

## **АНОМАЛИИ УРОВНЕЙ СЫВОРОТОЧНЫХ АУТОАНТИТЕЛ К АНТИГЕНАМ НЕРВНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ: МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА**

**В.А. Орлова<sup>1</sup>, И.И. Михайлова<sup>1</sup>, В.Л. Минутко<sup>2</sup>, А.В. Симонова<sup>4</sup>**

*<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России,*

*<sup>2</sup>Клиника «Психическое здоровье», Москва,*

*<sup>4</sup>Клиника современной медицины (СМ клиника), Москва*

В настоящее время происходит становление новых взглядов на биологическое предназначение иммунной системы, на ее участие в регуляции физиологических функций, на естественный (физиологический) аутоиммунитет [7, 49, 56, 61].

Согласно представлениям, в частности, А. Таубер, любые физиологические аутоиммунные реакции отличаются от патологических лишь степенью выраженности [56]. В этой связи, представляется целесообразным постепенно переходить от излишне упрощенной (обнаружены такие-то аутоантитела – следовательно, выявлена патологическая составляющая процесса), механистической трактовки некоторых аутоиммунных феноменов к более диалектической (аутоантитела есть всегда и у всех здоровых и больных, а вторичные изменения в их составе отражают динамические изменения в органах и системах тела). Новые взгляды на роль иммунной системы базируются на представлениях о ее непосредственном участии в поддержании постоянства молекулярного состава организма и гомеостатической регуляции самых разных молекулярно-клеточных процессов в изменяющихся условиях внешней и внутренней среды. Рассматриваемые сложные функции иммунной системы основываются на всепроникающей мультикомпонентной системе естественных аутоантител, живо откликающейся количественными изменениями на самые разные функционально-метаболические перестройки в обособленных популяциях клеток, органах и организме в целом. Как было многократно подтверждено разными исследователями во многих лабораториях [7, 33, 41, 44], множество естественных ауто-АТ, специфичных для самых разных ауто-АГ, постоянно синтезируются, секретируются и присутствуют в сыворотке крови и иных биологических средах каждого здорового человека. Совокупность ауто-АТ, направленных к различным мембранным,

цитоплазматическим и ядерным антигенам клеток организма и межклеточного матрикса, а также секреторным продуктам клеток, как в зеркале отражает антигенную структуру организма и формирует динамический «Иммунологический гомункулус», или «Иммункулус» (по аналогии с неврологическим «Гомункулусом», отражающим особенности анатомии организма) [22, 23, 51]. «Иммункулус» организован по голографическому принципу, где каждая часть целого отражает это целое. Поэтому содержание ауто-АТ одной и той же антигенной специфичности у индивида мало отличается при взятии проб крови из различных сосудов [22, 23]. Уровни отмирания (апоптоз) и замещения (репарация) клеток любого органа у здоровых людей колеблются в пределах очень узкого коридора значений, то есть приблизительно одни и те же. Это позволяет по изменениям в содержании ауто-АТ определенной органоспецифичности получать информацию о состоянии популяций специализированных клеток разной анатомической локализации, повреждениях разных органов тела, изменениях экспрессии/продукции/секреции определенных рецепторов, биорегуляторов, дифференцировочных АГ и т. д. Лабораторные исследования, в ходе которых у пациентов определяется сывороточное содержание десятков отдельных ауто-АТ (например, ауто-АТ к ДНК, кардиолипину, бета-2-гликопротеину, коллагену, инсулину, глутаматдекарбоксилазе), проводятся во всем мире. В некоторых работах они изучались и у больных шизофренией. Так, у больных шизофренией было показано повышенное содержание сывороточных антител к фактору роста нервов (зависящее от степени прогрессивности заболевания) [8], С-реактивному протеину [31]. В связи с выявлением повышенного содержания антител к глутаматным рецепторам при шизофрении была выдвинута гипотеза «глутаматного энцефалита» при этом

