

УДК 616-092

Показатели маркеров системного воспаления и системной эндотоксинемии у пациентов с эндогенными психозами

Зозуля С.А.¹, Отман И.Н.¹, Юнилайнен О.А.¹, Аниховская И.А.^{2,3}, Ключник Т.П.¹, Яковлев М.Ю.^{2,3,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья». 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

³ ООО «Клинико-диагностическое общество». 127083, Москва, ул. Нижняя Масловка, д. 19

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Актуальность: Современные исследования свидетельствуют о вовлеченности воспаления в патогенез эндогенных психических расстройств. Показано, что активность врожденного иммунитета (высокие показатели лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и а1-протеиназного ингибитора (а1-ПИ)), а также уровень аутоантител к нейроантигенам отражают остроту и тяжесть патологического процесса в мозге. В качестве одного из факторов, инициирующих системное воспаление, рассматривается патогенный формат системной эндотоксинемии (СЭЕ) – эндотоксиновая агрессия (ЭА), – патологический процесс, обусловленный избытком эндотоксина (ЭТ) в кровотоке.

Цель: определение взаимосвязи между показателями системного воспаления и СЭЕ у больных с эндогенными психозами, необходимое для оценки роли ЭА в патогенезе изучаемой патологии.

Материалы и методы: Обследовано 25 пациентов женского пола в возрасте от 23 до 49 лет ($32,6 \pm 8,9$ лет) с эндогенными психозами (F20, F25 по МКБ-10). Все пациенты находились в остром психотическом состоянии. Психометрическая оценка проведена с помощью шкалы PANSS. Контрольная группа состояла из 25 психически и соматически здоровых женщин соответствующего возраста. В крови пациентов определяли активность воспалительных маркеров ЛЭ и а1-ПИ, а также уровень антител к нейроантигенам S100-B и ОБМ (технология «Нейро-иммуно-тест»), концентрацию эндотоксина (ЭТ) («Микро-ЛАЛ-тест») и активность антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ) (технология «СО-ИС-ИФА»). Данные проанализированы с помощью непараметрических статистических методов (IBM SPSS Statistics 23).

Результаты: В сыворотке крови пациентов выявлено статистически значимое повышение активности ЛЭ и а1-ПИ, а в 44% – наличие аутоиммунного компонента к нейроантигенам. У 24% больных на фоне существенного повышения активности маркеров воспаления наблюдалось повышение концентрации ЭТ, сопровождающееся недостаточностью АЭИ (преимущественно к гидрофильной части молекулы ЭТ), что является неблагоприятным фактором, усугубляющим клиническое течение заболевания. У 76% пациентов концентрация ЭТ оставалась в пределах нормативных значений и сопровождалась различным уровнем АЭИ, что, вероятно, может являться следствием ранее перенесенной ЭА. Выявлены корреляции между исследуемыми биологическими показателями, а также их связь с тяжестью клинической симптоматики по PANSS.

Выводы: Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи маркеров системного воспаления и показателей СЭЕ и их вовлеченности в патогенез эндогенных психозов.

Ключевые слова: эндогенные психозы; маркеры воспаления; системная эндотоксинемия; аутоантитела к нейроантигенам; антиэндотоксиновый иммунитет; эндотоксиновая агрессия.

Для цитирования: Зозуля С.А., Отман И.Н., Юнилайнен О.А., Аниховская И.А., Ключник Т.П., Яковлев М.Ю. Показатели маркеров системного воспаления и системной эндотоксинемии у пациентов с эндогенными психозами. Патогенез. 2020; 18(1): 34-41.

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.01.34-41

Для корреспонденции: Зозуля Светлана Александровна, e-mail: s.ermakova@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 14.12.2019.

Markers of systemic inflammation and systemic endotoxemia in patients with acute endogenous psychoses

Zozulya S.A.¹, Otman I.N.¹, Yunilaynen O.A.¹, Anikhovskaya I.A.^{2,3}, Klyushnik T.P.¹, Yakovlev M.Yu.^{2,3,4}

¹ Mental Health Research Center,
Kashirskoye Shosse 34, Moscow 115522, Russian Federation

² Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

³ Clinical Diagnostic Society LLC,
Nizhnyaya Maslovka 19, Moscow 127083, Russian Federation

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ostrovityanova Str. 1, Moscow 117997, Russian Federation

Background: Recent studies have suggested involvement of inflammation in the pathogenesis of endogenous mental disorders. The activity of innate immunity (increased activities of leukocyte elastase (LE) and a1-proteinase inhibitor (a1-PI)) and the level of autoantibodies to neuroantigens reflect severity of the pathological process in brain. The pathogenic form of systemic endotoxemia (SE), that is, endotoxin aggression (EA), a pathological process caused by excessive endotoxin (ET) in the bloodstream, is considered as one of the factors initiating systemic inflammation.

Objective: to determine the relationship between markers of systemic inflammation and indexes of systemic endotoxemia in patients with endogenous psychoses to evaluate the role of EA in the pathogenesis of these disorders.

Materials and methods: The study included 25 female patients aged 23 to 49 years with endogenous psychoses (F20, F25 according to ICD-10). All patients experienced exacerbation of psychotic symptoms. Psychometric evaluation was performed using the PANSS scale. The control group consisted of 25 healthy women. LE and a1-PI activities and levels of antibodies to S100-B and MBP (Neuro-Immuno-Test technology), endotoxin concentration (ET) (Micro-LAL-test), and antiendotoxin immunity activity (AIA) (SOIS-IFA technology) were measured in the patients' blood.

