, неврологической и соматической патологии [15].

Статистическая обработка результатов проводилась в программном комплексе IBM SPSS Statistics 26. С помощью W-критерия Шапиро-Уилка количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению и при их соответствии описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Сравнение групп при нормальном распределении проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. В случае отсутствия нормального распределения количественные показатели описывались с помощью медианы (Me) и межквартильного размаха (Me – Q_1-Q_3). Сравнение групп было выполнено с использованием U-критерия Манна-Уитни.

Корреляционный анализ проводился методом ранговой корреляции по Спирмену (ρ). Сопряженность номинальных параметров оценивалась с использованием χ^2-критерия Пирсона и точного критерия Фишера. Критический уровень значимости был равен $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Психометрическое обследования пациентов с истерическими расстройствами, входящих в разные нозологические группы, проведено на момент их поступления в стационар (табл. 1). Зарегистрированный высокий средний балл по шкале HDRS в обеих группах пациентов соответствовал преобладанию у них расстройств аффективного спектра тяжелой степени выраженности. Тяжесть проявления психопатологических симптомов в соответствии со шкалой PANSS в группе больных с эндогенными заболеваниями шизофренического спектра свидетельствовала о наличии у них экзацербации психотического состояния.

Иммунологическое обследование пациентов выполнено на этапе остроты проявлений психопатологических симптомов (табл. 2).

Таблица 1. **Распределение показателей по данным психометрической оценки пациентов с истерическими расстройствами двух нозологических групп при поступлении в стационар**

Показатель, ед. измерения	Пациенты с истерическими расстройствами, сопряженными с эндогенными психическими заболеваниями		
	1-я группа (n=22) – аффективного спектра	2-я группа (n=12) – шизофренического спектра	$p_{1,2}$
PANSS (общий балл)	-	58,9±17,3	-
HDRS (общий балл)	30,8±4,8	32,4±5,3	p>0,05

Примечание. Статистически значимые различия: p<0,05.

Таблица 2. **Распределение иммунологических показателей крови в сравнении с нормативными значениями (Me – Q1-Q3) у пациентов с истерическими расстройствами двух нозологических групп**

Показатель, ед. измерения	Пациенты с истерическими расстройствами, сопряженными с эндогенными психическими заболеваниями		Референтные значения (n=15)	$p_{1,2}$
	1-я группа (n=22) – аффективного спектра	2-я группа (n=12) – шизофренического спектра		
Активность ЛЭ, нмоль/мин·л	238,7 (213,8-280,8) $p_{контр}$<0,05	239,8 (214,9-248,4) $p_{контр}$<0,05	200,4 (192,0-203,0)	p>0,05
Активность α1-ПИ, ИЕ/мл	47,6 (41,6-54,2) $p_{контр}$<0,001	46,0 (39,9-50,9) $p_{контр}$<0,001	32,6 (30,2-35,0)	p>0,05
Антитела к S-100B, ед.о.п.	0,76 (0,67-0,91)	0,8 (0,68-0,91) $p_{контр}$<0,05	0,70 (0,62-0,77)	p>0,05
Антитела к ОБМ, ед.о.п.	0,78 (0,68-0,92)	0,86 (0,71-0,91) $p_{контр}$<0,05	0,69 (0,67-0,80)	p>0,05

Примечание. Статистически значимые различия: p<0,05.

Определение иммунологических показателей в выделенных группах пациентов и сравнение полученных результатов с референтными значениями показало, что в 1-й группе наблюдалось статистически значимое повышение активности только воспалительных маркеров – ЛЭ (p<0,05), α1-ПИ (p<0,001) при нормальном уровне антител к нейроантигенам (p>0,05). Во 2-й группе обнаружено статистически значимое повышение воспалительных (p<0,05) и аутоиммунных (p<0,05) маркеров.

Полученные результаты свидетельствуют о более выраженной активации иммунной системы, затрагивающей как врожденный (оценённый в соответствии с активностью воспалительных маркеров ЛЭ и α1-ПИ), так и приобретённый (определяемый по уровню антител к антигенам мозга) иммунитет среди пациентов с истерическими расстройствами, формирующимися в рамках заболеваний шизофренического спектра. Как известно, появление аутоиммунного компонента не только усиливает тяжесть психического состояния пациентов, но и является фактором, усугубляющим течение заболевания аффективного и шизофренического спектра [16, 17].

Поиск корреляционных связей между выявленными клинико-психопатологическими особенностями и биологическими показателями в 1-й группе пациентов показал наличие положительной статистически значимой корреляции между общим баллом по шкале HDRS и уровнем антител к S-100B (ρ=0,43, p=0,04). Кроме того, в этой группе установлены положительные статистически значимые корреляционные связи между биологическими показателями: активностью острофазного белка α1-ПИ, активностью ЛЭ (ρ=0,44, p=0,04) и уровнем антител к S-100B (ρ=0,43, p=0,04).

Во 2-й группе пациентов обнаружена отрицательная статистически значимая корреляция между общим баллом по шкале PANSS и активностью α1-ПИ в крови (ρ=0,62, p=0,03).

Обе клинические группы пациентов характеризовались наличием тождественной статистически значимой корреляционной связи между уровнем антител к белку S-100B и ОБМ (ρ=0,62, p=0,002 и ρ=0,76, p=0,004 – для 1-й и 2-й групп соответственно).

В связи малочисленностью группы сравнение иммунологических показателей у пациентов с разными феноменологическими разновидностями истерических расстройств внутри каждой из нозологических групп представлялось невозможным. Поэтому сопоставление проведено в общей группе, включающей пациентов с конверсионной и диссоциативно-конверсионной симптоматикой. Результаты проведенного сравнения представлены в таблице 3.

Таблица 3. **Распределение иммунологических показателей крови в общей выборке пациентов с разными феноменологическими разновидностями истерических расстройств (Me – Q1-Q3)**

Показатель, ед. измерения	Конверсионные (n=17)	Диссоциативные (n=12)	Референтные значения (n=15)	$p_{1,2}$
Активность ЛЭ, нмоль/мин·л	239,8 (216-251,6) $p_{контр}$<0,05	240,8 (213,8-290) $p_{контр}$<0,05	200,4 (192,0-203,0)	p>0,05
Активность α1-ПИ, ИЕ/мл	47,3 (40,2-50,5) $p_{контр}$<0,001	50,1 (41,6-56,2) $p_{контр}$<0,001	32,6 (30,2-35,0)	p>0,05
Антитела к S-100B, ед.о.п.	0,76 (0,67-0,95)	0,81 (0,7-0,91) $p_{контр}$<0,05	0,70 (0,62-0,78)	p>0,05
Антитела к ОБМ, ед.о.п.	0,78 (0,68-0,91)	0,86 (0,77-1,0) $p_{контр}$<0,05	0,73 (0,65-0,80)	p>0,05

Примечание. Статистически значимые различия: p<0,05.

Пациенты с клинически наиболее полиморфным вариантом истерических расстройств, представленным диссоциативными и конверсионными симптомами, характеризовались более высоким уровнем активации иммунной системы – статистически значимым повышением активности как воспалительных маркеров (ЛЭ и α1-ПИ) (p<0,05), так и уровня антител к белкам S-100B и ОБМ (p<0,05) в плазме крови по сравнению с референтными значениями.

С помощью клинико-психопатологического обследования установлено, что в 1-й группе истерические расстройства, сопряженные с аффективными заболеваниями, были более пластичными в плане психопатологической динамики и преимущественно были представлены в виде конверсионных расстройств. Диссоциативные нарушения в основном наблюдались на высоте компонента аффективной фазы и были тропны тревожному радикалу аффекта. И напротив, наличие конверсионной симптоматики сопровождалось умеренной активацией иммунной системы в виде статистически значимого (p<0,05) повышения активности только воспалительных маркеров. Конверсионная симптоматика в динамике нивелировалась по мере углубления аффекта, в дальнейшем на фоне становления эутимии отмечалась её отчетливая регредиентная динамика. Психопатологический профиль истерической симптоматики напрямую влиял на картину формирующейся аффективной фазы: малая интенсивность и стертый характер истерических симптомов способствовали развитию апатоадинамического аффективного радикала, в то время как яркие и спонтанные истерические проявления формировали тревожно-ипохондрический аффективный радикал.

Во 2-й группе истерические расстройства коррелировали с развитием развернутого психотического состояния, их присутствие существенным образом определяло особенности, динамику и содержание бредовых и параноидных расстройств. Отмечалось становление диссоциативных и конверсионных симптомов, причем как сочетанное, так и изолированное.

Комплексная оценка состояния иммунной системы у обследованных пациентов показала, что уровень активации иммунной системы во 2-й группе (в среднем 5 (3,5-5) ед.) статистически значимо (p=0,04) превышал соответствующий показатель в 1-й группе (в среднем 3 (2-5) ед.), что подтверждается полученными результатами и свидетельствует о более высокой активации иммунной системы у больных с истерической симптоматикой, сопряженной с заболеваниями шизофренического спектра, по сравнению с таковой при аффективных заболеваниях. В целом при детальном анализе исследуемой выборки обращала на себя внимание высокая (52,9%) частота встречаемости сывороток крови с аутоиммунным компонентом. Это наблюдение, а также выявленные корреляционные связи позволили предположить вовлеченность аутоиммунных реакций в усугубление тяжести психического состояния пациентов с истерическими расстройствами, сопряженными с аффективными заболеваниями и расстройствами шизофренического спектра.

Для проверки этого предположения общая выборка была разделена на две иммунологические группы – с наличием аутоиммунного компонента (хотя бы к одному из нейроантигенов) и отсутствием такового. Показано, что более высокая частота встречаемости сывороток с наличием аутоиммунного компонента наблюдалась у пациентов с истерическими расстройствами, развивающимися в рамках заболеваний шизофренического спектра (83,3%), по сравнению с аффективными заболеваниями (36,4%). Полученные различия были статистически значимы (χ^2= 6,87; p<0,01).

Далее в каждой иммунологической группе была определена процентная доля пациентов с разными типологическими разновидностями истерической симптоматики и различной длительностью заболевания в зависимости от их нозологической принадлежности. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4. **Распределение частоты встречаемости истерических расстройств и длительности заболевания в зависимости от наличия/отсутствия аутоиммунного компонента при заболеваниях аффективного и шизофренического спектра (n, %)**

Показатель	Наличие аутоиммунного компонента (n=18)	Отсутствие аутоиммунного компонента (n=16)
Типы истерических расстройств, сопряженных с эндогенными психическими заболеваниями аффективного и шизофренического спектра		
Конверсионные	5 (27,8) / 2 (11,1)	8 (50,0) / 2 (12,5)
Диссоциативно-конверсионные	2 (11,1) /8 (44,4)	2 (12,5) / 0 (0)
Соматоформные	1 (5,6) /0 (0)	4 (25,0) / 0 (0)
Длительность заболевания		
Менее 5 лет	6 (33,3) / 3 (16,7)	9 (56,3) / 1 (6,2
Более 5 лет	2 (11,1) / 7 (38,9)	5 (31,3) / 1 (6,2)

При истерических расстройствах в структуре аффективных заболеваний повышение уровня антител к нейроантигенам в большей степени характерно для пациентов с длительностью заболевания более 5 лет, а также для больных с преобладанием конверсионной симптоматики. Напротив, истерические расстройства, развивающиеся в структуре заболеваний шизофренического спектра, преимущественно сопровождались наличием высоких титров антител к нейроантигенам у длительно болеющих пациентов, а также у обследованных с наличием в структуре приступа диссоциативно-конверсионных симптомов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный сравнительный анализ особенностей психического состояния и показателей активности воспалительных маркеров у пациентов с истерическими расстройствами, сопряженными с эндогенными психическими заболеваниями аффективного и шизофренического спектра, выявил ряд межнозологических различий как в особенностях формирования феномена истерических расстройств, так и в их иммунологическом профиле. Полученные результаты свидетельствуют, что уровень активации иммунной системы, определяемый по совокупности воспалительных маркеров и уровню антител, демонстрирует тяжесть психического состояния обследованных пациентов. Выявленные клинико-иммунологические различия напрямую коррелировали с качеством исходов указанных состояний и худшим прогнозом заболевания в целом. Пациенты с истерическими расстройствами характеризуются не только выраженной клинико-психопатологической, но и иммунной гетерогенностью – от умеренного повышения только воспалительных маркеров при развитии конверсионной симптоматики до высокой выраженности повышения активности как воспалительных, так и аутоиммунных маркеров у больных с сочетанными диссоциативно-конверсионными симптомами. Наряду с повышением воспалительных маркеров, более чем у половины обследованных обнаружено наличие аутоиммунного компонента. Преобладающее количество таких пациентов относится к группе с заболеваниями шизофренического спектра. Данный факт позволяет сделать предположение, что иммунный профиль при истерических расстройствах, формирующихся в рамках эндогенных психических заболеваний, определяется, главным образом, их нозологической принадлежностью. Присоединение аутоиммунного компонента характеризует утяжеление психопатологической симптоматики эндогенного процесса и ассоциируется с наиболее тяжелыми труднообратимыми состояниями. Проведенное исследование истерических расстройств представляется оправданным и приближенным к решению определения прогностической значимости и влияния на клинико-социальный и клинико-функциональный исходы в динамике заболевания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует Хельсинской декларации (1975) и её пересмотренному варианту (2000) и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 913 от 04.08.2022). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет бюджетного финансирования тем НИР «Психопатология и клиника эндогенных заболеваний. Вопросы дифференциального диагноза и прогноза» (№ госрегистрации АААА-А19-119040490091-0) и «Нейрохимические и нейроиммунные взаимосвязи, включая пептидную регуляцию, при эндогенных психических и нейродегенеративных заболеваниях; создание математических моделей для клинического применения» (№ госрегистрации АААА-А19-119040490097-2).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Даниленко О.А. Динамика истероформной симптоматики у больных шизофренией и шизотипическим расстройством: автореф. дис. … к.м.н. Томск, 2011. 25 с. Danilenko OA. Dynamics of hysteroform symptoms in patients with schizophrenia and schizotypal disorder: Cand.Sc. (Medicine) thesis. Tomsk, 2011:25 (in Russian).
2. Дубницкая Э.Б., Смулевич А.Б., Фильц А.О. Малопрогредиентная шизофрения и пограничные состояния. Клинико-генетические аспекты (Обзор литературы). Журнал невропатологии и психиатрии. 1986. № 2. С. 282-287. Dubnitskaya EB, Smulevich AB, Filts AO. Low-progressive schizophrenia and borderline states. Clinical and genetic aspects (literature review). S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 1986;2:282-287 (in Russian).
3. Жилин В.О. Истерошизофрения: дефицитарные расстройства, клиника, терапия: автореф. дис. … к.м.н. М., 2020. 23 с. Zhilin VO. Hysteroschizophrenia: deficiency disorders, clinic, therapy: Cand.Sc. (Medicine) thesis. Moscow, 2020:23 (in Russian).
4. Иванов С.В. Соматоморфные расстройства (органные неврозы): эпидемиология, коморбидные психосоматические соотношения, терапия: автореф. дис. … д.м.н. М., 2002. 43 с. Ivanov SV. Somatomorphic disorders (organ neuroses): epidemiology, comorbid psychosomatic correlations, therapy: D.Sc. (Medicine) thesis. Moscow, 2002:43 (in Russian).
5. Dunn GA, Loftis JM, Sullivan EL. Neuroinflammation in psychiatric disorders: An introductory primer. Pharmacol Biochem Behav. 2020 Sep;196: 172981. doi: 10.1016/j.pbb.2020.172981. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32621927; PMCID: PMC7430067.
6. Vallée A. Neuroinflammation in Schizophrenia: The Key Role of the WNT/β-Catenin Pathway. Int J Mol Sci. 2022 Mar 4;23(5):2810. doi: 10.3390/ijms23052810. PMID: 35269952; PMCID: PMC8910888.
7. Yuan N, Chen Y, Xia Y, Dai J, Liu C. Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: a cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses. Transl Psychiatry. 2019 Sep 18;9(1):233. doi: 10.1038/s41398-019-0570-y. PMID: 31534116; PMCID: PMC6751188.
8. Najjar S, Steiner J, Najjar A, Bechter K. A clinical approach to new-onset psychosis associated with immune dysregulation: the concept of autoimmune psychosis. J Neuroinflammation. 2018 Feb 13;15(1):40. doi: 10.1186/s12974-018-1067-y. PMID: 29433523; PMCID: PMC5809809.
9. Клюшник Т.П.., Зозуля С.А., Олейчик И.В. Глава. Маркеры активации иммунной системы в мониторинге течения эндогенных психических заболеваний. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение / под ред. Н.А. Бохана, С.А. Ивановой. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2017. С. 34-46. Klyushnik TP, Zozulya SA, Oleichik IV. Chapter. Markers of immune system activation in monitoring the course of endogenous mental illnesses. Biological markers of schizophrenia: search and clinical application. NA Bokhan, SA Ivanova, eds. Novosibirsk: Publishing House of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 2017:34-46 (in Russian).
10. Клюшник Т.П., Андросова Л.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Никитина В.Б., Ветлугина Т.П. Сравнительный анализ воспалительных маркеров при эндогенных и непсихотических психических расстройствах. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2018. № 2 (99). С. 64-69. Klyushnik TP, Androsova LV, Zozulya SA, Otman IN, Nikitina VB, Vetlugina TP. Comparative analysis of inflammatory markers in endogenous and non-psychotic mental disorders. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2018;2(99):64-69. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-64-69 (in Russian).
11. Зозуля С.А., Сизов С.В., Олейчик И.В., Клюшник Т.П. Клинико-психопатологические и иммунологические особенности маниакально-бредовых (в том числе маниакально-парафренных) состояний, протекающих с бредом величия. Социальная и клиническая психиатрия. 2019. Т. 29, вып. 4. С. 5-13. Zozulya SA, Sizov SV, Oleichik IV, Klyushnik TP. Clinical, psychopathological and immunological features of manic-delusional (including manic-paraphrenic) states occurring with delusions of grandeur. Social and Clinical Psychiatry. 2019;29(4):5-13 (in Russian).
12. Клюшник Т.П., Смулевич А.Б., Зозуля С.А., Борисова П.О., Лобанова В.М. Кататония: иммунологический аспект (на модели двигательных симптомокомплексов в клинике шизофрении и расстройств шизофренического спектра). Оригинальное исследование. Психиатрия. 2022. Т. 20, № 1. С. 17-25. Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Borisova PO, Lobanova VM. Catato-

nia: immunological aspect (on the model of motor symptom complexes in the clinical picture of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders). Original research. Psychiatry. 2022;20(1):17-25. doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-1-17-25 (in Russian).

13. Клюшник Т.П., Смулевич А.Б., Зозуля С.А., Романов Д.В., Лобанова В.М. Бредовые расстройства при параноидной шизофрении (иммунологические аспекты). Психиатрия. 2023. Т. 21, № 3. С. 6-12 (в печати). Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Romanov DV, Lobanova VM. Delusional disorders in paranoid schizophrenia (immunological aspects). Psychiatry. 2023;21(3):6-12 (in press) (in Russian).
14. Клюшник Т.П, Зозуля С.А., Андросова Л.В., Сарманова З.В., Отман И.Н., Дупин А.М., Пантелеева Г.П., Олейчик И.В., Абрамова Л.И., Столярова С.А., Шипилова Е.С., Борисова О.А. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114, № 2. С. 37-41. Klyushnik TP, Zozulya SA, Androsova LV, Sarmanova ZV, Otman IN, Dupin AM, Panteleeva GP, Oleichik IV, Abramova LI, Stolyarova SA, Shipilova ES, Borisova OA. Immunological monitoring of endogenous paroxysmal psychoses. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2014;114(2):37-41 (in Russian).
15. Клюшник Т.П., Бархатова А.Н., Шешенин В.С., Андросова Л.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Почуева В.В. Особенности иммунологических реакций у пациентов пожилого и молодого возраста с обострением шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. Т. 121, № 2. С. 53-59. Klyushnik TP, Barkhatova AN, Sheshenin VS, Androsova LV, Zozulya SA, Otman IN, Pochueva VV. Features of immunological reactions in elderly and young patients with exacerbation of schizophrenia. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2021;121(2):53-59. doi: 10.17116/Jnevro202112102153 (in Russian).
16. Pathmanandavel K, Starling J, Dale RC, Brilot F. Autoantibodies and the immune hypothesis in psychotic brain diseases: challenges and perspectives. Clin Dev Immunol. 2013;2013:257184. doi: 10.1155/2013/257184. Epub 2013 Aug 24. PMID: 24062775; PMCID: PMC3766578.
17. Wang J, Liu X, Lian J, Zheng H, Cai D, Cai H, Zhou D, Lin S, Kong F, Qin X, Bi J. Autoimmune antibodies in first-episode psychosis with red flags: A hospital-based case-control study protocol. Front Psychiatry. 2022 Oct 5;13:976159. doi: 10.3389/fpsyt.2022.976159. PMID: 36276313; PMCID: PMC9579361.

Поступила в редакцию 28.12.2022
Утверждена к печати 24.02.2023

Зозуля Светлана Александровна – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия. Author ID Scopus 57189596252. ORCID iD 0000-0001-5390-6007. Author ID РИНЦ 355958. SPIN-код РИНЦ 2968-9538.

Попов Сергей Максимович – младший научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия. ORCID iD 0000-0001-7529-008X. Author ID РИНЦ 59817044. SPIN-код РИНЦ 5981-7044. e-mail: graypopov@gmail.com

Отман Ирина Николаевна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия. Author ID Scopus 35773604100. ORCID iD 0000-0003-3745-8413. Author ID РИНЦ 669208. SPIN-код РИНЦ 5357-7920. e-mail: irinaot@mail.ru

Бархатова Александра Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая отделом по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия. Author ID Scopus 23491525300. ORCID iD 0000-0003-3805-332X. Author ID РИНЦ 221553. e-mail: abarkhatova@yandex.ru.

Клюшник Татьяна Павловна – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории нейроиммунологии. директор ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия. Author ID Scopus 6603398307. ORCID iD 0000-0001-5148-3864. Author ID РИНЦ 114497. e-mail: klushnik2004@mail.ru

✉ Зозуля Светлана Александровна, s.ermakova@mail.ru

UDC 57.083.3:616.891.2:616.895.8:616.008.64:616.052|465ˣ18/ˣ53|

For citation: Zozulya S.A., Popov S.M., Otman I.N., Barkhatova A.N., Klyushnik T.P. Clinical and immunological features in hysterical disorders that form in the structure of endogenous diseases of affective and schizophrenic spectrum. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2023; 1 (118): 50-58. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-50-58

Clinical and immunological features in hysterical disorders hat form in the structure of endogenous diseases of affective and schizophrenic spectrum

Zozulya S.A., Popov S.M., Otman I.N., Barkhatova A.N., Klyushnik T.P.

Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Centre"
Kashirskoye Highway 34, 115522, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The study was performed based on the Laboratory of Neuroimmunology and the Department for the Study of Endogenous Mental Disorders and Affective States of the Federal State Budgetary Institution "Mental Health Research Centre". **Objective**: to study the clinical and biological relationships between immunological blood parameters and the characteristics of the mental state of patients with hysterical disorders associated with endogenous mental illnesses of affective and schizophrenic spectrum. **Material and Methods**: the study included 34 patients (24 women and 10 men) aged 18 to 53 years (mean age 30.3±10.6 years) with hysterical disorders that develop within the framework of endogenous mental disorders of affective and schizophrenic spectrum (diagnosis codes according to ICD-10: F20, F21, F25, F31, F32, F33). All patients were examined for the severity of the manifestation of psychopathological symptoms during hospitalization in the clinic. Psychometric examination of patients was performed using the Hamilton Scale (HDRS) and the Positive and Negative Syndromes Scale (PANSS). Immunological examination included the determination of the activity of inflammatory markers - leukocyte elastase (LE) and α1-proteinase inhibitor (α1-PI), as well as the level of autoantibodies to the S-100B protein and myelin basic protein (MBP). Based on the totality of indicators, the overall level of activation of the immune system was assessed. Statistical processing of the results was carried out in the IBM SPSS Statistics 26 software package. **Results.** Patients with hysterical disorders demonstrate not only high clinical, but also immune heterogeneity, from a moderate increase in only inflammatory markers with the development of conversion symptoms to a pronounced increase in the activity of both inflammatory and autoimmune markers in patients with combined dissociative-conversion symptoms. Along with an increase in inflammatory markers, more than half of the examined patients are characterized by the presence of an autoimmune component to neuroantigens. The level of activation of the immune system, determined by the combination of inflammatory markers and the level of antibodies, reflects the severity of the mental state of patients with hysterical symptoms associated with both affective diseases and schizophrenia spectrum disorders. Accession of an autoimmune component is associated with the most severe intractable conditions.

Keywords: hysterical disorders, conversions, dissociative disorders, somatoform disorders, endogenous mental disorders, depression, schizophrenia, inflammatory and autoimmune markers.

Received December 28.2022 Accepted February 24.2023

Zozulya Svetlana A., Cand.Sc. (Biology), lead researcher, Laboratory of Neuroimmunology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation. Author ID Scopus 57189596252. ORCID iD 0000-0001-5390-6007. Author ID RSCI 355958. SPIN-code RSCI 2968-9538.

Popov Sergey M., junior researcher, Department for the Study of Endogenous Mental Disorders and Affective States, Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7529-008X. Author ID RSCI 59817044. SPIN-code RSCI 5981-7044. e-mail: graypopov@gmail.com

Otman Irina N., Cand.Sc. (Biology), researcher, Laboratory of Neuroimmunology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation. Author ID Scopus 35773604100. ORCID iD 0000-0003-3745-8413. Author ID RSCI 669208. SPIN-code RSCI 5357-7920. e-mail: irinaot@mail.ru

Barkhatova Alexandra N., D.Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department for the Study of Endogenous Mental Disorders and Affective States, Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation. Author ID Scopus 23491525300. ORCID iD 0000-0003-3805-332X. Author ID RSCI 221553. e-mail: abarkhatova@yandex.ru

Klyushnik Tatyana P., D.Sc. (Medicine), Professor, Head of Laboratory of Neuroimmunology, director of Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation. Author ID Scopus 6603398307. ORCID iD 0000-0001-5148-3864. Author ID RSCI 114497. e-mail: klushnik2004@mail.ru

✉ Zozulya Svetlana A., s.ermakova@mail.ru

УДК 616.89-008.1:616-071:616-036:616-089.168

Для цитирования: Никитина В.Б., Ветлугина Т.П., Лобачева О.А., Прокопьева В.Д., Лебедева В.Ф. Биологические маркеры прогноза формирования, течения и эффективности терапии психических расстройств и алкогольной зависимости. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 1 (118). С. 59-70. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-59-70

Биологические маркеры прогноза формирования, течения и эффективности терапии психических расстройств и алкогольной зависимости

Никитина В.Б., Ветлугина Т.П., Лобачева О.А., Прокопьева В.Д., Лебедева В.Ф.

НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

РЕЗЮМЕ

Психиатрия как наука находится на этапе познания биологических маркеров психической патологии. За последние десятилетия проведено большое количество генетических, нейровизуализационных и нейрофизиологических исследований по их поиску. В настоящее время быстрыми темпами развивается приоритетное научное направление исследований по установлению периферических лабораторных биомаркеров психических расстройств. По сравнению с субъективно оцениваемыми клинико-психопатологическими признаками и синдромами биомаркеры являются более достоверными и надежными показателями. **Цель исследования** – обобщение результатов исследований сотрудников лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии по поиску биологических маркеров и их роли в формировании, течении и эффективности терапии психических расстройств и алкогольной зависимости. **Материал и методы.** Проведено клинико-психопатологическое, психологическое и иммунобиологическое обследование больных, проходивших курс стационарного лечения в клинике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Диагностическая оценка проводилась по основным клиническим критериям МКБ-10. В выборку обследованных вошли пациенты с расстройством адаптации (F43.2) – n=50, паническим расстройством (F41.0) – n=40, шизофренией (F20.00, F20.01, F20.02, F20.6) – n=156, психическими и поведенческими расстройствами в результате употребления алкоголя (синдром зависимости – F10.21 и синдром отмены – F10.30) – n=54. Оценивали уровень реактивной и личностной тревожности, выраженность психопатологической симптоматики по шкале PANSS, динамику улучшения психического состояния по шкале CGI. Лабораторное исследование включало фенотипирование иммунокомпетентных клеток по кластерам дифференцировки методом проточной цитометрии, определение гормонов методом ИФА. Полученные данные были статистически обработаны с использованием STATISTICA для Windows (версия 12.0). Сравнение независимых выборок выполнено с помощью U-критерия Манна-Уитни. **Результаты.** Предложен способ прогнозирования риска формирования панического расстройства на раннем этапе заболевания – на стадии расстройства адаптации – путем оценки у пациентов с расстройством адаптации уровней реактивной и личностной тревожности, определения в крови концентрации кортизола и натуральных клеток-киллеров. Выявлен комплекс клинико-психопатологических и периферических биомаркеров для прогноза эффективности терапии больных шизофренией. Уровни свободного тироксина, карбонилированных белков и ТБК-реактивных продуктов могут быть применены в качестве биологических маркеров прогнозирования длительности ремиссии после проведения антиалкогольной терапии с целью выявления когорты пациентов с неустойчивой терапевтической ремиссией. **Заключение.** Обнаружены информативные биомаркеры прогноза формирования панического расстройства на ранней стадии заболевания, эффективности терапии больных шизофренией и длительности ремиссии после проведения терапии у пациентов с неустойчивой ремиссией при алкогольной зависимости.

Ключевые слова: биомаркеры, иммунитет, кортизол, трийодтиронин, тироксин, карбонилированные белки, ТБК-реактивные продукты, реактивная и личностная тревожность, расстройство адаптации, паническое расстройство, шизофрения, алкогольная зависимость, эффективность терапии, длительность ремиссии.

ВВЕДЕНИЕ

Биологические маркеры являются индикаторами болезненного состояния, а их идентификация способствует углубленному пониманию патогенеза заболевания и его патофизиологических механизмов. Биомаркеры могут быть использованы для диагностики заболевания, прогноза исхода, а также для оценки эффективности или без-

опасности лечения. Биомаркеры дают возможность обнаружения мишеней фармакологических препаратов, что важно не только при создании лекарственных средств с заданными свойствами, но также может быть использовано и при разработке новых терапевтических подходов [1, 2].

Психиатрия как наука сейчас находится на этапе познания биологических маркеров психической патологии. За последние десятилетия проведено большое количество генетических, нейровизуализационных и нейрофизиологических исследований по их поиску. В настоящее время стремительно развивается приоритетное научное направление исследований по установлению периферических лабораторных биомаркеров психических расстройств [3]. Существует мнение, что по сравнению с субъективно оцениваемыми клиническими признаками и синдромами биомаркеры являются более достоверными и надежными показателями [4, 5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обобщение результатов исследований сотрудников лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии по поиску биологических маркеров и их роли в формировании, течении и эффективности терапии психических расстройств и алкогольной зависимости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клинико-психопатологическое и иммунобиологическое обследование пациентов, проходивших курс стационарного лечения в клинике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Диагностическая оценка проводилась согласно основным клиническим критериям МКБ-10. В выборку обследованных вошли пациенты с расстройством адаптации (F43.2) – n=50, паническим расстройством (F41.0) – n=40, шизофренией (F20.00, F20.01, F20.02, F20.6) – n=156, психическими и поведенческими расстройствами в результате употребления алкоголя (синдром зависимости – F10.21 и синдром отмены – F10.30) – n=54.

Уровень тревожности оценивали по шкале самооценки личностной и реактивной тревожности Спилбергера-Ханина.

Выраженность психопатологической симптоматики (позитивной, негативной, общепатологической симптоматики и общий балл) определялась с использованием психометрической «Шкалы оценки позитивных и негативных симптомов» шизофрении (PANSS). Динамика улучшения психического состояния (эффективность терапии) в процессе лечения оценивалась с использованием «Шкалы общего клинического впечатления» (CGI, подшкала CGI-C) в динамике – через 6 недель лечения.

Материалом для иммунобиологического исследования была венозная кровь исследуемых лиц, которую забирали из локтевой вены утром натощак с использованием стерильной системы однократного применения Vacutainer (Becton Dickinson, USA): для фенотипирования иммунокомпетентных клеток – в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА, для получения сыворотки крови – в пробирки с активатором свертывания крови, для получения плазмы – в пробирки с антикоагулянтом гепарином.

Лабораторные методы исследования включали:

- фенотипирование лимфоцитов методом проточной цитометрии системы Facs Calibur (BD, USA) с использованием серии реагентов BD Multitest™ (BD, USA). Определяли показатели клеточного иммунитета: Т-лимфоциты ($CD3^+CD19^-$-фенотипа), Т-хелперы ($CD3^+CD4^+$ -фенотипа), Т-цитотоксические ($CD3^+CD8^+$-фенотипа), В-лимфоциты ($CD3^-CD19^+$-фенотипа), NK-клетки ($CD3^-CD16^+CD56^+$-фенотипа);
- концентрацию кортизола и свободных фракций трийодтиронина и тироксина определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов ИФА-БЕСТ (АО «Вектор Бест», Россия) в соответствии с инструкцией производителей к наборам; регистрацию результатов осуществляли на автоматическом иммуноферментном анализаторе Lazurite (USA);
- концентрацию карбонилированных белков (КБ) определяли в плазме крове с использованием 2,4-динитрофенилгидразина (Panreac, Espana), ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП) – с применением набора реактивов ТБК АГАТ (ООО «Агат-Мед», Россия). Оптическую плотность конечного продукта реакций измеряли на спектрофотометре EPOCH (Bio Tek Instruments, USA).

В качестве контроля были приняты показатели реактивной и личностной тревожности и иммунобиологические данные 80 практически здоровых лиц (38 мужчин и 42 женщины) вне обострения соматической патологии и не имеющих проблем с употреблением алкоголя.

Все обследуемые подписали форму информированного согласия о добровольном участии в исследовании.

Статистический анализ проводили с использованием программного комплекса STATISTICA для Windows (версия 12.0). Сравнение независимых выборок осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости принимался равным 0,05. Описательная статистика и табличные данные представлены в виде M±m, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего арифметического.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Иммунобиологические механизмы формирования панического расстройства.

Паническое расстройство – одна из самых актуальных тем в современной медицине. Актуальность проблемы определяется широкой распространенностью заболевания в общей популяции, манифестацией в молодом, социально активном возрасте, тенденцией к затяжному течению, сложностью лечения и реабилитации в свете медицинских и социально-экономических аспектов. Панические атаки часто совпадают с существенными психическими переживаниями, стрессами или переменами в жизненном укладе [6, 7]. Возникновение панических атак наиболее вероятно у людей, у которых в прошлом отмечалась чувствительность к тревожности. Чувствительность к тревожности часто наблюдается при расстройстве адаптации у лиц с гипертрофированным восприятием телесных ощущений, связанных с беспокойством и преувеличением опасности последствий этих ощущений.

В ряде работ показана связь между расстройством адаптации и состоянием иммунной системы в виде угнетения компонентов клеточного иммунитета и активации факторов воспаления [8, 9]. Понимание врачом звеньев патогенеза, в том числе вклада иммунной и эндокринной систем, способствует правильной реабилитационной тактике этих состояний, а от своевременности и качества оказанной помощи зависит исход заболевания: полное выздоровление с переходом на качественно новый уровень адаптации или хронизация патологического процесса и становление психического заболевания большей выраженности (например, паническое расстройство).

Выполнен сравнительный анализ данных психологического обследования выделенных групп пациентов и здоровых лиц (табл. 1). Анализ результатов свидетельствует, что в группе пациентов с паническим расстройством уровни реактивной и личностной тревожности статистически значимо превышают таковые у пациентов с расстройством адаптации и здоровых лиц.

