

УДК 616.895.8–07

## НЕЙРОМАРКЕРЫ И ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ОСТРОЙ ШИЗОФРЕНИИ

Н. В. Говорин, А. И. Васильева

*Читинская государственная медицинская академия*

Известно, что в патогенезе шизофрении важное значение принадлежит повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и выходу забарьерных нейроспецифических антигенов в кровь с образованием к ним антител [1, 3]. При этом повышение проницаемости ГЭБ во многом обусловлено явлениями эндотелиальной дисфункции, проявляющейся нарушениями целостности межэндотелиальных контактов, расстройством барьерных функций мембран эндотелиоцитов и глиальных клеток, а также увеличением при шизофрении уровня лейкоцитарной эластазы [7]. Основными природными субстратами лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) являются эластин и коллаген – главные структурные белки сосудистой стенки и соединительной ткани [11]. Протеолитическая активность и цитотоксическое действие ЛЭ ведут к лизису эндотелиальных клеток и дозозависимому выделению фактора Виллибранда [10, 16].

Помимо этого, за последние годы накопилось немало данных, свидетельствующих о повышенном, по сравнению с контролем, содержании в сыворотке крови больных шизофренией воспалительных медиаторов (цитокинов, оксида азота, сериновых протеаз, свободных радикалов, комплемента) [7, 12]. Увеличение уровня острофазовых белков и факторов, повышающих сосудистую проницаемость, также может вносить определенный вклад в развитие и поддержание тканевого повреждения в мозге при шизофрении [4].

Известно, что усиление деструктивных процессов в мозге отмечается в первые 2–10 дней манифестации заболевания, что определяется по многократному повышению уровня мозгоспецифических белков в сыворотке крови больных шизофренией (S-100, альфа-1, альфа-2 гликопротеиды, глиальный фибриллярный кислый белок, нейронспецифическая енолаза). При этом идет образование соответствующих антител, причем не только к собственно мозгоспецифическим белкам, но и к нейротрофическим факторам и рецепторам нейромедиаторного аппарата [2], в том числе к рецепторам системы глутаматергической нейротрансмиссии, которая на сегодняшний день привлекает особое внимание,

поскольку клиническая эффективность глутаматергических антипсихотических средств уже находит свое подтверждение [5].

Сложные патофизиологические механизмы развития шизофрении связаны, скорее всего, с нарушением процессов эпигенетической регуляции генома, большую роль в которых играют реакции метилирования [6]. В этом случае изменение уровня нейромедиаторов является лишь «эхом» эпигенетических событий. Тем не менее, такой взгляд проливает свет на механизмы развития шизофрении, объединяя воедино ранее разрозненные нейромедиаторные гипотезы и открывая тем самым перспективы для развития новых методов оценки остроты заболевания, прогноза и эффективности лечебных мероприятий.

**Целью** нашего исследования явилось изучение закономерностей изменений показателей эндотелиальной дисфункции и некоторых нейромаркеров в процессе становления ремиссии при острой шизофрении.

Задачами исследования стали изучение функционального состояния эндотелия по уровню эндотелина-1, фактору фон Виллибранда, метаболитам оксида азота, а также определение уровня мозгоспецифических белков (глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP), нейронспецифической енолазы (NSE), антител к NR2 субъединице NMDA рецепторов, нейротрофического фактора головного мозга (BDNF).

### Материалы и методы

В исследование включались пациенты с клиникой первого психотического эпизода, госпитализированные впервые с диагнозом «параноидная шизофрения» в соответствии с критериями МКБ-10 (F20.0). Оценка тяжести психического состояния и степени выраженности позитивной симптоматики, негативных и общих психопатологических симптомов проводилась с использованием шкалы PANSS. Для регистрации степени улучшения состояния в процессе терапии использовали шкалу общего клинического впечатления (CGI), шкалу оценки экстрапирамидных расстройств (SAS). При этом

критерием включения в исследование являлось соответствие психического состояния до начала терапии суммарной оценке по шкале PANSS не менее 60 баллов и 4 баллов по шкале CGI.

Всего в исследование было включено 23 пациента, из них 11 женщин, 12 мужчин. Средний возраст больных находился в пределах  $24,25 \pm 5,5$  лет. Критериями исключения из исследования являлись: возраст старше 35 лет, сопутствующие органические заболевания ЦНС, заболевания сердца, гипертоническая болезнь и симптоматическая артериальная гипертензия, эндокринная патология, злокачественные новообразования, любые другие острые и хронические соматические заболевания, выраженная депрессивная симптоматика на момент обследования, беременность и период лактации.