Results: The patients had significantly increased serum activities of LE and a1-PI. The autoimmune component to neuroantigens was detected in 44% of cases. In 24% of patients with significantly increased activities of inflammatory markers, ET concentrations were increased, and AIA (mainly to the hydrophilic part of the ET molecule) was deficient, which is an unfavorable factor that aggravates the clinical course of disease. In 76% of patients, the ET concentration remained within reference values; however, AIA levels were variable, which likely resulted from a previous EA. The studied biological indexes were shown to be correlated and linked to severity of clinical symptoms as determined with PANSS.

Conclusion: The study demonstrated a relationship between systemic inflammatory markers and SE indexes and their involvement in the pathogenesis of endogenous psychoses.

Key words: endogenous psychoses; inflammatory markers; systemic endotoxemia; autoantibodies to neuroantigens; antiendotoxin immunity; endotoxin aggression.

For citation: Zozulya S.A., Otman I.N., Yunilaynen O.A., Anikhovskaya I.A., Klyushnik T.P., Yakovlev M.Yu. [Markers of systemic inflammation and systemic endotoxemia in patients with acute endogenous psychoses]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(1): 34-41. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.01.34-41

For correspondence: Zozulya Svetlana Aleksandrovna, e-mail: s.ermakova@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 14.12.2019.

Введение

Современный уровень знаний позволяет констатировать участие воспаления в патогенезе хронических неинфекционных заболеваний [1, 2], в том числе эндогенных психических расстройств [3]. Этому явлению дано междисциплинарное определение: «Воспаление — это аварийный механизм иммунной защиты, направленный на распознавание, уничтожение и элиминацию чужеродных и/или собственных антигенов, который носит адаптивный и/или патогенный характер» [1].

Развитие нейровоспаления при шизофрении проявляется активацией микроглии, астроглиозом и повышенной продукцией в мозге провоспалительных и нейротоксичных факторов (ФНО- α , свободных радикалов кислорода, NO и др.) [4]. Системное воспаление, как изначально патогенное, а не защитное явление, как это было считать ранее, ассоциировано с нейровоспа-

лением. Этот процесс сопровождается нарушениями в системе гемостаза, активацией клеток иммунной системы (нейтрофилов, моноцитов и лейкоцитов) и повышением содержания в крови различных медиаторов воспаления: острофазных белков, протеолитических ферментов, лейкотриенов, молекул клеточной адгезии и т.д. [5]. Наши предыдущие исследования показали, что активность маркеров воспаления: лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), a1-протеиназного ингибитора (a1-ПИ) и уровень аутоантител к нейроантигенам, входящих в медицинскую технологию «Нейро-иммуно-тест», отражает остроту и тяжесть патологического процесса в мозге [6].

Важную роль в инициации и прогрессировании системного воспаления играет избыток в кровотоке кишечного эндотоксина (ЭТ), или липополисахарида (ЛПС) — термостабильного компонента наружной части клеточной мембраны всех грамотрицательных

микроорганизмов [1]. Одной из причин развития эндотоксической агрессии (ЭА) является стресс, обеспечивающий сброс портальной крови (минуя печень) по шунтам в общий кровоток [1].

В последние годы широко обсуждается вопрос об участии ЭТ в нейровоспалении и патогенезе психических заболеваний, в том числе, шизофрении [7]. ЭА может рассматриваться как индуктор воспаления при эндогенных психических заболеваниях, поскольку известно, что ЛПС активирует иммунитет, гемостаз и иные системы, вовлеченные в поддержание гомеостаза [1, 2].

В связи с вышесказанным, целью работы явилось определение взаимосвязи между показателями системного воспаления и системной эндотоксинемии (СЭЕ) у больных с эндогенными психозами, необходимое для оценки роли ЭА в патогенезе изучаемой патологии.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 25 пациентов женского пола в возрасте от 23 до 49 лет (средний возраст – $32,6 \pm 8,9$ лет) с эндогенными психозами (рубрики F20.00, F20.01, F20.02, F25 по МКБ-10). Данные состояния развивались в рамках приступообразного течения заболевания. На момент исследования все пациенты находились в остром психотическом состоянии. Психометрическая оценка больных проведена с помощью шкалы PANSS. Психометрические показатели по шкалам позитивной и негативной симптоматики, а также шкале общей психопатологии составили 26,5 (19-31); 21,5 (17-23); 47 (37-52) баллов, соответственно. Суммарная оценка по PANSS была равна 96,5 (78-107).

Критерием включения пациентов в исследование служило наличие острого психотического приступа в рамках шизофрении, шизоаффективного психоза, что приводило больных к необходимости госпитализации в стационар и проведения курса психофармакотерапии. Критериями не включения являлись: наличие у обследуемых признаков органического заболевания ЦНС, хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации, сведения о злоупотреблении психоактивными веществами, обострение инфекционно-воспалительных и аутоиммунных заболеваний в течение 2 месяцев, предшествующих обследованию. Все обследованные больные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г., и этическими стандартами Локального этического комитета ФГБНУ НЦПЗ. Контрольная группа состояла из 25 психически и соматически здоровых женщин соответствующего возраста (средний возраст – $32,2 \pm 9,4$ лет).

Определение воспалительных и аутоиммунных маркеров сыворотки крови проводили в соответствии с медицинской технологией «Нейро-иммуно-тест» [8].