заболевании [56]. Однако, диагностическое и/или прогностическое значение заключения, основанного на одновременном определении содержания ауто-АТ разной специфичности, значительно повышается [18]. Поэтому дальнейшие исследования должны быть направлены на мультикомпонентную оценку содержания ауто-АТ, что позволило бы провести системный анализ и уточнить роль и участие патогенных механизмов в развитии шизофрении. Проведение такого рода исследований стало возможным в связи с появлением новых технологий, позволяющих более дифференцированно выявлять иммунометаболические аномалии, свойственные различным, в том числе психическим болезням. К таким технологиям относится комплексная оценка аутоиммунитета (иммуноферментный анализ «ЭЛИ-Тест», разработчик МИЦ «Иммункулус» [23]. Технология позволяет анализировать изменения профилей сывороточной иммунореактивности, зависящей от избирательных изменений в содержании тех или иных аутоантител [50].

**Целью** данного исследования явилась мультипараметрическая оценка иммунохимических аномалий (отклонений содержания ауто-антител), отражающих состояние микроструктур нервной системы при шизофрении.

### Материал и методы

Было обследовано 70 больных (33 муж., 37 жен.) шизофренией, проходивших стационарное лечение по поводу острых психотических состояний. Клиническая диагностика заболевания проводилась с использованием МКБ-10. У всех пациентов была диагностирована параноидная шизофрения с сохранением редуцированной аффективной и субпсихотической симптоматики разной степени выраженности в ремиссиях (F20.01–F20.03). Контрольную группу составили 100 психически здоровых лиц (мужчин и женщин), проходивших профилактическое обследование в МИЦ «Иммункулус». Средний возраст больных составил  $33,8 \pm 11,8$  лет, средний возраст контрольных –  $32,9 \pm 9$  лет.

Имунохимическое обследование проводилось при поступлении больных в стационар до начала терапии. Профили иммунореактивности естественных регуляторных аутоантител, наиболее информативно отражающие количественные изменения (содержание/аффинность) их отдельных вариантов [46, 50] оценивали в сыворотке крови с помощью тест-наборов «ЭЛИ-П-Комплекс» («Иммункулус», Москва, Россия), согласно инструкции производителя. При этом с помощью твердофазного ИФА определяли изменения содержания аутоантител класса IgG, взаимодействующих с антигенами микроструктур нервной ткани, а также отражающих общую реактивность иммунной системы (табл. 1).

В зависимости от амплитуды пиков индивидуальных аутоантител разной антигенной специ-

фичности, их иммунореактивность оценивали как нормальную – при амплитуде пика, не выходящей за физиологически допустимый разброс (от -20% до +10% от среднего индивидуального уровня иммунореактивности), сниженную (ниже -20%) или повышенную (свыше +10%).

Следует отметить, что с помощью технологии ЭЛИ-Тест не проводится оценка абсолютного содержания (концентраций) ауто-АТ в сыворотке крови обследуемого: результаты ЭЛИ-Тестов характеризуют нарушения нормальных соотношений ауто-АТ (искажения «профилей иммунореактивности»).

Подчеркнем, что «профили иммунореактивности» ауто-АТ являются наиболее информативными параметрами [46, 50] и значимость этих показателей для выявления патологических изменений в организме оказывается существенно выше, нежели оценка абсолютных концентраций отдельных ауто-АТ. При этом на выявление изменений «профилей иммунореактивности» не влияет уровень активности иммунной системы обследуемого (иммунодефицит, иммуноактивация или норма-реактивность). Чем большее число маркерных ауто-АТ одновременно анализируется для выявления аномалий, тем более точной и значимой получается картина изменений их профилей.

Для изучения взаимосвязей между исследуемыми параметрами проводился корреляционный анализ в программе Statistica 6.0.

### Результаты

Аномалии профилей сывороточной иммунореактивности, обусловленные исследованными ауто-АТ, были обнаружены у большинства пациентов (91,4%) и только у 3% обследованных контрольной группы. Превалирующим был рост амплитуды пиков (77%), реже встречалось их аномальное снижение (23%), что существенно отличалось от соответствующих показателей контрольной группы (2,5% и 0,7% соответственно). Как было показано при различных формах патологии, повышенные значения отражают активные патологические процессы относительно небольшой давности, аномальное же снижение пиков иммунореактивности характерно для патологических процессов большей давности и тяжести [26].