Таблица 1. **Сравнительное распределение уровней реактивной и личностной тревожности у пациентов с расстройством адаптации, паническим расстройством и здоровых лиц (M±m)**

Показатель	Группа обследованных			p_2
	Здоровые лица (n=80)	Расстройство адаптации (n=50)	Паническое расстройство (n=40)	
Реактивная тревожность, баллы	37,86±0,75	47,78±1,03 p_1=0,000001	54,98±1,25 p_1=0,000001	p_2=0,000001
Личностная тревожность, баллы	37,32±0,71	44,48±0,81 p_1=0,000001	58,40±1,50 p_1=0,000001	p_2=0,000022

Примечание. Статистическая значимость различий: p_1 – по отношению к здоровым лицам; p_2 – между группами пациентов.

При анализе иммунологических данных было установлено, что обе группы пациентов сопоставимы по большинству изучаемых показателей (табл. 2). По сравнению со здоровыми лицами у пациентов с расстройством адаптации отмечалось угнетение параметров клеточного иммунитета: снижение количества Т-лимфоцитов $CD3^+CD19^-$-фенотипа (p=0,016554) и их субпопуляций с хелперной активностью $CD3^+CD4^+$-фенотипа (p=0,003025) и увеличение количества В-лимфоцитов $CD3^-CD19^+$-фенотипа (p=0,031575). Кроме того, у пациентов с паническим расстройством обнаружено снижение количества Т-хелперов-индукторов (p=0,051170) по сравнению с таковым значением в контрольной группе здоровых.

Таблица 2. **Сравнительное распределение показателей системы иммунитета у пациентов с расстройством адаптации, паническим расстройством и здоровых лиц (M±m)**

Показатель	Группа обследованных			p_2
	Здоровые лица (n=80)	Расстройство адаптации (n=50)	Паническое расстройство (n=40)	
Лейкоциты, 10^9/л	6,64±0,16	6,33±0,28, p_1=0,326792	6,30±0,26, p_1=0,270685	p_2=0,941806
Лимфоциты, %	35,46±0,88	37,02±1,31, p_1=0,308075	38,63±1,47, p_1=0,052203	p_2=0,415574
$CD3^+CD19^-$, %	73,57±0,92	69,09±1,82, p_1=0,016554	73,23±1,61, p_1=0,846716	p_2=0,095932
$CD3^+CD4^+$, %	48,68±0,82	44,02±1,46, p_1=0,003025	45,82±1,26, p_1=0,051170	p_2=0,359329
$CD3^+CD8^+$, %	24,78±0,83	25,86±1,38, p_1=0,473276	26,00±1,06, p_1=0,378507	p_2=0,938923
$CD3^-CD19^+$, %	10,95±0,48	12,70±0,66, p_1=0,031575	11,49±0,62, p_1=0,503431	p_2=0,187544
$CD3^-CD16^+CD56^+$, %	13,13±0,68	14,24±0,83, p_1=0,312657	10,56±0,54, p_1=0,033227	p_2=0,002075

Примечание. Статистическая значимость различий: p_1 – по отношению к здоровым лицам; p_2 – между группами пациентов.

При сравнении иммунологических показателей у пациентов с паническим расстройством, расстройством адаптации и здоровых лиц обнаружено более низкое количество натуральных клеток-киллеров ($CD3^-CD16^+CD56^+$-фенотипа), т.е. снижение системы естественной резистентности организма.

Помимо того, пациенты с паническим расстройством характеризовались более высокими значениями (706,56±45,12, нмоль/л) концентрации кортизола как по сравнению со здоровыми лицами, так и по сравнению с больными расстройством адаптации (табл. 3).

Таблица 3. **Сравнительное распределение уровней кортизола у пациентов с расстройством адаптации, паническим расстройством и здоровых лиц (M±m)**

Показатель	Группа обследованных			p_2
	Здоровые лица (n=80)	Расстройство адаптации (n=50)	Паническое расстройство (n=40)	
Кортизол, нмоль/л	404,76±23,60	510,24±25,15 p_1=0,006648	706,56 ±45,12 p_1=0,000002	p_2=0,000162

Примечание. Статистическая значимость различий: p_1 – по отношению к здоровым лицам; p_2 – между группами пациентов.

На основе полученных данных уровень реактивной и личностной тревожности, концентрация кортизола и количество натуральных клеток-киллеров предложены нами в качестве прогностических маркеров риска формирования панического расстройства на раннем этапе заболевания – на стадии расстройства адаптации. Это вызвано следующими обстоятельствами. Личностная тревожность – относительно устойчивая индивидуальная характеристика, черта, дающая представление о предрасположенности человека к тревожности, т.е. о его склонности воспринимать достаточно широкий круг ситуаций как угрожающие и реагировать на эти ситуации появлением состояния тревожности различного уровня. Реактивная (ситуативная) тревожность не является показателем стабильного свойства личности и связана с особенностями внешних по отношению к индивиду конкретных ситуаций. Умеренно высокий уровень реактивной тревожности свидетельствует о временном переживании чувства тревоги, неудовлетворенности своей способностью отвечать требованиям ситуации, конкретных обстоятельств. Высокая реактивная тревожность может повлечь временное нарушение деятельности [10].

Основной системой, реализующей стрессовые перестройки в организме, является гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, находящаяся под контролем высших отделов мозга и гипоталамуса, интенсивное функционирование которых сопровождается выбросом гормонов стресса. Кортизол вырабатывается в экстренных ситуациях и выступает одним из самых главных гормонов стресса [11, 12].

Нейроанатомической особенностью панического расстройства является повышенная реактивность миндалевидного тела, что приводит к изменению состояния лимбической системы мозга [13], которая входит в состав нервной регуляции функций иммунной защиты. Гиперактивность эмоциональных зон лимбической системы при панических атаках может привести к дезорганизации деятельности всего аппарата и нарушению нейроиммунной регуляции [14].

Нами предложен способ прогнозирования риска формирования панического расстройства на раннем этапе заболевания – на стадии расстройства адаптации путем оценки у пациентов с расстройством адаптации уровня реактивной и личностной тревожности, определения в крови концентрации кортизола и иммунологических параметров. При уровне реактивной тревожности более 54 баллов, уровне личностной тревожности более 57 баллов, концентрации кортизола более 661 нмоль/л, количестве натуральных клеток-киллеров менее 10% возможно прогнозировать риск формирования панического расстройства. На данный способ получен патент на изобретение [15].

Изучение вклада дисфункции нейроиммуноэндокринной регуляции в механизмы формирования адаптационных возможностей больных шизофренией

Изучение особенностей психонейроиммуноэндокринной регуляции в компенсаторно-приспособительных механизмах больных шизофренией в процессе клинической динамики и терапии является актуальным и перспективным направлением биологической психиатрии. Показано, что у больных шизофренией, длительно получающих антипсихотическую терапию, часто отмечаются проявления нейроэндокринной дисфункции, в частности субклинического гипотиреоидизма [16, 17]. Установлена связь между дисфункцией щитовидной железы, факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и развитием метаболического синдрома [18], а также между уровнями тиреотропного и тиреоидных гормонов и наличием метаболического синдрома у пациентов с шизофренией [19, 20].

Опубликованы данные, что нарушения функции щитовидной железы, изменение уровней тиреоидных гормонов могут быть связаны с воздействием антипсихотической терапии [21, 22]. В связи с вышесказанным нельзя игнорировать влияние шизофрении на дисфункцию щитовидной железы. Все это осложняет течение основного заболевания, усиливая выраженность негативных, когнитивных и аффективных нарушений, приводит к дополнительной социальной стигматизации пациентов [23, 24], ухудшает качество основных сфер жизни, является причиной отказа от проводимой терапии, вызывает необходимость привлечения к ведению больных специалистов соматического профиля и назначению дополнительного лечения [25].

Генетическая уязвимость, влияние биологических факторов, адаптогенных факторов окружающей среды предполагаются в качестве причинной предрасположенности к процессу в концепции этиопатогенеза шизофрении, в том числе в модели предрасположенности к влиянию стрессов. При острой стресс-реакции запускаются нарушения процессов саморегуляции и происходит развитие клинических проявлений шизофрении. Установлено, что важную роль в регуляции когнитивных функций играет гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система. Тиреоидные гормоны и нейромедиаторы на уровне ЦНС образуют единую нейрогуморальную систему, участвующую в обеспечении интегративных функций головного мозга. Изменение в функционировании хотя бы одной из перечисленных выше нейромедиаторных систем может привести к изменению уровня секреции ТТГ, а соответственно и тиреоидных гормонов [26].

Одним из подходов к повышению точности прогнозирования ответа на антипсихотическую терапию является поиск объективных биологических маркеров, отражающих важнейшие звенья патогенеза шизофрении, что обосновывает необходимость проведения комплексных клинико-эндокринологических исследований пациентов с шизофренией, включающих определение уровней тиреоидных гормонов.

Проведено обследование 156 больных шизофренией (коды по МКБ-10: F20.00, F20.01, F20.02, F20.6), 88 женщин и 68 мужчин, средний возраст пациентов составлял 43,8±10,3 года, длительность заболевания от 1 года до 43 лет, средняя продолжительность заболевания 16,0±9,3 года. Все обследованные проживали в регионе Сибири и проходили курс стационарного лечения в отделении эндогенных расстройств клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Пациентам назначалась адекватная психическому состоянию психофармакотерапия. У всех пациентов на момент обследования отсутствовала сопутствующая патология щитовидной железы, установленная врачом-эндокринологом.

Выраженность психопатологической симптоматики (позитивной, негативной, общепатологической симптоматики и общий балл) определялась с использованием психометрической Шкалы оценки позитивных и негативных симптомов (PANSS). Динамика улучшения психического состояния (эффективность терапии) в ходе лечения оценивалась с использованием Шкалы общего клинического впечатления (CGI и подшкала CGI-C) через 6 недель лечения. Пациенты были разделены по доказанному эффекту терапии на две противоположные группы: 1-я группа (n=75) – с существенным улучшением психического состояния (в группе объединены пациенты со значительным и существенным улучшением психического состояния); 2-я группа (n=81) – с незначительным улучшением психического состояния (в группе объединены пациенты с незначительным улучшением и отсутствием эффекта).

Сравнительный анализ результатов обследования психопатологической симптоматики в группах терапевтической эффективности больных шизофренией выявил снижение общего балла по шкале PANSS у пациентов 1-й группы со значительным и существенным улучшением психического состояния (табл. 4).

Таблица 4. **Сравнительное распределение в зависимости от выраженности психопатологической симптоматики по шкале PANSS у больных шизофренией с разной эффективностью терапии (M±m, σ)**

Показатель	Больные шизофренией		Статистическая значимость различий
	1-я группа (n=75)	2-я группа (n=81)	
Сумма баллов позитивных симптомов	22,44±0,63	24,91±0,47	p=0,0017
Сумма баллов негативных симптомов	24,86±0,87	25,48±0,57	p=0,5456
Сумма баллов общепсихопатологической симптоматики	51,31±1,25	57,56±0,86	p=0,0049
Общий балл	97,81±1,77	108,30±1,40	p=0,000006

Примечание. Статистическая значимость различий: p – между 1-й и 2-й группами больных шизофренией.

Сравнительный анализ результатов гормонального обследования пациентов до назначения активной психофармакотерапии выявил статистически значимые различия в концентрации определяемых гормонов у пациентов с различной эффективностью терапии. Так, в 1-й группе пациентов (со значительным и существенным улучшением психического состояния) по сравнению со 2-й группой (незначительное улучшение) обнаружено повышение свободного трийодтиронина и снижение свободного тироксина (табл. 5).

Таблица 5. **Сравнительное распределение в зависимости от концентрации гормонов щитовидной железы в сыворотке крови до назначения нейролептической терапии у больных шизофренией с различной эффективностью терапии (M±m)**

Показатель	Больные шизофренией		Статистическая значимость различий
	1-я группа (n=75)	2-я группа (n=81)	
Трийодтиронин свободный (Т3 св), пмоль/л	4,02±0,18	3,36±0,13	p=0,0029
Тироксин свободный (Т4 св), пмоль/л	11,81±0,36	13,12±0,386	p=0,0138

Примечание. Статистическая значимость различий: p – между 1-й и 2-й группами больных шизофренией.

Результаты проведенного исследования показали, что высокая эффективность психофармакологического лечения больных шизофренией характеризуется клинико-психопатологическими особенностями и лабораторными данными пациентов со значительным и существенным улучшением психического состояния в процессе лечения, а именно снижением общего балла по шкале PANSS, высоким уровнем свободной фракции Т3 и низким уровнем свободной фракции Т4, что позволяет использовать эти признаки в качестве биологических маркеров прогнозирования эффективности терапии больных шизофренией.

Таким образом, изучен вклад дисфункции нейроиммуноэндокринной регуляции в механизмы формирования адаптационных возможностей больных шизофренией и ответа на антипсихотическую терапию при шизофрении. На основании полученных данных выявлен информативный комплекс периферических биомаркеров для прогноза эффективности терапии больных шизофрении. Полученные данные демонстрируют, что отклонения в системе нейроиммунноэндокринной регуляции являются единым патогенетическим механизмом развития эндогенных расстройств и позволяют использовать выявленные критерии прогноза эффективности терапии в рамках персонализированного подхода к лечению пациентов с первых дней поступления в стационар с целью повышения психофизиологических и социальных адаптационных возможностей [27].

Проблема терапевтической ремиссии при алкогольной зависимости.

Несмотря на многообразие существующих методов лечения алкоголизма, острой проблемой остается достижение устойчивой терапевтической ремиссии. После прохождения курса лечения для 34% больных терапевтическая процедура не представляет преград к дальнейшему употреблению алкоголя, вероятность срыва ремиссии в течение первых 6 месяцев наблюдается у 60% больных алкоголизмом, только 7,1% пациентов сообщили о прекращении употребления алкоголя в течение 2 лет [28, 29, 30]. В этой связи особую значимость представляет проблема прогнозирования длительности терапевтической ремиссии с целью своевременного применения комплекса реабилитационных мероприятий для превенции рецидива болезни. Продолжительность воздержания от употребления алкоголя обусловлена многими факторами, в частности клинико-динамическими характеристиками, личностными, социально-демографическими и социально-психологическими особенностями, которые чаще всего рассматриваются в качестве критериев формирования зависимости и устойчивости ремиссии [31, 32]. Вместе с тем значимая роль в формировании, течении и прогнозе алкогольной зависимости отводится биологическим факторам, поскольку алкоголь и продукты его метаболизма оказывают негативное воздействие на клетки, органы и системы организма. Известно, что хроническое потребление алкоголя и его отмена выступают ведущими стрессорами, стимулирующими гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и синтез глюкокортикоидов [33, 34]. С активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси эндокринной регуляции при действии алкоголя тесно связана и функция тиреоидной оси [35]. Кроме того, алкоголь вызывает прямое подавление функции щитовидной железы за счет клеточной токсичности [36, 37]. Этанол и его метаболит ацетальдегид в организме приводят к интенсификации свободно-радикального окисления и развитию окислительного стресса (ОС), отмечено изменение ряда параметров оксидативного статуса на разных стадиях алкоголизма [38, 39, 40].

Очевидно, что одним из подходов к повышению точности прогнозирования ремиссии является поиск объективных биологических маркеров, отражающих важнейшие звенья патогенеза алкоголизма. В качестве таких возможных маркеров были исследованы концентрации тиреоидного гормона тироксина свободного (Т4 св.) и факторов ОС – карбонилированных белков (КБ) и продуктов ПОЛ, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой – ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП).

Проведено обследование 54 мужчин с алкогольной зависимостью, поступивших в клинику НИИ психического здоровья Томского НИМЦ с диагнозом «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя (синдром зависимости – F10.21 и синдром отмены – F10.30). Взятие крови для биологических исследований у пациентов, поступивших в стационар в состоянии синдрома отмены, выполняли после алкогольной детоксикации. В анамнезе все пациенты проходили стационарное лечение по поводу алкогольной зависимости. Длительность последней ремиссии, достигнутой в результате предыдущего лечения, устанавливали на основании катамнестических данных по историям болезни и беседам с родственниками. В зависимости от длительности последней терапевтической ремиссии были сформированы две группы: 1-я группа (n=24) – пациенты с неустойчивой ремиссией продолжительностью до 6 месяцев, 2-я группа (n=30) – пациенты со сформировавшейся устойчивой ремиссией от 12 месяцев и более. В анализ не включались пациенты с промежуточным периодом стабилизации ремиссии от 7 до 11 месяцев. Результаты исследования свободной фракции тироксина представлены в таблице 6.

В 1-й группе пациентов с неустойчивой ремиссией обнаружено статистически значимое снижение концентрация Т4 св по отношению к контрольной группе здоровых лиц, тогда как концентрация гормона во 2-й группе пациентов не отличалась от значений в контрольной группе. Сравнительный анализ полученных результатов в группах пациентов с разной длительностью терапевтической ремиссии выявил статистически значимое снижение концентрации свободной фракции тироксина в 1-й группе пациентов с неустойчивой ремиссией по отношению ко 2-й группе пациентов с устойчивой ремиссией.

При исследовании факторов ОС установлено, что концентрации КБ и ТБК-РП в плазме крови пациентов 1-й группы с длительностью ремиссии до 6 месяцев статистически значимо превышали показатели в плазме крови здоровых лиц (табл. 7). Во 2-й группе пациентов с длительностью ремиссии 1 год и более уровни КБ и ТБК-РП не отличались от значений у здоровых лиц. Выявлены статистически значимые различия концентраций КБ и ТБК-РП между 1-й и 2-й группами: в 1-й группе пациентов с неустойчивой ремиссией длительностью до 6 месяцев эти показатели были выше, чем во 2-й группе (для КБ – p=0,0250, для ТБК-РП – p=0,0118).

Таблица 6. **Сравнительное распределение в зависимости от концентрации тироксина свободного в сыворотке крови больных с алкогольной зависимостью с разной длительностью терапевтической ремиссии (M±m)**

Показатель	Группа обследованных			Статистическая значимость различий
	Здоровые лица (n=35)	Больные алкоголизмом		
		1-я группа (n=24)	2 -я группа (n=30)	
Тироксин свободный (Т4 св) пмоль/л	12,62±0,46	9,57±0,59 *$p_к$ <0,001*	12,69±0,62 *$p_к$=0,952*	p<0,001

Примечание. Статистическая значимость различий: $p_к$ – по отношению к здоровым, p – между пациентами 1-й (длительность ремиссии до 6 месяцев) и 2-й (длительность ремиссии 12 месяцев и более) групп.

Таблица 7. **Сравнительное распределение в зависимости от концентрации карбонилированных белков (КБ) и ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП) у больных алкоголизмом с разной длительностью терапевтической ремиссии (M±m)**

Показатель	Группа обследованных			Статистическая значимость различий
	Здоровые лица (n=38)	Больные алкоголизмом		
		1-я группа (n=20)	2 -я группа (n=34)	
КБ, нмоль/мг	0,35±0,02	0,44±0,02 $p_к$=0,002	0,39±0,02 $p_к$=0,273	p=0,025
ТБК-РП, нмоль/мл	2,50±0,09	3,64±0,30 *$p_к$<0,001*	2,84±0,15 $p_к$=0,2709	p=0,011

Примечание. Статистическая значимость различий: $p_к$ – по отношению к здоровым, p – между пациентами 1-й (длительность ремиссии до 6 месяцев) и 2-й (длительность ремиссии 12 месяцев и более) групп.

Таким образом, неустойчивая терапевтическая ремиссия при алкогольной зависимости характеризуется низким уровнем гормона щитовидной железы и высокой концентрацией окисленных белков и липидов в крови пациентов на этапе синдрома отмены после алкогольной детоксикации. Уровни тироксина свободного (Т4 св), карбонилированных белков (КБ) и ТБК-реактивных продуктов могут быть применены в качестве биологических маркеров прогнозирования длительности ремиссии после проведения антиалкогольной терапии с целью выявления когорты пациентов с неустойчивой терапевтической ремиссией и своевременного проведения превентивных мероприятий, направленных на формирование стабильной продолжительной ремиссии и профилактику ранних рецидивов. Полученные результаты поддержаны патентами РФ (41, 42).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования выявлены информативные биомаркеры прогноза формирования панического расстройства на ранней стадии заболевания, эффективности терапии больных шизофренией и длительности ремиссии после проведения терапии у пациентов с неустойчивой ремиссией при алкогольной зависимости.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

В исследовании соблюдены принципы информированного согласия и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА. Одобрено Локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 147 от 22.11.2021 г.).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено по бюджетному финансированию ГЗ 075-01184-22-00, тема НИР «Биопсихосоциальные механизмы патогенеза и клинического полиморфизма, адаптационный потенциал и предикторы эффективности терапии у больных с психическими и поведенческими расстройствами в регионе Сибири» (№ 122020200054-8) и тема НИР «Мультидисциплинарное исследование клинической гетерогенности и патобиологических механизмов прогредиентного развития аддиктивных расстройств с разработкой инновационных программ терапии и дифференцированной профилактики» (№ 122020200053-1).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Узбеков М.Г., Максимова Н.М., Бриллиантова В.В., Шихов С.Н., Москвитина Т.А., Узбекова Д.Г., Горобец Л.Н., Стрелкова И.М., Булатецкий С.В., Смолина Н.В. К вопросу о биологических маркерах эффективности терапии психических и неврологических заболеваний. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2018. № 2 (99). С. 5-14. Uzbekov MG, Maximova NM, Brilliantova VV, Shikhov SN, Moskvitina TA, Uzbekova DG, Gorobets LN, Strelkova IM, Bulatetsky SV, Smolina NV. On the issue of biological markers of efficiency of therapy of mental and neurologic diseases. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2018;2(99):5-14. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-5-14 (in Russian).
2. Бойко А.С., Бохан Н.А., Бунева В.Н., Ветлугина Т.П., Зозуля С.А., Иванова С.А., Клюшник Т.П., Корнетова Е.Г., Лосенков И.С., Олейчик И.В., Семке А.В., Смирнова Л.П., Узбеков М.Г., Федоренко О.Ю. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение. Новосибирск, 2017. 148 с. Boiko AS, Bokhan NA, Buneva VN, Vetlugina TP, Zozulya SA, Ivanova SA, Klyushnik TP, Kornetova EG, Losenkov IS, Oleichik IV, Semke AV, Smirnova LP, Uzbekov MG, Fedorenko OYu. Biological markers of schizophrenia: search and clinical application. Novosibirsk, 2017:148 (in Russian).
3. Carvalho AF, Solmi M, Sanches M et al. Evidence-based umbrella review of 162 peripheral biomarkers for major mental disorders. Transl Psychiatry. 2020 May 18;10(1):152. doi: 10.1038/s41398-020-0835-5. PMID: 32424116; PMCID: PMC7235270.
4. Roy B, Yoshino Y, Allen L, Prall K, Schell G, Dwivedi Y. Exploiting Circulating MicroRNAs as Biomarkers in Psychiatric Disorders. Mol Diagn Ther. 2020 Jun;24(3):279-298. doi: 10.1007/s40291-020-00464-9. PMID: 32304043; PMCID: PMC7269874.
5. Lucidi L, Pettorruso M, Vellante F et al. Gut Microbiota and Bipolar Disorder: An Overview on a Novel Biomarker for Diagnosis and Treatment. Int J Mol Sci. 2021 Apr 2;22(7):3723. doi: 10.3390/ijms22073723. PMID: 33918462; PMCID: PMC8038247.
6. Моор Л.В., Рахмазова Л.Д. Клинико-динамическая характеристика и факторы риска панических расстройств. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2019. № 3. С. 14-20. Moor LV, Rakhmazova LD. Clinical-dynamic characteristics and risk factors for panic disorders. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2019;3(104):14-20. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-3(104)-14-20(in Russian).
7. Chen M.H., Tsai S.J. Treatment-resistant panic disorder: clinical significance, concept and management. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2016. № 7. P. 219–226. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4358-1_13
8. Клюшник Т.П., Никитина В.Б., Андросова Л.В., Ветлугина Т.П., Зозуля С.А., Аксенов М.М., Бохан Н.А. Факторы воспаления и иммунофенотипы при расстройствах адаптации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118, № 3. С. 83-88. Klyushnik TP, Nikitina VB, Androsova LV, Vetlugina TP, Zozulya SA, Aksenov MM, Bokhan NA. Inflammatory factors and immunophenotypes in adjustment disorders. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2018;118(3):83-88. https://doi.org/10.17116/jnevro20181183183-88 (in Russian).
9. Ветлугина Т.П., Андросова Л.В., Никитина В.Б., Лобачева О.А., Перчаткина О.Э., Отман И.Н., Клюшник Т.П. Характеристика врожденного и приобретенного иммунитета при расстройствах адаптации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 8. С. 76-82. Vetlugina TP, Androsova LV, Nikitina VB, Lobacheva OA, Perchatkina OE, Otman IN, Klyushnik TP. Characteristics of innate and acquired immunity in adjustment disorders. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2020;120(8):76-82. https://doi.org/10.17116/jnevro202012008176 (in Russian).

10. Малкина-Пых И.Г. Психосоматика: Справочник практического психолога. М. : Изд-во Эксмо, 2005. 992 с. Malkina-Pykh IG. Psychosomatics: Handbook of a practical psychologist. Moscow: Eksmo Publishing House, 2005:992 (in Russian).
11. Ranabir S, Reetu K. Stress and hormones. Indian J Endocrinol Metab. 2011 Jan;15(1):18-22. doi: 10.4103/2230-8210.77573. PMID: 21584161; PMCID: PMC3079864.
12. Кубасов Р.В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды. Вестник РАМН. 2014. № 9-10. С. 102-109. Kubasov RV. Hormonal changes in response to extreme environmental factors. Bulletin of RAMS. 2014;9-10:102-109 (in Russian).
13. Sobanski T, Wagner G. Functional neuroanatomy in panic disorder: Status quo of the research. World J Psychiatry. 2017 Mar 22;7(1):12-33. doi: 10.5498/wjp.v7.i1.12. PMID: 28401046; PMCID: PMC5371170.
14. Корнева Е.А. Пути взаимодействия нервной и иммунной систем: история и современность, клиническое применение. Медицинская иммунология. 2020. Т. 22, № 3. С. 405-418. Korneva EA. Ways of interaction between the nervous and immune systems: history and modernity, clinical application. Medical Immunology. 2020;22(3):405-418. https://doi.org/10.15789/1563-0625-PON-1974 (in Russian).
15. Патент (ru) № 2644309. Способ прогнозирования риска формирования панического расстройства на ранней стадии заболевания / В.Б. Никитина, Т.В. Казенных, А.А. Иванова, Е.В. Цыбульская, О.А. Лобачева, Т.П. Ветлугина, Н.А. Бохан. Опубл. 08.02.2018. Бюл. № 4. Patent (ru) No. 2644309. A method for predicting the risk of developing a panic disorder at an early stage of the disease / VB Nikitina, TV Kazennykh, AA Ivanova, EV Tsybulskaya, OA Lobacheva, TP Vetlugina, NA Bokhan. Published 02/08/2018. Bull. no. 4 (in Russian).
16. Telo S, Bilgic S, Karabulut N. Thyroid Hormone Levels in Chronic Schizophrenic Patients: Association with Psychopathology. West Indian Med J. 2016 Mar 15;65(2):312-315. doi: 10.7727/wimj.2015.186. PMID: 28358451.
17. Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Буланов В.С., Узбекова Д.Г. Взаимосвязь пролактина и гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у пациентов с первым психотическим эпизодом. Социальная и клиническая психиатрия. 2019. Т. 29, № 2. С. 5-13. Gorobets LN, Litvinov AV, Bulanov VS, Uzbekova DG. The relationship between prolactin and hormones of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with the first psychotic episode. Social and Clinical Psychiatry. 2019;29(2):5-13 (in Russian).
18. Park SB, Choi HC, Joo NS. The relation of thyroid function to components of the metabolic syndrome in Korean men and women. J Korean Med Sci. 2011 Apr;26(4):540-5. doi: 10.3346/jkms.2011.26.4.540. Epub 2011 Mar 28. PMID: 21468262; PMCID: PMC3069574.
19. Kalinowska S, Trześniowska-Drukała B, Safranow K, Pełka-Wysiecka J, Kłoda K, Misiak B, Samochowiec J. Association between thyroid function and metabolic syndrome in male and female schizophrenia patients. Psychiatry Res. 2019 Apr;274:167-175. doi: 10.1016/j.psychres.2019.02.029. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30802688.
20. Kornetova EG, Kornetov AN, Mednova IA, Lobacheva OA, Gerasimova VI, Dubrovskaya VV, Tolmachev IV, Semke AV, Loonen AJM, Bokhan NA, Ivanova SA. Body Fat Parameters, Glucose and Lipid Profiles, and Thyroid Hormone Levels in Schizophrenia Patients with or without Metabolic Syndrome. Diagnostics (Basel). 2020 Sep 10;10(9):683. doi: 10.3390/diagnostics10090683. PMID: 32927785; PMCID: PMC7554913.
21. Jose J, Nandeesha H, Kattimani S, Meiyappan K, Sarkar S, Sivasankar D. Association between prolactin and thyroid hormones with severity of psychopathology and suicide risk in drug free male schizophrenia. Clin Chim Acta. 2015 Apr 15;444:78-80. doi: 10.1016/j.cca.2015.02.003. Epub 2015 Feb 10. PMID: 25677864.
22. Vedal TSJ, Steen NE, Birkeland KI, Dieset I, Reponen EJ, Laskemoen JF, Rødevand L, Melle I, Andreassen OA, Molden E, Jönsson EG. Free thyroxine and thyroid-stimulating hormone in severe mental disorders: A naturalistic study with focus on antipsychotic medication. J Psychiatr Res. 2018 Nov;106:74-81. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.09.014. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30292780.
23. Беккер Р.А., Быков Ю.В. О роли нейроэндокринных нарушений в патогенезе когнитивной дисфункции при депрессивных состояниях (обзор литературы с комментариями). Consilium Medicum. 2016. Т. 18, № 4. С. 57-61. Becker RA, Bykov YuV. On the role of neuroendocrine disorders in the pathogenesis of cognitive dysfunction in depressive states (literature review with comments). Consilium Medicum. 2016;18(4):57-61 (in Russian).
24. Васильченко К.Ф., Дроздовский Ю.В. Социальное функционирование и адаптация пациентов с первым психотическим эпизодом: внутренняя стигма и социально-психологические факторы. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2018. № 3 (100). С. 10-15. Vasilchenko KF, Drozdovsky YuV. Social functioning and adaptation of patients with the first psychotic episode: internalized stigma, social and psychological factors. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2018;3(100):10-15. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-3(100)-10-15
25. Корнетова Е.Г., Дубровская В.В., Корнетов А.Н., Лобачева О.А., Иванова С.А., Семке А.В. Морфофенотипический предиктор развития висцерального ожирения у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию. Бюлле-

тень сибирской медицины. 2018. Т. 17, № 4. С. 54-64. Kornetova EG, Dubrovskaya VV, Kornetov AN, Lobacheva OA, Ivanova SA, Semke AV. Morphophenotypic predictor of the development of visceral obesity in patients with schizophrenia receiving antipsychotic therapy. Bulletin of Siberian Medicine. 2018;17(4):54-64. https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-54-64 (in Russian).

26. Демин Д.Б. Эффекты тиреоидных гормонов в развитии нервной системы (обзор). Журнал медико-биологических исследований. 2018. Т. 6, № 2. С. 115-127. Demin DB. Effects of thyroid hormones in the development of the nervous system (review). Journal of Medico-Biological Research. 2018;6(2):115-127. https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.115 (in Russian).
27. Патент (ru) № 2775440. Способ прогнозирования эффективности лечения больных шизофренией / О.А. Лобачева, Е.Г. Корнетова, В.Б. Никитина, Ю.Л. Мальцева, А.В. Семке, В.В. Хамина, И.А. Меднова, Н.А. Бохан. Опубл. 08.02.2018. Бюл. № 4. Patent (ru) no. 2775440. A method for predicting the effectiveness of the treatment of patients with schizophrenia / OA Lobacheva, EG Kornetova, VB Nikitin, YuL Maltseva, AV Semke, VV Khamina, IA Mednova, NA Bokhan. Published 02/08/2018. Bull. no. 4 (in Russian).
28. Abdin E, Subramaniam M, Vaingankar JA, Chong SA. The role of sociodemographic factors in the risk of transition from alcohol use to disorders and remission in singapore. Alcohol Alcohol. 2014 Jan-Feb;49(1):103-8. doi: 10.1093/alcalc/agt126. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23904251.
29. Петрунько О.В., Брюханова Е.Н. Факторы формирования длительных ремиссий у больных алкогольной зависимостью. Acta Biomedica Scientifica. 2017. Т. 2, № 5-2 (117). С. 125-132. Petrunko OV, Bryukhanova EN. Factors of formation of long-term remissions in patients with alcohol dependence. Acta Biomedica Scientifica. 2017;2,5-2(117):125-132 doi: 10.12737/article_5a3a0e7bd7d985.70954570 (in Russian).
30. Maisto SA, Hallgren KA, Roos CR, Witkiewitz K. Course of remission from and relapse to heavy drinking following outpatient treatment of alcohol use disorder. Drug Alcohol Depend. 2018 Jun 1; 187:319-326. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.03.011. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29705545; PMCID: PMC5959805.
31. Шустов Д.И., Федотов И.А., Юрченко Л.Н. Клинико-психологическая статистика и динамика терапевтических ремиссий при алкогольной зависимости (обзор литературы и собственные данные). Наркология. 2014. № 9. С. 57-61. Shustov DI, Fedotov IA, Yurchenko LN. Clinical and psychological statistics and dynamics of therapeutic remissions in alcohol dependence (literature review and own data). Narcology. 2014;9:57-61 (in Russian).
32. Koenig LB, Haber JR, Jacob T. Transitions in alcohol use over time: a survival analysis. BMC Psychol. 2020 Nov 3;8(1):115. doi: 10.1186/s40359-020-00479-1. PMID: 33143748; PMCID: PMC7607670.
33. Becker HC. Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking. Neuropharmacology. 2017 Aug 1;122:115-126. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.028. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28431971; PMCID: PMC5497303.
34. Ветлугина Т.П., Лобачева О.А., Никитина В.Б., Прокопьева В.Д., Мандель А.И., Бохан Н.А. Гормоны стресс-реализующей системы при алкогольной зависимости: возможность прогнозирования длительности ремиссии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120, № 5. С. 73-78. Vetlugina TP, Lobacheva OA, Nikitina VB, Prokopieva VD, Mandel AI, Bokhan NA. Hormones of the stress-realizing system in alcohol dependence: the possibility of predicting the duration of remission. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2020;120(5):73-78. https://doi.org/10.17116/jnevro202012005173 (in Russian).
35. Rachdaoui N, Sarkar DK. Pathophysiology of the Effects of Alcohol Abuse on the Endocrine System. Alcohol Res. 2017;38(2):255-276. PMID: 28988577; PMCID: PMC5513689.
36. Кубасов Р.В., Барачевский Ю.Е., Лупачев В.В. Функциональные изменения гипофизарно-гонадного и тиреоидного эндокринных звеньев в ответ на стрессовые факторы. Фундаментальные исследования. 2014. № 10-5. С. 1010-1014. Kubasov RV, Barachevsky YuE, Lupachev VV. Functional changes in the pituitary-gonadal and thyroid endocrine units in response to stress factors. Basic Research. 2014;10-5:1010-1014 (in Russian).
37. Balhara YP, Deb KS. Impact of alcohol use on thyroid function. Indian J Endocrinol Metab. 2013 Jul;17(4):580-7. doi: 10.4103/2230-8210.113724. PMID: 23961472; PMCID: PMC3743356.
38. Parthasarathy R, Kattimani S, Sridhar MG. Oxidative stress during alcohol withdrawal and its relationship with withdrawal severity. Indian J Psychol Med. 2015 Apr-Jun;37(2):175-80. doi: 10.4103/0253-7176.155617. PMID: 25969603; PMCID: PMC4418250.
39. Прокопьева В.Д., Ярыгина Е.Г., Мандель А.И. Динамика окислительной модификации белков и липидов плазмы крови у больных алкоголизмом в процессе терапии. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2017. № 3 (86). С. 11-15. Prokopieva VD, Yarygina EG, Mandel AI. Dynamics of oxidative modification of proteins and lipids of blood plasma in alcoholic patients in the process of the therapy. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2017;3(96):11-15. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2017-3(96)-11-15 (in Russian).