Энзиматическую активность (ЛЭ) определяли спектрофотометрическим методом с использованием специфического субстрата N-терт-бутоксикарбонил-аланин- β -нитрофениловый эфир (BOC-Ala-ONp); функциональную активность ($\alpha 1$ -ПИ) спектрофотометрическим методом по степени торможения ВАЕЕ-эстеразной активности трипсина определенным количеством исследуемой сыворотки. Уровень аутоантител (АТ) к нейроантигенам S-100B и основному белку миелина (ОБМ) («Sigma», США) проводили иммуноферментным методом в модификации Ключник Т.П. с соавт. [8]. Показатели СЭЕ определялись при помощи авторских методов определения [9, 10]: концентрации ЭТ (EU/ml) в плазме крови («Микро-ЛАЛ-теста»), основанного на способности ЛПС вызывать коагуляцию белковых фракций гемолимфы мечехвоста *Limulus Polyphemus* (с оценкой результатов по сопоставлению формы кристаллов с калибровочной шкалой) [9]; активности антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ) методом «СОИС-ИФА» (У.Е.О.П) [10] включавшего в себя измерение концентрации антител (АТ) к гидрофобной (АТ-ЛПС-ФОБ) и гидрофильной (АТ-ЛПС-ФИЛ) частям молекулы ЛПС в сыворотке крови и их соотношения АТ-ЛПС-ФИЛ/АТ-ЛПС-ФОБ [11].

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы IBM SPSS Statistics 23. Проверка на нормальность распределения оценивалась методом Шапиро-Уилка. Ввиду того, что анализируемая выборка не соответствовала закону нормального распределения, полученные данные были проанализированы с помощью непараметрических статистических методов. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me (Q_1 - Q_3)$). Сравнение групп по количественному признаку проводили с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса, попарные сравнения – с использованием критерия Манна-Уитни (U). Корреляционный анализ выполнен методом непараметрической ранговой корреляции по ρ Спирмену.

Результаты исследования

На первом этапе исследования было проведено определение иммунологических показателей, входящих в медицинскую технологию «Нейро-иммуно-тест», а также показателей СЭЕ: концентрации ЛПС в плазме крови и активности АЭИ в общей группе пациентов с эндогенными психозами. В результате проведенного исследования было выявлено статистически значимое повышение активности маркеров воспаления ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ в сыворотке крови пациентов по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Также было обнаружено, что уровень АТ к нейроантигенам S-100B и ОБМ не отличался от контрольных показателей ($p > 0,05$) в силу большого разброса значений, составившего для АТ к S-100B от 0,5 до 1,0 у.е.о.п., для АТ к ОБМ – от 0,5 до 1,12 у.е.о.п. Повышенный

уровень АТ к одному или двум нейроантигенам выявлен в 44% наблюдений ($p < 0,001$). Таким образом, результаты определения иммунологических маркеров, входящих в «Нейро-иммуно-тест», свидетельствуют об активации воспалительных и аутоиммунных реакций у пациентов с эндогенными психозами, что полностью подтверждает полученные ранее данные [6].

При определении интегральных показателей СЭЕ (концентрации ЭТ и активности АЭИ) статистически значимых различий с контролем ни по одному из исследуемых показателей выявлено не было ($p > 0,05$). Однако, несмотря на отсутствие значимых различий, при детальном анализе полученных данных в общей группе пациентов наблюдался значительный разброс по всем показателям СЭЕ: доля пациентов с низким уровнем АТ-ЛПС-ФОВ составила 64%, а больных с низким уровнем АТ-ЛПС-ФИЛ – 52%. В свою очередь, активация АЭИ выявлена в 28% и 36% случаев соответственно. Наибольший разброс показателей был характерен для АТ-ЛПС-ФИЛ – от 157 до 1064 у.е.о.п. Это может быть следствием волнообразного течения ЛПС-индуцированного воспаления у больных эндогенными психозами, когда гиперактивация иммунитета сменяется его истощением, что находит ряд косвенных подтверждений в следующем:

Концентрация ЭТ в крови у 24% пациентов составила 1,5 (1,2 – 2,4) ЕУ/мл и была существенно выше показателей в контрольной группе ($p < 0,001$). Выявленное повышение сопровождалось сниженным уровнем АТ-ЛПС-ФОВ (105 (94 – 146) у.е.о.п.) и высоким коэффициентом соотношения антиэндоксинных антител (3,75 (1,76 – 7,37) по сравнению с контролем ($p = 0,031$ и $p < 0,001$, соответственно).

У большинства обследованных пациентов (76%) концентрация ЭТ оставалась в пределах значений контрольной группы 0,45 (0,30 – 0,45) ЕУ/мл ($p > 0,05$). При этом примерно в трети случаев (33,3%) концентрация АТ-ЛПС-ФИЛ не отличалась от показателей в контрольной группе ($p > 0,05$), у 38,9% пациентов от-

мечалось снижение показателя относительно контроля ($p < 0,001$) и у 27,8% – его повышение ($p = 0,002$). Внутригрупповых различий по критерию Краскела-Уоллиса выявлено не было ($p > 0,05$). В группах пациентов с разной концентрацией ЭТ различий по активности/уровню иммунологических маркеров не наблюдалось ($p > 0,05$).

Таким образом, у 24% пациентов с эндогенными психозами имела место ЭА, которая, предположительно, носит волнообразный характер.

На втором этапе исследования было проведено изучение возможных клиничко-биологических взаимосвязей между клинической оценкой состояния пациентов с эндогенными психозами по шкале PANSS и исследуемыми биологическими показателями. В результате проведенного корреляционного анализа были выявлены статистически значимые прямые корреляции умеренной силы ($0,3 \leq \rho \leq 0,7$) между показателями «Нейро-иммуно-теста» и балльной оценкой по PANSS: активностью ЛЭ и шкалой общей психопатологии ($\rho = 0,440$, $p = 0,040$); уровнем АТ к S-100B и шкалой позитивной симптоматики ($\rho = 0,699$, $p < 0,001$). Результаты подтверждают полученные ранее данные [6] и свидетельствуют о том, что уровень активации иммунной системы отражает активность протекающего патологического процесса в мозге при эндогенных психозах.