Аномалии содержания ауто-АТ к глиальному фибриллярному кислом белку (GFAP), основному белку миелина (МВР) и специфическому белку аксонов NF-200 выявлялись наиболее часто (в 37,2%, 37,1% и 34,3% случаев соответственно по сравнению с 3%, 0% и 3% соответственно у лиц контрольной группы). Аномалии чаще всего выражались повышением уровня ауто-АТ к рассматриваемым антигенам (в 32,9%, 30% и 28,6% случаев соответственно). Повышение уровней ауто-АТ к GFAP может сопровождать пролиферативные процессы в астроцитарной глии (глиоз) [21]. Глиоз может быть представлен широким спектром изменений – от

## Отклоняющиеся показатели ауто-АТ в основной и контрольной группах

Показатель Ауто-АТ	Больные шизофренией (n=70)				Контрольная группа (n=100)			
	Число случаев выше нормы*		Число случаев ниже нормы		Число случаев выше нормы		Число случаев ниже нормы	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
АТ к NF-200	20	28,6	4	5,7	2	2	1	1
АТ к GFAP	23	32,9	3	4,3	3	3	0	0
АТ к S100	9	12,9	2	2,9	3	3	2	2
АТ к ОБМ	21	30,0	5	7,1	0	0	0	0
АТ к вольтажзависимому Са-каналу	11	15,7	7	10	3	3	1	1
АТ к Н-холинорецепторам	14	20	3	4,3	3	3	2	2
АТ к глутаматным рецепторам	11	15,7	1	1,4	2	2	0	0
АТ к ГАМК рецепторам	14	20	5	7,1	1	1	0	0
АТ к дофаминовым рецепторам	8	11,5	5	7,1	2	2	0	0
АТ к серотониновым рецепторам	10	14,3	4	5,7	2	2	1	1
АТ к ДНК	12	17,2	4	5,7	2	2	0	0
АТ к бета2-гликопротеину	13	18,6	3	4,3	2	2	0	0

Примечания: \* – в зависимости от амплитуды пиков индивидуальных аутоантител разной антигенной специфичности, их иммунореактивность оценивали как нормальную при амплитуде пика, не выходящей за физиологически допустимый разброс (от -20% до +10% от среднего индивидуального уровня иммунореактивности)

активации астроцитов, характеризующейся обратимыми изменениями в экспрессии генов и гипертрофией клеток с сохранением интактной структуры ткани до необратимого формирования глиального рубца и изменением тканевых структур [9]. Как известно, процесс активации астроцитарной глии запускается в тканях головного мозга в ответ на повреждение нейронов различного генеза (ишемического, инфекционного-воспалительного, травматического, дегенеративного). По мнению некоторых авторов [25], повышенное содержание ауто-АТ к GFAP может говорить о нейрональных потерях. Можно также предположить, что длительное повышение содержания ауто-АТ к GFAP будет сопряжено с дистрофическими процессами в астроцитах. Кроме того, это повышение может свидетельствовать и о нарушении барьерной функции ГЭБ [25]. Отклонения содержания ауто-АТ к MBP и NF-200 в сторону повышения с высокой долей вероятности могут указывать на дегенеративные изменения в аксонах, включая их миелиновые оболочки (демиелинизация) [3, 21].

Аномалии содержания ауто-АТ к ГАМК-рецепторам, н-холинорецепторам (у 27,1% и 24,3% больных и 1% и 5% лиц контрольной группы соответственно), к глутаматным, дофаминовым, серотониновым рецепторам (17,1%, 18,6% и 20% больных и 2%, 2% и 3% лиц контрольной группы, соответственно) выявлялись несколько реже. Отмеченные

аномалии могут указывать на изменения в соответствующих системах нейронов [21].