40. Бохан Н.А., Прокопьева В.Д., Иванова С.А., Ветлугина Т.П., Епимахова Е.В., Плотников Е.В., Ярыгина Е.Г., Бойко А.С. Окислительный стресс и его коррекция у больных алкогольной зависимостью (итоги исследований в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ). Вопросы наркологии. 2018. № 3 (163). С. 27-59. Bokhan NA, Prokopieva VD, Ivanova SA, Vetlugina TP, Epimakhova EV, Plotnikov EV, Yarygina EG, Boiko AS. Oxidative stress and its correction in patients with alcohol addiction (results of studies at Mental Health Research Institute of Tomsk National Research Medical Center). Journal of Addiction Issues. 2018;3(163). С. 27-59 (in Russian).
41. Патент (ru) № 2756613. Способ прогнозирования длительности терапевтической ремиссии у больных алкоголизмом / В.Д. Прокопьева, Т.П. Ветлугина, Е.Г. Ярыгина, А.И. Мандель, Н.И. Кисель, Н.А. Бохан. № 2021104458; заявл. 24.02.2021. опубл. 04.10.2021. Бюл. № 28. 10 с. Patent (ru) no. 2756613. A method for predicting the duration of therapeutic remission in patients with alcoholism / VD Prokopieva, TP Vetlugina, EG Yarygina, AI Mandel, NI Kisel, NA Bokhan. No. 2021104458; dec. 02/24/2021. publ. 04.10.2021. Bull. no. 28. 10 (in Russian).
42. Патент (ru) № 2776568. Способ прогнозирования неустойчивой терапевтической ремиссии при алкогольной зависимости / Т.П. Ветлугина, Н.А. Бохан, В.Б. Никитина, О.А. Лобачева, А.И. Мандель, Н.И. Кисель. № 2021129515; заявл. 11.10.2021; опубл. 22.07.2022. Бюл. № 21. Patent (ru) no. 2776568. A method for predicting unstable therapeutic remission in alcohol dependence / TP Vetlugina, NA Bokhan, VB Nikitina, OA Lobacheva, AI Mandel, NI Kissel. No. 2021129515; dec. 10/11/2021; publ. 07/22/2022. Bull. no. 21 (in Russian).

Поступила в редакцию 12.12.2022
Утверждена к печати 24.02.2023

Никитина Валентина Борисовна, д.м.н., заведующая лабораторией клинической психонейроиммунологии и нейробиологии. ResearcherID B-9926-2012. Author ID Scopus 55640240200. ORCID iD 0000-0002-1644-770X. AuthorID РИНЦ 154172. SPIN-код РИНЦ 3687-7727.

Ветлугина Тамара Парфеновна, д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, руководитель отдела биологической психиатрии и наркологии. ResearcherID C-2144-2012. Author ID Scopus 6603120359. ORCID iD 0000-0003-2068-0931. AuthorlD РИНЦ 137410. SPIN-код РИНЦ 4237-1873. vetluga21@mail.ru

Лобачева Ольга Анатольевна, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии. ResearcherID C-2151-2012J-1783-2017. Author ID Scopus 26421227200. ORCID iD 0000-0002-7477-6296. AuthorID РИНЦ 614395. SPIN-код РИНЦ 9442-6470. oalobacheva@mail.ru

Прокопьева Валентина Даниловна, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии. ResearcherID J-1713-2017. Author ID Scopus 6601960775. ORCID iD 0000-0002-4811-984X. AuthorID РИНЦ 123653. SPIN-код РИНЦ 8927-5645. valyaprok@mail.ru

Лебедева Валентина Федоровна, д.м.н., главный врач клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. SPIN-код РИНЦ 3509-4798. AuthorID РИНЦ 560284. ORCID iD 0000-0001-9266-8291.

✉ Никитина Валентина Борисовна, vbnikitina@yandex.ru

UDC 616.89-008.1:616-071:616-036:616-089.168

For citation: Nikitina V.B., Vetlugina T.P., Lobacheva O.A., Prokopieva V.D., Lebedeva V.F. Biological markers of the prognosis of the formation, course and effectiveness of therapy for mental disorders and alcohol addiction. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2023; 1 (118): 59-70. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-59-70

Biological markers of the prognosis of the formation, course and effectiveness of therapy for mental disorders and alcohol addiction

Nikitina V.B., Vetlugina T.P., Lobacheva O.A., Prokopieva V.D., Lebedeva V.F.

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

ABSTRACT

Psychiatry as a science is at the stage of understanding the biological markers of mental pathology. Over the past decades, a large number of genetic, neuroimaging and neurophysiological studies have been carried out to search for them. At present, a priority scientific direction of research on the establishment of peripheral laboratory biomarkers of mental disorders is developing rapidly. Compared to subjectively assessed clinical and psychopathological signs and syndromes, biomarkers are more valid and reliable indicators. **Objective**: to summarize the results of research by the staff of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology on the search for biological markers and their role in the formation, course and effectiveness of the treatment of mental disorders and alcohol dependence. **Material and Methods**. A clinical-psychopathological, psychological and immunobiological examination of patients undergoing inpatient treatment at the clinic of Mental Health Research Institute of Tomsk National Research Medical Center was carried out. Diagnostic evaluation was carried out according to the main clinical criteria of ICD-10. The survey sample included patients with adjustment disorder (F43.2) – n=50, panic disorder (F41.0) - n=40, schizophrenia (F20.00, F20.01, F20.02, F20.6) – n=156, mental and behavioral disorders due to alcohol use (addiction syndrome – F10.21 and withdrawal syndrome – F10.30) – n=54. The level of reactive and personal anxiety, the severity of psychopathological symptoms according to the PANSS scale, and the dynamics of mental state improvement according to the CGI scale were assessed. Laboratory research included phenotyping of immunocompetent cells by differentiation clusters by flow cytometry, hormone determination by ELISA. The obtained data were statistically processed using STATISTICA for Windows (version 12.0). Comparison of independent samples was performed using the Mann-Whitney U-test. **Results**. A method is proposed for predicting the risk of developing a panic disorder at an early stage of the disease – at the stage of adjustment disorder – by assessing the level of reactive and personal anxiety in patients with adjustment disorder, determining the concentration of cortisol and natural killer cells in the blood. A complex of clinical-psychopathological and peripheral biomarkers was revealed to predict the effectiveness of therapy in patients with schizophrenia. The levels of free thyroxine, carbonylated proteins, and TBA-reactive products can be used as biological markers for predicting the duration of remission after anti-alcohol therapy in order to identify a cohort of patients with unstable therapeutic remission. **Conclusion**. Informative biomarkers have been found to predict the formation of panic disorder at an early stage of the disease, the effectiveness of therapy in patients with schizophrenia, and the duration of remission after therapy in patients with unstable remission in alcohol dependence.

Keywords: biomarkers, immunity, cortisol, triiodothyronine, thyroxine, carbonylated proteins, TBA-reactive products, reactive and personal anxiety, adjustment disorder, panic disorder, schizophrenia, alcohol dependence, effectiveness of therapy, duration of remission.

Received December 12.2022 Accepted February 24.2023

Nikitina Valentina B., D.Sc. (Medicine), Head of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID B-9926-2012. Author ID Scopus 55640240200. ORCID iD 0000-0002-1644-770X. AuthorID RSCI 154172. SPIN-code RSCI 3687-7727.

Vetlugina Tamara P., D.Sc. (Biology), Prof., lead researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Head of the Department of Biological Psychiatry and Narcology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID C-2144-2012. Author ID Scopus 6603120359. ORCID iD 0000-0003-2068-0931. AuthorID RSCI 137410. SPIN-code RSCI 4237-1873. vetluga21@mail.ru

Lobacheva Olga A., D.Sc. (Biology), lead researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID C-2151-2012; J-1783-2017. Author ID Scopus 26421227200. ORCID iD 0000-0002-7477-6296. AuthorID RSCI 614395. SPIN-code RSCI 9442-6470. oalobacheva@mail.ru

Prokopieva Valentina D., D.Sc. (Biology), lead researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID J-1713-2017. Author ID Scopus 6601960775. ORCID iD 0000-0002-4811-984X. AuthorID RSCI 123653. SPIN-code RSCI 8927-5645. valyaprok@mail.ru

Lebedeva Valentina F., D.Sc. (Medicine), chief physician of clinic of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 3509-4798, AuthorID RSCI 560284, ORCID iD 0000-0001-9266-8291.

✉ Nikitina Valentina B., vbnikitina@yandex.ru

УДК 616.895.8:615.07:578.52:543.51(048.83)

Для цитирования: Языкова А.Б., Новоселова А.Э., Царьков И.Е., Жиляева Т.В. Идентификация биомаркеров шизофрении с помощью методов масс-спектрометрии (обзор литературы). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 1 (118). С. 71-81 https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-71-81

Идентификация биомаркеров шизофрении с помощью методов масс-спектрометрии (обзор литературы)

Языкова А.Б.[1], Новоселова А.Э.[1], Царьков И.Е.[1], Жиляева Т.В.[1, 2]

[1] *ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1*

[2] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3*

РЕЗЮМЕ

Цель: анализ результатов современных отечественных и зарубежных исследований биологических маркеров шизофрении с помощью методов масс-спектрометрии, выделение основных перспективных направлений исследований в области метаболомики и протеомики при шизофрении, обсуждение принципов работы и современных возможностей различных модификаций масс-спектрометров при анализе протеомного и метаболомного составов биологических жидкостей пациентов, страдающих шизофренией. В результате анализа данных литературы с обобщением имеющихся в настоящее время результатов оригинальных исследований, систематических обзоров и метаанализов представлены сведения об основных группах биомаркеров и ведущих механизмах патогенеза, наиболее активно изучаемых в настоящее время при шизофрении методами масс-спектрометрии, а также об ограничениях метаболомики при изучении этого заболевания.

Ключевые слова: шизофрения, биологические маркеры, метаболомика, протеомика, масс-спектрометрия.

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость поиска биологических маркеров шизофрении продиктована дефицитом сведений об этиопатогенезе этого заболевания. В клинической практике используется терапевтический подход, основанный на представлениях о нарушении обмена нейромедиаторов, однако опубликованные исследования свидетельствуют о вовлечении в патогенез иммунного воспаления, дизонтогенеза и других нарушений [1].

Актуальной остается проблема резистентности при лечении шизофрении: от 5 до 60% пациентов резистентны к применению антипсихотиков (АП) [2]. Обсуждается, что в формировании резистентности могут играть роль факторы воспаления и выраженные нарушения в работе основных сигнальных путей [3]. Кроме того, АП не способны полностью купировать негативные и когнитивные кластеры симптомов [4].

До сих пор отсутствуют знания об измеряемых предикторах ответа на конкретные психотропные препараты. Поэтому в процессе подбора препарата пациент долгое время может оставаться в состоянии психоза, что повышает риск резистентности вследствие «киндлинг»-механизмов [2].

К настоящему времени получены четкие доказательства полигенности шизофрении, но окончательного понимания картины этиопатогенеза этого состояния с точки зрения генетики пока не существует [5]. Шизофрения представляет собой сложный фенотип с разнообразными симптомами у разных пациентов. Многообразие выявленных к настоящему времени биомаркеров шизофрении и их разнообразная представленность у разных пациентов привели к предположениям о том, что в патофизиологическом понимании шизофрения является не болезнью, а группой болезней: один фенотип при множестве генотипов (биотипов). Однако и такой подход начинает приводить к разочарованию, поскольку количество предполагаемых биотипов шизофрении порождает понимание уникальности этиопатогенеза у каждого пациента. В связи с этим методология научных исследований шизофрении должна сместиться от исследований «случай-контроль» к персонифицированному изучению механизмов, что представляет собой сложную задачу. Следующим этапом в понимании этиопатогенеза шизофрении могут стать исследования молекулярных механизмов, ассоциированных с конкретными генетическими маркерами, в том числе с помощью метаболомики и протеомики.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ результатов современных отечественных и зарубежных исследований биологических маркеров шизофрении с помощью методов масс-спектрометрии, выделение основных перспективных направлений исследований в области мета-

боломики и протеомики при шизофрении, обсуждение принципов работы и современных возможностей различных модификаций масс-спектрометров при анализе протеомного и метаболомного составов биологических жидкостей пациентов, страдающих шизофренией.

Понятие метаболомики и протеомики

Метаболомика изучает совокупность всех метаболитов, являющихся конечным продуктом обмена веществ в клетке, ткани, органе или организме и предоставляет общий основополагающий взгляд на все физиологические особенности организма [6]. Поскольку эндогенные метаболиты – это конечные продукты экспрессии генов, их изменения более адекватно описывают фенотипические нарушения [7]. Известно, что концентрация эндогенных низкомолекулярных метаболитов изменяется в процессе патогенеза нейропсихиатрических заболеваний [8].

Протеомика – область молекулярной биологии, занимающаяся идентификацией и количественным анализом протеома, т.е. совокупности всех белков организма. По мнению ряда авторов, протеомика – валидный измерительный инструмент получения данных, предназначенных для исследования больших количеств белков с учетом их экспрессии, межбелковых и межмолекулярных взаимодействий и посттрансляционных модификаций [9]. Целью протеомики является не только исчерпывающая идентификация белковых молекул в биообразцах, но и составление развернутого представления о функциях этих белков [10]. Понимание протеомных процессов на уровне клетки необходимо для раскрытия патогенеза и поиска новых методов диагностики социально значимых заболеваний, а также анализа перспективных мишеней для терапии [11]. Для анализа комплексных белковых образцов и исключения основных затруднений, связанных с низкой встречаемостью многих белков, в связи с необходимостью высокопродуктивного и высокоразрешающего чувствительного метода анализа предложен метод масс-спектрометрии (далее – MS) [12]. Суть метода MS заключается в определении не просто молекулярной массы исследуемых соединений (белков), но и в определении возможной первичной структуры белка согласно полученному при ионизации белковой молекулы соотношению массы молекулы к её заряду [13]. В начале XXI века были изобретены и внедрены технологии, позволяющие применять MS к биообразцам: ионизация при атмосферном давлении (электроспрей, ЭС), химическая и фотоионизация при атмосферном давлении, опосредованная матрицей лазерная десорбция-ионизация (МАЛДИ, Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization, MALDI) [14], совмещенные с MS детектором (времяпролётным, Time-of-Flight, TOF) [15].

Из-за особенностей изотопного разделения пики в спектрах больших белков сложно анализировать. Поэтому перед исследованием их разрушают на пептиды массой 500-2500 Да с помощью трипсина, затем по данным о пептидах восстанавливают информацию об исходном белке из коротких прочтений («протеомика снизу вверх», bottom-up). Процесс сборки может приводить к потерям информации, поэтому в некоторых случаях исследуются целые белки без расщепления с помощью мощных детекторов сверхвысокого разрешения («протеомика сверху вниз», top-down) [16]. Фрагментация белков может осуществляться также при помощи столкновения с молекулами инертных газов. При этом каждый пептид характеризуется массой иона-предшественника и набором масс ионов-фрагментов. Массы фрагментов измеряются исходя из последовательности пептидов, и по ним восстанавливается информация об исходном белке (тандемная MS, MS-MS).

В качестве альтернативы MALDI ионизацию пептидов перед MS осуществляют методом электрораспыления (Electrospray Ionization, ESI). При совмещении ионизации электроспреем с высокоэффективной жидкостной хроматографией поток хроматографической фазы с колонки направляется в капилляр для электрораспыления. Таким образом MS будет определять массы разделяемых в аналитической колонке молекул (метод LC-MS, Liquid Chromatography-Mass Spectrometry). Идентификация белков в сложном растворе при помощи комбинации MS и высокоэффективной жидкостной хроматографии называется «скорострельной» протеомикой (Shotgun Proteomics). Для направленного обнаружения и количественного определения искомых белков применяются методы таргетной MS [17] с детектором типа тройного квадруполя – три одинаковых масс-спектрометра, последовательно передающие друг другу ионы: метод мониторинга множественных/выбранных реакций (англ. Multiple/Selected Reaction Monitoring, MRM/SRM). Помимо протеомики, методы MS могут применяться и в метаболомике для обнаружения небелковых (малых) молекул (или групп молекул), участвующих в предполагаемом патогенезе изучаемого заболевания [18].

Изучение механизмов патогенеза шизофрении методами MS

В России проведен ряд исследований по изучению биомаркеров шизофрении методами MS. По результатам сравнительного анализа протеомных профилей выявлено 27 белков, специфичных для шизофрении, которые в основном оказались связаны с иммунным ответом, клеточной коммуникацией, ростом и поддержанием клеток, регуляцией метаболизма белков и метаболизма нуклеиновых кислот [19].

У больных шизофренией установлено повышение концентрации белка 12 (ANKRD12), содержащего домен анкириновых повторов и кадгерина, причем концентрация кадгерина 5 статистически значимо различалась в зависимости от ведущей клинической симптоматики (позитивной или негативной) [19]. Отличия в спектре распределения белков выявлены в группах больных шизофренией и здоровых лиц в 13 областях молекулярных масс: 206, 180, 128, 97, 94, 88, 40, 32, 30, 28, 20, 15 и 12 кДа [20]. Согласно результатам MS-анализа, в сыворотке больных шизофренией обнаруживаются белки, отсутствующие у здоровых из группы сравнения: тирозинкиназа (активность которой повышается при окислительном стрессе при активации ряда сигнальных путей), белок LANCL1 с неизвестной функцией, ядерный клеточно-специфичный эпителиальный гаплоидный белок, цинк-связывающий белок (747-20597 Да) и гипотетический белок DP1 участка Polyposis coli (21135 Да) [21]. В недавнем исследовании методами масс-спектрометрии идентифицировали белки сыворотки крови при разных формах шизофрении: для параноидной шизофрении характерны белки, отвечающие за трансляцию и транскрипцию, в то время как значительная часть белков, характерных для простой шизофрении, регулирует основные метаболические и транспортные процессы клетки; это белки рецепторной системы, везикулярного транспорта и внеклеточного матрикса, осуществляющие преимущественно катаболические процессы [22].

Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего изучения роли обнаруженных белков в этиопатогенезе шизофрении.

С помощью метаболомики и протеомики в ряде исследований показано нарушение баланса путей основного энергетического обмена при шизофрении в мозге и периферических тканях [23, 24]. Обнаружено, что одним из главных нарушенных механизмов является гликолиз, что согласуется с данными о нарушениях метаболизма глюкозы при шизофрении. Другие MS-исследования обнаруживают маркеры окислительного стресса (ОС) при шизофрении, что подтверждает роль редокс-дисбаланса в патогенезе за счет окислительного повреждения липидов, белков и ДНК [25, 26]. Показано, что при первом эпизоде психоза нарушен ответ на ОС, в связи с чем авторы предлагают метаболомную сигнатуру реактивности на ОС рассматривать в качестве надежного раннего маркера психоза [27]. На моделях шизофрении у лабораторных животных обнаружены нарушения функции митохондрий, их выделение позволило сформулировать гипотезу о дисфункции биоэнергетических систем при шизофрении, что требует дальнейшего изучения [28].

Данные MS-исследований указывают на каузальную роль митохондриальной дисфункции при шизофрении, причем механизмы участия митохондрий в патогенезе могут выходить за рамки продукции энергии и участия в ОС и обусловливать нарушения в сигнальных каскадах, регулирующих внутриклеточный метаболизм и межнейронное взаимодействие [29].

Протеомика и метаболомика позволили выявить маркеры патологии иммунитета в мозге и периферических тканях пациентов с шизофренией [30], в частности дисфункцию системы комплемента [31]. У больных шизофренией изменены концентрации сывороточных цитокинов и других медиаторов воспаления. Исследования postmortem позволили предположить, что изменения функций иммунной системы носят системный характер [32]. В тканях больных с первично-диагностированной шизофренией обнаружены прочные периферические молекулярные агрегации, связанные с нарушенной функцией иммунной системы, что позволяет предположить возможность воздействия иммунной системы на профили биомаркеров. Омиксные технологии и биоинформационный подход (анализ сигнальных путей основных белков, формирующих биохимический профиль при шизофрении) выявили значимость системы комплемента в патогенезе заболевания – данные и расчеты свидетельствуют о подавлении альтернативных путей комплемента и его дисрегуляции. Среди меняющих функционирование белков иммунной системы выделены альфа-дефензины, которые предполагаются в качестве ранних маркеров болезни [33]. Метаболомный анализ сыворотки и плазмы субъектов с шизофренией выявил различия по сравнению со здоровым контролем по наличию соединений микробного происхождения [34, 35].

Практически вновь зарождающимся направлением исследований методами MS в психиатрии является изучение посттрансляционной модификации белков (ПТМ): метилирование, фосфорилирование, ацетилирование, образование дисульфидных мостиков, гликозилирование и др., за счет которых один и тот же белок может выполнять разные функции, возможно переключение пептида внутри клетки с одного на другой вид активности [36]. Наиболее распространённым примером является переключение активация/инактивация. Встречаются данные об изменениях в сигнальных путях клеток за счет различных вариантов ПТМ белков [37]. Поскольку карбонильный стресс коррелирует с тяжестью заболевания, считается, что гликирование возрастает за счет снижения активности молекулярных рецепторов, способствующих захвату гликированных продуктов, что усугубляет стресс [38].

Обсуждается, что пальмитоилирование участвует в регуляции работы дофаминовых транспортеров, в частности показано снижение пальмитоилирования белка S [39]. Получены данные о дисрегуляции ацетилирования гистонов и возможно связанном с этим шизофреноподобном расстройстве у экспериментальных животных [40]. В исследовании образцов мозга post mortem при шизофрении описаны нарушения в убиквитиновых протеосомных системах (системах деградации белка) [41]. Авторы полагают, что этот механизм может лежать в основе патогенеза из-за накопления аберрантных белков старения в клетках и потенциального перенаправления деградации белков в сторону лизосомального компартмента. Метилирование ДНК как эпигенетическая модификация у мужчин изучается как потенциальный гендер-специфичный маркер шизофрении [42].

Изучение баланса между синтезом и деградацией белка («оборота») является еще одним перспективным направлением исследований с помощью MS. Агрегаты из белков, образующиеся в результате нарушений синтеза и деградации белка, характерны для тяжелых психических расстройств, в частности шизофрении. Изменения в протеостатических механизмах, регулирующих обмен белка, такие как система убиквитин-протеасомы, отмечаются при тревожном расстройстве и шизофрении [43].

Недавно методы MS начали использоваться для выявления биомаркеров прогноза шизофрении как в доклинических моделях, так и у пациентов [44]. Обнаружено, что более высокий уровень пролактина сыворотки изначально до назначения АП может являться маркером лучшего прогноза после 5 лет лечения АП [45]. В одном из исследований с использованием мультиплексной оценки иммунного профиля сыворотки было обнаружено, что уровни 7 белков могут являться предикторами улучшения продуктивных симптомов (IL-16, связывающий жирные кислоты белок, ферритин, С-реактивный белок, миоглобин, пролактин и фактор комплемента Н), а уровни 2 белков (матриксная металлопротеиназа-2 и инсулин) могут быть предикторами улучшения негативных симптомов у пациентов с ПЭП [44]. В том же исследовании было обнаружено, что сниженные уровни инсулина и лептина и повышенные уровни TGF-β являются индикаторами приближающегося обострения у пациентов, получающих АП [44]. Перспективными являются направления исследований сывороточных биомаркеров – предикторов ответа на специфическое лечение АП или на таргетное воздействие по отношению к другим механизмам патогенеза (не нейрохимическим, а например, нейровоспалительным или метаболическим).

MS является оптимальным методом для оценки метаболических трансформаций АП [46] и их влияния на определенные органы и ткани [47], определения концентрации АП в плазме крови [48] не только для клинической практики, но и в отношении случаев токсикологического анализа post mortem [49].

Поиск диагностических биомаркеров шизофрении и риска её развития методами MS

Определенные метаболомные «сигнатуры» были получены с помощью MS в плазме, сыворотке и периферических мононуклеарных клетках крови пациентов, страдающих шизофренией, в сравнении с контролем [50]. В связи с этим закономерный интерес представляют попытки выделения метаболомных «сигнатур» на доманифестном этапе шизофрении (проспективные наблюдательные исследования субъектов ультравысокого риска по развитию психоза) [51].

В недавнем обзоре литературы российские авторы приводят данные об отклонениях концентраций огромного количества низкомолекулярных соединений, с различной степенью специфичности обнаруживающихся среди больных шизофренией по сравнению с контролем методами MS (аминокислоты, продукты обмена глюкозы и энергетического метаболизма, продукты обмена липидов, эндогенные каннабиноиды, нейротрансмиттеры и их метаболиты, маркеры окислительного стресса, стероидные гормоны и их метаболиты) [52]. Выделено 5 значимых метаболитов: глицерат, эйкозеновая кислота, бета-гидроксибутират (все три – обмен жирных кислот), пируват (обмен углеводов) и цистин (обмен аминокислот); на их основе авторам с высокой точностью удалось разделить выборку на пациентов с шизофренией и здоровых [53]. В недавних исследованиях установлены нарушения в концентрации и обмене ряда аминокислот и ацилкарнитинов [54, 55]. Снижение уровня длинноцепочечных ацилкарнитинов при шизофрении может быть обусловлено снижением экспрессии или активности разных транспортеров в плазматической мембране и связано с активностью карнитин-пальмитоилтрансферазы I [54]. При сопутствующем метаболическом синдроме (МС) у больных шизофренией дополнительно выявлены более высокие уровни валерилкарнитина (С5), лейцина/изолейцина и аланина, чем у больных без МС, что указывает на возможное участие этих соединений в патогенезе метаболических нарушений при шизофрении [55]. В других исследованиях были получены аналогичные данные, но с другими метаболитами [56, 57], что позволяет констатировать несоответствие между биомаркерами или паттернами биомаркеров, выявленными разными группами исследователей [51].

Подобное расхождение может быть связано с различиями в процедурах экстракции метаболитов и/или неточной идентификацией метаболитов, например, идентификация только путем сравнения экспериментальных и библиотечных масс-спектров.

Стратификация пациентов с шизофренией с помощью методов MS

Проблема изучения биомаркеров шизофрении ассоциирована с тем, что границы психических болезней не до конца проработаны (есть перекрывающиеся биомаркеры, характерные для ряда психических расстройств) и что симптоматика у пациентов одной нозологической группы гетерогенна. Кроме того, сложность понимания механизмов развития шизофрении заключается в том, что чаще всего фундаментом патогенеза служит целый комплекс небольших количественных отклонений протеомного и метаболомного составов клетки, нежели какие-либо единичные маркеры, заметно выходящие за пределы нормы. В связи с этим методы MS являются незаменимыми в плане развития представлений о патогенезе шизофрении, поскольку позволяют вне связи с отдельными гипотезами получать сведения об обширном количестве (сотнях и тысячах) молекул в «омиксных профилях». Вследствие большого объема, гетерогенности и неоднородности получаемых данных и затруднительности оперирования ими совместно с протеомикой используется ряд -омных технологий, например, трансляционная биоинформатика – для вычислительной обработки сывороточных протеомных профилей [58], интегрированный -омный подход – для построения моделей формирующихся отклонений в головном мозге по принципу «мутация-изменение» белковых профилей [59], новейшие математические методы – для поиска фенотип-связанных биомаркеров [60].

Для синтеза масштабного объема данных, полученных в области протеомики и метаболомики, проводятся исследования «сетей» взаимодействия белков, транслирующихся с участием известных генетических маркеров шизофрении [61]. При этом внимание уделяется взаимоотношению известных молекулярных механизмов, в том числе белок-белковому взаимодействию [62]. С помощью сетевого анализа идентифицированы механизмы, ассоциированные с генетическими маркерами, наиболее часто выявляемыми при шизофрении в GWAS: относящиеся к синаптической пластичности, нейрональному развитию и нейротрансмиссии, такие как долговременная потенциация, нейротрофиновый сигнальный путь и сигнальный путь ERBB (семейство из четырех рецепторов тирозинкиназы, родственных рецептору эпидермального фактора роста) [61]. Продемонстрированы межбелковые взаимодействия между различными SNP и редкими мутациями de novo. В результате установлено, что «интерактом» рецептора NMDA может играть лидирующую роль в патологии шизофрении.

Стратификация биологически разных подтипов внутри шизофрении (с преимущественным вовлечением аутоиммунных, нейровоспалительных механизмов патогенеза, оксидативного стресса, нарушений одноуглеродного обмена) в дальнейшем может иметь широкое клиническое применение с точки зрения возможности коррекции ряда известных биомаркеров (применение антиоксидантов, фолатов, противовоспалительных средств, полиненасыщенных жирных кислот).

Ограничения в использовании методов MS при изучении шизофрении

Ограничения протеомики/метаболомики заключаются в том, что изменения количественных соотношений белка не всегда предоставляют информацию об активности того или иного пути синтеза, поэтому такие исследования в идеале должны сопровождаться измерением активности соответствующих путей и сигнальных каскадов. Кроме того, при получении метаболомных данных не всегда можно судить о каузальности. Вероятно, эту проблему можно решать в исследованиях с проспективным дизайном, с оценкой экспериментальных вмешательств, влияющих на конкретные составляющие метаболомного профиля, с оценкой клинико-психопатологического состояния пациентов. Таким образом, оптимальным подходом можно считать сочетание метаболомного исследования с таргетным изучением отдельных механизмов с проспективными вмешательствами.

Другой проблемой является воспроизводимость MS-исследований, связанная как с инструментальными, так и с другими техническими вариациями процедур исследования (забор и приготовление биообразцов), а также с особенностями представленности метаболических профилей в различных тканях организма (сыворотка крови и мозг). В связи с разнообразными типами вариабельности каждое исследование в области метаболомики должно отвечать на вопрос: относятся ли выявленные особенности метаболома к патогенезу заболевания, или это вариабельность другого рода. Важно принимать во внимание тот факт, что уровень метаболитов высоко чувствителен к внешним условиям.

Первоначальный энтузиазм в области «омиксных» исследований сменился некоторым разочарованием, касающимся относительно малых возможностей практического внедрения получаемых результатов.

Несмотря на большое число полученных с помощью MS новых данных, имеются затруднения с валидизацией в связи с дефицитом альтернативных методов, способных подтвердить их достоверность. Для реализации и клинического внедрения данных метаболомики важны междисциплинарный подход и создание объединений (консорциумов) специалистов различного профиля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, методы MS в сочетании с биоинформационным подходом и клинической оценкой симптомов предоставляют современным исследователям колоссальные возможности для дальнейшего изучения механизмов развития шизофрении. С учетом современного понимания этиопатогенеза этого психического расстройства особая важность возлагается на прикладную идею – деление больных на биотипы на основе данных MS («стратификация»). Скрининг на отдельные биомаркеры каждого пациента является очень дорогим и малодоступным методом, даже в контексте исследовательских задач, однако на основе полученных методами MS сигнатур («отпечатков») можно выделить основные направления для изучения конкретных молекулярных механизмов шизофрении и коррекции метаболитных нарушений, что имеет высокую актуальность в настоящее время в связи с отсутствием патогенетической терапии шизофрении.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено по бюджетному финансированию в соответствии с планом основных научных направлений ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Perkovic MN, Erjavec GN, Strac DS, Uzun S, Kozumplik O, Pivac N. Theranostic Biomarkers for Schizophrenia. Int J Mol Sci. 2017 Mar 30;18(4):733. doi: 10.3390/ijms18040733. PMID: 28358316; PMCID: PMC5412319.
2. Lally J, MacCabe JH. Chapter 4. Epidemiology, impact, and predictors of treatment-resistant schizophrenia. In book: Treatment Response and Resistance in Schizophrenia. Oxford, 2018:35-49.
3. Guest PC, Martins-de-Souza D, Schwarz E, Rahmoune H, Alsaif M, Tomasik J, Turck CW, Bahn S. Proteomic profiling in schizophrenia: enabling stratification for more effective treatment. Genome Med. 2013 Mar 26;5(3):25. doi: 10.1186/gm429. PMID: 23531373; PMCID: PMC3706977.
4. Li P, Snyder GL, Vanover KE. Dopamine Targeting Drugs for the Treatment of Schizophrenia: Past, Present and Future. Curr Top Med Chem. 2016;16(29):3385-3403. doi: 10.2174/1568026616666160608084834. PMID: 27291902; PMCID: PMC5112764.
5. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. Nat Rev Genet. 2012 Jul 10;13(8):537-51. doi: 10.1038/nrg3240. PMID: 22777127; PMCID: PMC4110909.
6. Cao B, Jin M, Brietzke E, McIntyre RS, Wang D, Rosenblat JD, Ragguett RM, Zhang C, Sun X, Rong C, Wang J. Serum metabolic profiling using small molecular water-soluble metabolites in individuals with schizophrenia: A longitudinal study using a pre-post-treatment design. Psychiatry Clin Neurosci. 2019 Mar;73(3):100-108. doi: 10.1111/pcn.12779. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30156046.
7. Cao B, Wang D, Brietzke E, McIntyre RS, Pan Z, Cha D, Rosenblat JD, Zuckerman H, Liu Y, Xie Q, Wang J. Characterizing amino-acid biosignatures amongst individuals with schizophrenia: a case-control study. Amino Acids. 2018 Aug;50(8):1013-1023. doi: 10.1007/s00726-018-2579-6. Epub 2018 May 23. PMID: 29796929.
8. Li C, Wang A, Wang C, Ramamurthy J, Zhang E, Guadagno E, Trakadis Y. Metabolomics in patients with psychosis: A systematic review. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2018 Sep;177(6):580-588. doi: 10.1002/ajmg.b.32662. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30076730.
9. Chen Y, Liu L. Targeted Proteomics. Methods Mol Biol. 2019;1871:265-277. doi: 10.1007/978-1-4939-8814-3_17. PMID: 30276745.
10. Aebersold R, Mann M. Mass-spectrometric exploration of proteome structure and function. Nature. 2016 Sep 15;537(7620):347-55. doi: 10.1038/nature19949. PMID: 27629641.
11. 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 / под ред. Н.А. Бохана, С.А. Ивановой. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2017. С. 131-145. Smirnova LP, Ivanova SA, Semke AV, Bokhan NA. Pilot results of proteomic analysis of blood serum of patients with schizophrenia. In: Biological markers of schizophrenia: search and clinical application / N.A. Bokhan, S.A. Ivanova, eds. Novosibirsk: Publishing House of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 2017:131-145 (in Russian).
12. Li X, Wang W, Chen J. Recent progress in mass spectrometry proteomics for biomedical research. Sci China Life Sci. 2017 Oct;60(10):1093-1113. doi: 10.1007/s11427-017-9175-2. PMID: 29039124.
13. Di Girolamo F, Lante I, Muraca M, Putignani L. The Role of Mass Spectrometry in the "Omics" Era. Curr Org Chem. 2013 Dec;17(23):2891-2905. doi: 10.2174/1385272817888131118162725. PMID: 24376367; PMCID: PMC3873040.