Корреляционный анализ показал также наличие прямых связей умеренной силы между клиническими показателями и параметрами СЭЕ: концентрацией ЛПС и шкалой позитивных симптомов PANSS ($\rho = 0,387$, $p = 0,043$); уровнем АТ-ЛПС-ФИЛ и шкалой позитивной симптоматики ($\rho = 0,347$, $p = 0,04$); уровнем АТ-ЛПС-ФОВ и шкалой негативной симптоматики ($\rho = 0,476$, $p = 0,040$) и общей психопатологии PANSS ($\rho = 0,441$, $p = 0,020$); коэффициентом соотношения и шкалой позитивной симптоматики ($\rho = 0,348$, $p = 0,042$).

При сопоставлении биологических показателей внутри каждой из диагностических тест-систем также

Таблица 1

Иммунологические показатели «Нейро-иммуно-теста» и интегральные показатели системной эндотоксинемии у пациентов с эндогенными психозами ($Me(Q_1 - Q_3)$)

Показатели	Контрольная группа (n = 25)	Эндогенные психозы (n = 25)	p
«Нейро-иммуно-тест»			
Активность ЛЭ, нмоль/мин·мл	209,7 (195,2 – 216)	264,6 (248,5 – 272,2)	< 0,001 *
Активность a1-ПИ, ИЕ/мл	31,5 (29,0 – 33,3)	48,5 (39,7 – 51,2)	< 0,001 *
АТ к S100B, у.е.о.п.	0,74 (0,63 – 0,78)	0,72 (0,62 – 0,9)	0,600
АТ к ОБМ, у.е.о.п.	0,74 (0,66 – 0,81)	0,77 (0,6 – 1,0)	0,525
Показатели системной эндотоксинемии			
ЭТ, ЕУ/мл	0,45 (0,3 – 0,75)	0,6 (0,3 – 1,05)	0,270
АТ-ЛПС-ФОВ, у.е.о.п.	202 (192,5 – 210,5)	172,5 (117,5 – 236)	0,449
АТ-ЛПС-ФИЛ, у.е.о.п.	399 (389 – 409)	353 (248 – 525,5)	0,618
Отношение АТ-ЛПС-ФИЛ к АТ-ЛПС-ФОВ	1,96 (1,9 – 2,1)	2,2 (1,2 – 3,8)	0,449

Примечание: статистически значимые различия показателей ($p < 0,05$) обозначены * и выделены жирным шрифтом.

выявлен ряд статистически значимых корреляционных связей умеренной силы. Так, установлена прямая связь между уровнем АТ к S-100В и АТ к ОБМ ($\rho = 0,697$, $p < 0,001$), прямая корреляция между коэффициентом соотношения и АТ-ЛПС-ФОБ ($\rho = 0,643$, $p = 0,001$), обратная корреляция между коэффициентом соотношения и показателем АТ-ЛПС-ФИЛ ($\rho = -0,661$, $p = 0,001$). И, наконец, наиболее интересными представляются выявленные нами корреляционные связи между иммунологическими показателями «Нейро-иммуно-теста» и СЭЕ (табл. 2).

Приведённые в табл. 2 результаты статистической обработки позволяют констатировать принципиально важный факт – повышение концентрации ЭТ и АТ-ЛПС-ФИЛ прямо коррелирует с увеличением уровня аутоантител к нейроантигенам (преимущественно к белку S-100В). Эти результаты свидетельствуют о взаимосвязи между СЭЕ и системным воспалением, их вовлеченности в патогенез эндогенных психозов.

Обсуждение

В нашем исследовании впервые проведено изучение иммунологических маркеров, входящих в технологию «Нейро-иммуно-тест» во взаимосвязи с показателями СЭЕ у пациентов с эндогенными психозами. В первой части работы показано, что в остром психотическом состоянии в крови пациентов наблюдается статистически значимое повышение активности воспалительных маркеров – ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ, а почти у половины обследованных выявлен выраженный аутоиммунный компонент к нейроантигенам S100-В и ОБМ. Обнаруженные нами корреляции между активностью ЛЭ и выраженностью общих психопатологических расстройств, а также уровня антител к S-100В и выраженностью позитивной симптоматики по шкале PANSS, свидетельствуют об участии иммунной системы (воспаления и аутоиммунных реакций) в патогенезе эндогенных психозов и полностью соответствуют ранее полученным нами фактам [6]. Повышение активности протеолитического фермента ЛЭ – маркера дегрануляционной активности нейтрофилов в сыворотке крови коррелирует с остротой клинического со-

стояния пациентов. Регулятором активности ЛЭ выступает $\alpha 1$ -ПИ, активно синтезирующийся в печени и являющийся белком острой фазы воспаления. Связываясь с ЛЭ, он предотвращает избыточное повреждение тканей и ограничивает развитие воспалительной реакции [12]. Уровень аутоантител к нейроантигенам является показателем, характеризующим тяжесть патологического процесса.

