

Связь биомаркёров воспаления, субпопуляционного состава моноцитов и активности тромбоцитарных ферментов у больных шизофренией

**Сарманова З.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Прохорова Т.А., Савушкина О.К.,
Бокша И.С., Терешкина Е.Б., Сизов С.В.**

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

Relationship between biomarkers of inflammation, subpopulation composition of monocytes and activity of platelet enzymes in patients with schizophrenia

**Sarmanova Z.V., Zozulya S.A., Otman I.N., Prokhorova T.A., Savushkina O.K.,
Boksha I.S., Tereshkina E.B., Sizov S.V.**

Mental Health Research Center,
Kashirskoye shosse 34, Moscow 115522, Russian Federation

На сегодняшний день все больше данных свидетельствует об участии иммунной системы, а также глутаматергической системы и окислительного стресса в патогенезе шизофрении. Результаты предыдущих исследований показали, что изменение ряда нейробиологических показателей, характеризующих состояние этих систем, отражает особенности патологического процесса при этом заболевании. Однако исследования этих показателей проводились на разных выборках пациентов, поэтому представляется перспективным изучение этих маркеров на определенной клинической группе больных и проведение комплексного анализа их взаимосвязей с клиническими показателями для лучшего понимания основ патогенеза шизофрении и разработки подходов к персонализированной терапии.

Цель исследования: поиск взаимосвязей маркеров воспаления с субпопуляционным составом моноцитов и активностью тромбоцитарных ферментов у больных с эндогенными психозами, а также выявление возможных корреляций биомаркеров с клиническими данными. В задачи исследования входило определение энзиматической активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и функциональной активности $\alpha 1$ - протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ); уровня аутоантител к белку S100b и основному белку миелина (ОБМ) в плазме крови больных; выделение субпопуляций моноцитов; определения активности ферментов глутаматного и энергетического метаболизма и окислительного стресса в тромбоцитах крови, а также поиск корреляционных связей между определяемыми параметрами и тяжестью состояния больных по психометрическим шкалам.

Материалы и методы. В исследование включены женщины с приступообразно-прогредиентной шизоф-

ренией ($n=36$), госпитализированные в клинику ФГБ-НУ НЦПЗ в стадии обострения заболевания. Возраст больных составил от 16 до 45 лет (медиана – 22 года). Контрольную группу составили 17 доноров в возрасте от 18 до 45 лет (медиана – 25 лет) без соматической и психической патологии. Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь, взятая в пробирки с антикоагулянтом КЗ-ЭДТА для анализа маркеров воспаления и субпопуляций моноцитов, или с 3,8% цитратом натрия для выделения тромбоцитов. Измерение активности ЛЭ и функциональной активности $\alpha 1$ -ПИ проводили ферментативным спектрофотометрическим методом (спектрофотометр Ultrospec 5300, Amercham), определение уровня антител к S100b и ОБМ – методом стандартного твёрдофазного иммуноферментного анализа (фотометр микропланшетный Multiskan FC, Thermo scientific) [1]. Методом проточной цитофлуориметрии (проточный цитофлуориметр FC-500, Beckman Coulter) определяли относительное количество четырех субпопуляций моноцитов: «классическая», «промежуточная», «неклассическая» и «переходная» [2]. Протокол выделения субпопуляционного состава моноцитов осуществляли с использованием моноклональных антител в следующей панели: CD14-FITC/CD45-ECD/CD16-PE. Активности тромбоцитарных ферментов определялись спектрофотометрическими кинетическими методами с использованием планшетного спектрофотометра xMark (Bio-Rad) как описано ранее [3, 4]. Определена активность в цитохром-с-оксидазы (ЦО), глутаматдегидрогеназы (ГДГ), фосфат-активируемой глутаминазы (ФАГ), глутатионредуктазы (ГР) и глутатион S-трансферазы (ГСТ). Для оценки выраженности психотической

симптоматики использовали шкалу позитивных и негативных синдромов (PANSS), для оценки степени тяжести депрессии – рейтинговую шкалу депрессии Гамильтона (HAM-D-17). Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 8.0 (Statsoft, непараметрический модуль).