14. Ryan DJ, Spraggins JM, Caprioli RM. Protein identification strategies in MALDI imaging mass spectrometry: a brief review. Curr Opin Chem Biol. 2019 Feb;48:64-72. doi: 10.1016/j.cbpa.2018.10.023. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30476689; PMCID: PMC6382520.
15. Oviaño M, Bou G. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry for the Rapid Detection of Antimicrobial Resistance Mechanisms and Beyond. Clin Microbiol Rev. 2018 Nov 28;32(1):e00037-18. doi: 10.1128/CMR.00037-18. PMID: 30487165; PMCID: PMC6302359.
16. Iavarone F, Melis M, Platania G, Cabras T, Manconi B, Petruzzelli R, Cordaro M, Siracusano A, Faa G, Messana I, Zanasi M, Castagnola M. Characterization of salivary proteins of schizophrenic and bipolar disorder patients by top-down proteomics. J Proteomics. 2014 May 30;103:15-22. doi: 10.1016/j.jprot.2014.03.020. Epub 2014 Mar 30. PMID: 24690516.
17. Fiehn O. Metabolomics by gas chromatography-mass spectrometry: combined targeted and untargeted profiling. Curr Protoc Mol Biol. 2016 Apr 1;114:30.4.1-30.4.32. doi: 10.1002/0471142727.mb3004s114. PMID: 27038389; PMCID: PMC4829120.
18. Olesti E, Rodríguez-Morató J, Gomez-Gomez A, Ramaekers JG, de la Torre R, Pozo OJ. Quantification of endogenous neurotransmitters and related compounds by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. Talanta. 2019 Jan 15;192:93-102. doi: 10.1016/j.talanta.2018.09.034. Epub 2018 Sep 12. PMID: 30348434.
19. 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 Jul 11;20(Suppl 7):535. doi: 10.1186/s12864-019-5848-1. PMID: 31291891; PMCID: PMC6620192.
20. Дмитриева Е.М., Смирнова Л.П., Логинова Л.В., Серегин А.А., Дмитриева Е.Г., Иванова С.А. Анализ различий в электрофоретическом распределении белков сыворотки крови больных шизофренией и здоровых лиц. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2014. № 3 (49). С. 209-210. Dmitrieva EM, Smirnova LP, Loginova LV, Seregin AA, Dmitrieva EG, Ivanova SA. Analysis of differences in the electrophoretic distribution of blood serum proteins in patients with schizophrenia and healthy individuals. Bulletin of the Ural Medical Academic Science. 2014;3(49):209-210 (in Russian).
21. 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. Сибирский научный медицинский журнал. 2011. Т. 31, № 6. С. 63-68. Loginova LV, Smirnova LP, Koval VV, Fedorova OS, Semke AV, Ivanova SA. Mass-spectrometric analysis of blood serum proteins in patients with schizophrenia. Siberian Scientific Medical Journal. 2011;31(6):63-68 (in Russian).
22. Dmitrieva E, Smirnova L, Seregin A, Zgoda V, Semke A, Ivanova S. Proteomic profile of serum from patients with schizophrenia spectrum disorders. PeerJ. 2022 Aug 30;10:e13907. doi: 10.7717/peerj.13907. PMID: 36061748; PMCID: PMC9438766.
23. Sullivan CR, Koene RH, Hasselfeld K, O'Donovan SM, Ramsey A, McCullumsmith RE. Neuron-specific deficits of bioenergetic processes in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. Mol Psychiatry. 2019 Sep;24(9):1319-1328. doi: 10.1038/s41380-018-0035-3. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29497148; PMCID: PMC6119539.
24. Sullivan CR, O'Donovan SM, McCullumsmith RE, Ramsey A. Defects in Bioenergetic Coupling in Schizophrenia. Biol Psychiatry. 2018 May 1;83(9):739-750. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.10.014. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29217297; PMCID: PMC5891385.
25. Cui G, Qing Y, Hu X, Wang P, Sun L, Yang X, Jiang J, Zhang J, Wang H, Feng L, Shen Y, Qin S, Wan C. serum metabolomic profiling based on fourier transform-ion cyclotron resonance-mass spectrometry: do the dysfunctions of metabolic pathways reveal a universal risk of oxidative stress in schizophrenia? Antioxid Redox Signal. 2020 Oct 1;33(10):679-688. doi: 10.1089/ars.2020.8141. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32578452.
26. Cai HL, Li HD, Yan XZ, Sun B, Zhang Q, Yan M, Zhang WY, Jiang P, Zhu RH, Liu YP, Fang PF, Xu P, Yuan HY, Zhang XH, Hu L, Yang W, Ye HS. Metabolomic analysis of biochemical changes in the plasma and urine of first-episode neuroleptic-naïve schizophrenia patients after treatment with risperidone. J Proteome Res. 2012 Aug 3;11(8):4338-50. doi: 10.1021/pr300459d. Epub 2012 Jul 26. PMID: 22800120.
27. Fournier M, Ferrari C, Baumann PS, Polari A, Monin A, Bellier-Teichmann T, Wulff J, Pappan KL, Cuenod M, Conus P, Do KQ. Impaired metabolic reactivity to oxidative stress in early psychosis patients. Schizophr Bull. 2014 Sep;40(5):973-83. doi: 10.1093/schbul/sbu053. Epub 2014 Mar 31. PMID: 24687046; PMCID: PMC4133680.
28. van Rensburg DJ, Lindeque Z, Harvey BH, Steyn SF. Reviewing the mitochondrial dysfunction paradigm in rodent models as platforms for neuropsychiatric disease research. Mitochondrion. 2022 May;64:82-102. doi: 10.1016/j.mito.2022.03.002. Epub 2022 Mar 17. PMID: 35307580.
29. Cuperfain AB, Zhang ZL, Kennedy JL, Gonçalves VF. The complex interaction of mitochondrial genetics and mitochondrial pathways in psychiatric disease. Mol Neuropsychiatry. 2018 Jun;4(1):52-69. doi: 10.1159/000488031. Epub 2018 May 30. PMID: 29998118; PMCID: PMC6032034.

30. Herberth M, Rahmoune H, Schwarz E, Koethe D, Harris LW, Kranaster L, Witt SH, Spain M, Barnes A, Schmolz M, Leweke MF, Guest PC, Bahn S. Identification of a molecular profile associated with immune status in first-onset schizophrenia patients. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2014 Jan;7(4):207-15. doi: 10.3371/CSRP.HERA.020113. PMID: 23395839.
31. Li Y, Zhou K, Zhang Z, Sun L, Yang J, Zhang M, Ji B, Tang K, Wei Z, He G, Gao L, Yang L, Wang P, Yang P, Feng G, He L, Wan C. Label-free quantitative proteomic analysis reveals dysfunction of complement pathway in peripheral blood of schizophrenia patients: evidence for the immune hypothesis of schizophrenia. Mol Biosyst. 2012 Oct; 8(10):2664-71. doi: 10.1039/c2mb25158b. PMID: 22797129.
32. Guest PC, Chan MK, Gottschalk MG, Bahn S. The use of proteomic biomarkers for improved diagnosis and stratification of schizophrenia patients. Biomark Med. 2014;8(1):15-27. doi: 10.2217/bmm.13.83. PMID: 24325222.
33. Delaney S, Fallon B, Alaedini A, Yolken R, Indart A, Feng T, Wang Y, Javitt D. Inflammatory biomarkers in psychosis and clinical high risk populations. Schizophr Res. 2019 Apr;206:440-443. doi: 10.1016/j.schres.2018.10.017. PMID: 30414721.
34. Zheng P, Zeng B, Liu M, Chen J, Pan J, Han Y, Liu Y, Cheng K, Zhou C, Wang H, Zhou X, Gui S, Perry SW, Wong ML, Licinio J, Wei H, Xie P. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. Sci Adv. 2019 Feb 6;5(2):eaau8317. doi: 10.1126/sciadv.aau 8317. Erratum in: Sci Adv. 2019 Jun 21;5(6):eaay2759. PMID: 30775438; PMCID: PMC6365110.
35. Davison J, O'Gorman A, Brennan L, Cotter DR. A systematic review of metabolite biomarkers of schizophrenia. Schizophr Res. 2018 May;195:32-50. doi: 10.1016/j.schres.2017.09.021. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28947341.
36. Olsen JV, Mann M. Status of large-scale analysis of post-translational modifications by mass spectrometry. Mol Cell Proteomics. 2013 Dec; 12(12):3444-52. doi: 10.1074/mcp.O113.034181. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24187339; PMCID: PMC3861698.
37. Chen X, Ku L, Mei R, Liu G, Xu C, Wen Z, Zhao X, Wang F, Xiao L, Feng Y. Novel schizophrenia risk factor pathways regulate FEZ1 to advance oligodendroglia development. Transl Psychiatry. 2017 Dec 18;7(12):1293. doi: 10.1038/s41398-017-0028-z. PMID: 29249816; PMCID: PMC5802537.
38. Ishida YI, Kayama T, Kibune Y, Nishimoto S, Koike S, Suzuki T, Horiuchi Y, Miyashita M, Itokawa M, Arai M, Ogasawara Y. Identification of an argpyrimidine-modified protein in human red blood cells from schizophrenic patients: A possible biomarker for diseases involving carbonyl stress. Biochem Biophys Res Commun. 2017 Nov 4;493(1):573-577. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.08.150. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28867194.
39. Pinner AL, Tucholski J, Haroutunian V, McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH. Decreased protein S-palmitoylation in dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. Schizophr Res. 2016 Nov;177(1-3):78-87. doi: 10.1016/j.schres.2016. 01.054. PMID: 26876311; PMCID: PMC4981568.
40. Večeřa J, Bártová E, Krejčí J, Legartová S, Komůrková D, Rudá-Kučerová J, Štark T, Dražanová E, Kašpárek T, Šulcová A, Dekker FJ, Szymanski W, Seiser C, Weitzer G, Mechoulam R, Micale V, Kozubek S. HDAC1 and HDAC3 underlie dynamic H3K9 acetylation during embryonic neurogenesis and in schizophrenia-like animals. J Cell Physiol. 2018 Jan;233(1):530-548. doi: 10.1002/jcp.25914. Epub 2017 May 3. PMID: 28300292.
41. Rubio MD, Wood K, Haroutunian V, Meador-Woodruff JH. Dysfunction of the ubiquitin proteasome and ubiquitin-like systems in schizophrenia. Neuropsychopharmacology. 2013 Sep;38(10):1910-20. doi: 10.1038/npp.2013.84. Epub 2013 Apr 9. PMID: 23571678; PMCID: PMC3746696.
42. Gao S, Cheng J, Li G, Sun T, Xu Y, Wang Y, Du X, Xu G, Duan S. Catechol-O-methyltransferase gene promoter methylation as a peripheral biomarker in male schizophrenia. Eur Psychiatry. 2017 Jul;44:39-46. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.03.002. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28545007.
43. Scott MR, Rubio MD, Haroutunian V, Meador-Woodruff JH. Protein Expression of Proteasome Subunits in Elderly Patients with Schizophrenia. Neuropsychopharmacology. 2016 Feb;41(3):896-905. doi: 10.1038/npp.2015.219. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26202105; PMCID: PMC4707836.
44. Schwarz E, Guest PC, Steiner J, Bogerts B, Bahn S. Identification of blood-based molecular signatures for prediction of response and relapse in schizophrenia patients. Transl Psychiatry. 2012 Feb 21;2(2):e82. doi: 10.1038/tp.2012.3. PMID: 22832819; PMCID: PMC3309553.
45. Shrivastava A, Johnston M, Bureau Y, Shah N. Baseline serum prolactin in drug-naive, first-episode schizophrenia and outcome at five years: is it a predictive factor? Innov Clin Neurosci. 2012 Apr;9(4):17-21. PMID: 22666637; PMCID: PMC3366455.
46. Khaleel NDH, Mahmoud WMM, Olsson O, Kümmerer K. Studying the fate of the drug Chlorprothixene and its photo transformation products in the aquatic environment: Identification, assessment and priority setting by application of a combination of experiments and various in silico assessments. Water Res. 2019 Feb 1;149:467-476. doi: 10.1016/j.watres.2018.10.075. PMID: 30472549.
47. Čarapić M, Nikolic K, Marković B, Petković M, Pavlovic M, Agbaba D. Ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry for the rapid, simultaneous analysis of ziprasidone and its impurities. Biomed Chromatogr. 2019 Feb;33(2):e4384. doi: 10.1002/bmc.4384. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30215855.

48. Khelfi A, Azzouz M, Abtroun R, Reggabi M, Alamir B. Determination of Chlorpromazine, Haloperidol, Levomepromazine, Olanzapine, Risperidone, and Sulpiride in Human Plasma by Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS). Int J Anal Chem. 2018 Sep 2;2018:5807218. doi: 10.1155/2018/5807218. PMID: 30245722; PMCID: PMC6139205.
49. Boumba VA, Rallis G, Petrikis P, Vougiouklakis T, Mavreas V. Determination of clozapine, and five antidepressants in human plasma, serum and whole blood by gas chromatography-mass spectrometry: A simple tool for clinical and postmortem toxicological analysis. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2016 Dec 1;1038:43-48. doi: 10.1016/j.jchromb.2016.10.023. PMID: 27788407.
50. He Y, Yu Z, Giegling I, Xie L, Hartmann AM, Prehn C, Adamski J, Kahn R, Li Y, Illig T, Wang-Sattler R, Rujescu D. Schizophrenia shows a unique metabolomics signature in plasma. Transl Psychiatry. 2012 Aug 14;2(8):e149. doi: 10.1038/tp.2012.76. PMID: 22892715; PMCID: PMC3432190.
51. Perkins DO, Jeffries CD, Addington J, Bearden CE, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, Mathalon DH, McGlashan TH, Seidman LJ, Tsuang MT, Walker EF, Woods SW, Heinssen R. Towards a psychosis risk blood diagnostic for persons experiencing high-risk symptoms: preliminary results from the NAPLS project. Schizophr Bull. 2015 Mar; 41(2):419-28. doi: 10.1093/schbul/sbu099. PMID: 25103207; PMCID: PMC4332942.
52. Porozova N, Danilova E, Senshinov I, Tsakalof A, Nosyrev A. Experiences and perspectives of GC-MS application for the search of low molecular weight discriminants of schizophrenia. Molecules. 2022 Dec 31;28(1):324. doi: 10.3390/molecules28010324. PMID: 36615518; PMCID: PMC9822242.
53. Yang J, Chen T, Sun L, Zhao Z, Qi X, Zhou K, Cao Y, Wang X, Qiu Y, Su M, Zhao A, Wang P, Yang P, Wu J, Feng G, He L, Jia W, Wan C. Potential metabolite markers of schizophrenia. Mol Psychiatry. 2013 Jan;18(1):67-78. doi: 10.1038/mp.2011.131. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22024767; PMCID: PMC3526727.
54. Mednova IA, Chernonosov AA, Kasakin MF, Kornetova EG, Semke AV, Bokhan NA, Koval VV, Ivanova SA. Amino acid and acylcarnitine levels in chronic patients with schizophrenia: a preliminary study. Metabolites. 2021 Jan 5;11(1):34. doi: 10.3390/metabo11010034. PMID: 33466490; PMCID: PMC7824812.
55. Mednova IA, Chernonosov AA, Kornetova EG, Semke AV, Bokhan NA, Koval VV, Ivanova SA. Levels of acylcarnitines and branched-chain amino acids in antipsychotic-treated patients with paranoid schizophrenia with metabolic syndrome. Metabolites. 2022 Sep 9;12(9):850. doi: 10.3390/metabo12090850. PMID: 36144254; PMCID: PMC9504797.
56. Al Awam K, Haußleiter IS, Dudley E, Donev R, Brüne M, Juckel G, Thome J. Multiplatform metabolome and proteome profiling identifies serum metabolite and protein signatures as prospective biomarkers for schizophrenia. J Neural Transm (Vienna). 2015 Aug;122 Suppl 1:S111-22. doi: 10.1007/s00702-014-1224-0. Epub 2014 May 1. PMID: 24789758.
57. Chen X, Xu J, Tang J, Dai X, Huang H, Cao R, Hu J. Dysregulation of amino acids and lipids metabolism in schizophrenia with violence. BMC Psychiatry. 2020 Mar 4;20(1):97. doi: 10.1186/s12888-020-02499-y. PMID: 32131778; PMCID: PMC7055102.
58. Tenenbaum JD, Bhuvaneshwar K, Gagliardi JP, Fultz Hollis K, Jia P, Ma L, Nagarajan R, Rakesh G, Subbian V, Visweswaran S, Zhao Z, Rozenblit L. Translational bioinformatics in mental health: open access data sources and computational biomarker discovery. Brief Bioinform. 2019 May 21;20(3):842-856. doi: 10.1093/bib/bbx157. PMID: 29186302; PMCID: PMC6585382.
59. Karathanasis N, Tsamardinos I, Lagani V. omicsNPC: applying the non-parametric combination methodology to the integrative analysis of heterogeneous omics data. PLoS One. 2016 Nov 3;11(11):e0165545. doi: 10.1371/journal.pone.0165545. PMID: 27812137; PMCID: PMC5094732.
60. Li H, Yuan Z, Ji J, Xu J, Zhang T, Zhang X, Xue F. A novel Markov Blanket-based repeated-fishing strategy for capturing phenotype-related biomarkers in big omics data. BMC Genet. 2016 Mar 9;17:51. doi: 10.1186/s12863-016-0358-5. PMID: 26957081; PMCID: PMC4784463.
61. Chang X, Lima LA, Liu Y, Li J, Li Q, Sleiman PMA, Hakonarson H. Common and rare genetic risk factors converge in protein interaction networks underlying schizophrenia. Front Genet. 2018 Sep 28;9:434. doi: 10.3389/fgene.2018.00434. PMID: 30323833; PMCID: PMC6172705.
62. Luo X, Huang L, Jia P, Li M, Su B, Zhao Z, Gan L. Protein-protein interaction and pathway analyses of top schizophrenia genes reveal schizophrenia susceptibility genes converge on common molecular networks and enrichment of nucleosome (chromatin) assembly genes in schizophrenia susceptibility loci. Schizophr Bull. 2014 Jan;40(1):39-49. doi: 10.1093/schbul/sbt066. Epub 2013 May 12. PMID: 23671194; PMCID: PMC3885298.

Поступила в редакцию 16.01.2023
Утверждена к печати 24.02.2023

Языкова Анна Борисовна, старший преподаватель кафедры биохимии им. Г.Я. Городисской, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижний Новгород). SPIN-код РИНЦ 5581-2668. ResearcherID HOF-1081-2023. Author ID Scopus 56641762100. ORCID iD 0000-0002-3582-7687. poet509@yandex.ru

Новоселова Анастасия Эдуардовна, студентка 5-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижний Новгород). SPIN-код РИНЦ 2524-6140. ResearcherID HOF-3394-2023. nasnov13@mail.ru

Царьков Иван Евгеньевич, студент 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижний Новгород). ResearcherID HOF-3413-2023. bga456@icloud.com

Жиляева Татьяна Владимировна, доцент кафедры психиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижний Новгород), ведущий научный сотрудник отделения трансляционной психиатрии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург). SPIN-код РИНЦ 7477-9182. ResearcherID J-4345-2012. Author ID Scopus 57034201100. ORCID iD 0000-0001-6155-1007.

✉ Жиляева Татьяна Владимировна, bizet@inbox.ru

UDC 616.895.8:615.07:578.52:543.51(048.83)

For citation: Yazykova A.B., Novoselova A.E., Tsarkov I.E., Zhilyaeva T.V. Identification of biomarkers of schizophrenia using mass spectrometry methods (literature review). Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2023; 1 (118): 71-81. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-71-81

Identification of biomarkers of schizophrenia using mass spectrometry methods (literature review)

Yazykova A.B.[1], Novoselova A.E.[1], Tsarkov I.E.,[1], Zhilyaeva T.V.[1, 2]

[1] *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" Minin and Pozharsky Square 10/1, 603005, Nizhny Novgorod, Russian Federation*

[1] *Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of Russia Bekhterev Street 3, 192019, St. Petersburg, Russian Federation*

ABSTRACT

Objective: to analyze the results of modern domestic and foreign studies of biological markers of schizophrenia using mass spectrometry methods, highlight the main promising areas of research in the field of metabolomics and proteomics in schizophrenia, discuss the principles of operation and modern capabilities of various modifications of mass spectrometers in the analysis of proteomic and metabolomic composition of biological fluids of patients with schizophrenia. As a result of the analysis of literature data with a generalization of the currently available results of original studies, systematic reviews and meta-analyses, information is presented on the main groups of biomarkers and the leading mechanisms of pathogenesis, which are currently most actively studied in schizophrenia by mass spectrometry, as well as on the limitations of metabolomics in the study of this disease.

Keywords: schizophrenia, biological markers, metabolomics, proteomics, mass spectrometry.

Received January 16.2023 Accepted February 24.2023

Yazykova Anna B., senior lecturer, Department of Biochemistry named after G.Ya. Gorodisskaya, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University", Nizhny Novgorod, Russian Federation. SPIN-code RSCI 5581-2668. ResearcherID HOF-1081-2023. Author ID Scopus 56641762100. ORCID iD 0000-0002-3582-7687. poet509@yandex.ru

Novoselova Anastasia E., student of the 5th year of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University”, Nizhny Novgorod, Russian Federation. SPIN-code RSCI 2524-6140. ResearcherID HOF-3394-2023. nasnov13@mail.ru

Tsarkov Ivan E., student of the 5th year of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University”, Nizhny Novgorod, Russian Federation. ResearcherID HOF-3413-2023. bga456@icloud.com

Zhilyaeva Tatyana V., associate professor, Department of Psychiatry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University”, Nizhny Novgorod, Russian Federation; lead researcher, Department of Translational Psychiatry, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation. SPIN-code RSCI 7477-9182. ResearcherID J-4345-2012. Author ID Scopus 57034201100. ORCID iD 0000-0001-6155-1007.

✉ Zhilyaeva Tatyana V, bizet@inbox.ru

УДК 616.895.87:616.151:616-08-035:303.833.72

Для цитирования: Голыгина С.Е., Терешков П.П., Сахаров А.В. Показатели контрольных точек иммунного ответа в крови у пациентов с первым эпизодом параноидной шизофрении до назначения терапии (предварительные результаты). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 1 (118). С. 82-90. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-82-90

Показатели контрольных точек иммунного ответа в крови у пациентов с первым эпизодом параноидной шизофрении до назначения терапии (предварительные результаты)

Голыгина С.Е., Терешков П.П., Сахаров А.В.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России
Россия, 672000, Чита, ул. Горького, 39А

РЕЗЮМЕ

Введение. Роль контрольных точек иммунного ответа, участвующих в процессах нейровоспаления, недостаточно изучена при шизофрении, особенно у больных с первым эпизодом заболевания. **Цель исследования**: изучение показателей некоторых иммунологических контрольных точек в плазме крови у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении до назначения терапии. **Материал и методы**. На базе ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского» г. Читы обследовано 18 пациентов с диагнозом «Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года» (код по МКБ-10 F20.x9), контрольная группа включала 35 человек. Определение содержания 12 контрольных точек иммунного ответа в сыворотке крови проводили методом проточной флюориметрии. Забор крови осуществляли до начала терапии. **Результаты**. У пациентов при первом эпизоде шизофренического психоза присутствует повышение в крови относительно контрольных значений уровня sCD25 (IL-2Ra) в 1,4 раза, PD-1 и Galectin-9 – в 1,2 раза, LAG-3 – в 1,1 раза. PD-L2 оказался сниженным в 1,3 раза. **Заключение**. Полученные результаты указывают на значимость нейроиммунопатологических механизмов при дебюте шизофрении, точное значение которых требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: нейровоспаление, шизофрения, первый психотический эпизод, контрольные точки иммунного ответа.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день шизофрения остаётся одним из самых тяжелых психических расстройств ввиду частой инвалидизации и высоких показателей ранней смертности. Данное заболевание, как правило, сопровождается серьезными нарушениями социальной адаптации и профессионального функционирования, что влечет за собой множество психологических проблем (в первую очередь низкую самооценку из-за снижения жизненного статуса) [1, 2], дефицитом социально-когнитивных функций и нарастающей негативной симптоматикой [3, 4], механизмы развития которых по-прежнему полностью не известны [5]. Именно поэтому интерес у отечественных и зарубежных исследователей вызывают проблемы разработки новых подходов к патогенезу шизофрении, поиск биологических маркеров и расширение представлений о терапии заболевания [6, 7, 8, 9, 10].

Из большого числа гипотез, причин и механизмов развития шизофрении [11, 12] нейровоспаление считается одним из ключевых факторов, этот процесс зафиксирован на всем протяжении заболевания, независимо от формы течения и характера психопатологической симптоматики [13]. Описаны сдвиги в гуморальной и клеточной системах иммунитета с активацией аутоиммунных механизмов [14, 15, 16], продукцией цитокинов и других провоспалительных пептидов [17], последующее повреждение гематоэнцефалического барьера, миграция иммунных клеток, хроническая активация микроглии [18, 19], следствием чего являются воспаление, нейродеструкция и нарушения нейротрансмиссии [20, 21]. При этом аутоиммунные механизмы, вызванные дисбалансом процессов иммунного ответа при шизофрении, нуждаются в дополнительном изучении [22]. Они могут возникнуть в результате сочетания нарушений регуляции иммунной системы и развития нервной системы [23], в последующем оказывая влияние на нейробиологические цепи, включая изменение метаболизма нейротрансмиттеров, способствуя типичным патофизиологическим изменениям при шизофрении [24].

В этой связи на современном этапе развития науки всё большее внимание уделяется так называемым иммунным контрольным точкам. Это система ингибиторных механизмов, которые регулируют активацию иммунного ответа, препят-

ствуют запуску аутоиммунных процессов, а также моделируют их, уменьшая вызванные иммунными клетками повреждения конкретной мишени или набора мишеней [25]. В норме «контрольные точки» иммунного ответа – это нормальная регуляторная часть иммунной системы, которая необходима для поддержания иммунного гомеостаза, предотвращая аутоиммунное повреждение тканей [26]. Другими словами, иммунологические «контрольные точки» – это рецепторы на поверхности клеток, предназначенные для контроля и смягчения иммунного ответа в организме, они уравновешивают первоначальную антиген-зависимую стимуляцию Т-клеток, обеспечивая сосуществование эффективных иммунных ответов и поддержание самотолерантности [27]. Поэтому молекулы иммунных контрольных точек определяются как пары «лиганд-рецептор», которые оказывают ингибирующее или стимулирующее действие на иммунный ответ. В основном они экспрессируются на клетках адаптивной иммунной системы, особенно на Т-клетках [28]. При этом регуляторные Т-клетки осуществляют жесткий контроль над аутореактивными ответами В- и Т-клеток. Отказ любой из контрольных точек может вызвать неконтролируемую экспансию аутореактивных Т-клеток, что приведет к развитию аутоиммунных процессов [29]. Роль В-клеток в описанных механизмах остается малоизученной [30].

В последнее десятилетие обнаружено растущее число новых рецепторов и лигандов контрольных точек иммунного ответа, что подтверждает актуальность подхода к изучению их роли в патогенезе разных заболеваний и их потенциальной роли в качестве мишеней для эффективных терапевтических вмешательств [31]. Имеются литературные данные, что иммунная дисрегуляция может предрасполагать к психическим расстройствам. Так, установлено изменение содержания в крови пациентов с аффективными расстройствами фактора стволовых клеток (SCF), белка IGF-BP2, эпидермального фактора роста (EGF), IL-7 и sCD25 [32]. У больных шизофренией выявлено повышение содержания в крови sCD25 [33]. Предполагается, что ген цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA-4) может быть связан с развитием шизофрении и депрессии [34]. Несмотря на доказательность представленных данных, исследования в психиатрии в этом направлении единичны и не систематизированы. Работы по изучению контрольных точек иммунного ответа при первом эпизоде шизофрении в доступной литературе отсутствуют.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение показателей некоторых иммунологических контрольных точек в плазме крови у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении до назначения терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского» было обследовано 18 пациентов (11 женщин и 7 мужчин) с диагнозом «Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года» (МКБ-10 F20.x9), из них была сформирована основная группа. Возраст обследуемых варьировался в диапазоне от 18 до 40 лет (средний возраст составлял 27,2±1,8 года). Возрастные ограничения были введены для того, чтобы не включать в исследование поздние и юношеские варианты шизофрении, которые имеют характерные особенности клиники и течения, и исключить возрастное патопластическое влияние на лабораторные показатели.

Контрольную группу составили 35 психически и соматически здоровых добровольцев. Исследуемые группы были полностью сопоставимы между собой по полу и возрасту.

Критериями исключения из исследования послужили: возраст менее 18 лет и старше 40 лет, потребление наркотических веществ и злоупотребление алкоголем, наличие черепно-мозговых травм в анамнезе, острых и хронических заболеваний любой этиологии, беременность и период лактации.

Оценка психического состояния, а также забор крови для проведения лабораторных исследований осуществлялись при поступлении пациентов с первым психотическим эпизодом параноидной шизофрении в стационар до начала терапии.

Оценка психического состояния больных осуществлялась при помощи Шкалы позитивных и негативных синдромов (the Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) с применением структурированного клинического интервью для Шкалы позитивных и негативных синдромов (SCI-PANSS).

При анализе результатов PANSS установлено, что все пациенты на момент включения в исследование находились в остром психотическом состоянии. Общий балл по PANSS составил 118,0 (99,5; 130,0). Полученные нами результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. **Симптомы шизофрении по Шкале позитивных и негативных синдромов у больных с первым эпизодом шизофрении – Me (25; 75)**

Параметры	F20.x9
Позитивные симптомы	34,0 (26,5; 39,5)
Негативные симптомы	26,0 (23,0; 32,0)
Общие симптомы	55,5 (50,0; 63,0)
Общий балл	118,0 (99,5; 130,0)

Лабораторная часть работы осуществлялась в лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Показатели 12 контрольных точек иммунного ответа в сыворотке крови оценивали методом проточной флюориметрии на проточном цитометре Cyto FLEX LX (Beckman Coulter, США) с использованием тест-системы Human Immune Checkpoint Panel 1 (BioLegend, США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Определялись следующие показатели: sCD25 – α-рецептор интерлейкина-2 (IL-2Ra), 4-1BB – лиганд костимулирующей молекулы, sCD27 – растворимая форма молекулы CD27, B7.2 – костимулирующий лиганд, TGF-β1 – трансформирующий фактор роста β-1, CTLA-4 – цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген-4, PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1, PD-L2 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-2, PD-1 – молекула запрограммированной клеточной гибели-1, Tim-3 – Т-клеточный иммуноглобулин муцин-3, LAG-3 – ген активации лимфоцитов-3, Galectin-9 – галектин-9.

Статистическая обработка результатов, полученных в ходе исследования, осуществлялась с применением пакета анализа Microsoft Excel и пакета прикладных статистических программ «Statistica-12». Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного (25-й и 75-й перцентили) интервала. Для сравнения двух независимых выборочных совокупностей применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при показателе $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения показателей изучаемых иммунологических контрольных точек в плазме крови здоровых лиц и пациентов с острой шизофренией представлены в таблице 2.

Таблица 2. **Показатели контрольных точек иммунного ответа в сыворотке крови здоровых и больных острой шизофренией – Me (25; 75)**

Показатель (пг/мл)	Контрольная группа (n=35)	Основная группа, до лечения (n=18)	Критерий Манна-Уитни
sCD25 (IL-2Ra)	342,40 (280,70; 498,60)	478,75 (313,50; 601,00)	**1,9626; p=0,0497**
4-1BB	95,90 (62,10; 141,50)	114,30 (74,80; 138,61)	0,9297; p=0,3525
sCD27	3898,00 (2444,00; 4830,00)	3018,50 (2311,00; 4296,00)	0,8733; p=0,3824
B7.2 (CD86)	136,20 (92,10; 173,80)	138,35 (91,00; 162,70)	0,2348; p=0,8144
FA TGF-β1	53,12 (50,06; 73,60)	53,60 (49,65; 80,60)	0,2817; p=0,7781
CTLA-4	42,80 (29,81; 48,90)	36,05 (33,00; 51,10)	0,0376; p=0,9700
PD-L1	53,30 (41,40; 80,90)	60,50 (53,60; 97,80)	1,5870; p=0,1125
PD-L2	19061,00 (14782,00; 21559,00)	14849,50 (13427,00; 18765,00)	**2,4603; p=0,0138**
PD-1	91,40 (64,30; 123,50)	107,95 (101,90; 140,70)	**2,1411; p=0,0322**
Tim-3	539,80 (311,50; 706,80)	590,00 (355,40; 983,60)	1,2301; p=0,2186
LAG-3	98,50 (78,00; 115,10)	108,85 (94,30; 121,10)	**2,0284; p=0,0425**
Galectin-9	1136,40 (696,60; 1544,20)	1381,80 (1223,60; 3279,90)	**2,6106; p=0,0090**

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

Как следует из данных таблицы 2, сывороточный уровень sCD-25 (IL-2Ra) в крови первичных пациентов с шизофренией (основная группа) статистически значимо ($p<0,05$) в 1,4 раза превышал аналогичные значения в контрольной группе здоровых. Обсуждаются данные, что sCD25 (IL-2Ra) – α-рецептор интерлейкина-2 – играет критическую роль в контроле иммунного гомеостаза, регулируя пролиферацию и дифференцировку иммунных клеток, в том числе Т- и В-лимфоцитов [35]. Рецептор этого цитокина (IL-2Ra) представляет собой белковый комплекс с гамма-цепью, общей для интерлейкина-4 и интерлейкина-7. Обнаружено, что содержание данного показателя в крови увеличивается при аутоиммунных заболеваниях [36]. В одном из недавних исследований у пациентов с шизофренией также установлен повышенный уровень sCD-25, что предполагает аутоиммунный характер воспаления при данном заболевании [37].

Содержание в крови 4-1BB (CD-137), sCD-27, B7.2 (CD-86), FA TGF-β1, CTLA-4 не отличалось между здоровыми и больными шизофренией. Считается, что 4-1BB, так же известный как CD-137, представляет собой интегральный мембранный белок I типа из семейства рецепторов FNO, который экспрессируется на поверхности активированных Т- и В-клеток, NK-клеток, моноцитов и фолликулярных дендритных клеток. CD-137 способен индуцировать продукцию цитокинов, задействован в активации моноцитов, играет определенную роль в индукции апоптоза В-лимфоцитов и костимуляции пролиферации Т-клеток [38].

CD-27 является трансмембранным белком типа II, который экспрессируется на активированных Т-, В-лимфоцитах и на NK-клетках. CD-27L и его рецептор (CD-27) регулируют иммунный ответ, способствуя экспансии и дифференцировке Т-клеток. Увеличение содержания sCD-27 в кровотоке считается признаком опосредованного Т-клетками нейровоспаления [39].

B7.2, так же называемый CD-86, представляет собой гликозилированный мембранный белок типа I, который является членом надсемейства иммуноглобулинов. Он экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках (дендритные клетки, макрофаги и В-клетки) и участвует в контроле иммунного ответа [40, 41].

FA TGF-β1 – трансформирующий фактор роста β-1 – белок, оказывающий множественные влияния на большое число типов клеток и участвующий в регуляции роста клеток, их дифференцировки и апоптоза. TGF-β1 вызывает рост фибробластов в лимфоидных, миелоидных, эпителиальных, эндотелиальных клетках [42]. Публикаций, описывающих роль перечисленных контрольных иммунных точек при шизофрении, нами не найдено.

CTLA-4 – цитотоксический Т-клеточный антиген-4 (или CD-152) – является членом суперсемейства иммуноглобулинов, экспрессируется на активированных В-клетках, Т-клетках и моноцитах, связывается с CD-80 (B7.1) и с CD-86 (B7.2), что приводит к подавлению Т-клеточного ответа [43]. CTLA-4 является важным регулятором гомеостаза [44]. Его концентрация оказалась повышенной у пациентов с болезнью Альцгеймера, при этом была установлена корреляция с выраженностью когнитивных нарушений [45]. Имеется ряд публикаций, предполагающих связь CTLA-4 с риском развития шизофрении, депрессии и биполярного аффективного расстройства [46, 47, 48]. Считается, что полиморфизмы генов CTLA-4 могут не только влиять на иммунную дезрегуляцию, наблюдаемую при шизофрении, но и определять течение болезни, модифицируя предрасположенность к сочетанному возникновению психотических и аффективных симптомов [49]. В нашем исследовании у первичных больных шизофренией уровень цитотоксического Т-клеточного антигена-4 до начала терапии оказался в 1,2 раза сниженным в сравнении с контрольной группой, но разница не была статистически значимой, что, вероятно, связано с недостаточной выборкой.