В ходе проведенного исследования выявлена существенная гетерогенность обследованной группы по концентрации ЭТ и активности АЭИ. Почти у четверти (24%) пациентов повышение уровня маркеров воспаления развивалось на фоне ЭА (высокая концентрация ЛПС и дефицит антиэндоксинных АТ). Реализация биологических (в т.ч. и патогенных) свойств ЛПС связана с гидрофобной частью его молекулы – липидом А, который является общим для ЛПС всех грамотрицательных микроорганизмов и рассматривается в качестве центрального регулятора активности врожденного и адаптивного иммунитета [1]. Связывание липида А с TLR-4 на моноцитах инициирует медиаторный каскад и индукцию синтеза провоспалительных цитокинов: ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1 β [9]. При длительной ЛПС-стимуляции моноцитов больных шизофренией уровень экспрессии TLR4 снижается, что приводит к развитию хронического вялотекущего воспалительного процесса (low-grade inflammation) [13]. Похожие результаты были обнаружены при экспериментальной ЭА, которая вызывала у животных нейровоспаление, сопровождающееся когнитивным дефицитом [14]. Представляется возможным полагать, что наблюдаемая во время психотического приступа ЭА является, по меньшей мере, неблагоприятным фактором развития заболевания, как это уже отмечалось рядом авторов при иной патологии [15]. И мы находим тому подтверждение в результатах настоящего исследования: обнаружена взаимосвязь между показателями СЭЕ и общей психопатологической симптоматикой по шкале PANSS; выявлены прямые корреляционные связи между концентрацией ЛПС, а также уровнем АТ к гидрофильной части молекулы ЭТ и позитивной симптоматикой; между уровнем АТ к гидрофобной части молекулы ЛПС и негативной, а также общей

Таблица 2

Корреляционные связи между показателями «Нейро-иммуно-теста» и интегральными показателями системной эндотоксинемии при эндогенных психозах

	коэффициент корреляции (ρ) Спирмена	P
концентрация ЭТ vs. АТ к S-100В	0,323	0,042 *
концентрация ЭТ vs. АТ к ОБМ	0,348	0,047 *
АТ к S-100В vs. АТ-ЛПС-ФИЛ	0,572	0,004 *
АТ к S-100В vs. отношение АТ-ЛПС-ФИЛ к АТ-ЛПС-ФОБ	0,443	0,003 *

Примечание: статистически значимые связи между показателями ($p < 0,05$) обозначены * и выделены жирным шрифтом; $0,3 \leq \rho \leq 0,7$ – умеренная теснота корреляционной связи.

психопатологической симптоматикой. Выявленные корреляции свидетельствуют: о взаимосвязи между концентрацией ЭТ и активностью АЭИ с тяжестью состояния пациентов; об участии ЭА в патогенезе эндогенных психозов и правомочности рабочей гипотезы о взаимосвязи иммунологических маркеров технологии «Нейро-иммуно-тест» с интегральными показателями СЭЕ у больных эндогенными психозами.

Не меньший интерес представляет и факт отсутствия повышения содержания в крови ЛПС у 76% больных эндогенными психозами при различной концентрации АТ-ЛПС-ФОВ (выше и ниже) и снижении уровня АТ-ЛПС-ФИЛ. Полученные результаты могут свидетельствовать о ранее перенесённой ЭА (активации иммунной системы с последующим её истощением) и/или о периодичности поступления кишечного ЛПС в общий кровоток и волнообразности течения воспалительного процесса. Прямая корреляция между уровнем аутоантител к нейроантигенам (преимущественно к белку S-100B), концентрацией ЭТ и АТ-ЛПС-ФИЛ свидетельствует о принципиально важном факте – участии кишечного фактора (микробиоты) если не в индукции, то, по меньшей мере, в патогенезе эндогенных психозов, поскольку цельная молекула (гидрофильная форма) ЛПС проникает в кровь лишь при нарушении кишечного барьера, а в условиях его целостности ЭТ (его гидрофобная форма, лишённая полисахарида) поступает в кровоток в составе хиломикрон [16]. Вопросы взаимосвязи нарушений функционирования мозга с состоянием микробиоты кишечника с недавнего времени стали активно обсуждаться в научной литературе [17]. В частности обнаружено, что аутоантитела к нейроантигенам, циркулирующие в крови больных шизофренией, могут перекрестно реагировать с различными антигенами микроорганизмов и ухудшать состояние пациентов [18].

Таким образом, участие иммунных реакций в патогенезе психических расстройств становится всё более очевидным, появляется и понимание важной роли микробиоты в индукции системного воспаления. Тем не менее, вызывает удивление тот факт, что практически отсутствуют клинические работы по изучению роли ЭА (кишечного и/или иного происхождения) в индукции и/или патогенезе эндогенных психических расстройств. И это происходит на фоне: открытия рецепторов врождённого иммунитета [19], среди которых центральная роль принадлежит ЛПС-рецептору (TLR4) [20]; выяснения ведущей роли врожденного иммунитета в регуляции активности адаптивного иммунитета [2], направленного против чужеродных (в т.ч. синтетических) и собственных антигенов благодаря стохастическому процессу соматических мутаций лимфоцитов, производящих 10^{14-16} рецепторов [19].

Интенсивность аутоиммунных процессов, лежащих в основе развития, в том числе эндогенных психозов, может определяться уровнем кишечного ЛПС (в отсутствии иных источников) и способностью иммун-

ной системы на него реагировать. Последняя зависит от способности иммунокомпетентных клеток экспрессировать TLR4 и CD14 на своей поверхности, наличии в свободной циркуляции ЛПС-связывающего белка, ряда адапторных белков и иных лигандов TLR, которые способны потенцировать или ослаблять биологическое действие ЛПС [20].

Весьма перспективным в изучении роли ЭА в индукции и/или патогенезе эндогенных психозов (в клинических условиях) является использование средств нормализации показателей СЭЕ, которые показали свою эффективность в терапии целого ряда заболеваний, к числу которых относятся: эндогенные иридоциклиты и эндофтальмиты; женское бесплодие; аллергии; ВИЧ-инфекция; нервная анорексия и др. [1, 16, 21-27].