Результаты. В острой стадии заболевания у пациентов с шизофренией выявлено: повышение активности ЛЭ ($p=0,003$), увеличение уровня антител к S100b ($p=0,026$), изменение соотношения субпопуляций моноцитов в сторону снижения относительного количества «классической» субпопуляции ($p=0,016$) и нарастания «промежуточной» ($p=0,029$) по сравнению с группой контроля. Также выявлено снижение активности ГДГ ($p=0,0007$), ГР ($p=0,0004$) и ГСТ ($p=0,013$) в тромбоцитах.

Повышение активности ЛЭ, перераспределение субпопуляционного состава моноцитов в сторону увеличения доли клеток с провоспалительным фенотипом и нарастание уровня антител свидетельствуют об активации как воспалительных, так и аутоиммунных реакций. На фоне этого наблюдается снижение активности тромбоцитарных ферментов, участвующих в метаболизме глутамата (ГДГ), и изменение активности ферментов обмена глутатиона (ГР и ГСТ). Также обнаружены отрицательные корреляционные связи между долей «классических» моноцитов с «переходными» ($r=-0,66$, $p=0,0003$) и с «промежуточными» ($r=-0,54$, $p=0,005$). Выявлены корреляционные связи $\alpha 1$ -ПИ с активностью ГДГ ($r=0,54$, $p=0,024$).

Полученные результаты могут указывать на наличие патологического процесса, ассоциированного с воспалением и снижением компенсаторных механизмов антиоксидантной защиты.

Проведенный анализ клинико-биологических взаимосвязей у пациентов с шизофренией выявил следующие статистически достоверные взаимосвязи: между долей «классических» моноцитов и суммой баллов

по шкале PANSS ($r=0,50$, $p=0,012$) и между активностью ГДГ и ГСТ и тяжестью депрессии по шкале HAM-D-17 ($r=0,40$, $p=0,022$ и $r=0,45$, $p=0,030$, соответственно). Выявленные корреляции демонстрируют связь активации моноцитарно-макрофагального звена иммунитета и изменений внутриклеточного метаболизма тромбоцитов с тяжестью клинического состояния больных.

Заключение. Обнаруженные связи маркеров воспаления, субпопуляционного состава моноцитов и активности ферментов глутаматного метаболизма и антиоксидантной защиты показывают функциональную связь этих физиологических систем. Дальнейшее изучение механизмов взаимодействия иммунной и глутаматергической систем и антиоксидантной защиты организма на клеточном и молекулярном уровне позволит разработать новые направления оптимизации персонализированной терапии больных.

Список литературы

1. Зозуля С.А., Сизов С.В., Олейчик И.В., Ключник Т.П. Клинико-психопатологические и иммунологические особенности маниакально-бредовых (в том числе маниакально-парафренических) состояний, протекающих с бредом величия. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2019; 29(4): 5–13.
2. Васильева Е.Ф., Секирина Т.П., Сарманова З.В., Зозуля С.А., Омельченко М.А., Ключник Т.П. Оценка уровня субпопуляции моноцитов CD14+/CD16+ у больных юношескими депрессиями. *Медицинская иммунология*. 2019; 21(2): 257–268. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-2-257-268
3. Прохорова Т.А., Бокша И.С., Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Воробьева Е.А., Помыткин А.Н., Каледа В.Г., Бурбаева Г.Ш. Активность тромбоцитарной глутаматдегидрогеназы у больных с эндогенными психозами. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2016; 116(3): 44–48. DOI: 10.17116/jnevro20161163144-48
4. 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 имени С.С. Корсакова*. 2019; 119(4): 47–54. DOI: 10.17116/jnevro201911904147