Содержание в сыворотке крови больных острой шизофренией PD-1 было статистически значимо (p=0,0322) в 1,2 раза повышенным относительно значений контрольной группы, PD-L2 – наоборот, было сниженным в 1,3 раза (p=0,0138). Уровень показателя PD-L1 имел тенденцию к повышению (в 1,1 раза). Данные молекулы играют ключевую роль в иммунной толерантности.

Путь запрограммированной гибели PD-1/PD-L1 представляет собой хорошо известную негативную контрольную точку иммунного ответа, которая приводит к функциональному ингибированию Т-клеток. Молекула запрограммированной клеточной гибели 1 (PD-1) и её лиганды (PD-L1 и PD-L2) доставляют ингибирующие сигналы и выполняют жизненно важную иммунорегуляторную роль в активации Т-клеток и иммуноопосредованном повреждении тканей [50]. Установлено, что микроглиальные клетки и астроциты регулируют активность проникающих в мозг Т-клеток как раз посредством усиления экспрессии PD-L1 [51]. В одном исследовании у пациентов с депрессией изучена экспрессия Т-клеточного иммуноглобулина и муцина-3 (TIM-3), PD-1 и его лигандов PD-L1 и PD-L2 на Т-лимфоцитах и моноцитах. Экспрессия TIM-3 на цитотоксических Т-клетках значительно повышалась, экспрессия PD-L2 на моноцитах – значительно снижалась. В результате доля цитотоксических Т-клеток в крови больных значительно снизилась [52]. При расстройствах шизофренического спектра подобных работ нами не обнаружено.

Содержание в кровотоке Tim-3 – Т-клеточного иммуноглобулина муцина-3 – в исследуемой группе имело тенденцию к увеличению в 1,1 раза относительно показателя контрольной группы. Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина 3 (TIM-3) экспрессируются на поверхности клеток Th1, действуя как негативный регулятор. Он связывается с лигандом Galectin-9, опосредуя апоптоз клеток Th1. Недавние исследования показали, что TIM-3 так же экспрессируется на других иммунных клетках (макрофаги, дендритные клетки, моноциты). Он играет важную роль при аутоиммунных заболеваниях, хронических вирусных инфекциях и опухолях [53].

Нами установлено, что у пациентов с первым эпизодом параноидной шизофрении до назначения терапии содержание в крови LAG-3 было статистически значимо (p<0,05) повышенным в 1,1 раза в сравнении с контрольной группой. LAG-3 – ген активации лимфоцитов-3 – представляет собой трансмембранный белок I типа, имеющий структурное сходство с CD4. Он является ингибирующим корецептором и играет важную роль в аутоиммунитете, противоопухолевом и противоинфекционном иммунитете [54].

Galectin-9 (Gal-9) у больных основной группы превышал показатель контрольной группы в 1,2 раза (p=0,0090). Он участвует во многих физиологических функциях: рост, дифференцировка, адгезия, взаимодействие и гибель клеток. Его уровень возрастает при аутоиммунных заболеваниях, вирусных инфекциях, раке, острой печеночной недостаточности, диабете, ишемической болезни сердца [55]. Галектины, являясь белками, обладающими сродством к β-галактозидам, играют важную роль в нейропротекции и нейровоспалении. Так, пациенты с нейродегенеративными заболеваниями имеют более высокий уровень экспрессии галектина по сравнению со здоровыми людьми [56]. При шизофрении данный показатель ранее не изучался.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Собственные результаты исследования демонстрируют значимые изменения содержания в плазме крови у пациентов с первым эпизодом шизофрении до назначения терапии многих показателей контрольных иммунных точек, что подтверждает весомую роль нейроиммунного воспаления, в том числе с вовлечением аутоиммунных механизмов с активацией микроглии при данном заболевании. Установлено, что при первом эпизоде шизофренического психоза присутствует повышение в крови относительно контрольных значений: уровня sCD25 (IL-2Ra) – в 1,4 раза, PD-1 и Galectin-9 – в 1,2 раза, LAG-3 – в 1,1 раза. PD-L2 оказался сниженным в 1,3 раза. Таким образом, полученные результаты указывают на значимость нейроиммунопатологических механизмов при дебюте шизофрении, точное значение которых требует дальнейшего и более углубленного изучения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией совместной статьи.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской Декларации ВМА и одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 117 от 10.11.2021 г.).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки, выполнено за счет бюджетного финансирования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Уранова Н.А. Патология олигодендроглии и когнитивные расстройства при шизофрении. Психиатрия. 2017. № 4 (76). С. 77-88. Uranova NA. Pathology of oligodendroglia and cognitive disorders in schizophrenia. Psychiatry. 2017;4 (76):77-88 (in Russian).
2. Шмуклер А.Б. Шизофрения. М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2021. 176 с. Shmukler AB. Schizophrenia. Moscow: GEOTAR-Media Publishing House, 2021:176 (in Russian).
3. Velthorst E, Fett AJ, Reichenberg A, Perlman G, van Os J, Bromet EJ, Kotov R. The 20-year longitudinal trajectories of social functioning in individuals with psychotic disorders. Am J Psychiatry. 2017 Nov 1;174(11):1075-1085. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15111419. Epub 2016 Dec 16. PMID: 27978770; PMCID: PMC5474222.
4. Папсуев О.О., Мовина Л.Г., Гладышев И.О., Шмуклер А.Б. Психометрические свойства русскоязычной версии шкалы оценки негативных симптомов (BNSS) у пациентов с шизофренией и расстройствами шизотипического спектра. Социальная и клиническая психиатрия. 2020. Т. 30, № 2. С. 22-30. Papsuev OO, Movina LG, Gladyshev IO, Shmukler AB. Psychometric properties of the Russian version of the Brief Negative Symptom Scale (BNSS) in patients with schizophrenia and schizotypal spectrum disorders. Social and Clinical Psychiatry. 2020;30(2):22-30 (in Russian).
5. Карлсон А., Лекрубьрьер И. Прогресс дофаминовой теории шизофрении: справочное пособие для врачей. Швеция, 2003. 104 с. Carlson A, Lekrubier I. Progress of the dopamine-new theory of schizophrenia: a reference guide for physicians. Sweden, 2003:104 (in Russian).
6. Клюшник Т.П., Смулевич А.Б., Зозуля С.А., Воронова Е.И. Нейробиология шизофрении и клинико-психопатологические корреляты (к построению клинико-биологической модели). Психиатрия. 2021. Т. 19, № 1. С. 6-15. Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Voronova EI. Neurobiology of schizophrenia and clinical and psychopathological correlates (to the construction of a clinical and biological model). Psychiatry. 2021;19(1):6-15 (in Russian).
7. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110, № 6. С. 4-12. Mosolov SN. Some actual theoretical problems of diagnostics, classification, neurobiology and therapy of schizophrenia: comparison of foreign and domestic approaches. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2010;110(6): 4-12 (in Russian).
8. Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В., Дутова А.А., Емельянов А.С. Некоторые полиморфные варианты генов аполипопротеинов у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении. Забайкальский медицинский вестник. 2021. № 1. С. 32-38. Ozornin AS, Govorin NV, Sakharov AV, Dutova AA, Emelyanov AS. Some polymorphic variants of apolipoprotein genes in patients with the first episode of paranoid schizophrenia. Transbaikalian Medical Bulletin. 2021;1:32-38 (in Russian).
9. Рачкаускас Г.С., Радионова С.И., Пащенко О.С. Динамика показателей микрогемоциркуляции у больных параноидной шизофренией. Журнал психиатрии и медицинской психологии. 2017. № 3 (39). С. 14-20. Rachkauskas GS, Radionova SI, Pashchenko OS. Dynamics of microcirculation parameters in patients with paranoid schizophrenia. Journal of Psychiatry and Medical Psychology. 2017;3(39):14-20 (in Russian).
10. Aboul-Fotouh S, Elgayar N. Atypical antipsychotics such as risperidone, but not paliperidone, worsen vascular endothelial function via upregulation of adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in diabetic rats. Can J Physiol Pharmacol. 2013 Dec;91(12):1119-26. doi: 10.1139/cjpp-2013-0185. Epub 2013 Sep 3. PMID: 24289084.

11. Anderson M, Guy TD. Guidelines for choice of selective serotonin retake inhibitor in depressive illness. Adv. in Psych. Treatment. 2001 May; 7: 170-180. DOI:10.1192/apt.7.3.170
12. Орлова В.А. Клинико-генетические исследования шизофрении (современное состояние и перспективы развития). Российский психиатрический журнал. 2003. № 1. С. 31-35. Orlova VA. Clinical and genetic studies of schizophrenia (state-of-the-art and development prospects). Russian Journal of Psychiatry. 2. 2003;1:31-35 (in Russian).
13. Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы. Современная терапия психических расстройств. 2013. № 4. С. 8-17. Kostyukova AB, Mosolov SN. Neuroinflammatory hypothesis of schizophrenia and some new therapeutic approaches. Modern Therapy of Mental Disorders. 2013;4:8-17 (in Russian).
14. Khandaker GM, Dantzer R, Jones PB. Immunopsychiatry: important facts. Psychol Med. 2017 Oct; 47(13):2229-2237. doi: 10.1017/S0033291717000745. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28418288; PMCID: PMC5817424.
15. Smith RS. A comprehensive macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia. Med Hypotheses. 1992 Nov;39(3):248-57. doi: 10.1016/0306-9877(92)90117-u. PMID: 1361959.
16. Nikkilä HV, Müller K, Ahokas A, Miettinen K, Rimón R, Andersson LC. Accumulation of macrophages in the CSF of schizophrenic patients during acute psychotic episodes. Am J Psychiatry. 1999 Nov;156(11):1725-9. doi: 10.1176/ajp.156.11.1725. PMID: 10553735.
17. Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci. 2009 Jun;63(3):257-65. doi: 10.1111/j.1440-1819.2009.01945.x. PMID: 19579286.
18. Hafizi S, Tseng HH, Rao N, Selvanathan T, Kenk M, Bazinet RP, Suridjan I, Wilson AA, Meyer JH, Remington G, Houle S, Rusjan PM, Mizrahi R. Imaging Microglial Activation in Untreated First-Episode Psychosis: A PET Study With [^{18}F]FEPPA. Am J Psychiatry. 2017 Feb 1;174(2):118-124. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16020171. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27609240; PMCID: PMC5342628.
19. Takahashi Y, Yu Z, Sakai M, Tomita H. Linking Activation of Microglia and Peripheral Monocytic Cells to the Pathophysiology of Psychiatric Disorders. Front Cell Neurosci. 2016 Jun 3;10:144. doi: 10.3389/fncel.2016.00144. PMID: 27375431; PMCID: PMC4891983.
20. Голимбет В.Е., Митюшина З.Г., Носиков В.В. Молекулярно-генетический полиморфизм генов нейротрансмиттерных систем у больных шизофренией с манифестацией заболевания. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001. Т. 101, № 54. С. 48-50. Golimbet VE, Mityushina ZG, Nosikov VV. Molecular-genetic polymorphism of genes of neurotransmitter systems in patients with schizophrenia with disease manifestation. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2001;101(54):48-50 (in Russian).
21. Васильева Е.Ф., Брусов О.С. Роль моноцитов в клеточно-молекулярных механизмах развития системного иммунного воспаления. Психиатрия. 2020. Т. 18, № 3. С. 76-85. Vasilieva EF, Brusov OS. The role of monocytes in the cellular and molecular mechanisms of the development of systemic immune inflammation. Psychiatry. 2020;18(3):76-85. doi.:10.30629/2618-6667-2020-18-3-76-85 (in Russian).
22. Mayorova MA, Butoma BG, Churilov LP, Gilburd B, Petrova NN, Shoenfeld Y. Autoimmune Concept of Schizophrenia: Historical Roots and Current Facets. Psychiatr Danub. 2021 Spring;33(1):3-17. doi: 10.24869/psyd.2021.3. PMID: 33857035.
23. Severance EG, Yolken RH. Role of Immune and Autoimmune Dysfunction in Schizophrenia. Handb Behav Neurosci. 2016;23:501-516. doi: 10.1016/B978-0-12-800981-9.00029-8. Epub 2015 Nov 10. PMID: 33456427; PMCID: PMC7173552.
24. Sperner-Unterweger B, Fuchs D. Schizophrenia and psychoneuroimmunology: an integrative view. Curr Opin Psychiatry. 2015 May;28(3):201-6. doi: 10.1097/YCO.0000000000000153. PMID: 25768084.
25. Sharon E, Streicher H, Goncalves P, Chen HX. Immune checkpoint inhibitors in clinical trials. Chin J Cancer. 2014 Sep;33(9):434-44. doi: 10.5732/cjc.014.10122. PMID: 25189716; PMCID: PMC4190433.
26. Канунова Т.А., Макарова Ю.А., Белова Л.А., Шамрова Е.А. Патофизиологические механизмы использования ингибиторов контрольных точек в регуляции противоопухолевого иммунного ответа. Научное обозрение. Медицинские науки. 2020. № 4. С. 33-37. Kanunova TA, Makarova YUA, Belova LA, Shamrova EA. Pathophysiological mechanisms of the use of checkpoint inhibitors in the regulation of the antitumor immune response. Scientific Review. Medical Sciences. 2020;4:33-37 (in Russian).
27. Bonnefoy N, Olive D, Vanhove B. Les futures générations d'anticorps modulateurs des points de contrôle de la réponse immunitaire [Next generation of anti-immune checkpoints antibodies]. Med Sci (Paris). 2019 Dec;35(12):966-974. French. doi: 10.1051/medsci/2019193. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31903901.
28. Zhang Y, Zheng J. Functions of Immune Checkpoint Molecules Beyond Immune Evasion. Adv Exp Med Biol. 2020;1248:201-226. doi: 10.1007/978-981-15-3266-5_9. PMID: 32185712.
29. Khan U, Ghazanfar H. T Lymphocytes and Autoimmunity. Int Rev Cell Mol Biol. 2018;341:125-168. doi: 10.1016/bs.ircmb.2018.05.008. Epub 2018 Jun 22. PMID: 30262031.

30. Meffre E, O'Connor KC. Impaired B-cell tolerance checkpoints promote the development of autoimmune diseases and pathogenic autoantibodies. Immunol Rev. 2019 Nov;292(1):90-101. doi: 10.1111/imr.12821. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31721234; PMCID: PMC9145185.
31. Huang C, Zhu HX, Yao Y, Bian ZH, Zheng YJ, Li L, Moutsopoulos HM, Gershwin ME, Lian ZX. Immune checkpoint molecules. Possible future therapeutic implications in autoimmune diseases. J Autoimmun. 2019 Nov;104:102333. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102333. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31564474.
32. Snijders G, Mesman E, de Wit H, Wijkhuijs A, Nolen WA, Drexhage HA, Hillegers MHJ. Immune dysregulation in offspring of a bipolar parent. Altered serum levels of immune growth factors at adolescent age. Brain Behav Immun. 2017 Aug;64:116-123. doi: 10.1016/j.bbi.2017.04.004. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28392427.
33. Drexhage RC, Hoogenboezem TA, Cohen D, Versnel MA, Nolen WA, van Beveren NJ, Drexhage HA. An activated set point of T-cell and monocyte inflammatory networks in recent-onset schizophrenia patients involves both pro- and anti-inflammatory forces. Int J Neuropsychopharmacol. 2011 Jul;14(6):746-55. doi: 10.1017/S1461145710001653. Epub 2011 Jan 24. PMID: 21255481.
34. Liu J, Li J, Li T, Wang T, Li Y, Zeng Z, Li Z, Chen P, Hu Z, Zheng L, Ji J, Lin H, Feng G, Shi Y. CTLA-4 confers a risk of recurrent schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder in the Chinese Han population. Brain Behav Immun. 2011 Mar;25(3):429-33. doi: 10.1016/j.bbi.2010.10.024. Epub 2010 Oct 30. PMID: 21040781.
35. Kirschke S, Ogunsulire I, Selvakumar B, Schumacher N, Sezin T, Rose-John S, Scheffold A, Garbers C, Lokau J. The metalloprotease ADAM10 generates soluble interleukin-2 receptor alpha (sCD25) in vivo. J Biol Chem. 2022 Jun;298(6):101910. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101910. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35398356; PMCID: PMC9127578.
36. Russell SE, Moore AC, Fallon PG, Walsh PT. Soluble IL-2Rα (sCD25) exacerbates autoimmunity and enhances the development of Th17 responses in mice. PLoS One. 2012;7(10):e47748. doi: 10.1371/journal.pone.0047748. Epub 2012 Oct 15. PMID: 23077668; PMCID: PMC3471880.
37. Scheiber C, Schulz T, Schneider J, Bechter K, Schneider M. Old and New Biomarkers for Infection, Inflammation, and Autoimmunity in Treatment-Resistant Affective and Schizophrenic Spectrum Disorders. Pharmaceuticals. 2022;15(3):299. doi: 10.3390/ph15030299
38. Zhang GB, Dong QM, Hou JQ, Ge Y, Ju SG, Lu BF, Zhang XG. Characterization and application of three novel monoclonal antibodies against human 4-1BB: distinct epitopes of human 4-1BB on lung tumor cells and immune cells. Tissue Antigens. 2007 Dec;70(6):470-9. doi: 10.1111/j.1399-0039.2007.00943.x. PMID: 17990986.
39. Niemelä V, Burman J, Blennow K, Zetterberg H, Larsson A, Sundblom J. Cerebrospinal fluid sCD27 levels indicate active T cell-mediated inflammation in premanifest Huntington's disease. PLoS One. 2018 Feb 23;13(2):e0193492. doi: 10.1371/journal.pone.0193492. PMID: 29474427; PMCID: PMC5825143.
40. Collins M, Ling V, Carreno BM. The B7 family of immune-regulatory ligands. Genome Biol. 2005;6(6):223. doi: 10.1186/gb-2005-6-6-223. Epub 2005 May 31. PMID: 15960813; PMCID: PMC1175965.
41. Greaves P, Gribben JG. The role of B7 family molecules in hematologic malignancy. Blood. 2013 Jan 31;121(5):734-44. doi: 10.1182/blood-2012-10-385591. Epub 2012 Dec 6. PMID: 23223433; PMCID: PMC3563361.
42. Turner JA, Stephen-Victor E, Wang S, Rivas MN, Abdel-Gadir A, Harb H, Cui Y, Fanny M, Charbonnier LM, Fong JJH, Benamar M, Wang L, Burton OT, Bansal K, Bry L, Zhu C, Li QZ, Clement RL, Oettgen HC, Crestani E, Rachid R, Sage PT, Chatila TA. Regulatory T Cell-Derived TGF-β1 Controls Multiple Checkpoints Governing Allergy and Autoimmunity. Immunity. 2020 Dec 15;53(6):1202-1214.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2020.10.002. Epub 2020 Oct 20. Erratum in: Immunity. 2020 Dec 15;53(6):1331-1332. PMID: 33086036; PMCID: PMC7744401.
43. Thompson CB, Allison JP. The emerging role of CTLA-4 as an immune attenuator. Immunity. 1997 Oct;7(4):445-50. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80366-0. PMID: 9354465.
44. Van Coillie S, Wiernicki B, Xu J. Molecular and Cellular Functions of CTLA-4. Adv Exp Med Biol. 2020;1248:7-32. doi: 10.1007/978-981-15-3266-5_2. PMID: 32185705.
45. Busse S, von Hoff F, Michler E, Hartig R, Bogerts B, Busse M. Altered expression of costimulatory molecules in dementias. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2022 Aug;272(5):807-815. doi: 10.1007/s00406-021-01297-1. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34427746; PMCID: PMC9279221.
46. Jones AL, Holliday EG, Mowry BJ, McLean DE, McGrath JJ, Pender MP, Greer JM. CTLA-4 single-nucleotide polymorphisms in a Caucasian population with schizophrenia. Brain Behav Immun. 2009 Mar;23(3):347-50. doi: 10.1016/j.bbi.2008.09.008. Epub 2008 Sep 26. PMID: 18848621.
47. Liu J, Li J, Li T, Wang T, Li Y, Zeng Z, Li Z, Chen P, Hu Z, Zheng L, Ji J, Lin H, Feng G, Shi Y. CTLA-4 confers a risk of recurrent schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder in the Chinese Han population. Brain Behav Immun. 2011 Mar;25(3):429-33. doi: 10.1016/j.bbi.2010.10.024. Epub 2010 Oct 30. PMID: 21040781.

48. Mak M, Misiak B, Frydecka D, Pełka-Wysiecka J, Kucharska-Mazur J, Samochowiec A, Bieńkowski P, Pawlak-Adamska E, Karabon L, Szmida E, Skiba P, Kotowicz K, Piotrowski P, Beszłej JA, Samochowiec J. Polymorphisms in immune-inflammatory response genes and the risk of deficit schizophrenia. Schizophr Res. 2018 Mar;193:359-363. doi: 10.1016/j.schres.2017.06.050. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28673752.
49. Frydecka D, Beszłej JA, Pawlak-Adamska E, Misiak B, Karabon L, Tomkiewicz A, Partyka A, Jonkisz A, Szewczuk-Bogusławska M, Zawadzki M, Kiejna A. CTLA4 and CD28 Gene Polymorphisms with Respect to Affective Symptom Domain in Schizophrenia. Neuropsychobiology. 2015;71(3):158-67. doi: 10.1159/000379751. Epub 2015 May 13. PMID: 25998553.
50. Saresella M, Rainone V, Al-Daghri NM, Clerici M, Trabattoni D. The PD-1/PD-L1 pathway in human pathology. Curr Mol Med. 2012 Mar;12(3):259-67. doi: 10.2174/156652412799218903. PMID: 22300137.
51. Chauhan P, Lokensgard JR. Glial Cell Expression of PD-L1. Int J Mol Sci. 2019 Apr 4;20(7):1677. doi: 10.3390/ijms20071677. PMID: 30987269; PMCID: PMC6479336.
52. Wu W, Zheng YL, Tian LP, Lai JB, Hu CC, Zhang P, Chen JK, Hu JB, Huang ML, Wei N, Xu WJ, Zhou WH, Lu SJ, Lu J, Qi HL, Wang DD, Zhou XY, Duan JF, Xu Y, Hu SH. Circulating T lymphocyte subsets, cytokines, and immune checkpoint inhibitors in patients with bipolar II or major depression: a preliminary study. Sci Rep. 2017 Jan 11;7:40530. doi: 10.1038/srep40530. PMID: 28074937; PMCID: PMC5225421.
53. Zhao L, Cheng S, Fan L, Zhang B, Xu S. TIM-3: An update on immunotherapy. Int Immunopharmacol. 2021 Oct;99:107933. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107933. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34224993.
54. Maruhashi T, Sugiura D, Okazaki IM, Okazaki T. LAG-3: from molecular functions to clinical applications. J Immunother Cancer. 2020 Sep;8(2):e001014. doi: 10.1136/jitc-2020-001014. PMID: 32929051; PMCID: PMC7488795.
55. Moar P, Tandon R. Galectin-9 as a biomarker of disease severity. Cell Immunol. 2021 Mar; 361:104287. doi: 10.1016/j.cellimm.2021.104287. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33494007.
56. Ramos-Martínez E, Ramos-Martínez I, Sánchez-Betancourt I, Ramos-Martínez JC, Peña-Corona SI, Valencia J, Saucedo R, Almeida-Aguirre EKP, Cerbón M. Association between Galectin Levels and Neurodegenerative Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. Biomolecules. 2022 Jul 31;12(8):1062. doi: 10.3390/biom12081062. PMID: 36008956; PMCID: PMC9406080.

Поступила в редакцию 09.12.2022
Утверждена к печати 24.02.2023

Голыгина Светлана Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. AuthorID РИНЦ 847556. AuthorID Scopus 57201322291. ResearcherID HDN-9381-2022.

Терешков Павел Петрович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. AuthorID РИНЦ 520402. tpp6915@mail.ru

Сахаров Анатолий Васильевич – доктор медицинских наук, доцент, первый проректор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, главный внештатный детский специалист психиатр Минздрава России в Дальневосточном федеральном округе. AuthorID РИНЦ 556868. AuthorID Scopus 57201327574. ResearcherID N-4261-2016.

✉ Сахаров Анатолий Васильевич, sakharov-chita@yandex.ru
Голыгина Светлана Евгеньевна, svetagolygina@yandex.ru

UDC 616.895.87:616.151:616-08-035:303.833.72

For citation: Golygina S.E., Tereshkov P.P., Sakharov A.V. Blood immune response checkpoints in patients with the first episode of paranoid schizophrenia before therapy (preliminary results). Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2023; 1 (118): 82-90. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-82-90

Blood immune response checkpoints in patients with the first episode of paranoid schizophrenia before therapy (preliminary results)

Golygina S.E., Tereshkov P.P., Sakharov A.V.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Gorky Street 39A, 672090, Chita, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The role of immune response checkpoints involved in the processes of neuroinflammation is not well understood in schizophrenia, especially in patients with the first episode of the disease. **Objective**: to study the parameters of some immunological checkpoints in blood plasma in patients with the first episode of paranoid schizophrenia before the administration of therapy. **Material and Methods**. Based on the Regional Clinical Psychiatric Hospital named after V.Kh. Kandinsky, Chita, 18 patients with the diagnosis of paranoid schizophrenia, observation period less than a year (ICD-10 code F20.x9) were examined, the control group included 35 subjects. Determination of the content of 12 control points of the immune response in the blood serum was carried out by flow fluorometry. Blood sampling was carried out before the start of therapy. **Results**. In patients with the first episode of schizophrenic psychosis, there is an increase in blood levels relative to the control values of sCD25 (IL-2Ra) by 1.4 times, PD-1 and Galectin-9 – by 1.2 times, LAG-3 – by 1.1 times. PD-L2 was reduced by 1.3 times. **Conclusion**. The findings indicate the significance of neuroimmunopathological mechanisms in the onset of schizophrenia, the exact significance of which requires further study.

Keywords: neuroinflammation, schizophrenia, first psychotic episode, immune response checkpoints.

Received December 09.2022 Accepted February 24.2023

Golygina Svetlana E., Cand.Sc. (Medicine), associate professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation. AuthorID RSCI 847556. AuthorID Scopus 57201322291. ResearcherID HDN-9381-2022.

Tereshkov Pavel P., Cand.Sc. (Medicine), Head of the Laboratory of Experimental and Clinical Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation. AuthorID RSCI 520402. tpp6915@mail.ru

Sakharov Anatoly V., D.Sc. (Medicine), associate professor, first vice-rector, Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, chief freelance pediatric specialist-psychiatrist of the Ministry of Health of Russia in the Far Eastern Federal District Chita, Russian Federation. Author ID RSCI 556868. Author ID Scopus 57201327574. ResearcherID N-4261-2016.

✉ Sakharov Anatoly V., sakharov-chita@yandex.ru
Golygina Svetlana E., svetagolygina@yandex.ru

УДК 616.892.32:616.895.4:577.171

Для цитирования: Давыдова Т.В., Ветрилэ Л.А., Захарова И.А. Антитела к нейромедиаторам – возможные биомаркеры болезни Альцгеймера и депрессивных расстройств. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 1 (118). С. 91-95. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-91-95

Антитела к нейромедиаторам – возможные биомаркеры болезни Альцгеймера и депрессивных расстройств

Давыдова Т.В., Ветрилэ Л.А., Захарова И.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Важную роль в разработке технологий персонализированной профилактики, в частности поиска биомаркеров нейропсихических заболеваний, играет изучение молекулярных нейроиммунных механизмов их развития. Согласно современным данным, одним из ведущих звеньев нейрохимических механизмов в их развитии являются нарушения нейромедиаторных систем мозга. В настоящее время выявлена тесная взаимосвязь между нарушением функции нейромедиаторных систем и индукцией аутоантител к ним при различных формах патологии ЦНС. **Цель:** проанализировать содержание антител к дофамину, серотонину и глутамату в сыворотках крови пациентов с БА в сравнении с уровнем этих антител у пациентов с депрессивными расстройствами. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на образцах 75 сывороток крови от женщин в возрасте 65-85 лет с верифицированным диагнозом болезни Альцгеймера, 32 сывороток крови от женщин в возрасте 45-55 лет с верифицированным диагнозом депрессивных расстройств и 59 сывороток крови от условно здоровых женщин, проходивших диспансеризацию. Антитела к нейромедиаторам дофамину, серотонину и глутамату определяли методом твердофазного ИФА (ELISA). В качестве тест-антигенов использовали конъюгаты нейромедиатора с бычьим сывороточным альбумином (БСА). Конъюгированные антигены дофамина и серотонина с БСА синтезировали с использованием диазотированного белка. Конъюгат глутамата с БСА синтезировали с помощью глутарового альдегида. Полученные данные статистически обрабатывали с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни**. Результаты.** В сыворотках крови пациентов с болезнью Альцгеймера обнаружено повышенное содержание аутоантител к дофамину, серотонину и глутамату по сравнению с их содержанием в контрольных сыворотках крови от условно здоровых женщин, а также в сыворотках крови от пациентов с депрессивными расстройствами. Сочетание болезни Альцгеймера с депрессивными расстройствами приводит к повышению уровня аутоантител к дофамину, серотонину и глутамату в сыворотках крови по сравнению с их содержанием при депрессивных расстройствах. **Заключение.** Полученные результаты позволяют рассматривать аутоантитела к дофамину, серотонину и глутамату в качестве нейроиммунных маркеров болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, депрессия, антитела, дофамин, серотонин, глутамат.

ВВЕДЕНИЕ

Нейроиммунные механизмы имеют принципиальное значение в механизмах развития нейропсихических заболеваний. Изучение их особенностей может играть ключевую роль в разработке персонализированной профилактики и лечения этих заболеваний. Особый интерес вызывает изучение факторов нейроиммунных взаимодействий в нейротрасмиттерных системах головного мозга, таких как аутоантитела к нейромедиаторам. Исследования последних десятилетий свидетельствуют о модуляции функции физиологически активных соединений (к их числу относятся нейромедиаторы, нейропептиды, гормоны) специфическими антителами [1]. Установлена тесная взаимосвязь между нарушением функции нейромедиаторных систем и индукцией аутоантител к ним при различных формах патологии ЦНС [1].

В настоящее время в ряде публикаций показано, что антитела к нейромедиаторам, а именно аутоантитела к дофамину и глутамату, могут рассматриваться в качестве возможных нейроиммунных маркеров болезней зависимости [2, 3]. Аутоантитела к норадреналину, дофамину и серотонину, глутамату и ГАМК при алкогольной зависимости и депрессивных расстройствах у женщин свидетельствуют о возможности использования паттерна этих антител в качестве маркера риска развития женского алкоголизма при депрессии [4]. Представляет несомненный интерес использование антител к нейромедиаторам в качестве нейроиммунных биомаркеров при таком социально значимом нейродегенеративном заболевании головного мозга – как болезнь Альцгеймера (БА), что позволит использовать их для персонализированной диагностики и прогноза этого тяжелого заболевания.

Особый интерес на сегодняшний день представляют депрессивные расстройства, которыми, по оценкам экспертов, страдают более 300 миллионов человек и которые являются фактором риска развития БА, а депрессивная симптоматика характерна для доклинической стадии БА [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать содержание аутоантител к глутамату, дофамину и серотонину в сыворотках крови пациентов с БА в сравнении с уровнем этих антител у пациентов с депрессивными расстройствами. Выбор антител к моноаминам и к глутамату был связан с тем, что при БА и депрессивных расстройствах наблюдается вовлечение моноаминергических систем [6], а также глутаматергической системы с нарушением гомеостаза глутамата и изменениями в работе глутаматных NMDA-рецепторов [7, 8, 9, 10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на образцах 75 сывороток крови от женщин в возрасте 65-85 лет с верифицированным диагнозом БА, полученных из Московской клинической психиатрической больницы № 1 им. Н.А. Алексеева, 32 сывороток крови от женщин в возрасте 45-55 лет с верифицированным диагнозом депрессивных расстройств, полученных из банка биологического материала НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН, и на образцах 59 сывороток крови от условно здоровых женщин, проходивших диспансеризацию.

Критериями включения сывороток в исследование явились верифицированный диагноз по МКБ-10 болезни Альцгеймера и депрессивных расстройств, женский пол, возраст 65-85 лет у пациентов с БА, 45-55 лет у пациентов с депрессивными расстройствами. Критериями исключения сывороток крови обследованных было наличие эндогенных психических расстройств и умственной отсталости, неврологической патологии, соматических расстройств в стадии обострения.

Для сывороток крови условно здоровых лиц контрольной группы критериями включения были возраст и пол обследованных, сопоставимые с основной группой. Критериями исключения были наличие психических расстройств, неврологической патологии, соматических расстройств в стадии обострения.

Из полученных образцов сывороток крови было сформировано 9 групп. В контрольные группы вошли образцы сывороток крови, полученные от условно здоровых женщин 65-85 лет (1-я группа) и 45-55 лет (5-я группа). 2-ю группу составили образцы сывороток крови, полученных от 75 женщин, страдающих БА. В 3-ю группу были включены 22 сыворотки крови женщин с ранним началом БА. В 4-ю группу вошли 45 образцов сывороток крови женщин с поздним началом БА. 6-я группа была сформирована из 8 сывороток крови женщин, страдающих дистимическим расстройством. В 7-ю группу вошли 14 сывороток крови женщин с депрессивным эпизодом, в 8-ю группу – 10 сывороток крови женщин с рекуррентным депрессивным расстройством. В 9-ю группу включены 8 сывороток крови женщин с БА и наличием признаков и симптомов депрессивного расстройства.

Антитела к нейромедиаторам дофамину (ДА), серотонину (5-ОТ) и глутамату (ГЛУ) определяли методом твердофазного ИФА (ELISA) на полистироловых 96-луночных планшетах, сенсибилизированных тест-антигеном по стандартной методике. В качестве тест-антигенов использовали конъюгаты нейромедиатора с бычьим сывороточным альбумином (БСА). Конъюгированные антигены ДА-БСА и 5-ОТ-БСА синтезировали с использованием диазотированного белка [1]. Конъюгат ГЛУ-БСА синтезировали с помощью глутарового альдегида [1]. Тест-антиген вносили в объеме 100 мкл в лунки планшета (Costar, USA) в конечной концентрации 0,3 мкг/лунка. В качестве вторичных антител использовали кроличьи антитела к IgG человека, меченные пероксидазой хрена (Sigma, USA), в разведении 1:2000. Содержание антител в каждой лунке оценивали по оптической плотности сыворотки при λ=492 нм с использованием считывающего устройства Mini-Reader (ImmunoChem-2100, USA) и выражали в условных единицах активности в виде показателя, представляющего отношение оптической плотности сыворотки крови каждого больного к среднему значению сывороток крови здоровых доноров.

Полученные данные статистически обрабатывали по алгоритмам программы статистического анализа Statistica 7.0 с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Критические значения уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимались равными 0,05. Данные представлены в виде M±SEM, где M – среднее, SEM – стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В сыворотках крови пациентов с БА обнаружено существенное повышенное содержание аутоантител к ДА, 5-ОТ и ГЛУ по сравнению с таковым содержанием в сыворотках крови, полученных от пациентов с депрессивными расстройствами, и с содержанием в контрольных сыворотках крови от условно здоровых женщин (табл.). Статистически значимых различий в содержании антител к ДА и 5-ОТ в сыворотках крови пациентов с ранним и поздним началом БА не выявлено.