Заключение

В исследовании впервые проведено изучение маркеров системного воспаления, входящих в технологию «Нейро-иммуно-тест», во взаимосвязи с интегральными показателями СЭЕ у пациентов с эндогенными психозами. Выявленные корреляции между изучаемыми биологическими показателями свидетельствуют об их взаимосвязи и вовлеченности в патогенез этих патологических состояний.

Впервые показано, что во время психотического приступа на фоне стойкого повышения в крови пациентов активности воспалительных маркеров и в более чем в 40% случаев уровня аутоантител к нейроантигенам, наблюдается гетерогенность обследованной группы по концентрации ЛПС и активности АЭИ. Наблюдаемая в 24% случаев ЭА является неблагоприятным фактором, усугубляющим течение заболевания, что подтверждается наличием корреляционных связей маркеров воспаления и показателей СЭЕ с тяжестью клинической симптоматики по шкале PANSS.

Отсутствие повышения концентрации ЭТ у 76% больных на фоне различной активности АЭИ может свидетельствовать о ранее перенесённой ЭА и/или периодичности поступления кишечного ЛПС в общий кровоток, т.е. волнообразности течения воспалительного процесса при эндогенном психическом заболевании.

Таким образом, определение иммунологических маркеров, входящих в «Нейро-иммуно-тест», во взаимосвязи с интегральными показателями СЭЕ открывает новые перспективы для дальнейшего изучения патогенеза психических расстройств, определения прогноза и исхода эндогенных психозов, поиска новых способов персонализированной терапии.

Список литературы

1. Яковлев М.Ю. *Кишечный эндотоксин и воспаление*. В кн.: Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Бутова Ю.С., Скрипкина Ю.К., Иванова О.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 70-76 с.
2. Яковлев М.Ю. *Кишечная микрофлора: иммунитет-воспаление-старение*. Продуктивное долголетие: проблемы и прогнозы.

- Труды Всероссийского форума с международным участием. М.: 2019: 115-118 с.
3. Ключник Т.П., Андросова Л.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Ветлугина Т.П., Никитина В.Б. Сравнительный анализ воспалительных маркеров при эндогенных и непсихотических психических расстройствах. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2(99): 64-69. DOI:10.26617/1810-3111-2018-2(99)-64-69.
 4. Shabab T., Khanabdali R., Moghadamtousi S.Z., Kadir H.A., Mohan G. Neuroinflammation pathways: a general review. *Int. J. Neurosci*. 2017; 127(7): 624-633. DOI: 10.1080/00207454.2016.1212854
 5. Bergink V., Gibney S.M., Drexhage H.A. Autoimmunity, inflammation, and psychosis: a search for peripheral markers. *Biol. Psychiatry*. 2014; 5(4): 324-331. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.09.037
 6. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Олейчик И.В. *Маркеры активации иммунной системы в мониторинге течения эндогенных психических заболеваний*. В кн.: Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение. Под ред. Бохана Н.А., Ивановой С.А. Новосибирск: Издательство СО РАН, 2017. 34-46с.
 7. Müller N., Wagner J.K., Krause D., Weidinger E., Wildenauer A., Obermeier M., Dehning S., Gruber R., Schwarz M.J. Impaired monocyte activation in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2012; 198(3): 341-346. DOI: 10.1016/j.psychres.2011.12.049
 8. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В., Сарманова З.В., Отман И.Н., Пантелеева Г.П., Олейчик И.В., Копейко Г.И., Борисова О.А., Абрамова Л.И., Бологов П.В., Столяров С.А. *Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммуно-тест»): Медицинская технология*. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. 32 с.
 9. Уразаев Р.А., Яковлев М.Ю., Аниховская И.А., Крупник А.Н., Суджан Е.В., Гатауллина Р.И., Гатауллин Ю.К. *Способ оценки резистентности организма (SOIS-IFA)*. Патент РФ 2011913; 1994.
 10. Зинкевич О.Д., Аниховская И.А., Сафина Н.А., Крупник А.Н., Салахов И.М., Уразаев Р.А., Хабриев Р.У., Яковлев М.Ю. *Способ определения активности эндотоксина (варианты)*. Патент РФ 2169367; 2000.
 11. Аниховская И.А., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Способ диагностики скрытопротекающих заболеваний на основании показателей системной эндотоксинемии. Патент РФ RU2609763С1; 2017
 12. Gettins P.G. Serpin structure, mechanism, and function. *Chem. Rev*. 2002; 102(12): 4751-4804. DOI: 10.1021/cr010170+
 13. Chen S., Tian L., Chen N., Xiu M.H., Wang Z.R., Wang Y.C., Tan Y.L., Wang C.Y. More dampened monocytic Toll-like receptor 4 response to lipopolysaccharide and its association with cognitive function in Chinese Han first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr. Res*. 2019; 206: 300-306 DOI: 10.1016/j.schres.2018.11.001
 14. Wischhof L., Irrsack E., Osorio C., Koch M. Prenatal LPS-exposure – a neurodevelopmental rat model of schizophrenia – differentially affects cognitive functions, myelination and parvalbumin expression in male and female offspring. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* 2015; 57: 17-30. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.10.004
 15. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В., Сон Д.А., Подачин П.В., Романенко К.В., Иванов В.В. Синдром кишечной недостаточности в urgentной абдоминальной хирургии: новые методические подходы к лечению. *Трудный пациент*. 2005; 4: 2-10.
 16. О कोरोков П.Л., Аниховская И.А., Яковлева М.М., Лазарева С.И., Меламуд А.А., Мешков М.В., Салахов И.М., Энукидзе Г.Г., Яковлев М.Ю. Алиментарный фактор как вероятный индуктор воспаления или липидный компонент механизма транспорта кишечного эндотоксина. *Физиология человека*. 2012; 38(6): 649-655.
 17. 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; 206: 440-443. DOI: 10.1016/j.schres.2018.10.017
 18. Rudzki L., Szulc A. «Immune Gate» of psychopathology – the role of gut derived immune activation in major psychiatric disorders. *Front. Psychiatry*. 2018; 9(205): 1-22. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00205
 19. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P, Janeway C.A.Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997; 388(6640): 394-397. DOI: 10.1038/41131
 20. Аниховская И.А., Белоглазов В.А., Гордиенко А.И., Иванов Ю.Д., Кубышкин А.В., Маркелова М.М., Покусаева Д.П., Яковлев М.Ю. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы. *Патогенез*. 2019; 17(1): 4-17. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17.
 21. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Майский И.А., Салахов И.М. Направления поиска средств снижения концентрации эндотоксина в общей гемодиализации. *Патогенез*. 2014; 14(4): 25-30.
 22. Чернихова Е.А., Аниховская И.А., Гатауллин Ю.К., Закирова Д., Иванов В.Б., Савельев А.А., Яковлев М.Ю. Энтеросорбция как важное средство устранения хронической эндотоксиновой агрессии. *Физиология человека*. 2007; 33(3): 135-136.
 23. Вышегуров Я.Х., Аниховская И.А., Батманов Ю.Е., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин в патогенезе воспалительной патологии глаза и антиэндотоксиновая составляющая ее лечения. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 2007; 1: 12-14.
 24. Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., Марачев А.А., Яковлев М.Ю. *Антиэндотоксиновое направление в лечении хронического бесплодия и женского бесплодия. Новые лечебно-диагностические технологии. Книга 3*. М.: Московские учебники СиДиПресс, 2007. 80 с.
 25. Вышегуров Я.Х., Аниховская И.А., Расческов А.Ю., Усов И.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая агрессия как облигатный фактор патогенеза иридоциклитов различного происхождения и её этиология. *Физиология человека*. 2006; 32(6): 109-113.
 26. Энукидзе Г.Г., Аниховская И.А., Марачев А.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая агрессия в патогенезе хронических воспалительных заболеваний органов малого таза или антиэндотоксиновое направление их лечения. *Физиология человека*. 2006; 32(3): 117-123.
 27. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая теория атеросклероза. *Физиология человека*. 2015; 41(1): 89-97. DOI: 10.7868/