Контрольную группу составили 10 психически здоровых человек, без отягощенной наследственности и какой-либо соматической патологии. Средний возраст –  $23,8 \pm 3,3$  года, среди них 4 мужчин и 6 женщин.

Исследование проводилось в течение 8 недель. При поступлении пациентов в стационар и через 8 недель терапии нейролептиками производился забор крови. Кровь центрифугировали в течение 15 минут (3 000 об/мин), полученную сыворотку хранили при температуре  $-20$  °C не более 6 месяцев. Определение уровня биомаркеров в сыворотке исследуемой крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест систем:

- глиальный фибриллярный кислый протеин (Demeditec Diagnostics GmbH);
- антитела к NR2 субъединице NMDA (BIOTECH, Inc.);
- мозговой нейротрофический фактор – BDNF (R&D Systems);
- эндотелин-1 (BIOMEDICA-GRUPPE);
- оксид азота (R&D Systems);
- фактор Виллибранда (TECHNOZYM).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи электронных таблиц Excel 2003 для Windows (Microsoft, USA). Применялся непараметрический метод статистического анализа с использованием коэффициентов Манна-Уитни, Вилкоксона, ранговой корреляции Спирмена.

### Результаты и обсуждение

В целом в структуре острого психотического состояния на первый план выступали расстройства восприятия в виде вербальных псевдогаллюцинаций, бредовые идеи отношения, преследования, воздействия, инсценировки. Из ведущих психопатологических синдромов имели место галлюциаторно-параноидный, параноидный, аффективно-параноидный, синдром Кандинского-Клерамбо. Расстройства ассоциативного процесса были представлены структурными нарушениями мышления в

виде резонерства, паралогичности, аморфности и разноплановости.

Результаты первичного обследования симптоматики показали, что все пациенты, включенные в исследование, имели общий балл по шкале PANSS  $108,56 \pm 14,59$ . При этом позитивные симптомы составили  $27,78 \pm 4,19$ , негативные –  $25,61 \pm 4,49$ , симптомы общей психопатологии –  $48,70 \pm 7,50$  баллов. В процессе терапии средняя суммарная оценка по PANSS снизилась в среднем на 40% и составила к 8 неделе лечения  $67 \pm 10$  баллов. Из них позитивные симптомы составили  $13 \pm 2$ , негативные –  $18 \pm 4$ , общие симптомы –  $30 \pm 5$ .

Клиническое улучшение было отмечено и по шкале CGI. Средний балл при поступлении у всех пациентов соответствовал отметке 4, спустя 8 недель терапии показатель снизился в среднем до 2 баллов. Экстрапирамидная симптоматика в группе обследованных была минимальной: при поступлении составила 0 баллов и не превышала 3 баллов спустя 8 недель терапии. При этом следует отметить, что участвующие в исследовании пациенты в случае возникновения экстрапирамидной симптоматики получали циклодол в дозе 2–4 мг/сутки.

Терапевтическая динамика в обследуемой группе была представлена редукцией, в первую очередь, галлюциаторно-бредовых расстройств, с постепенным восстановлением доступности речевому контакту и упорядоченности поведения, снижением негативной симптоматики, восстановлением когнитивных функций.

По мере купирования острого психотического состояния у больных шизофренией отмечены выраженные изменения уровней маркеров нейродеструкции. Особенно это касалось содержания GFAP, уровень которого у больных до лечения превышал нормальные показатели в 26 раз (таблица). В процессе лечения уровень GFAP в сыворотке крови больных достоверно снижался, однако не достигал нормальных значений и продолжал превышать показатель контрольной группы почти в 19 раз. Поскольку GFAP является главным иммуноцитохимическим маркером астроцитов, его высокая концентрация в крови у больных шизофренией может указывать на патологический астроглиоз [15]. Увеличение уровня глиального белка во многом определяется повреждением гематоэнцефалического барьера в момент манифестации или обострения эндогенного процесса, при этом по мере стабилизации психического состояния под влиянием нейролептической терапии в течение 8 недель полного восстановления физиологической барьерной функции мозга, по всей видимости, не происходит.