Т а б л и ц а . **Сравнительное распределение содержания аутоантител к нейромедиаторам в сыворотках крови женщин с болезнью Альцгеймера и депрессивными расстройствами**

Группа женщин	Кол-во женщин (абс.)	Содержание аутоантител к нейромедиаторам (К, усл. ед.) M±m		
		Дофамин (ДА)	Серотонин (5-ОТ)	Глутамат (ГЛУ)
1-я контрольная (условно здоровые женщины 65-85 лет)	40	1,0±0,08	1,0±0,09	1,0±0,09
Болезнь Альцгеймера	75	1,3±0,04#	1,5±0,06#	1,8±0,05#
Раннее начало болезни Альцгеймера	22	1,31±0,08#	1,6±0,08#	1,5±0,07#&
Позднее начало болезни Альцгеймера	45	1,34±0,05#	1,43±0,05#	1,9±0,07#
5-я контрольная (условно здоровые женщины 45-55 лет)	19	0,92±0,01	0,95±0,03	0,95±0,02
Дистимия	8	0,59±0,05*@	0,6±0,06*@	0,56±0,06*@
Депрессивный эпизод	14	0,75±0,06*@	0,75±0,04*@	0,74±0,04*@
Рекуррентное депрессивное расстройство	10	1,1±0,1@	1,0±0,16@	0,89±0,12@
Болезнь Альцгеймера в сочетании с депрессивными расстройствами	8	1,45±0,13^	1,5±0,11^	1,4±0,12^

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий: # – p<0,05 – по сравнению с 1-й контрольной группой женщин 65-85 лет, * – p<0,05 по сравнению со 5-й контрольной группой женщин 45-55 лет, & – p<0,05 между группами с ранним и поздним началом БА, ^ – p<0,05 между группами депрессивных расстройств и БА в сочетании с депрессивными расстройствами, @ p<0,05 – по сравнению с группой с БА.

Обнаружены отличия между уровнями антител к ГЛУ у пациентов с ранним и поздним началом БА. Так, у пациентов с ранним началом БА уровень антител к ГЛУ был статистически значимо (p<0,05) существенно ниже по сравнению с таковым уровнем при позднем начале БА (1,5±0,07 усл.ед. и 1,9±0,07 усл.ед.). Полученные различия в содержании аутоантител к ГЛУ в сыворотках крови пациентов с ранним и поздним началом БА могут быть связаны с клинической гетерогенностью этого заболевания. Ранее в наших работах была продемонстрирована взаимосвязь между тяжестью развития деменции у пациентов с БА и содержанием в сыворотках крови аутоантител к ДА, 5-ОТ и ГЛУ [11, 12]. Было установлено, что наиболее высокий уровень аутоантител к ДА, 5-ОТ и ГЛУ в сыворотках крови регистрировался у пациентов с умеренными проявлениями деменции по сравнению с мягкой и тяжелой формами [11, 12]. В сыворотках крови, полученных от пациентов с депрессивными расстройствами (дистимия и депрессивный эпизод), выявлено статистически значимое (p<0,05) снижение уровня аутоантител к ДА, 5-ОТ и ГЛУ по сравнению с сыворотками от условно здоровых женщин: 0,59±0,05, 0,6±0,06 и 0,56±0,06 усл.ед. (дистимия), 0,75±0,06, 0,75±0,04 и 0,74±0,04 усл.ед. (ДЭ) против 1,0±0,08, 1,0±0,09 и 1,0±0,09 усл.ед. (условно здоровые), В то время как в сыворотках крови от пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством снижения содержания аутоантител к ДА, 5-ОТ и ГЛУ не обнаружено. В сыворотках крови, полученных от пациентов с БА и депрессивными расстройствами, напротив, зарегистрировано повышение содержания аутоантител ко всем исследованным нейромедиаторам по сравнению с сыворотками крови от пациентов с депрессивными расстройствами (табл.).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о существенном повышении содержания аутоантител к ДА, 5-ОТ и ГЛУ в сыворотках крови пациентов с БА. В отличие от пациентов с БА у пациентов с дистимией и депрессивным эпизодом выявлено значительное снижение содержания в сыворотках крови аутоантител к ДА, 5-ОТ и ГЛУ, а при рекуррентном депрессивном расстройстве изменений в их содержании по сравнению с контрольными сыворотками от условно здоровых женщин не обнаружено. В настоящем исследовании получены также данные об особенностях содержания антител к нейромедиаторам ДА, 5-ОТ и ГЛУ при коморбидности БА с депрессивными расстройствами у женщин. Как показано ранее, начальные проявления БА могут быть тесно связаны с депрессивной симптоматикой, представляя собой ранние признаки и симптомы заболевания [5]. Установлено повышение содержания аутоантител к ДА, 5-ОТ и ГЛУ при БА, сочетанной с депрессивной симптоматикой, по сравнению с депрессивными расстройствами, что может быть связано с начавшимся развитием нейродегенеративного процесса в головном мозге.

Интерпретация полученных данных указывает на вовлеченность аутоантител к ДА, 5-ОТ, ГЛУ в механизмы развития БА, а также в случае сочетанности БА с депрессивными расстройствами у женщин, что предполагает их дальнейшее использование при проведении ранней диагностики этого заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, собственные результаты проведенного исследования позволяют рассматривать аутоантитела к дофамину, серотонину и глутамату в качестве нейроиммунных маркеров болезни Альцгеймера.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

В исследовании соблюдены принципы информированного согласия и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА. Одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (протокол № 1 от 01.02.2023 г.).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование финансировалось по государственному заданию. Тема: FGFU-022-0012 «Молекулярно-генетические и нейроиммунологические механизмы нейродегенеративных заболеваний: поиск новых биомаркеров и разработка патогенетической терапии».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Евсеев В.А. Антитела к нейромедиаторам в механизмах нейроиммунопатологии. М. : Изд-во РАМН, 2007. 148 с. Evseev VA. Antibodies to neurotransmitters in the mechanisms of neuroimmunopathology. Moscow : RAMS Publishing House, 2007:148 (in Russian).
2. Davydova TV, Vetrile LA, Nevidimova TI, Vetlugina TP, Fomina VG, Zakharova IA, Batukhtina EI, Bokhan NA. Ratio of antibodies to neurotransmitters in the serum of students, occasional drug users. Bull Exp Biol Med. 2014 Jul;157(3):333-5. doi: 10.1007/s10517-014-2559-0. Epub 2014 Jul 30. PMID: 25070161.
3. Давыдова Т.В., Ветрилэ Л.А., Невидимова Т.И., Фомина В.Г., Мастерова Е.И., Бохан Н.А., Захарова И.А., Савочкина Д.Н. Антитела к дофамину и глутамату как факторы предрасположенности к аддиктивным расстройствам. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2016. № 2 (91). С. 39-42. Davydova TV, Vetrile LA, Nevidimova TI, Fomina VG, Masterova EI, Bokhan NA, Zakharova IA, Savochkina DN. Antibodies to dopamine and glutamate as factors of predisposition to addictive disorders. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2016;2(91):39-42 (in Russian).
4. Davydova TV, Nevidimova TI, Vetrile LA, Zakharova IA, Savochkina DN, Galkin SA, Bokhan NA. Correlation of antibodies to neurotransmitters in the sera of women with alcohol dependence and depressive disorders. Bull Exp Biol Med. 2021 Oct;171(6):704-706. doi: 10.1007/s10517-021-05299-w. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34705169.
5. Morgese MG, Trabace L. Monoaminergic system modulation in depression and Alzheimer's disease: a new standpoint? Front Pharmacol. 2019 May 17;10:483. doi: 10.3389/fphar.2019.00483. PMID: 31156428; PMCID: PMC6533589.
6. Gallo A, Pillet LE, Verpillot R. New frontiers in Alzheimer's disease diagnostic: Monoamines and their derivatives in biological fluids. Exp Gerontol. 2021 Sep;152:111452. doi: 10.1016/j.exger.2021.111452. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34182050.
7. Harkany T, Abrahám I, Timmerman W, Laskay G, Tóth B, Sasvári M, Kónya C, Sebens JB, Korf J, Nyakas C, Zarándi M, Soós K, Penke B, Luiten PG. Beta-amyloid neurotoxicity is mediated by a glutamate-triggered excitotoxic cascade in rat nucleus basalis. Eur J Neurosci. 2000 Aug;12(8):2735-45. doi: 10.1046/j.1460-9568.2000.00164.x. PMID: 10971616.
8. Hynd MR, Scott HL, Dodd PR. Differential expression of N-methyl-D-aspartate receptor NR2 isoforms in Alzheimer's disease. J Neurochem. 2004 Aug;90(4):913-9. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02548.x. PMID: 15287897.
9. Hynd MR, Scott HL, Dodd PR. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. Neurochem Int. 2004 Oct;45(5):583-95. doi: 10.1016/j.neuint.2004.03.007. PMID: 15234100.
10. Parsons CG, Stöffler A, Danysz W. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system – too little activation is bad, too much is even worse. Neuropharmacology. 2007 Nov;53(6):699-723. doi: 10.1016/j.neuropharm.2007.07.013. Epub 2007 Aug 10. PMID: 17904591.
11. Gruden MA, Davidova TB, Malisauskas M, Sewell RD, Voskresenskaya NI, Wilhelm K, Elistratova EI, Sherstnev VV, Morozova-Roche LA. Differential neuroimmune markers to the onset of Alzheimer's disease neurodegeneration and dementia: autoantibodies to Abeta((25-35)) oligomers, S100b and neurotransmitters. J Neuroimmunol. 2007 May;186(1-2):181-92. doi: 10.1016/j.jneuroim.2007.03.023. Epub 2007 May 2. PMID: 17477976.
12. Davydova TV, Voskresenskaya NI, Gorbatov VY, Fomina VG, Doronina OA, Maksunova IV. Production of autoantibodies to glutamate during Alzheimer's dementia. Bull Exp Biol Med. 2009 Apr;147(4):405-7. English, Russian. doi: 10.1007/s10517-009-0530-2. PMID: 19704934.

Поступила в редакцию 21.12.2022
Утверждена к печати 24.02.2023

Давыдова Татьяна Викторовна – д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». ORCID iD 0000-0002-3176-1035.

Ветрилэ Лучия Александровна – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». ORCID iD 0000-0001-9783-4711.

Захарова Ирина Александровна – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». ORCID iD 0000-0002-5648-4214.

✉ Давыдова Татьяна Викторовна, dav-ta@yandex.ru

UDC 616.892.32:616.895.4:577.171

For citation: Davydova T.V., Vetrile L.A., Zakharova I.A. Antibodies to neurotransmitters – possible biomarkers of Alzheimer's disease and depressive disorders. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2023; 1 (118): 91-95. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-91-95

Antibodies to neurotransmitters – possible biomarkers of Alzheimer's disease and depressive disorders

Davydova T.V., Vetrile L.A., Zakharova I.A.

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of General Pathology and Pathophysiology"
Baltiyskaya Street 8, 125315, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background. An important role in the development of technologies for personalized prevention, in particular the search for biomarkers of neuropsychiatric diseases, is played by the study of molecular neuroimmune mechanisms of their development. According to modern data, one of the leading links in the neurochemical mechanisms in their development are disorders of the neurotransmitter systems of the brain. At present, a close relationship has been revealed between the dysfunction of neurotransmitter systems and the induction of autoantibodies to them in various forms of CNS pathology. **Objective**: to analyze the content of antibodies to dopamine, serotonin and glutamate in the blood sera of patients with AD in comparison with the level of these antibodies in patients with depressive disorders. **Materials and Methods**. The study was performed on samples of 75 blood sera from women aged 65-85 years with a verified diagnosis of Alzheimer's disease, 32 blood sera from women aged 45-55 years with a verified diagnosis of depressive disorders, and 59 blood sera from apparently healthy women who underwent medical examination. Antibodies to the neurotransmitter's dopamine, serotonin, and glutamate were determined by solid-phase ELISA. Conjugates of the neurotransmitter with bovine serum albumin (BSA) were used as test antigens. Conjugated antigens of dopamine and serotonin with BSA were synthesized using diazotized protein. Glutamate-BSA conjugate was synthesized using glutaraldehyde. The data obtained were statistically processed using the nonparametric Mann-Whitney test. **Results**. In the blood sera of patients with Alzheimer's disease, an increased content of autoantibodies to dopamine, serotonin, and glutamate was found compared to their content in control blood sera from apparently healthy women, as well as in blood sera from patients with depressive disorders. The combination of Alzheimer's disease with depressive disorders leads to an increase in the level of autoantibodies to dopamine, serotonin and glutamate in blood serum compared to their content in depressive disorders. **Conclusion**. The results obtained allow us to consider autoantibodies to dopamine, serotonin and glutamate as neuroimmune markers of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, depression, antibodies, dopamine, serotonin, glutamate.

Received December 21.2022 Accepted February 24.2023

Davydova Tatyana V., D.Sc. (Medicine), chief researcher, Laboratory of General and Perinatal Neuroimmunopathology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of General Pathology and Pathophysiology", Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3176-1035.

Vetrile Luchiya A., Cand.Sc. (Medicine), lead researcher, Laboratory of General and Perinatal Neuroimmunopathology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of General Pathology and Pathophysiology", Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9783-4711.

Zakharova Irina A., Cand.Sc. (Biology), lead researcher, Laboratory of General and Perinatal Neuroimmunopathology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of General Pathology and Pathophysiology", Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-5648-4214.

✉ Davydova Tatyana V., dav-ta@yandex.ru

УДК 615.858:616-092:615.03:612.112.94

Для цитирования: Идова Г.В., Альперина Е.Л., Жанаева С.Я. Роль Т-клеточных субпопуляций в патогенезе и терапии болезни Паркинсона (обзор литературы). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 1 (118). С. 96-103. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-96-103

Роль Т-клеточных субпопуляций в патогенезе и терапии болезни Паркинсона (обзор литературы)

Идова Г.В., Альперина Е.Л., Жанаева С.Я.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины»
Россия, 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 4

РЕЗЮМЕ

Обзор литературы посвящен ключевой роли Т-лимфоцитов в патогенезе болезни Паркинсона (БП), изменение количества и функции которых на периферии и в головном мозге приводит к глубокому дисбалансу иммунной системы при развитии заболевания. Рассматриваются экспериментальные и клинические данные об участии провоспалительных (Th1 и Th17) и противовоспалительных (Th2 и T-reg) иммунных клеток в процессе нейровоспаления и дегенерации дофаминовых нейронов. Приводятся данные о возможности использования оценки периферических Т-клеток в качестве диагностических и терапевтических биомаркеров. Обсуждаются способы модуляции Т-клеточного ответа как эффективной стратегии нейропротекции.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нейровоспаление, нейродегенерация, субпопуляции Т-клеток, инфильтрация мозга, терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) является мультисистемным прогрессирующим с возрастом нейродегенеративным заболеванием, которое характеризуется агрегацией и отложением в цитоплазме нейрональных и глиальных клеток белка α-синуклеина (тельца Леви и нейриты) и гибелью дофаминовых (ДА) нейронов компактной зоны черной субстанции, что приводит к серьезным нарушениям двигательных функций [1, 2, 3, 4]. Хотя этиология заболевания до сих пор окончательно не выяснена, в последние годы установлена ключевая роль в патофизиологии заболевания нейровоспаления и иммунной дисфункции [5, 6, 7, 8, 9]. Многочисленные исследования, накопленные к настоящему времени, продемонстрировали вклад в развитие БП периферических Т-клеток, основных субпопуляций клеток, участвующих в адаптивном иммунном ответе [7, 8, 9, 10, 11, 12]. В отличие от В-клеток, Т-лимфоциты при нарушении гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) проникают в ЦНС и накапливаются в черной субстанции, где впоследствии секретируют провоспалительные цитокины, активируют микроглию и вовлекаются в нейрональное повреждение ДА нейронов [12, 13]. В связи с увеличением продолжительности жизни и старением населения прогнозируется значительный рост числа пациентов с БП, что требует разработки новых подходов для эффективного лечения заболевания [1, 8, 9, 10]. В настоящее время самой востребованной является терапия ДА веществами, которая носит лишь симптоматический характер.

Учитывая фундаментальную роль Т-клеток в патогенезе БП, лечение, нацеленное на механизмы включения отдельных субпопуляций Т-клеток в этот процесс, представляется многообещающим.

ОБСУЖДЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

На сегодняшний день пристальное внимание в развитии нейродегенеративных заболеваний, в частности БП, уделяется Т-клеткам, что обусловлено рядом причин. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования показали, что абсолютное и относительное содержание Т-клеток и соотношение их субпопуляций при БП меняется на периферии [10, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29]. Вместе с тем, хотя уровень клеток варьирует и зависит от многих факторов (пол, возраст пациента, стадия и тяжесть БП, способ лечения), у пациентов и экспериментальных животных он отличается от контрольных значений [10, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29].

При нарушении проницаемости ГЭБ Т-клетки проникают в структуры головного мозга, высвобождают большое количество воспалительных и регуляторных факторов и участвуют в процессах нейровоспаления и нейродегенерации [13, 14, 15, 16, 17, 30, 31]. Наличие Т-клеток выявлено в черной субстанции, полосатом теле и других структурах головного мозга пациентов или у животных в экспериментальных моделях БП [13, 18].

Активация и функция Т-клеток тесно связаны с микроглией. Взаимодействуя друг с другом посредством секреции цитокинов и хемокинов, они оказывают значительное влияние на развитие БП.

Микроглия может поляризоваться в провоспалительном или противоспалительном направлении. Активируя миелоидные клетки ЦНС с фенотипом М1 или М2, Т-клетки играют ключевую роль в повышении количества агрегатов α-синуклеина [14]. В присутствии Т-лимфоцитов в мозге преобладают клетки с фенотипом М1, что приводит к усилению прогрессирования синуклеинопатии. В то же время блокада активации М1 или инфильтрации Т-лимфоцитов замедляет течение заболевания, так же как и отсутствие Т-клеток у нокаутных мышей, у которых повышается экспрессия генов, связанных с фенотипом М2 миелоидных клеток. В результате этого в ЦНС уменьшается количество агрегатов α-синуклеина, что может служить одним из потенциальных способов терапевтической защиты [14].

Ключевая роль Т-клеток в развитии БП выявлена и в многочисленных исследованиях, показывающих, что в экспериментальных моделях мыши с дефицитом Т-клеток устойчивы к нейродегенерации DA нейронов [13, 14, 15, 16, 17, 18].

Важная роль Т-клеток в развитии БП подтверждается результатами исследований, обнаруживших, что α-синуклеин, действуя через специфичные антигенные эпитопы, способен активировать Т-клетки, участвующие в иммунных процессах, приводящих к гибели DA нейронов. Установлено, что α-синуклеин специфичные Т-клетки присутствуют у большинства пациентов с БП и опосредуют последующие аутоиммунные реакции [12, 19, 20, 21]. По мере накопления поврежденных нейронов Т-клетки, связанные с патологией α-синуклеина, могут быть обнаружены до проявления моторных нарушений и постановки диагноза [19, 20]. Факт наличия этих клеток в течение ряда лет до постановки диагноза болезни Паркинсона открывает пути возможной потенциальной ранней диагностики БП.

$CD4^+$ и $CD8^+$ Т- клетки

Т-клетки принято классифицировать на две основные популяции, одна из них – с маркером $CD4^+$ (Т клетки хелперы, Th), а другая – $CD8^+$ (цитотоксические клетки), которые подразделяются на субпоуляции [25, 32].

$CD4^+$ Т-клетки – это гетерогенная клеточная субпопуляция, в состав которой входят провоспалительные $CD4^+$ Th1- и Th17-клетки и противовоспалительные Th2 и $CD4^+CD25^+$ T-reg клетки, каждая из которых имеет множество подгрупп, продуцирущих свой набор цитокинов, экпрессирующих различные транскрипционные факторы и играющих самостоятельную роль в механизмах нейровоспаления и нейродегенерации БП [25, 27, 32]. Ранее считали, что только один вид Т-клеток способен проникать в мозг – $CD4^+$ [12, 17, 27, 32], или $CD8^+$ [22, 33], однако в работах последних лет установлено, что при нарушении ГЭБ обе популяции клеток проходят в мозг, инфильтрируют черную субстанцию и, взаимодействуя с микроглией, вызывают нейровоспаление и гибель ДА нейронов [9]. Одновременно с этим некоторые авторы придерживаются мнения, что $CD8^+$ Т-клетки и Th17 включены непосредственно в гибель ДА нейронов, а $CD4^+$ Т-клетки активируют микроглию [9] и в итоге способствуют гибели нейронов [12]. Вместе с тем опубликованные данные далеко не однозначны. Так, в одной из работ показано, что дефицит $CD4^+$ Т-клеток приводит к сильному ослаблению нейродегенерации в экспериментальной модели БП, индуцированной нейротоксином MPTP. Это позволяет предположить, что воспалительные $CD4^+$ Т-клеточные реакции играют фундаментальную роль, способствуя гибели нейронов [12].

$CD4^+$ Т-клетки вырабатывают высокие локальные уровни IFNγ и TNFα, которые вызывают воспалительную активацию клеток микроглии (М1), что приводит к повышению уровня глутамата, TNFα и активных форм кислорода и азота (RO/RNS), а также к дегенерации нейронов и образованию окисленных и нитрованных белков, в частности нитрованного α-синуклеина.

$CD4^+$ Т-клетки играют первостепенную роль в начале и при дальнейшем прогрессировании заболевания [6, 34]. Обнаружено, что более выраженная двигательная дисфункция у пациентов с БП связана с увеличением количества эффекторных клеток памяти с фенотипом $CD4^+$ [25]. Кроме того, установлено, что $CD4^+$ Т-клетки усугубляют течение БП за счет возможного увеличения секреции провоспалительных факторов, что и способствует ДА нейрональной токсичности [35].

Выявлено, что при БП значительно увеличивается число Th1-клеток, которые высоко экспрессируют маркер CD4 и гены, выполняющие цитотоксическую функцию, такие как гранзим А, гранзим В, перфорин [32]. Инфильтрация $CD4^+$ Т-клеток была определена в посмертных срезах головного мозга, особенно в периваскулярном пространстве и стенках сосудов, непосредственно контактирующих с астроцитами, которые экспрессировали MHC-II и, вероятно, факторы, необходимые для инфильтрации и активации Т-клеток во время прогрессирования БП [36].

Существенным результатом при БП является изменение количества не одной популяции клеток, а соотношения провоспалительных и противовоспалительных $CD4^+$ Т-клеток, при котором происходит уменьшение циркулирующих Th2, Th17, Th1/Th17 и T-regs, что приводит к увеличению соотношения Th1/Th2 и Th1/T-regs [25, 37].

Примечательно, что во всех случаях дисбаланс субпопуляций $CD4^+$ Т-клеток и дисрегуляция T-regs клеточного звена были связаны с тяжестью клинических проявлений заболевания [25, 27]. Содержание клеток может определяться динамическим характером и касаться подмножеств $CD4^+$ клеток. Так, у пациентов с ранней стадией БП отмечается значительное снижение наивных $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток при одновременном повышении центральных $CD4^+$ Т-клеток памяти, а также $CD4^+$ Th17, обладающих провоспалительным фенотипом, $CD4^+$ с противовоспалительным фенотипом Th2, продуцирующих IL-4, без существенных изменений в содержании Th1- и T-reg-клеток [27].

Цитотоксические Т-клетки с фенотипом $CD8^+$ играют важную роль в патогенезе многочисленных нарушений ЦНС [19, 22, 27, 33]. Продемонстрировано значительное увеличение их числа в черной субстанции головного мозга у пациентов с БП по сравнению с таковыми в контрольной группе, вместе с тем их плотность коррелировала с гибелью нейронов и зависела от стадии заболевания. Авторы недавнего исследования полагают, что проникновение цитотоксических $CD8^+$ Т-клеток, способных контактировать с DA нейронами, в структуры мозга является более ранним патогенным событием, чем агрегация α-синуклеина и дегенерация нейронов [33].

Следует отметить, что наличие $CD8^+$ Т-клеток, содержащих различные наборы цитолитических ферментов (гранзим A, B и K) и/или провоспалительных цитокинов, характеризует ранние и поздние стадии заболевания [33].

При БП обнаружено значительное увеличение $CD8^+$ Т-клеток, распознающих α-синуклеин и продуцирующих IFNγ, как известно, усиливающий цитотоксические свойства клеток, что потенциально способствует иммунным нарушениям при БП [19, 22, 27]. В то же время показано, что повышенная экспрессия IFNγ связана с активацией микроглии, гибелью ДА нейронов в черной субстанции и двигательными нарушениями [37]. В ответ на IFNγ DA нейроны могут экспрессировать гены MHC класса I, что обусловливает их восприимчивость к воздействию цитотоксических $CD8^+$ Т-клеток [38]. Таким образом, увеличение IFNγ-продуцирующих цитотоксических $CD8^+$ Т-клеток может способствовать не только нейровоспалению, но и повреждению нейронов при БП.

В настоящее время установлено, что $CD8^+$ Т-клетки, имеющие маркер $CD8^+CD25^+$ и продуцирующие IL-10, выполняют регуляторную функцию. Функциональная активность этой субпопуляций у пациентов с БП, не принимающих ДА препараты, снижена по сравнению со здоровыми лицами [39]. Как известно, БП ассоциируется с хроническим воспалением, связанным с недостаточным противовоспалительным ответом, в котором участвуют и T-regs. Предполагается, что дисбаланс между этими процессами может, по крайней мере частично, лежать в основе патогенеза БП.

Методом одноклеточного секвенирования РНК (scRNA-Seq) у пациентов с БП в периферической крови и СМЖ было выявлено увеличение $CD8^+$ Т-клеток, снижение количества $CD4^+$ Т-клеток и соотношения CD4/CD8, что может свидетельствовать о наличии иммунодефицита или об аутоиммунных процессах [3]. В других исследованиях показано увеличение уровня $CD3^+$ Т-клеток и $CD4^+$ Т-клеток при остающемся неизменном количестве $CD8^+$ Т-клеток, что приводило к значительному повышению отношения $CD4^+/CD8^+$ Т-клеток, при этом отмечена отрицательная корреляция содержания $CD4^+$ Т-клеток со стадиями заболевания [40]. Таким образом, обе популяции Т-клеток ($CD4^+$ и $CD8^+$) и их соотношение на периферии и в мозге вносят весомый вклад в механизмы нейровоспаления и нейродегенерации при БП.

Th17-клетки

Th17 выполняют важные физиологические функции и участвуют в развитии аутоиммунных и неврологических заболеваний. Дифференцировка наивных $CD4^+$ Т-клеток в Th17 происходит с участием IL-1β, IL-6, IL-12 и IL-23, последний из которых важен для стабилизации фенотипа Th17 и индукции синтеза цитокинов семейства IL-17. Активированные Th17 синтезируют широкий спектр провоспалительных цитокинов, в первую очередь цитокины семейства IL-17, а также IL-21, IL-22, IL-6, IFNγ. Именно со способностью к длительной активации и продукции провоспалительных цитокинов связывают участие Th17 в развитии и поддержании их функции.

В последнее время появились данные об участии Th17 и его основного цитокина IL-17A в патогенезе нейродегенеративных заболеваний ЦНС, в том числе в развитии БП [20, 41, 42]. На экспериментальных моделях БП у животных показано дегенеративное влияние цитокинов семейства IL-17 и активированных Th17 на DA нейроны [20]. Перенос провоспалительных Th17 интактным мышам усиливает, а блокада функций Th17, напротив, снижает процессы ДА нейродегенерации [42]. Механизмы влияния Th17 клеток и ассоциированных с ними цитокинов на процессы нейродегенерации в настоящее время окончательно не установлены. Известно, что они обусловлены влиянием на резидентные клетки мозга с усилением активации микроглии, рекрутированием других типов иммунных клеток в ЦНС, активацией NF-kB каскада через IL-17 сигнальный путь [41, 42].

Показано также, что клетки Th17 могут вызывать апоптоз ДА нейронов при прямом контакте с нейронами с участием IL-17A [41, 42]. Одним из иммуногенных факторов, усиливающих дифференцировку наивных $CD4^+$ Т-клеток в Th17, является α-синуклеин, что подтверждает роль этих клеток в патогенезе БП и других заболеваний с α-синуклеинопатией [43]. У пациентов с БП обнаружена взаимосвязь между моторными нарушениями, уровнем α-синуклеина, увеличением циркулирующих Th17 и снижением клеток T-reg [43].

Данные клинических исследований о содержании Th17-клеток и ассоциированных с ними цитокинов у пациентов с БП довольно противоречивы [44]. Показано как увеличение в периферической крови уровней Th17 и IL-17 [20], так и снижение по сравнению со здоровой популяцией [25]. Исследования взаимодействий уровня IL-17 с показателями клинических проявлений БП выявили наличие взаимосвязей с моторными и немоторными проявлениями БП, в частности с выраженностью когнитивных нарушений и деменции [44].

$CD4^+CD25^+$ T-regs

Количество работ о существенной роли T-regs в ряде нейропатологий, включая БП, в последние годы неуклонно растет [39, 45 46]. Вместе с тем вопрос о их вкладе в патогенез БП до настоящего времени остается дискуссионным. Как уже отмечалось выше, особое значение для развития заболевания имеет не столько сам уровень T-regs, сколько их соотношение с другими Т-клетками. У экспериментальных животных в модели БП обнаружено снижение T-regs на фоне увеличения Th1 и Th17 [39, 45, 46]. При этом перенос T-regs животным снижал тяжесть заболевания, обеспечивая более чем 90% защиту нигростриатной системы, ограничивая нейродегенерацию ДА нейронов, в то время как перенос Th1 или Th17, напротив, увеличивал нейродегенерацию [45].

С другой стороны, авторами других исследований было выявлено увеличение экспрессии $CD4^+CD25^+$ T-regs в периферической крови, селезенке и лимфатических узлах у мышей с оверэкспрессией человеческого α-синуклеина и на модели БП, вызванной введением MPTP [28, 47]. Модулирующую роль T-regs в процессах нейродегенерации связывают с их участием в поддержании противовоспалительного фенотипа микроглии и ограничении хронических воспалительных реакций, что, как предполагается, в конечном итоге тормозит гибель нейронов в черной субстанции [48].

Вышесказанное позволяет констатировать, что T-regs являются ключевой субпопуляцией клеток, ограничивающей процессы нейровоспаления и нейродегенерации, и играют важную роль в патогенетических механизмах БП.

Иммунотерапия, направленная на Т-клетки

Как уже отмечалось, клиническое лечение БП ДА препаратами, которое широко применяется в настоящее время, в основном является симптоматическим, поскольку не касается патогенеза заболевания, а лишь замедляет его прогрессирование. Поэтому ведется активный поиск новых стратегий, направленных на отдельные механизмы развития заболевания.

Значительное число экспериментальных работ и результаты первых клинических разработок преимущественно касаются подавления процесса нейровоспаления и проводятся с использованием большого числа известных в практике препаратов, однако в них представлены неоднозначные данные в отношении БП. Другой путь направлен на снижение агрегации α-синуклина и усиление его клиренса [10]. И наконец, поскольку дисфункция иммунной системы, в которую вовлечены различные популяции Т-клеток, играет важную роль в возникновении и развитии заболевания, таргетная иммунотерапия, воздействующая на Т-клетки, может оказаться более перспективной и успешной в снижении риска развития БП.

Кроме того, привлекательным аспектом использования Т-клеточного ответа в качестве терапевтического подхода является условие, что терапия может проводится периферически для воздействия на Т-клетки, которые мигрируют в головной мозг. Это, во-первых, должна быть иммуносупрессивная терапия, цель которой ориентирована на снижение количества Т-клеток и $CD4^+$-клеток на периферии, чтобы уменьшить проникновение в мозг этих клеток, вызывающих нейровоспаление и нейродегенерацию. Другой путь заключается в повышении численности популяции $CD4^+$ $CD25^+$ $Foxp3^+$ T-regs, который предполагает либо перенос самих этих клеток, либо введение гранулоцит макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF). Данный фактор, как показано в клинических испытаниях, хорошо переносился пациентами и сопровождался у них улучшением двигательной функции [10, 22, 49]. Анти-CD3 моноклональные антитела (CD3mAb) и нейропептидный гормон вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) так же способны индуцировать дифференцировку T-regs и снижать нейровоспаление. Оба препарата показали положительные эффекты в исследованиях на животных, однако до настоящего времени нет протоколов их клинических испытаний. Кроме того, не всё так однозначно, так как T-regs могут быть повышенными при БП [28] и подвергаться трансдифференцировке в Th типа 17, которые включены в аутоиммунные механизмы патофизиологии БП, что обсуждалось выше.

Представляется возможным воздействовать на Th17, увеличение количества которых обнаружено в циркуляции, в основном на ранних стадиях заболевания [20]. Блокируя развитие этих клеток, а также взаимодействие LFA-1 рецепторов на Th17 и ICAM-1 рецепторов на ДА нейронах или IL-17 с рецепторами к IL-17, можно получить положительный терапевтический эффект при БП [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нарушение Т-клеточного иммунитета с изменением количества и функции отдельных Т-субпопуляций клеток (Th, Th1, Th17, T-regs) является ключевым звеном в патофизиологии БП, а именно в развитии процессов нейровоспаления и нейродегенерации, что требует дальнейшего изучения. Продолжение данного направления может стать основной многообещающей трансляционной терапевтической мишенью лечения БП.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование поддержано бюджетным финансированием фундаментальных научных исследований ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины» (тема № 122042700001-9 (2021-2025).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kalia LV, Lang AE. Parkinson’s disease. Lancet. 2015; 386:896–912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
2. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. Parkinsonism Relat Disord. 2018 Jan;46 Suppl 1(Suppl 1):S30-S33. doi: 10.1016/j.parkreldis. 2017.07.033. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28780180; PMCID: PMC5718208.
3. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. Eur J Neurol. 2020 Jan;27(1):27-42. doi: 10.1111/ene. 14108. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31631455.
4. Ugrumov M. Development of early diagnosis of Parkinson's disease: Illusion or reality? CNS Neurosci Ther. 2020 Oct;26(10):997-1009. doi: 10.1111/cns.13429. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32597012; PMCID: PMC7539842.
5. Tan EK, Chao YX, West A, Chan LL, Poewe W, Jankovic J. Parkinson disease and the immune system – associations, mechanisms and therapeutics. Nat Rev Neurol. 2020 Jun;16(6):303-318. doi: 10.1038/s41582-020-0344-4. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32332985.
6. Williams GP, Schonhoff AM, Jurkuvenaite A, Gallups NJ, Standaert DG, Harms AS. CD4 T cells mediate brain inflammation and neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. Brain. 2021 Aug 17;144(7):2047-2059. doi: 10.1093/brain/awab103. PMID:33704423; PMCID: PMC8370411.
7. Weiss F, Labrador-Garrido A, Dzamko N, Halliday G. Immune responses in the Parkinson's disease brain. Neurobiol Dis. 2022 Jun 15;168:105700. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105700. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35314321.
8. Wang T, Shi C, Luo H, Zheng H, Fan L, Tang M, Su Y, Yang J, Mao C, Xu Y. Neuroinflammation in Parkinson's Disease: Triggers, Mechanisms, and Immunotherapies. Neuroscientist. 2022 Aug; 28(4):364-381. doi: 10.1177/1073858421991066. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33576313.
9. Xu Y, Li Y, Wang C, Han T, Liu H, Sun L, Hong J, Hashimoto M, Wei J. The reciprocal interactions between microglia and T cells in Parkinson's disease: a double-edged sword. J Neuroinflammation. 2023 Feb 12;20(1):33. doi: 10.1186/s12974-023-02723-y. PMID: 36774485; PMCID: PMC9922470.
10. Baird JK, Bourdette D, Meshul CK, Quinn JF. The key role of T cells in Parkinson's disease pathogenesis and therapy. Parkinsonism Relat Disord. 2019 Mar;60:25-31. doi: 10.1016/j.parkreldis. 2018.10.029. Epub 2018 Oct 28. PMID: 30404763.
11. Chen Z, Chen S, Liu J. The role of T cells in the pathogenesis of Parkinson's disease. Prog Neurobiol. 2018 Oct;169:1-23. doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.08.002. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30114440.
12. MacMahon Copas AN, McComish SF, Fletcher JM, Caldwell MA. The pathogenesis of Parkinson's disease: a complex interplay between astrocytes, microglia, and t lymphocytes? Front Neurol. 2021 May 26;12:666737. doi: 10.3389/fneur.2021. 666737. PMID: 34122308; PMCID: PMC8189423.
13. Brochard V, Combadière B, Prigent A, Laouar Y, Perrin A, Beray-Berthat V, Bonduelle O, Alvarez-Fischer D, Callebert J, Launay JM, Duyckaerts C, Flavell RA, Hirsch EC, Hunot S. Infiltration of $CD4^+$ lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease. J Clin Invest. 2009 Jan;119(1):182-92. doi: 10.1172/JCI36470. Epub 2008 Dec 22. PMID: 19104149; PMCID: PMC2613467.
14. Sommer A, Fadler T, Dorfmeister E, Hoffmann AC, Xiang W, Winner B, Prots I. Infiltrating T lymphocytes reduce myeloid phagocytosis activity in synucleinopathy model. J Neuroinflammation. 2016 Jun 30;13(1):174. doi: 10.1186/s12974-016-0632-5. PMID: 27364890; PMCID: PMC4929755.
15. Contaldi E, Magistrelli L, Comi C. T Lymphocytes in Parkinson's Disease. J Parkinsons Dis. 2022;12(s1):S65-S74. doi: 10.3233/JPD-223152. PMID: 35253782; PMCID: PMC9535550.
16. González H, Contreras F, Prado C, Elgueta D, Franz D, Bernales S, Pacheco R. Dopamine receptor D3 expressed on $CD4^+$ T cells favors neurodegeneration of dopaminergic neurons during Parkinson's disease. J Immunol. 2013 May 15;190(10):5048-56. doi: 10.4049/jimmunol.1203121. Epub 2013 Apr 15. PMID: 23589621.