References

1. Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin and inflammation]. In: [Dermatovenerology. National guide. Brief Edition]. Eds.: Butov Yu.S., Skripkin Yu.K., Ivanov O.L. M.: GEOTAR-Media: 2013. 70-76 p. (in Russian)
2. Yakovlev M.Yu. [Intestinal microflora: immunity-inflammation-aging]. In: Productive longevity: problems and forecasts]. M.: 2019, 115-118 p. (in Russian)
3. Klyushnik T.P., Androsova L.V., Zozulya S.A., Otman I.N., Vetlugina T.P., Nikitina V.B. [Comparative analysis of inflammatory markers in endogenous and non-psychotic mental disorders.] *Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii [Siberian herald of psychiatry and addiction psychiatry]*. 2018; 2(99): 64-69. DOI:10.26617/1810-3111-2018-2(99)-64-69 (in Russian)
4. Shabab T., Khanabdali R., Moghadamtousi S.Z., Kadir H.A., Mohan G. Neuroinflammation pathways: a general review. *Int. J. Neurosci*. 2017; 127(7): 624-633. DOI: 10.1080/00207454.2016.1212854
5. Bergink V., Gibney S.M., Drexhage H.A. Autoimmunity, inflammation, and psychosis: a search for peripheral markers. *Biol. Psychiatry*. 2014; 5(4): 324-331. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.09.037
6. Klyushnik T.P., Zozulya S.A., Oleichik I.V. [Markers of immune system activation in monitoring the course of endogenous mental illness. Biological markers of schizophrenia: search and clinical application]. In: Biological markers of schizophrenia: search and clinical application. Eds.: Bohan N.A., Ivanova S.A. Novosibirsk: Izdatel'stvo SO RAN, 2017. 34-46 p. (in Russian)
7. Müller N., Wagner J.K., Krause D., Weidinger E., Wildenauer A., Obermeier M., Dehning S., Gruber R., Schwarz M.J. Impaired monocyte activation in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2012; 198(3): 341-346. DOI: 10.1016/j.psychres.2011.12.049
8. Klyushnik T.P., Zozulya S.A., Androsova L.V., Sarmanova Z.V., Otman I.N., Panteleeva G.P., Oleichik I.V., Kopeiko G.I., Borisova O.A., Abramova L.I., Bologov P.V., Stolyarov S.A. [Laboratory diagnostics in monitoring patients with endogenous psychoses («Neuro-immuno-test»): Medical technology]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo: 2016. 32 p. (in Russian)
9. Urazaev R.A., Yakovlev M.Yu., Anikhovskaya I.A., Krupnik A.N., Sudzhan E.V., Gataullina R.I., Gataullin Yu.K. [The method for assessing body resistance (SOIS-IFA)]. Patent 2011913, RF; 1994. (in Russian)
10. Zinkevich O.D., Anikhovskaya I.A., Safina N.A. Krupnik A.N., Salahov I.M., Urazaev R.A., Habriev R.U., Yakovlev M.Yu. [The