Аналогичные изменения были выявлены при определении уровня антител к NR2 субъединице рецепторов NMDA. В момент острого состояния содержание антител в сыворотке крови превышает значения в контрольной группе в 2,5 раза. По мере выхода пациентов из психоза показатель снижался,

Показатели эндотелиальной дисфункции и нейромаркеры в сыворотке крови здоровых и больных острой шизофренией

Показатель (ед. измерения)	Контроль (n=10)	До лечения (n=23)	После лечения (n=23)
BDNF (пг/мл)	435±261	25 119±6 022, p<0,001	31 944±8 587, p<0,001 p <sub>1</sub> <0,002
GFAP (нг/мл)	0,032±0,01	0,724±0,28, p<0,001	0,515±0,25, p<0,001 p <sub>1</sub> <0,002
NSE (мкг/л)	4,218±1,83	3,608±1,75, p=0,290	3,701±1,82, p=0,257 p <sub>1</sub> >0,048
NR2 (нг/мл)	0,747±0,32	1,942±0,76, p<0,001	1,232 ±0,38, p=0,002 p <sub>1</sub> <0,000
vWF (Е/мл)	1,48±0,78	1,2±0,5, p=0,469	1,1±0,4, p=0,182 p <sub>1</sub> >0,048
End (Фмоль/мл)	0,62 ±0,19	1, 6±0,7, p<0,001	1,3±0,4, p<0,001 p <sub>1</sub> >0,048
NO total (мкмоль/л)	34,2±9,36	93,26±22,52, p<0,001	111,71±38,79, p<0,001 p <sub>1</sub> <0,010
NO2 (мкмоль/л)	14,17±4,33	23,49±5,66, p=0,005	29,67±8,04, p=0,001 p <sub>1</sub> <0,002
NO3(мкмоль/л)	20,03±5,04	69,03±18,02, p<0,001	86,00±28,04, p<0,001 p <sub>1</sub> <0,020

Примечания: p – достоверность в группе по сравнению с контролем; p<sub>1</sub> – достоверность в сравнении групп до и после лечения.

но к 8 недели терапии продолжал превышать контрольные значения в 1,5 раза. Выявленные нарушения могут подтверждать вовлечение глутаматэргической системы мозга при манифестации шизофрении. Известно, что важную роль в патогенезе шизофрении играет гипофункция NMDA-рецепторов, ведущая к снижению ГАМК-эргического подавления и избыточному выбросу глутамата и дофамина в отделах префронтальной коры [6, 8]. Запуск нейроиммунных механизмов и образование аутоантител к NR2 субъединице рецепторов NMDA также может играть свою роль в гипофункции NMDA рецепторов при шизофрении.

У больных с острой шизофренией увеличение показателей, характеризующих процессы нейродеструкции, одновременно сопровождалось резким ростом уровня нейротрофического фактора BDNF в крови, показатель которого при поступлении больных в стационар в острый психотический период почти в 60 раз был выше, чем в контрольной группе. По мере стабилизации состояния и выхода пациентов из психоза уровень BDNF продолжал увеличиваться, превышая контрольные значения уже в 78 раз. По всей видимости, высокий уровень нейротрофического фактора у больных с шизофренией не только в период острого психотического состояния, но и при становлении клинической ремиссии играет важную нейропротекторную роль, направленную на защиту головного мозга от повреждающих факторов нейродеструкции.

При исследовании уровня маркера нейронального повреждения мозга – нейронспецифической енолазы (NSE) у больных шизофренией не выявлено достоверных отличий от показателей у здоровых и достоверных изменений в процессе терапии, однако установлена прямая корреляционная зависимость от других нейромаркеров: чем выше уровень BDNF и GFAP у больных, тем выше концентрация NSE (r=0,520, p<0,05 и r=0,549, p<0,05 соответ-

ственно). Содержание NSE также было прямо пропорционально уровню антител к NR2 субъединице NMDA рецепторов (r=0,765, p<0,005). В свою очередь, чем выше концентрация антител к NR2 субъединице NMDA рецепторов, тем был выше уровень BDNF, GFAP (r=0,415, p<0,05 и r=0,462, p<0,05 соответственно). Такие взаимосвязи, на наш взгляд, наиболее объективно могут отражать патологические процессы в системе «нейродеструкции – нейрорепарации» при острой шизофрении. Чем более выражено повреждение гематоэнцефалического барьера, тем интенсивнее выход в кровь нейроспецифических антигенов, отражающих вовлеченность в патологический процесс как глиального аппарата, так и нейронов. Можно предположить также, что напряженному аутоиммунному компоненту у больных с острой шизофренией противостоят компенсаторно-защитные реакции мозга, что подтверждается интенсивностью образования факторов нейропротекции и нейрорепарации для восстановления физиологических функций. В то же время, на определенном этапе течения заболевания возможно истощение нейротрофических факторов [9] и нарастающий дисбаланс в системе «нейродеструкции – нейрорепарации», вероятно, может служить неблагоприятным прогностическим показателем.