17. González H, Contreras F, Pacheco R. Regulation of the Neurodegenerative Process Associated to Parkinson's Disease by CD4+ T-cells. J Neuroimmune Pharmacol. 2015 Dec;10(4):561-75. doi: 10.1007/s11481-015-9618-9. Epub 2015 May 28. PMID: 26018603.
18. Harms AS, Ferreira SA, Romero-Ramos M. Periphery and brain, innate and adaptive immunity in Parkinson's disease. Acta Neuropathol. 2021 Apr;141(4):527-545. doi: 10.1007/s00401-021-02268-5. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33555429; PMCID: PMC7952334.
19. Sulzer D, Alcalay RN, Garretti F, Cote L, Kanter E, Agin-Liebes J, Liong C, McMurtrey C, Hildebrand WH, Mao X, Dawson VL, Dawson TM, Oseroff C, Pham J, Sidney J, Dillon MB, Carpenter C, Weiskopf D, Phillips E, Mallal S, Peters B, Frazier A, Lindestam Arlehamn CS, Sette A. T cells from patients with Parkinson's disease recognize α-synuclein peptides. Nature. 2017 Jun 29;546(7660): 656-661. doi: 10.1038/nature22815. Epub 2017 Jun 21. Erratum in: Nature. 2017 Sep 13;549(7671):292. PMID: 28636593; PMCID: PMC5626019.
20. Sommer A, Marxreiter F, Krach F, Fadler T, Grosch J, Maroni M, Graef D, Eberhardt E, Riemenschneider MJ, Yeo GW, Kohl Z, Xiang W, Gage FH, Winkler J, Prots I, Winner B. Th17 lymphocytes induce neuronal cell death in a human ipsc-based model of Parkinson's disease. Cell Stem Cell. 2018 Jul 5;23(1):123-131.e6. doi: 10.1016/j.stem.2018.06.015. Erratum in: Cell Stem Cell. 2019 Jun 6;24(6):1006. PMID: 29979986.
21. Garretti F, Monahan C, Sette A, Agalliu D, Sulzer D. T cells, α-synuclein and Parkinson disease. Handb Clin Neurol. 2022;184:439-455. doi: 10.1016/B978-0-12-819410-2.00023-0. PMID: 35034753.
22. Lindestam Arlehamn CS, Dhanwani R, Pham J, Kuan R, Frazier A, Rezende Dutra J, Phillips E, Mallal S, Roederer M, Marder KS, Amara AW, Standaert DG, Goldman JG, Litvan I, Peters B, Sulzer D, Sette A. α-Synuclein-specific T cell reactivity is associated with preclinical and early Parkinson's disease. Nat Commun. 2020 Apr 20;11(1):1875. doi: 10.1038/s41467-020-15626-w. PMID: 32313102; PMCID: PMC7171193.
23. Subbarayan MS, Hudson C, Moss LD, Nash KR, Bickford PC. T cell infiltration and upregulation of MHCII in microglia leads to accelerated neuronal loss in an α-synuclein rat model of Parkinson's disease. J Neuroinflammation. 2020 Aug 15;17(1):242. doi: 10.1186/s12974-020-01911-4. PMID: 32799878; PMCID: PMC7429710.
24. Cen L, Yang C, Huang S, Zhou M, Tang X, Li K, Guo W, Wu Z, Mo M, Xiao Y, Chen X, Yang X, Huang Q, Chen C, Qu S, Xu P. Peripheral lymphocyte subsets as a marker of Parkinson's disease in a Chinese population. Neurosci Bull. 2017 Oct;33(5):493-500. doi: 10.1007/s12264-017-0163-9. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28791571; PMCID: PMC5636734.
25. Kustrimovic N, Comi C, Magistrelli L, Rasini E, Legnaro M, Bombelli R, Aleksic I, Blandini F, Minafra B, Riboldazzi G, Sturchio A, Mauri M, Bono G, Marino F, Cosentino M. Parkinson's disease patients have a complex phenotypic and functional Th1 bias: cross-sectional studies of CD4+ Th1/Th2/T17 and Treg in drug-naïve and drug-treated patients. J Neuroinflammation. 2018 Jul 12;15(1):205. doi: 10.1186/s12974-018-1248-8. PMID: 30001736; PMCID: PMC6044047.
26. Sun C, Zhao Z, Yu W, Mo M, Song C, Si Y, Liu Y. Abnormal subpopulations of peripheral blood lymphocytes are involved in Parkinson's disease. Ann Transl Med. 2019 Nov;7(22):637. doi: 10.21037/atm.2019.10.105. PMID: 31930038; PMCID: PMC6944630.
27. Yan Z, Yang W, Wei H, Dean MN, Standaert DG, Cutter GR, Benveniste EN, Qin H. Dysregulation of the adaptive immune system in patients with early-stage Parkinson disease. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 Jul 22;8(5):e1036. doi: 10.1212/NXI.0000000000001036. PMID: 34301818; PMCID: PMC8299515.
28. Idova GV, Al'perina EL, Gevorgyan MM, Tikhonova MA, Zhanaeva SY. Content of peripheral blood T- and B-cell subpopulations in transgenic A53T mice of different age (a model of Parkinson's disease). Bull Exp Biol Med. 2021 Feb;170(4):401-404. doi: 10.1007/s10517-021-05075-w. PMID: 33725243.
29. Garfias S, Tamaya Domínguez B, Toledo Rojas A, Arroyo M, Rodríguez U, Boll C, Sosa AL, Sciutto E, Adalid-Peralta L, Martinez López Y, Fragoso G, Fleury A. Peripheral blood lymphocyte phenotypes in Alzheimer and Parkinson's diseases. Neurologia (Engl Ed). 2022 Mar;37(2):110-121. doi: 10.1016/j.nrleng.2018.10.022. PMID: 35279225.
30. Iba M, Kim C, Sallin M, Kwon S, Verma A, Overk C, Rissman RA, Sen R, Sen JM, Masliah E. Neuroinflammation is associated with infiltration of T cells in Lewy body disease and α-synuclein transgenic models. J Neuroinflammation. 2020 Jul 17;17(1):214. doi: 10.1186/s12974-020-01888-0. PMID: 32680537; PMCID: PMC7368752.
31. Lai TT, Kim YJ, Ma HI, Kim YE. Evidence of Inflammation in Parkinson's Disease and Its Contribution to Synucleinopathy. J Mov Disord. 2022 Jan;15(1):1-14. doi: 10.14802/jmd.21078. PMID: 35124957; PMCID: PMC8820875.
32. Wang P, Yao L, Luo M, Zhou W, Jin X, Xu Z, Yan S, Li Y, Xu C, Cheng R, Huang Y, Lin X, Ma K, Cao H, Liu H, Xue G, Han F, Nie H, Jiang Q. Single-cell transcriptome and TCR profiling reveal activated and expanded T cell populations in Parkinson's disease. Cell Discov. 2021 Jul 20;7(1):52. doi: 10.1038/s41421-021-00280-3. PMID: 34282123; PMCID: PMC8289849.
33. Galiano-Landeira J, Torra A, Vila M, Bové J. CD8 T cell nigral infiltration precedes synucleinopathy in early stages of Parkinson's disease. Brain. 2020 Dec

1;143(12):3717-3733. doi: 10.1093/brain/awaa269. PMID: 33118032.
34. Williams GP, Schonhoff AM, Jurkuvenaite A, Thome AD, Standaert DG, Harms AS. Targeting of the class II transactivator attenuates inflammation and neurodegeneration in an alpha-synuclein model of Parkinson's disease. J Neuroinflammation. 2018 Aug 30;15(1):244. doi: 10.1186/s12974-018-1286-2. PMID: 30165873; PMCID: PMC6117927.
35. Appel SH. CD4+ T cells mediate cytotoxicity in neurodegenerative diseases. J Clin Invest. 2009 Jan;119(1):13-5. doi: 10.1172/JCI38096. PMID: 19104142; PMCID: PMC2613473.
36. Rostami J, Fotaki G, Sirois J, Mzezewa R, Bergström J, Essand M, Healy L, Erlandsson A. Astrocytes have the capacity to act as antigen-presenting cells in the Parkinson's disease brain. J Neuroinflammation. 2020 Apr 16;17(1):119. doi: 10.1186/s12974-020-01776-7. PMID: 32299492; PMCID: PMC7164247.
37. Chakrabarty P, Ceballos-Diaz C, Lin WL, Beccard A, Jansen-West K, McFarland NR, Janus C, Dickson D, Das P, Golde TE. Interferon-γ induces progressive nigrostriatal degeneration and basal ganglia calcification. Nat Neurosci. 2011 Jun;14(6):694-6. doi: 10.1038/nn.2829. Epub 2011 May 15. PMID: 21572432; PMCID: PMC3780582.
38. Cebrián C, Zucca FA, Mauri P, Steinbeck JA, Studer L, Scherzer CR, Kanter E, Budhu S, Mandelbaum J, Vonsattel JP, Zecca L, Loike JD, Sulzer D. MHC-I expression renders catecholaminergic neurons susceptible to T-cell-mediated degeneration. Nat Commun. 2014 Apr 16;5:3633. doi: 10.1038/ncomms4633. PMID: 24736453; PMCID: PMC4024461.
39. Álvarez-Luquín DD, Arce-Sillas A, Leyva-Hernández J, Sevilla-Reyes E, Boll MC, Montes-Moratilla E, Vivas-Almazán V, Pérez-Correa C, Rodríguez-Ortiz U, Espinoza-Cárdenas R, Fragoso G, Sciutto E, Adalid-Peralta L. Regulatory impairment in untreated Parkinson's disease is not restricted to Tregs: other regulatory populations are also involved. J Neuroinflammation. 2019 Nov 11;16(1):212. doi: 10.1186/s12974-019-1606-1. PMID: 31711508; PMCID: PMC6849192.
40. Chen X, Feng W, Ou R, Liu J, Yang J, Fu J, Cao B, Chen Y, Wei Q, Shang H. Evidence for Peripheral Immune Activation in Parkinson's Disease. Front Aging Neurosci. 2021 Apr 30;13:617370. doi: 10.3389/fnagi.2021.617370. PMID: 33994989; PMCID: PMC8119625.
41. Chen J, Liu X, Zhong Y. Interleukin-17A: The Key Cytokine in Neurodegenerative Diseases. Front Aging Neurosci. 2020 Sep 29;12:566922. doi: 10.3389/fnagi.2020.566922. PMID: 33132897; PMCID: PMC7550684.
42. Shi Y, Wei B, Li L, Wang B, Sun M. Th17 cells and inflammation in neurological disorders: Possible mechanisms of action. Front Immunol. 2022 Jul 22;13:932152. doi: 10.3389/fimmu.2022.932152. PMID: 35935951; PMCID: PMC9353135.
43. Li J, Zhao J, Chen L, Gao H, Zhang J, Wang D, Zou Y, Qin Q, Qu Y, Li J, Xiong Y, Min Z, Yan M, Mao Z, Xue Z. α-Synuclein induces Th17 differentiation and impairs the function and stability of Tregs by promoting RORC transcription in Parkinson's disease. Brain Behav Immun. 2023 Feb;108:32-44. doi: 10.1016/j.bbi.2022.10.023. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36343753.
44. Joo J, Jeong J, Park HJ. Blood Biomarkers in Patients with Parkinson's Disease: A Review in Context of Anesthetic Care. Diagnostics (Basel). 2023 Feb 12;13(4):693. doi: 10.3390/diagnostics 13040693. PMID: 36832181; PMCID: PMC9955162.
45. Reynolds AD, Banerjee R, Liu J, Gendelman HE, Mosley RL. Neuroprotective activities of CD4+CD25+ regulatory T cells in an animal model of Parkinson's disease. J Leukoc Biol. 2007 Nov;82(5):1083-94. doi: 10.1189/jlb.0507296. Epub 2007 Aug 3. PMID: 17675560.
46. Fuzzati-Armentero MT, Cerri S, Blandini F. Peripheral-Central Neuroimmune Crosstalk in Parkinson's Disease: What Do Patients and Animal Models Tell Us? Front Neurol. 2019 Mar 19;10:232. doi: 10.3389/fneur.2019.00232. PMID: 30941089; PMCID: PMC6433876.
47. Huang Y, Liu Z, Wang XQ, Qiu YH, Peng YP. A dysfunction of CD4+ T lymphocytes in peripheral immune system of Parkinson's disease model mice. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi. 2014 Nov;30(6):567-76. PMID: 26016368.
48. Schetters STT, Gomez-Nicola D, Garcia-Vallejo JJ, Van Kooyk Y. Neuroinflammation: Microglia and T Cells Get Ready to Tango. Front Immunol. 2018 Jan 25;8:1905. doi: 10.3389/fimmu.2017.01905. PMID: 29422891; PMCID: PMC5788906.
49. Magistrelli L, Contaldi E, Comi C. The Immune System as a Therapeutic Target for Old and New Drugs in Parkinson's Disease. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2023;22(1):66-70. doi: 10.2174/1871527321666220310122415. PMID: 35272601.
50. Prots I, Winner B. Th17 cells: a promising therapeutic target for Parkinson's disease? Expert Opin Ther Targets. 2019 Apr;23(4):309-314. doi: 10.1080/14728222.2019.1590336. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30871383.

Поступила в редакцию 29.12.2022
Утверждена к печати 24.02.2023

Идова Галина Вениаминовна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник сектора психонейроиммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины». Author ID Scopus 7004826629. ORCID iD 0000-0002-9090-514X.

Альперина Елизавета Лазаревна, д.м.н., главный научный сотрудник сектора психонейроиммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины». Author ID Scopus 6603664286.

Жанаева Светлана Яковлевна, к.б.н., ведущий научный сотрудник сектора психонейроиммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины». Author ID Scopus 6602352836. ORCID iD 0000-0002-4798-054X.

✉ Идова Галина Вениаминовна, galina-idova@mail.ru

UDK 615.858:616-092:615.03:612.112.94

For citation: Idova G.V., Alperina E.L., Zhanaeva S.Ya. The role of T-cell subpopulations in the pathogenesis and therapy of Parkinson's disease (literature review). Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2023; 1 (118): 96-103. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-96-103

The role of T-cell subpopulations in the pathogenesis and therapy of Parkinson's disease (literature review)

Idova G.V., Alperina E.L., Zhanaeva S.Ya.

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Neurosciences and Medicine"
Timakov Street 4, 630117, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

The review of the literature is devoted to the key role of T-lymphocytes in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD), a change in the number and function of which in the periphery and brain leads to a deep imbalance of the immune system during the development of the disease. Experimental and clinical data on the participation of pro-inflammatory (Th1 and Th17) and anti-inflammatory (Th2 and T-reg) immune cells in the process of neuroinflammation and degeneration of dopamine neurons are considered. Data are presented on the possibility of using the evaluation of peripheral T-cells as diagnostic and therapeutic biomarkers. Methods for modulating the T-cell response as an effective strategy for neuroprotection are discussed.

Keywords: Parkinson's disease, neuroinflammation, non-degeneration, T-cell subpopulations, brain infiltration, therapy.

Received December 29.2022 Accepted February 24.2023

Idova Galina V., D.Sc. (Biology), professor, chief researcher of the Sector of Psychoneuroimmunology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Neurosciences and Medicine", Novosibirsk, Russian Federation. Author ID Scopus 7004826629. ORCID iD 0000-0002-9090-514X.

Alperina Elizaveta L., D.Sc. (Medicine), chief researcher of the Sector of Psychoneuroimmunology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Neurosciences and Medicine", Novosibirsk, Russian Federation. Author ID Scopus 6603664286.

Zhanaeva Svetlana Ya., Cand.Sc. (Biology), lead researcher of the Sector of Psychoneuroimmunology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Neurosciences and Medicine", Novosibirsk, Russian Federation. Author ID Scopus 6602352836. ORCID iD 0000-0002-4798-054X.

✉ Idova Galina V., galina-idova@mail.ru

УДК 569.323-028.77:165.195:591.555.15

Для цитирования: Смирнова К.В., Чижова Н.Д., Амстиславская Т.Г. Влияние хронического эмоционально-стрессового воздействия на поведение мышей с мутациями Q31L и L100P в гене *DISC1*. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 1 (118). С. 104-113. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-104-113

Влияние хронического эмоционально-стрессового воздействия на поведение мышей с мутациями Q31L и L100P в гене *DISC1*

Смирнова К.В.[1], Чижова Н.Д.[1], Амстиславская Т.Г.[1, 2]

[1] *ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины» Россия, 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 4*

[2] *ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» Россия, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 1*

РЕЗЮМЕ

В этиологию психических заболеваний зачастую вовлекаются как генетические, так и средовые факторы, вызывающие стресс. Мутации в гене *DISC1* сами по себе являются предикторами развития психопатологий, в то же время нет данных о влиянии хронического стресса на эмоционально обусловленное (аффективное) поведение организма с мутациями в этом гене. **Цель**: изучение особенностей поведенческого ответа мышей с точечными мутациями в гене *Disc1* после непредсказуемого эмоционально-стрессового воздействия разной продолжительности. **Материалы и методы**. Проведено тестирование самцов мышей трех генетических линий: C57BL/6, Disc1-Q31L$^{-/-}$ (Q31L) и DISC1-L100P$^{-/-}$ (L100P), в возрасте 3-4-месяцев. Для изучения особенностей поведенческого реагирования мышей Q31L и L100P, характеризующихся депрессивно-подобным и шизофреноподобным поведением, подвергали хроническому непредсказуемому мягкому стрессу (ХНМС) длительностью 2 и 4 недели соответственно. После этого оценивали их тревожность, двигательную и исследовательскую активность, эмоциональность, депрессивно-подобное и обсессивно-компульсивное поведение, социальную мотивацию и предпочтение. Установлено, что 2-недельный стресс усиливал тревожность и депрессивно-подобное поведение у мышей Q31L, а 4-недельный стресс повышал их двигательную активность, но не оказывал влияния на тревожный и депрессивно-подобный статус. У мышей L100P стресс длительностью как 2, так и 4 недели приводил к проявлению депрессивно-подобного поведения. Кроме того, 2-недельный стресс усиливал эмоциональность и социальное взаимодействие, тогда как 4-недельный снижал исследовательскую активность мышей. Таким образом, генетически обусловленное депрессивно-подобное состояние у мышей Q31L усиливается в результате стрессорного воздействия протяженностью 2 недели, тогда как мыши L100P с генетически обусловленным шизофреноподобным фенотипом формируют депрессивно-подобный статус после хронического стресса разной продолжительности.

Ключевые слова: ген *DISC1*, хронический стресс, депрессия, шизофрения, моделирование психопатологий, мыши.

ВВЕДЕНИЕ

Психические расстройства широко распространены в мире, и согласно опубликованным данным на 2017 г. около 970 млн человек страдали какой-либо психиатрической патологией [1]. Этиология психических заболеваний включает различные генетические и средовые факторы [2, 3]. Мутации в гене *DISC1* (Disrupted-In-Schizophrenia-1) являются предиктором развития психопатологий, в том числе депрессии [4]. Существует широкий пласт модельных систем на основе нарушений в гене *DISC1*, которые показывают поведенческие фенотипы, схожие с психическими расстройствами людей [5, 6]. Одна из таких моделей – мыши DISC1-Q31L$^{-/-}$ (Q31L) и DISC1-L100P$^{-/-}$ (L100P), полученные путем ENU-мутагенеза на основе линии C57BL/6 (WT). Мыши Q31L и L100P имеют точечную мутацию во втором экзоне гена *DISC1*, которая в первом случае приводит к замене глутамина на лейцин в позиции 31 аминокислотной последовательности белка DISC1, а во втором случае – к замене лейцина на пролин в позиции 100 аминокислоты. На поведенческом уровне мутация Q31L обусловливает появление депрессивно-подобного фенотипа, что характеризуется увеличенным временем дрейфа в тесте принудительного плавания и выраженной ангедонией [7, 8]. Недавние исследования также выявили повышенную эмоциональность у самок мышей, высокую импульсивность и агрессию у самцов и слабое угашение памяти о страхе у мышей обоих полов [9]. В то же время мыши L100P характеризуются большей склонностью к шизофреноподобному поведению, что выражается в дефиците сенсорной фильтрации, рабочей памяти и гиперактивности [7, 10].

Модели психопатологий, основанные на факторе воздействия неблагоприятной среды, включают в себя разнообразный спектр протоколов. Среди них хорошо зарекомендовала себя модель хронического непредсказуемого стресса (ХНМС), который приводит к развитию у животных депрессивно-подобного фенотипа [11, 12].

Влияние внешних факторов, в том числе стрессоров, на поведение может быть опосредовано эпигенетическими модификациями определенных генов [13]**.** Кроме того, влияние внешних факторов может наслаиваться на уже имеющиеся генетические нарушения, вызывая поведенческие аномалии. Так, на гетерозиготах DISC1-Q31L$^{+/-}$ и DISC1-L100P$^{+/-}$ показано, что стресс социальных поражений разнообразно влияет на поведение животных в зависимости от генотипа [14]. Длительная социальная изоляция, применяемая к мышам DISC1-L100P$^{-/-}$ в юном возрасте, нарушала социальную память у взрослых животных [15]. Однако эффекты ХНМС на животных с мутациями в гене *DISC1* до сих пор не исследовались.

ХНМС разной длительности может влиять на степень проявления поведенческих нарушений у животных, что подтверждается противоречивыми сведениями. В одном исследовании у мышей WT более короткий ХНМС длительностью 18 дней вызывал больший поведенческий ответ, чем более продолжительный 36-дневный стресс [16]. В другом исследовании, наоборот, выявлено, что 56 дней ХНМС эффективнее для формирования выраженного поведенческого ответа, чем стандартный 4-недельный протокол [17]. Обсуждаемые данные обосновывают актуальность изучения эффекта разной длительности ХНМС на животных с мутациями в гене *Disc1*.

Исходя из вышесказанного, целью данной работы являлось изучение особенностей поведенческого ответа мышей с мутациями в гене *Disc1* после непредсказуемого эмоционально-стрессового воздействия разной продолжительности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали самцов трех генетических линий: WT (C57BL/6) и выведенные на их основе с помощью ENU-мутагенеза мыши с точечной мутацией в гене *DISC1* (Q31L и L100P). Животные получены из уникальной научной установки «Биологическая коллекция – генетические биомодели нейропсихических заболеваний» (№ 493387) НИИ нейронаук и медицины. Выполняли тестирование 3-4-месячных мышей со средним весом 30±5 г. Критерием исключения из эксперимента было наличие видимых внешних повреждений, нарушение двигательной активности, выраженное агрессивное поведение особи (исключение всей клетки из эксперимента), гипотрофия или ожирение.

Содержание мышей соответствовало стандартным требованиям ухода за лабораторными животными согласно руководству ГОСТ 33216-2014, цикл освещенности составлял 12:12 часов (свет включали в 5:00, выключали в 17:00). Животные содержались в пластиковых клетках размером 34x29x15 см, не более 5 мышей в одной клетке, имели постоянный доступ к пище и воде. Температура помещения 22-25°С. Группы контроля и группы стресса содержались в разных комнатах.

Всего в работе было использовано 90 самцов мышей, по 10 животных в каждой экспериментальной группе. Дизайн эксперимента представлен в таблице 1.

Т а б л и ц а 1. **Дизайн эксперимента стрессового воздействия на поведение мышей с мутациями**

Мыши (самцы)	WT			Q31L			L100P		
Условия содержания	I	S2	S4	I	S2	S4	I	S2	S4
Обозначения	I – интактный контроль. S2 – ХНМС длительностью 2 недели. S4 – ХНМС длительностью 4 недели								

Протокол ХНМС основывался на предыдущих исследованиях и включал в себя следующие стресс-факторы: заключение в бутылку на 1 час, раскачивание клеток в течение 10 минут, лишение воды на 18 часов, купание в небольшом количестве воды в течение получаса, влажный подстил в течение 18 часов, наклон клетки на 45° в течение двух часов, троекратный удар током силой 0,1 мА, нагревание комнаты содержания до 40°С, троекратное обдувание горячим воздухом, выставление клеток на холод (+2°С) в течение получаса, нахождение в темноте в течение 24 часов и в условиях инвертированного освещения [11, 12].

Тестирование проводили по стандартным протоколам в порядке возрастания стрессирующего воздействия. Автоматический трекинг и сбор данных осуществляли с помощью оборудования и программного обеспечения Ethovision XT 10 (Noldus International Technology).

Тест Закапывания шариков – популярный тест для оценки стереотипного поведения. В клетку размером 34x29x15 см насыпали подстил (опилки) слоем 4 см, на поверхности подстила размещали 20 стеклянных шариков диаметром 1 см. В подготовленные клетки помещали мышей по одному, накрывали такой же пластиковой клеткой и оставляли на 30 минут. Затем мышей убирали в домашние клетки и подсчитывали количество шариков, которые были полностью закопаны в опилки [15].

Стандартный тест Открытое поле проводили для оценки двигательной и исследовательской активности, эмоциональности и тревожности животных в условиях новизны. Для этого использовали квадратную арену размером 40x40 см с прозрачными пластиковыми стенками высотой 37 см и непрозрачным дном. Тестирование проводили в течение 5 минут, фиксировали пройденный путь, активность, время в центре арены, площадь исследованной арены, число стоек и замираний, количество дефекаций. Между тестированиями каждой мыши арену очищали 70% раствором этанола для удаления запахов [15].

Тест Черно-белая камера использовали для оценки тревожного поведения самцов мышей. Установка представляла собой камеру размером 21,5x78x40 см, разделенную на два отсека. На тёмное отделение приходилась одна треть общей площади, его стенки были закрыты крышкой черного цвета. Остальные две трети представляли собой освещенный отсек с белыми стенками, отделенный от темного отсека дверцей размером 7x7 см. Белая камера освещалась двумя направленными лампами, расположенными рядом с аппаратом. Темная камера оставалась неосвещенной. Тестирование проводили в течение 5 минут. Автоматически отслеживались следующие параметры: длительность пребывания в белой камере, латентное время до выхода из черной камеры, среднее удаление от входа в черную камеру [20].

Социальное поведение животных оценивали с помощью теста Социальное предпочтение с использованием оборудования для теста Открытое поле и двух металлических решетчатых цилиндров диаметром 8 см и высотой 15 см. Протокол теста включал в себя 5-минутную габитуацию, в течение которой животное привыкало к обстановке теста и двум металлическим стаканам в углах. После габитуации мышь отсаживали в отдельную клетку, а в камеру для тестирования под один стакан помещали социальный объект (мышь, объект А), под другой – несоциальный объект (муляж, объект Б). После чего снова запускали тестируемую мышь на 10 минут в установку. После каждого тестирования установку и стаканы протирали 70% спиртом. Наиболее информативными параметрами считаются общее время обнюхивания объектов, среднее расстояние от носа до объекта А или Б, а также время, проведенное в области рядом с объектами А или Б [21].

Поведенческое отчаяние оценивалось с помощью теста Принудительное плавание. Установка представляет собой цилиндр высотой 42 см и диаметром 10 см, в который наливали воду комнатной температуры до отметки 27 см. Мышь помещали в воду на 6 минут, в течение этого времени велась запись. Основным параметром данного теста является длительность дрейфа за последние 4 минуты тестирования [22]. На следующий день после выполнения последнего теста животных умерщвляли декапитацией.

Работу с животными осуществляли согласно биоэтическим нормам Директивы Евросоюза (ECC Directive 86/609/EEC) и в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

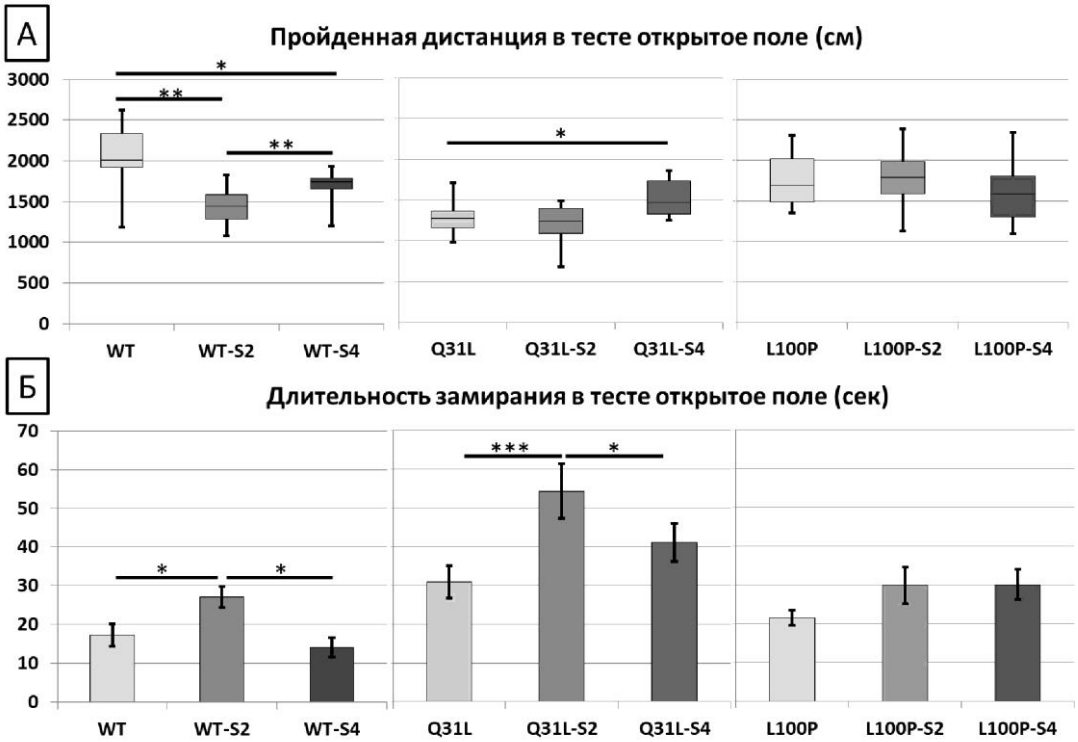
Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения STATISTICA для Windows (Statsoft 10). Нормальность распределения оценивалась с помощью W-критерия Шапиро-Уилка, где $p>0,05$ характеризует нормальное распределение. Для выборок с нормальным распределением данных использовался двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA для независимых выборок, в котором исследовалось влияние факторов генотипа и стресса. Для зависимых выборок использовали ANOVA для повторных измерений. Post-hoc анализ проводили с применением критерия Фишера (LSD), где значение $p<0,05$ указывает на статистически значимую разницу. Данные на рисунках представлены как среднее значение и стандартная ошибка среднего. Для независимых выборок, распределение в которых не соответствует нормальному, проводили анализ с применением теста Манна-Уитни (M-U), для зависимых – с применением теста Уилкоксона (W) для попарных сравнений. Данные на рисунках представлены как медиана, межквартальный размах, минимальное и максимальное значение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние ХНМС различной длительности на двигательную и исследовательскую активность мышей Q31L и L100P и их эмоциональность

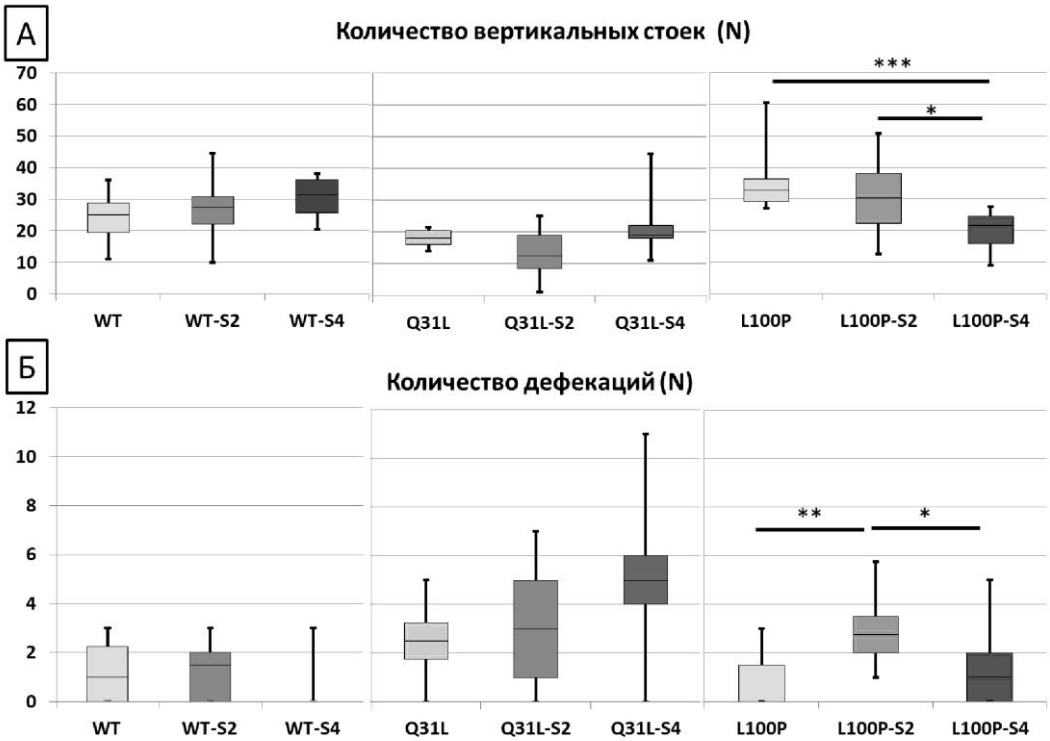
Анализ пройденной дистанции в тесте Открытое поле (рис. 1А) показал, что ХНМС длительностью 4 недели усиливал двигательную активность мышей Q31L (M-U, $p<0,05$). Вместе с тем на двигательную активность мышей L100P стресс не повлиял, в то время как ХНМС 2- и 4-недельной продолжительности статистически значимо снижал двигательную активность мышей WT (M-U, $p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно).