- method of determining the activity of endotoxin (options)]. Patent 2169367, RF; 2000. (in Russian)
11. Anikhovskaya I.A., Salahov I.M., Yakovlev M.Yu. [The method for the diagnosis of covert diseases based on indicators of systemic endotoxemia]. Patent 2609763C1, RF; 2017. (in Russian)
 12. Gettins P.G. Serpin structure, mechanism, and function. *Chem. Rev.* 2002; 102(12): 4751-4804. DOI: 10.1021/cr010170+
 13. Chen S., Tian L., Chen N., Xiu M.H., Wang Z.R., Wang Y.C., Tan Y.L., Wang C.Y. More dampened monocytic Toll-like receptor 4 response to lipopolysaccharide and its association with cognitive function in Chinese Han first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2019; 206: 300-306 DOI: 10.1016/j.schres.2018.11.001
 14. Wischhof L., Irrsack E., Osorio C., Koch M. Prenatal LPS-exposure – a neurodevelopmental rat model of schizophrenia – differentially affects cognitive functions, myelination and parvalbumin expression in male and female offspring. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry* 2015; 57: 17-30. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.10.004
 15. Saveliev V.S., Petukhov V.A., Karalkin A.V., Son D.A., Podachin P.V., Romanenko K.V., Ivanov V.V. [Intestinal Failure Syndrome in Urgent Abdominal Surgery: New Methodological Approaches to Treatment]. *Trudnyi patsiyent [Difficult patient]*. 2005; 4: 2-10. (in Russian)
 16. Okorokov P.L., Anychovskaya I.A., Yakovleva M.M., Melamud A.A., Salachov I.M., Enochidze G.G., Yakovlev M.Y., Lazareva S.I., Meshkov M.V. [Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport]. *Fiziologiya Cheloveka [Human Physiology]*. 2012; 38(6): 649-655. (in Russian)
 17. Delaney S., Fallon B., Alaadini A., Yolken R., Indart A., Feng T., Wang Y., Javitt D. Inflammatory biomarkers in psychosis and clinical high risk populations. *Schizophr. Res.* 2019; 206: 440-443. DOI: 10.1016/j.schres.2018.10.017
 18. Rudzki L., Szulc A. «Immune Gate» of psychopathology – the role of gut derived immune activation in major psychiatric disorders. *Front. Psychiatry*. 2018; 9(205): 1-22. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00205
 19. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P, Janeway C.A.Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997; 388(6640): 394-397. DOI: 10.1038/41131
 20. Anikhovskaya IA, Beloglazov VA, Gordienko A.I., Ivanov Yu.D., Kubyshkin A.V., Markelova M.M., Pokusayeva D.P., Yakovlev M.Yu. [A brief history of the study of the role of the intestinal factor in aging and/or the induction of systemic inflammation: achievements, problems, prospects]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2019; 17(1): 4-17. DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.4-17 (in Russian)
 21. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Maysky I.A., Salakhov I.M. [Directions of search for means of reducing the concentration of endotoxin in the general hemocirculation]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2014; 4: 25-30. (in Russian)
 22. Chernikhova E.A., Anikhovskaya I.A., Gataullin Yu.K., Zakirova D.Z., Ivanov V.B., Savel'ev A.A., Yakovlev M.Yu. Enterosorption as an approach to the elimination of chronic endotoxin aggression. *Fiziologiya cheloveka [Human physiology]*. 2007; 33(3): 135-136. (in Russian)
 23. Visegurov Y.Kh., Anikhovskaya I.A., Batmanov Yu.E., Yakovlev M.Yu. [Intestinal endotoxin in the pathogenesis of inflammatory eye pathology and antiendotoxin component of its treatment]. *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija [Pathological physiology and experimental therapy]* 2007; 1: 12-14. (In Russian)
 24. Enukidze G.G., Anikhovskaya I.A., Marachev A.A., Yakovlev M.Yu. [Antiendotoxin direction in the treatment of chronic inflammation and female infertility. *New diagnostic and treatment technologies. Book 3*]. Moscow: Moskovskie uchebniki CD-Press, 2007. 80 p. (in Russian)
 25. Vyshegurov Ya.Kh., Anikhovskaya I.A., Raschekov A.Yu., Usov I.A., Yakovlev M.Yu. Etiology of endotoxin aggression and its role as an obligate pathogenetic factor in iridocyclites of different origins. *Fiziologiya cheloveka [Human physiology]*. 2006; 32(6): 109-113. (in Russian)
 26. Enukidze G.G., Anikhovskaya I.A., Marachev A.A., Yakovlev M.Yu. [Endotoxin aggression in the pathogenesis of chronic inflammatory diseases of the pelvic organs or anti-endotoxin direction of their treatment]. *Fiziologiya cheloveka [Human physiology]*. 2006; 32 (3): 117-123. (in Russian)
 27. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Yakovlev M.Yu. [Endotoxin theory of atherosclerosis]. *Fiziologiya Cheloveka [Human Physiology]*. 2015; 41(1): 89-97. DOI: 10.7868/S0131164615010026 (in Russian)

Сведения об авторах:

Зозуля Светлана Александровна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья»; <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

Отман Ирина Николаевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья»; <https://orcid.org/0000-0003-3745-8413>

Юнилайн Ольга Александровна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья»; <https://orcid.org/0000-0002-0225-3779>

Аниховская Ирина Альфредовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории системной эндотоксинемии и шока Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; главный врач ООО «Клинико-диагностическое общество»; <https://orcid.org/0000-0002-9381-4948>

Клюшник Татьяна Павловна — профессор, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории нейроиммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья»; <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

Яковлев Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией системной эндотоксинемии и шока Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; генеральный директор ООО «Клинико-диагностическое общество»; профессор кафедры патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-7166-9372>