Помимо изучения маркеров повреждения гематоэнцефалического барьера, нами были исследованы показатели повреждения эндотелиальной выстилки сосудов, непосредственного компонента гематоэнцефалического барьера. В сыворотке крови пациентов, находящихся в состоянии острого психоза, обнаружено высокое содержание оксида азота и продуктов его метаболизма (нитратов, нитритов). Содержание общего оксида азота при поступлении в стационар было достоверно выше показателя контрольной группы почти в 2,5 раза, и по мере становления ремиссии его уровень продолжал увеличиваться. Известно, что из всех факторов, синтезиру-

емых эндотелием, оксиду азота принадлежит роль «модератора» основных функций эндотелия. Именно это соединение регулирует активность и последовательность запуска всех остальных биологически активных веществ, продуцируемых эндотелием, что является весьма важным в момент острого психотического состояния при максимальном повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера, однако при этом сохраняется увеличение уровня NO и по мере становления ремиссии, и по мере стабилизации барьерных функций мозга. Отчасти объяснение этому можно найти, обратившись к глутаматэргической гипотезе шизофрении. Стабилизация психического состояния, вероятно, происходит с восстановлением пластичности, связанной с NMDA рецепторами, так как активация NMDA рецепторов приводит к освобождению NO [13].

Концентрация эндотелина-1, основного антагониста NO, в сыворотке крови пациентов оказалась почти в 1,5 раза выше, чем у здоровых обследованных. Хотя в процессе лечения выраженной динамики уровня эндотелина-1 у больных шизофренией не наблюдается, обнаруживается тенденция к его снижению. Достоверных изменений концентрации фактора Виллибранда у обследуемых пациентов по сравнению со здоровыми не было выявлено, как и не обнаружено динамики показателя в процессе терапии, однако подтверждена зависимость его от уровня эндотелина-1: чем больше концентрация эндотелина-1 в сыворотке крови, тем выше уровень фактора Виллибранда ( $r=0,995$ ,  $p<0,001$ ).

Таким образом, можно утверждать, что у больных с острой шизофренией имеется дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов. В основе гиперактивации эндотелия лежит возрастание продукции медиатора эндотелийопосредованных сосудистых реакций NO, что играет важную роль в патогенезе нарушения про-

ницаемости гематоэнцефалического барьера при шизофрении.