ANOVA анализ длительности замираний в тесте Открытое поле (рис. 1Б) обнаружил значимый эффект генотипа [$F(2,77)=22,995$, $p<0,001$)] и стресса [$F(2,77)=8,884$, $p<0,001$)]. Показано усиление фризинга у мышей Q31L и WT после ХНМС длительностью 2 недели (LSD, $p<0,001$ и $p<0,05$ соответственно). В то же время у мышей L100P не обнаружено статистически значимого влияния стресса разной длительности на изменение продолжительности фризинга в тесте.



Р и с у н о к 1. **Результаты теста Открытое поле. Двигательная активность**
А – пройденная дистанция в тесте (см), Б – длительность замираний (с)

П р и м е ч а н и е к рисункам 1, 2, 3, 4 и 5. Статистическая значимость различий: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$. WT – C57BL/6 интактные, Q31L – Disc1-Q31L$^{-/-}$ интактные, L100P – Disc1-L100P$^{-/-}$ интактные; -S2 – группы после 2-недельного ХНМС, -S4 – группы после 4-недельного ХНМС.



Р и с у н о к 2. **Результаты теста Открытое поле. Исследовательская активность и эмоциональность**
А – количество вертикальных стоек (N), Б – количество дефекаций (N)

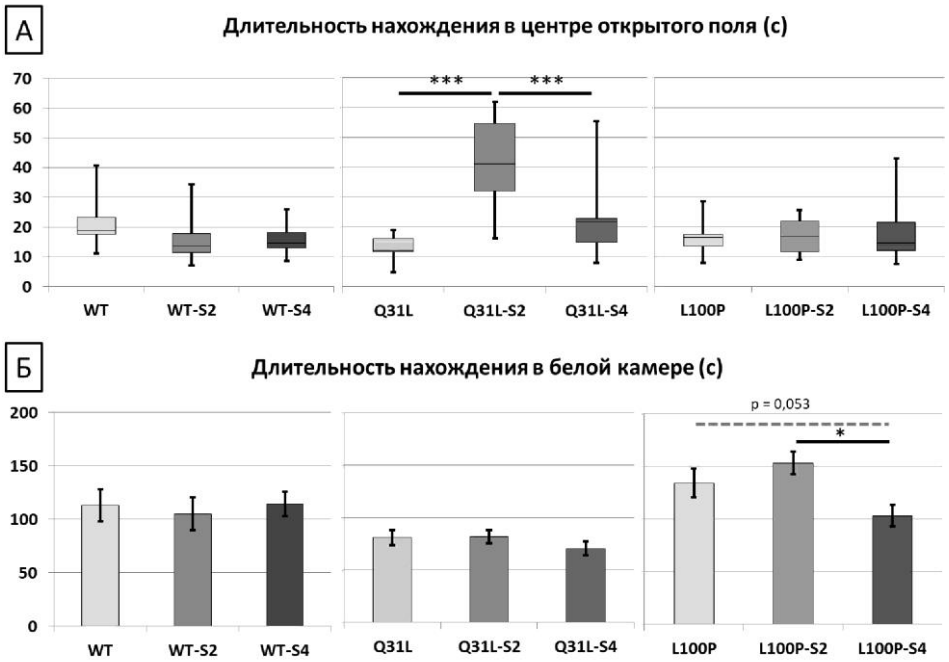
Анализ выявленного количества вертикальных стоек в тесте Открытое поле (рис. 2А) продемонстрировал снижение исследовательской активности мышей L100P после воздействия ХНМС длительностью 4 недели (M-U, p<0,001). В то же время стресс различной длительности не оказывал влияние на самцов мышей с другими генотипами.

Эмоциональность животных оценивали по количеству дефекаций в тесте Открытое поле. Установлено, что воздействие ХНМС длительностью 2 недели усиливало эмоциональность мышей L100P (M-U, p<0,01). Однако на эмоциональность мышей WT и Q31L стресс различной длительности не оказывал влияния (рис. 2Б).

Влияние ХНМС разной длительности на тревожность мышей Q31L и L100P

По результатам теста Открытое поле было показано, что ХНМС длительностью 2 недели повышает длительность нахождения мышей Q31L в центре открытого поля (M-U, p<0,001; рис. 3А).

ANOVA анализ длительности нахождения в белой камере по данным теста Черно-белая камера обнаружил значимый эффект генотипа [F(2,76)=15,704, p<0,001)]. Так, у мышей L100P ХНМС длительностью 4 недели усиливал тревожность на уровне тенденции (LSD, p=0,053; рис. 3Б). Однако в этой группе не выявлено изменений по длительности пребывания в центре открытого поля.



Р и с у н о к 3. **Результаты теста Открытое поле. Тревожность**
А – время в центре по тесту Открытое поле (с), Б – время в светлой зоне по тесту Черно-белая камера (с)

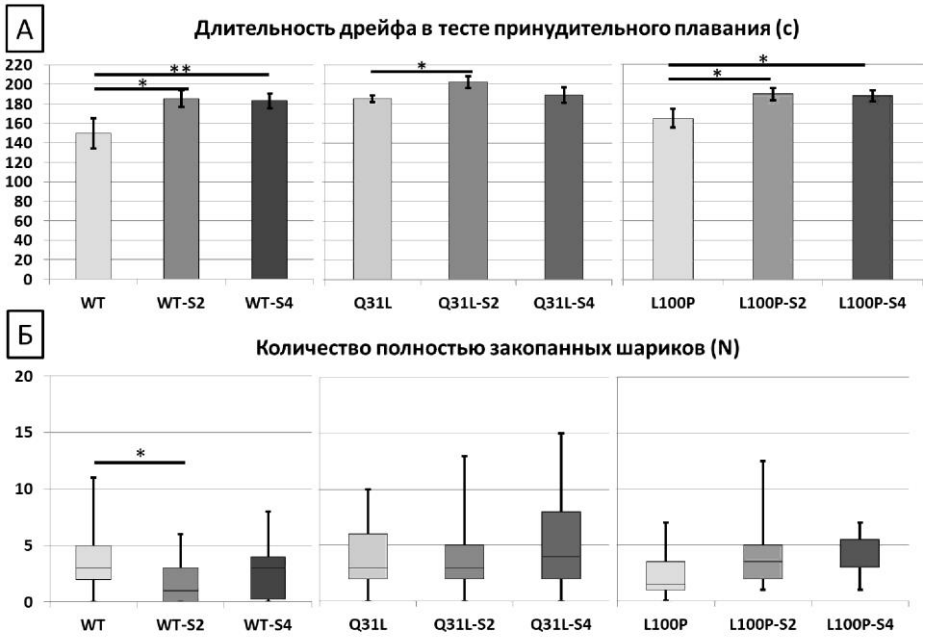
Влияние стресса на депрессивно-подобное и обсессивно-компульсивное поведение мышей Q31L и L100P

ANOVA анализ результатов теста Принудительное плавание по определению признаков депрессивно-подобного поведения (рис 4А) показал статистически значимый эффект генотипа [F(2,77)=3,546, p<0,05)] и стресса [F(2,77)=7,273, p<0,01)] на длительность дрейфа. Так, ХНМС длительностью 2 недели увеличивал его у мышей всех трех генотипов (LSD, p<0,05), тогда как ХНМС длительностью 4 недели повышал длительность дрейфа только у мышей WT и L100P (LSD, p<0,01 и p<0,05). Стресс разной длительности не приводил к появлению обсессивно-компульсивного поведения у самцов мышей всех трех генотипов в тесте закапывания шариков (рис 4Б).

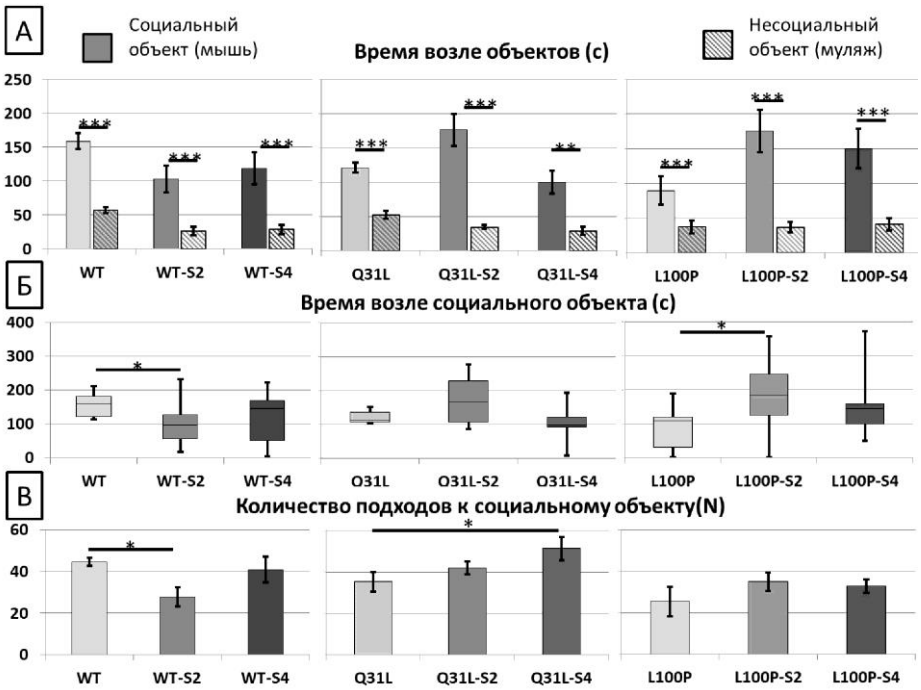
Влияние ХНМС разной длительности на социальное предпочтение и выраженность социальной мотивации мышей Q31L и L100P

Социальное предпочтение животных оценивали по количеству проведенного времени рядом с интрудером и муляжом. ХМНС различной длительности не влиял на социальное предпочтение самцов мышей всех генотипов (W, p<0,001, для Q31L-S4 p<0,01; рис. 5А). Установлено, что мыши всех групп большую часть времени проводили рядом с интрудером. Однако более детальный анализ показал, что ХНМС длительностью 2 недели статистически значимо увеличивает время нахождения L100P мышей рядом с социальным объектом (M-U, p<0,05), что отражает произошедшие изменения в социальной мотивации (рис. 5Б).

Этот результат противоположен показателям мышей WT, у которых 2-недельный ХНМС статистически значимо снижает длительность социального взаимодействия (M-U, p<0,05). ANOVA анализ частоты подходов к социальному объекту показал значимый эффект генотипа [F(2,76)=3,686, p<0,05)] и взаимодействие факторов стресса и генотипа [F(4,76)=2,549, p<0,05)]. Показано статистически значимое увеличение количества подходов к социальному объекту после воздействия 4-недельного ХНМС у мышей Q31L (LSD, p<0,05). В то время как у мышей WT обнаружено статистически значимое снижение количества подходов к социальному объекту (LSD, p<0,05) после ХНМС длительностью 2 недели (рис. 5В).



Р и с у н о к 4. **Проявления депрессивно-подобного и обсессивно-компульсивного поведения**
А – длительность дрейфа (с), Б – количество закопанных шариков (N)



Р и с у н о к 5. **Результаты теста Социальное предпочтение и социальная мотивация**
А – время возле социального и несоциального объектов (с), заштрихованные столбцы – время возле несоциального объекта, Б – время возле социального объекта (с), В – количество подходов к социальному объекту

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По результатам собственного исследования показано, что точечные мутации в гене *DISC1* приводят к изменению чувствительности животных к эмоционально-стрессовому воздействию разной длительности на поведенческом уровне.

Анализ двигательной активности мышей в тесте Открытое поле обнаружил значимое снижение показателей у мышей WT, что осложняет интерпретацию результатов. Тем не менее такой результат встречается в ряде исследований и объясняется авторами как проявление апатии и сниженной мотивации животных [23, 24]. С этой точки зрения, изменение двигательной активности мышей WT после 2-недельного ХНМС в совокупности со снижением времени исследования социального объекта в тесте Социальное предпочтение свидетельствует о наличии подобного нарушения. Изучение целенаправленного поведения выявило снижение мотивации у мышей вследствие хронического стресса социальных поражений, что связано с изменением активности вентрального гиппокампа [25]. Однако подобных исследований на мышах после воздействия ХНМС до настоящего времени не проводилось, что является предпосылкой для продолжения исследований в этом направлении.

У мышей Q31L показано усиление двигательной активности после 4-недельного ХНМС, что отражается в увеличении пройденной дистанции в тесте Открытого поля, повышении количества подходов к социальному объекту в тесте Социальное предпочтение, стабилизации времени дрейфа в тесте Принудительное плавание. Таким образом, мыши с мутацией Q31L после длительного стресса оказались более суетливыми и беспокойными, нежели животные остальных генотипов. Обращает на себя внимание показатель длительности замираний в тесте Открытое поле, который рассматривается как защитная реакция на опасные стимулы [26]. У мышей Q31L зафиксировано значимое повышение этого показателя после ХНМС длительностью 2, но не 4 недели. Это может свидетельствовать о том, что животные с мутацией Q31L после 2-недельного стресса реагируют на опасные стимулы замиранием, тогда как после 4-недельного ХНМС используют стратегию бегства. В то же время у мышей L100P ХНМС разной продолжительности не влиял на их двигательную активность. При этом показано, что воздействие 2-недельного ХНМС вызывало усиление эмоциональности, а 4-недельный стресс снижал исследовательскую активность этих мышей.

В тесте Открытое поле при определении уровня тревожности были получены противоречивые результаты. С одной стороны, выявлено усиление замираний у мышей WT и Q31L после ХНМС длительностью 2 недели. Кроме того, повышение количества замираний у мышей Q31L сопровождалось увеличением времени, проведенного в центре поля. Это позволяет предположить, что именно в этой зоне животные испытывали наибольший испуг. При этом в более специфичном тесте Черно-белая камера, использованном для оценки тревожности у мышей Q31L и WT, не выявлено изменений показателей тревожности. В то же время у мышей L100P по результатам этого теста установлено незначительное усиление тревожности после 4-недельного стресса, но без изменения времени нахождения в центре открытого поля. В ранее опубликованных работах также не выявлялось тревожного поведения по данным специфических тестов у мышей WT после воздействия ХНМС [11, 27].

В отличие от мышей Q31L, 2- и 4-недельный стресс приводит к появлению депрессивно-подобного поведения у мышей L100P. Такой же результат характерен для мышей WT. У мышей Q31L усиление депрессивно-подобного поведения происходит только после стресса длительностью 2 недели. В то же время стресс различной длительности не приводил к появлению обсессивно-компульсивного поведения и изменению социального предпочтения у мышей всех трех генотипов. Однако показано, что у мышей L100P 2-недельный ХНМС повышает продолжительность времени социального взаимодействия.

Обращает на себя внимание тот факт, что именно 2-недельный стресс влияет на большее количество поведенческих признаков у мышей всех генотипов, что подтверждает гипотезу о более выраженном влиянии хронического стресса меньшей длительности [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мыши с точечными мутациями во втором экзоне гена *DISC1* по-разному реагируют на воздействие хронического стресса длительностью 2 и 4 недели. Мыши Q31L в меньшей степени подвержены влиянию стресса, чем мыши L100P. Короткий стресс вызывает у мышей Q31L усиление реакции замирания на потенциально опасные стимулы и усиление депрессивно-подобного поведения, тогда как более длительный стресс повышает их двигательную активность. В отношении мышей L100P показано, что 2-недельный стресс усиливает эмоциональность, депрессивно-подобное поведение и выраженность социальной мотивации, тогда как более длительный стресс так же способствует появлению депрессивно-подобного фенотипа, определяет показатели тревожности и снижает исследовательское поведение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование поддержано бюджетным финансированием фундаментальных научных исследований ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины» (тема № 122042700001-9).

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают признательность Т.В. Липиной и К.С. Павлову за рекомендации в планировании эксперимента и его проведении.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018 Nov 10;392(10159):1789-1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Epub 2018 Nov 8. Erratum in: Lancet. 2019 Jun 22;393(10190):e44. PMID: 30496104; PMCID: PMC6227754.
2. Knafo A, Jaffee SR. Gene-environment correlation in developmental psychopathology. Dev Psychopathol. 2013 Feb;25(1):1-6. doi: 10.1017/S0954579412000855. PMID: 23398748.
3. Pinto RQ, Soares I, Carvalho-Correia E, Mesquita AR. Gene-environment interactions in psychopathology throughout early childhood: a systematic review. Psychiatr Genet. 2015 Dec;25(6):223-33. doi: 10.1097/YPG.0000000000000106. PMID: 26313931.
4. Thomson PA, Malavasi EL, Grünewald E, Soares DC, Borkowska M, Millar JK. DISC1 genetics, biology and psychiatric illness. Front Biol (Beijing). 2013 Feb 1;8(1):1-31. doi: 10.1007/s11515-012-1254-7. PMID: 23550053; PMCID: PMC3580875.
5. Tomoda T, Sumitomo A, Jaaro-Peled H, Sawa A. Utility and validity of DISC1 mouse models in biological psychiatry. Neuroscience. 2016 May 3;321:99-107. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.12.061. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26768401; PMCID: PMC4803604.
6. Lipina TV, Roder JC. Disrupted-In-Schizophrenia-1 (DISC1) interactome and mental disorders: impact of mouse models. Neurosci Biobehav Rev. 2014 Sep;45:271-94. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.07.001. Epub 2014 Jul 9. PMID: 25016072.
7. Clapcote SJ, Lipina TV, Millar JK, Mackie S, Christie S, Ogawa F, Lerch JP, Trimble K, Uchiyama M, Sakuraba Y, Kaneda H, Shiroishi T, Houslay MD, Henkelman RM, Sled JG, Gondo Y, Porteous DJ, Roder JC. Behavioral phenotypes of Disc1 missense mutations in mice. Neuron. 2007 May 3;54(3):387-402. doi: 10.1016/j.neuron.2007.04.015. PMID: 17481393.
8. Lipina TV, Fletcher PJ, Lee FH, Wong AH, Roder JC. Disrupted-in-schizophrenia-1 Gln31Leu polymorphism results in social anhedonia associated with monoaminergic imbalance and reduction of CREB and β-arrestin-1,2 in the nucleus accumbens in a mouse model of depression. Neuropsychopharmacology. 2013 Feb;38(3):423-36. doi: 10.1038/npp.2012.197. Epub 2012 Sep 26. PMID: 23011268; PMCID: PMC3547193.
9. Serykh A, Khrapova MV, Dubrovina NI, Petrova ES, Mikhnevich N, Starostina MV, Amstislavskaya TG, Lipina TV. The increased density of the habenular neurons, high impulsivity, aggression and resistant fear memory in Disc1-Q31L genetic mouse model of depression. Behav Brain Res. 2020 Aug 17;392:112693. doi: 10.1016/j.bbr.2020.112693. Epub 2020 May 15. PMID: 32422236.
10. Lipina TV, Niwa M, Jaaro-Peled H, Fletcher PJ, Seeman P, Sawa A, Roder JC. Enhanced dopamine function in DISC1-L100P mutant mice: implications for schizophrenia. Genes Brain Behav. 2010 Oct;9(7):777-89. doi: 10.1111/j.1601-183X.2010.00615.x. Epub 2010 Aug 12. PMID: 20618446.
11. Mineur YS, Belzung C, Crusio WE. Effects of unpredictable chronic mild stress on anxiety and depression-like behavior in mice. Behav Brain Res. 2006 Nov 25;175(1):43-50. doi: 10.1016/j.bbr.2006.07.029. Epub 2006 Oct 4. PMID: 17023061.
12. Lu Q, Mouri A, Yang Y, Kunisawa K, Teshigawara T, Hirakawa M, Mori Y, Yamamoto Y, Libo Z, Nabeshima T, Saito K. Chronic unpredictable mild stress-induced behavioral changes are coupled with dopaminergic hyperfunction and serotonergic hypofunction in mouse models of depression. Behav Brain Res. 2019 Oct 17;372:112053. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112053. Epub 2019 Jul 6. PMID: 31288060.
13. Lee RS, Sawa A. Environmental stressors and epigenetic control of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Neuroendocrinology. 2014;100(4):278-87. doi: 10.1159/000369585. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25427939; PMCID: PMC4428760.
14. Haque FN, Lipina TV, Roder JC, Wong AH. Social defeat interacts with Disc1 mutations in the mouse to affect behavior. Behav Brain Res. 2012 Aug 1;233(2):337-44. doi: 10.1016/j.bbr.2012.05.037. Epub 2012 May 30. PMID: 22659396.
15. Li N, Cui L, Song G, Guo L, Gu H, Cao H, Li GD, Zhou Y. Adolescent isolation interacts with *DISC1* point mutation to impair adult social memory and synaptic functions in the hippocampus. Front Cell Neurosci. 2018 Aug 2;12:238. doi: 10.3389/fncel.2018.00238. PMID: 30116177; PMCID: PMC6082952.
16. Pałucha-Poniewiera A, Podkowa K, Rafało-Ulińska A, Brański P, Burnat G. The influence of the duration of chronic unpredictable mild stress on the behavioural responses of C57BL/6J mice. Behav Pharmacol. 2020 Sep;31(6):574-582. doi:

10.1097/FBP.0000000000000564. PMID: 32433245.
17. Monteiro S, Roque S, de Sá-Calçada D, Sousa N, Correia-Neves M, Cerqueira JJ. An efficient chronic unpredictable stress protocol to induce stress-related responses in C57BL/6 mice. Front Psychiatry. 2015 Feb 2;6:6. doi: 10.3389/fpsyt.2015.00006. PMID: 25698978; PMCID: PMC4313595.
18. Taylor GT, Lerch S, Chourbaji S. Marble burying as compulsive behaviors in male and female mice. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2017;77(3):254-260. PMID: 29182616.
19. Seibenhener ML, Wooten MC. Use of the Open Field Maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. J Vis Exp. 2015 Feb 6;(96):e52434. doi: 10.3791/52434. PMID: 25742564; PMCID: PMC4354627.
20. Campos-Cardoso R, Godoy LD, Lazarini-Lopes W, Novaes LS, Dos Santos NB, Perfetti JG, Garcia-Cairasco N, Munhoz CD, Padovan CM. Exploring the light/dark box test: Protocols and implications for neuroscience research. J Neurosci Methods. 2023 Jan 15;384:109748. doi: 10.1016/j.jneumeth.2022.109748. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36410541.
21. Rein B, Ma K, Yan Z. A standardized social preference protocol for measuring social deficits in mouse models of autism. Nat Protoc. 2020 Oct;15(10):3464-3477. doi: 10.1038/s41596-020-0382-9. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32895524; PMCID: PMC8103520.
22. Can A, Dao DT, Arad M, Terrillion CE, Piantadosi SC, Gould TD. The mouse forced swim test. J Vis Exp. 2012 Jan 29;(59):e3638. doi: 10.3791/3638. PMID: 22314943; PMCID: PMC3353513.
23. Gross M, Pinhasov A. Chronic mild stress in submissive mice: Marked polydipsia and social avoidance without hedonic deficit in the sucrose preference test. Behav Brain Res. 2016 Feb 1;298(Pt B):25-34. doi: 10.1016/j.bbr.2015.10.049. Epub 2015 Nov 6. PMID: 26522843.
24. Tianzhu Z, Shihai Y, Juan D. Antidepressant-like effects of cordycepin in a mice model of chronic unpredictable mild stress. Evid Based Complement Alternat Med. 2014;2014:438506. doi: 10.1155/2014/438506. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25587342; PMCID: PMC4284936.
25. Yoshida K, Drew MR, Kono A, Mimura M, Takata N, Tanaka KF. Chronic social defeat stress impairs goal-directed behavior through dysregulation of ventral hippocampal activity in male mice. Neuropsychopharmacology. 2021 Aug;46(9):1606-1616. doi: 10.1038/s41386-021-00990-y. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33692477; PMCID: PMC8280175.
26. Koutsikou S, Crook JJ, Earl EV, Leith JL, Watson TC, Lumb BM, Apps R. Neural substrates underlying fear-evoked freezing: the periaqueductal grey-cerebellar link. J Physiol. 2014 May 15;592(10):2197-213. doi: 10.1113/jphysiol.2013.268714. Epub 2014 Mar 17. PMID: 24639484; PMCID: PMC4027863.
27. Wang S, Huang G, Yan J, Li C, Feng J, Chen Q, Zheng X, Li H, Li J, Wang L, Li H. Influence of aging on chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behavior in male C57BL/6J mice. Behav Brain Res. 2021 Sep 24;414:113486. doi: 10.1016/j.bbr.2021.113486. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34302872.

Поступила в редакцию 26.12.2022
Утверждена к печати 24.02.2023

Смирнова Кристина Вячеславовна, лаборант-исследователь лаборатории трансляционной биопсихиатрии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины». vedelina@mail.ru

Чижова Надежда Дмитриевна, лаборант-исследователь лаборатории трансляционной биопсихиатрии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины». chizhovand@neuronm.ru

Амстиславская Тамара Геннадьевна, д.б.н., доцент, главный научный сотрудник и заведующая лабораторией трансляционной биопсихиатрии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины», главный научный сотрудник лаборатории молекулярной патологии, доцент кафедры нейронаук ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет». AuthorID РИНЦ 131310. ORCID iD 0000-0002-2656-8687. Scopus Author ID 6601959852. ResearcherID K-4149-2018.

✉ Амстиславская Тамара Геннадьевна, amstislavskayatg@neuronm.ru

UDK 569.323-028.77:165.195:591.555.15

For citation: Smirnova K.V., Chizhova N.D., Amstislavskaya T.G. Effects of chronic emotional stress on the behavior of mice with Q31L and L100P mutations in the *DISC1* gene. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2023; 1 (118): 104-113. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-104-113

Effects of chronic emotional stress on the behavior of mice with Q31L and L100P mutations in the *DISC1* gene

Smirnova K.V.[1], Chizhova N.D.[1], Amstislavskaya T.G.[1, 2]

[1] *Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Neurosciences and Medicine" Timakov Street 4, 630117, Novosibirsk, Russian Federation*

[2] *Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk National Research State University" Pirogov Street 1, 630090, Novosibirsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Both genetic and environmental factors, which causing stress, are involved in the etiology of mental illness. Mutations in the *DISC1* gene are in themselves predictors of the psychopathologies' development, at the same time, there are no data about chronic stress effects on the emotionally conditioned (affective) behavior of an organism with mutations in this gene. **Objective**: to study the behavioral response features of mice with point mutations in the *DISC1* gene after an unpredictable emotional stressful impact with different duration. **Materials and Methods**. Testing was carried out on 3-4-month-old male mice of three genetic strains: C56BL/6, DISC1-Q31L$^{-/-}$ (Q31L) and DISC1-L100P$^{-/-}$). To study the behavioral response mice with mutations Q31L and L100P, characterized by depression-like and schizophrenia-like behavior, were subjected to 2 and 4 weeks chronic unpredictable mild stress (CUMS). After that, their anxiety, motor and exploratory activity, emotionality, depressive-like and obsessive-compulsive behavior, social motivation, and preference were assessed. It was found that two-week stress increased anxiety and depression-like behavior in Q31L mice, and four-week stress increased their motor activity, but had no effect on anxiety and depression-like status. In L100P mice, both two- and four-weeks stress resulted in depression-like behavior. In addition, two-week stress increased emotionality and social interaction, while four-week stress decreased mice exploratory activity. Thus, the genetically determined depression-like state in Q31L mice increases after two weeks stress exposure, while L100P mice with a genetically determined schizophrenia-like phenotype form a depression-like status after chronic stress of different duration.

Keywords: *DISC1* gene, chronic stress, depression, schizophrenia, psychopathology modeling, mice.

Received December 26.2022 Accepted February 24.2023

Smirnova Kristina V., laboratory assistant-researcher of the Laboratory of Translational Biopsychiatry, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Neurosciences and Medicine", Novosibirsk, Russian Federation. vedelina@mail.ru

Chizhova Nadezhda D., laboratory assistant-researcher of the Laboratory of Translational Biopsychiatry, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Neurosciences and Medicine", Novosibirsk, Russian Federation. chizhovand@neuronm.ru

Amstislavskaya Tamara G., D.Sc. (Biology), associate professor, chief researcher and head of the Laboratory of Translational Biopsychiatry, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Neurosciences and Medicine", chief researcher, Laboratory of Molecular Pathology, associate professor, Department of Neurosciences, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk National Research State University", Novosibirsk, Russian Federation. AuthorID RSCI 131310. ORCID iD 0000-0002-2656-8687. Scopus Author ID 6601959852. ResearcherID K-4149-2018.

✉ Amstislavskaya Tamara G., amstislavskayatg@neuronm.ru

НЕКРОЛОГ

22 января 2023 г. на 65-м году жизни скоропостижно скончался известный российский психиатр, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий отделением эндогенных расстройств НИИ психического здоровья, профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии СибГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Аркадий Валентинович Семке

Семке А.В. в 1984 г. стал сотрудником НИИ психического здоровья и с тех пор безоговорочно связал свою жизнь и судьбу с наукой, защитил кандидатскую и докторскую диссертации, получил ученое звание профессора. С 2013 г. и до последнего дня являлся заместителем директора по научной и лечебной работе НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

За более чем 40-летний врачебный и научный и 25-летний педагогический стаж опубликовал более 450 научных работ, включая 9 монографий, 8 пособий для врачей, 5 учебно-методических пособий, 15 патентов на изобретения, подготовил 9 докторов и 24 кандидата наук. Врачебная и научная деятельность была посвящена проблемам изучения расстройств шизофренического спектра. Осуществлял лечебно-консультативную помощь населению Томска и Томской области, проводил индивидуальные клинические консультации и разборы наиболее сложных диагностических случаев, курировал реабилитационные программы для пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

Будучи блестящим и эрудированным педагогом, разработал авторские семинары и читал курсы лекций для ординаторов и студентов. В течение 17 лет влялся профессором кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Был широко известен и почитаем в профессиональном сообществе, в течение последних 9 лет избирался в Президиум и Исполком Российского общества психиатров, где возглавлял комиссию по этике в психиатрии. Являлся членом научно-экспертного совета НИИ психического здоровья, заместителем председателя Диссертационного Совета и Ученого Совета НИИ психического здоровья, заместителем редактора журнала «Сибирский вестник психиатрии и наркологии», членом редколлегий журналов «Суицидология», «Психиатрия, психотерапия жанэ наркология» (Алма-Ата, Казахстан), «Вопросы наркологии Казахстана». Координировал научные исследования по проблемам шизофрении в Сибирском и Дальневосточном регионах, являлся руководителем научных тем по изучению адаптации при шизофрении. В рамках программ международного сотрудничества был ответственным исполнителем комплексной темы с Университетом Гронингена (Нидерланды), соисполнителем совместного проекта с Институтом физиологии Тюбингенского университета (Германия) и международных проектов по психофармакологии антипсихотических препаратов и внедрению современных лекарственных средств в клиническую практику. Руководил исследованиями, поддерживаемыми грантами Фонда содействия развития отечественной медицины и Президиума РАМН, Российского фонда фундаментальных исследований, Российского научного фонда.

За вклад в развитие медицинской науки и охрану здоровья населения был отмечен Благодарностью Президиума РАН и Грамотой Президиума РАН, награжден памятной медалью «За заслуги перед городом» к 400-летнему юбилею города Томска, Почетной грамотой Администрации Томска, Медалью «70 лет Томской области», Знаком отличия «За заслуги в сфере образования». Являлся лауреатом премии Томской области в сфере образования, науки, здравоохранения и культуры в номинации «Премии научным и научно-педагогическим работникам. Обладал званием «Почетный работник науки и высоких технологий Российской Федерации».

Демократичность, высокая интенсивность профессиональной деятельности, глубокая ориентация в современных направлениях развития психиатрии, влюблённость и преданность профессии, интеллигентность, гуманизм и забота об окружающих снискали А.В. Семке авторитет, доверие и уважение в коллективе. Был талантливым клиницистом, его консультации, клинические обходы и разборы послужили настоящей школой для нескольких поколений врачей и исследователей и были устремлены на объединение усилий всего коллектива для достижения общих целей. В общении с окружающими был ярким, эмоциональным, душевным, эрудированным и многогранным человеком, интересным собеседником, обладал превосходным чувством юмора и большой самоиронией, личным обаянием и естественным очарованием всегда притягивал к себе людей и не оставлял их равнодушными к себе. В жизни был глубоко порядочным человеком, надежным товарищем, прекрасным семьянином, достойным сыном, любящим мужем и заботливым отцом.

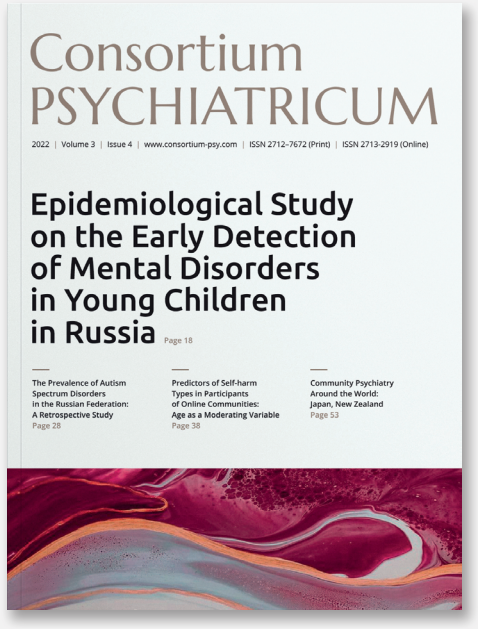
Наша общая утрата невосполнима, А.В. Семке оставил яркий след в российской психиатрической науке, его светлый и чистый образ навсегда останется в сердцах друзей, коллег и учеников.

Редколлегия СВПН, сотрудники НИИ психического здоровья, кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии СибГМУ, объединение сибирских психиатров единодушно высказывают солидарное мнение том, что безвременный уход из жизни Аркадия Валентиновича не сотрет из памяти яркие воспоминания о профессиональном и дружеском общении с ним и выражают искренние соболезнования семье, близким, коллегам и ученикам.

Consortium PSYCHIATRICUM

Психиатрия | Клиническая психология | Нейропсихология | Эпидемиология психических расстройств
Междисциплинарные исследования в области психического здоровья | Организация психиатрической помощи

Наша миссия — создать открытую международную площадку для публикации передовых научных исследований в сфере психического здоровья



consortium-psy.com

editor@consortium-psy.com

ИМПАКТ ФАКТОР РИНЦ: 1,0

ИНДЕКСАЦИЯ

- Scopus
- PsycInfo

Входит в рекомендованный список чтения Всемирной психиатрической ассоциации.

ПЕРИОДИЧНОСТЬ

4 раза в год

ПРИНИМАЕМ К ПУБЛИКАЦИИ

- оригинальные исследования,
- обзоры,
- комментарии,
- краткие сообщения,
- клинические случаи.

Статьи принимаются на русском и английском языках.

ПРЕИМУЩЕСТВА

1. **БЕСПЛАТНАЯ ПУБЛИКАЦИЯ**
   Авторы не платят за публикацию и дополнительные услуги, включая академический перевод на английский язык, вычитку текста носителем языка, литературное и научное редактирование.

2. **ОТКРЫТЫЙ ДОСТУП**
   Все статьи публикуются в открытом доступе в полнотекстовом формате.

3. **РАСПРОСТРАНЕНИЕ**
   Профессиональные психиатрические ассоциации стран СНГ, Азии и Ближнего Востока. Главные врачи-психиатры российских регионов. Заведующие кафедр психиатрии медицинских ВУЗов России.

4. **ГЕОГРАФИЯ**
   В журнале было опубликовано более199 статей авторами из 33 стран. Редакционную коллегию представляют именитые ученные из 12 стран.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ О ПСИХИЧЕСКОМ ЗДОРОВЬЕ
С 2020 ВЫХОДИТ ГОДА В ПЕЧАТНОЙ И ЭЛЕКТРОННОЙ ФОРМЕ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