Кроме того, были выявлены корреляционные зависимости между показателями процесса «нейродеструкции-нейрорепарации» и маркерами эндотелиальной дисфункции. Оказалось, что содержание оксида азота прямо пропорционально уровню мозгового нейротрофического фактора и нейронспецифической енолазы ( $r=0,966$ ,  $p<0,005$  и  $r=0,567$ ,  $p<0,005$  соответственно). По всей видимости, гиперпродукция оксида азота, выявленная у больных шизофренией, ведет к увеличению уровня свободных радикалов и усилению окислительных процессов, что может оказывать прямое цитотоксическое и иммуногенное действие [14]. Вероятно, избыток NO, опосредуя эндотелийзависимые процессы, повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера у больных с острой шизофренией и участвует в патологических процессах нейродеструкции вещества мозга.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о выраженной нейродеструкции вещества головного мозга у больных при манифестации шизофрении, в том числе вовлечении глутаматэргической системы в патологический процесс. Указанные нарушения сопровождаются признаками эндотелиальной дисфункции, вероятнее всего, лежащей в основе повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера мозга. При этом высокий уровень нейротрофического фактора у больных в остром психотическом состоянии указывает на раннее включение компенсаторно-защитных (нейропротекторных) механизмов головного мозга. По мере становления ремиссии не все изучаемые параметры претерпевают положительную динамику: снижается уровень маркеров нейродеструкции и показателей эндотелиальной дисфункции, однако при этом сохраняется активация процессов нейрорепарации и уровень BDNF остается высоким.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А., Чехонин В.П. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2005. 250 с.
2. Бурбаева Г.Ш. и соавт. Комплексная нейробиохимическая оценка белков в норме и при шизофрении // Журн. неврол. и психиатрии имени С.С.Корсакова. 2008. № 2. С. 44–50.
3. Вилков Г.А., Дубатова И.В., Перехов А.Я. Хемилюминесцентный анализ сыворотки крови больных шизофренией при инсулинокоматозной терапии // Материалы международной конференции психиатров. М., 1998. С. 253–254.
4. Ключник Т.П. и соавт. Иммунологические реакции при различных формах психической патологии // Журн. неврол. и психиатрии имени С.С.Корсакова. 2009. № 4. С. 55–58.
5. Мосолов С.Н. и соавт. Применение агонистов mGlu2/3 – новый подход к терапии шизофрении: результаты рандомизированного двойного слепого исследования // Журн. неврол. и психиатрии имени С.С.Корсакова. 2010. № 7. С. 16–23.
6. Наумов А.В., Разводовский Ю.Е. Роль процессов метилирования в этиологии и патогенезе шизофрении // Журн. неврол. и психиатрии имени С.С.Корсакова. 2009. № 8. С. 91–98.
7. Щербакова И.В. и соавт. Маркеры эндотелиальной дисфункции при приступообразно-прогредиентной шизофрении // Журн. неврол. и психиатрии имени С.С.Корсакова. 2005. № 3. С. 43–46.
8. Abdolmaleky H.M. et al. Hypomethylation of MB-C OMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder // Hum. Mol. Genet. 2006. Vol. 15, N 21. P. 3132–3145.
9. Angelucci F., Mathe A.A., Aloe L. Findings in rodent models of depression and schizophrenia // Prog. Brain Res. 2004. Vol. 146. P. 151–165.
10. Bonnefoy A. Proteolysis of subendothelial adhesive glycoproteins (fibronectin, thrombospondin, and von Willebrand factor) by plasmin, leukocyte cathepsin G, and elastase // Thromb. Res. 2000. Vol. 98, N 4. P. 323–333.
11. Hanson D.R., Gottesman I.I. Theories of schizophrenia: a genetic inflammatory vascular synthesis. <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/6/7> (11 February 2005).
12. Jacob M.P. et al. Extracellular matrix remodeling in the vascular wall // Pathol. Biol. 2001. Vol. 49, N 4. P. 326–332.
13. Javitt D.C. Glutamate and schizophrenia: Phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions // Int. Rev. Neurobiol. 2007. N 78. P. 69–108.
14. Jeffrey K. et al. Increased nitric oxide radicals in postmortem brain from patients with schizophrenia // Med. Schizophr. Bull. 2004. Vol. 30, N 4. P. 923–934.
15. Montgomery B.L. Astrocytes: form, functions, and roles in disease // Vet. Pathol. 1994. N 31. P. 145–167.
16. Yang J.J. et al. Apoptosis of endothelial cells induced by the neutrophil serine proteases proteinase 3 and elastase // Am. J. Pathol. 1996. Vol. 149, N 5. P. 1617–1626.



## НЕЙРОМАРКЕРЫ И ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ОСТРОЙ ШИЗОФРЕНИИ

Н. В. Говорин, А. И. Васильева

Проведено исследование показателей эндотелиальной дисфункции и маркеров «нейродеструкции – нейрорепарации» при шизофрении. Установлены выраженные изменения функции эндотелия у больных острой шизофренией. При этом более выраженным нарушениям эндотелиальной дисфункции соответствуют максимальные значения уровня нейромаркеров GFAP, A-NR2 и NSE с одновременным компенсаторно-защитным усилением образования мозгового нейротро-

фического фактора BDNF. Устранение психотических симптомов через 8 недель нейролептической терапии сопровождается уменьшением показателей нейродеструкции и эндотелиальной дисфункции, однако полной нормализации указанных параметров у больных острой шизофренией через 8 недель лечения не происходит.

**Ключевые слова:** шизофрения, нейромаркеры, эндотелиальная дисфункция.

## NEUROMARKERS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION CHARACTERISTICS IN ACUTE SCHIZOPHRENIA

N. V. Govorin, A. I. Vasilyeva

The article presents the results of investigation of endothelial dysfunction and the 'neurodestruction/ neuroreparation' markers in schizophrenia. The researchers report pronounced changes in the endothelium function in acute schizophrenics. The more pronounced endothelial dysfunction parameters were accompanied by maximum possible levels of the GFAP, A-NR2 and NSE neuromarkers, with simultaneous compensatory-

defensive production of the brain neurotrophic factor BDNF. Disappearance of psychotic symptoms after 8 weeks of neuroleptic medication was accompanied by decreased neurodestruction and endothelial dysfunction parameters though these parameters did not come to norm in patients with acute schizophrenia after 8 weeks of medication.

**Key words:** schizophrenia, neuromarkers, endothelial dysfunction.

---

**Говорин Николай Васильевич** – профессор, доктор медицинских наук, заслуженный врач России, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии ГОУ ВПО Читинской Государственной медицинской академии; e-mail: govorin-nik@yandex.ru

**Васильева Анастасия Игоревна** – аспирант кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ГОУ ВПО Читинской Государственной медицинской академии; e-mail: vasiljeva\_anastasija@mail.ru