Аномалии в содержании ауто-АТ к вольтажзависимому кальциевому каналу (VGCC) были обнаружены в 25,7% случаях по сравнению с 4% случаев в контрольной группе. Как известно, VGCC идентифицированы в мембране не только нейронов, но и эндокринных и мышечных клеток. В последние годы показана их исключительно многообразная и важная роль в целом ряде клеточных и системных функций организма [11, 43 и др.], в том числе в поддержании некоторых динамических процессов в нейронах, критически влияющих на нервную возбудимость [17], а также в инициации секреции эндокринных клеток [1]. Аномалии содержания ауто-АТ к антигенам VGCC могут предполагать широкий спектр расстройств с нарушениями водно-электролитного баланса и энергетического метаболизма нейронов, изменения соотношений между возбуждающими и тормозными процессами в нервной системе, нарушения функций межнейронных и нервно-мышечных контактов [1, 2], эндокринный дисбаланс [28]. Они могут свидетельствовать и о вовлечении в патологические процессы спинного мозга и мозжечка [30, 37].

У 12,9% пациентов (и лишь у 3% лиц в контрольной группе) отмечалось повышение содержания ауто-АТ к белкам группы S100 – кальций-зависимым регуляторам целого ряда клеточных функций, обеспечивающих функциональный гомеостаз клеток мозга

путем сопряжения и интеграции разноплановых метаболических процессов [6, 24]. S-100B является маркером активации астроцитарной глии [9]. Повышение содержания ауто-АТ к такому представителю белков группы S100, как S-100B, по-видимому, отражает деструктивные изменения нервной ткани и ее вовлеченность в воспалительную реакцию, часто связанную с вирусной инфекцией (за счет сходства эпитопов белков S100 с эпитопами некоторых вирусов – в частности, вируса папилломы человека) [21]. Кроме того, поскольку S100-белки во внеклеточном секторе проявляют свойства цитокинов и взаимодействуют с RAGE-рецепторами [32], которые экспрессируются в нервной системе не только нейронами, микроглией и астроцитами, но и клетками сосудистой стенки, можно предположить вовлеченность в воспалительную реакцию и сосудистой сети. Выявление повышенных уровней ауто-АТ к S-100B может подтверждать патологические процессы в астроцитарной глии [54], что уже было предположено у значительной части обследованных больных по повышению уровня ауто-АТ к GFAP.

Отклонения параметров ауто-АТ к дуплексной ДНК (17,2% случаев в группе пациентов в сравнении с 2% в контрольной группе) и  $\beta$ -2-гликопротеину (18,6% случаев у больных против 2% в контрольной группе) в сторону повышения демонстрировали взаимосвязь описанных изменений в нервной системе с неспецифической иммунной активацией (системным воспалением, включая воспаление в сосудистой сети). Чаще всего такие отклонения в содержании ауто-АТ бывают обусловлены активно реплицирующимися внутриклеточными инфектами (обычно вирусными) [21].

Повышение ауто-АТ к  $\beta$ -2-гликопротеину может отражать интенсификацию их взаимодействий с белково-фосфолипидными комплексами клеточных мембран, а также процессы, связанные с возможным повреждением эндотелия сосудистых стенок («вазкулопатия») и повышением свертываемости крови (антифосфолипидный синдром) [21]. Указанные процессы у пациентов с повышенным содержанием ауто-АТ к  $\beta$ -2-гликопротеину, таким образом, могут иметь распространенный характер. Отметим, что повышение уровня ауто-АТ к  $\beta$ -2-гликопротеину может быть индуцировано инфекционным процессом [21]. По нашим предварительным данным, изменения данных маркеров сопряжены с наличием хронических латентных бактериально-вирусных процессов, связанных с заболеваниями носоглотки, а также функциональных нарушений органов ЖКТ, пищевой аллергии, выраженным синдромом избыточного бактериального роста в кишечнике, дисбиозом бактериального роста.

Достоверные корреляции изученных иммунохимических характеристик варьировали от слабых до умеренных ( $r$  от 0,24 до 0,49,  $p \leq 0,05$ ) (табл. 2). Важным является то обстоятельство, что они включили не только взаимосвязи между изменениями уровней отдельных ауто-АТ, отражающих локальные изменения в нервной ткани, но также и взаимосвязи отмеченных изменений с отклонениями в содержании ауто-АТ, отражающие системные изменения (отклонения содержания ауто-АТ к  $\beta$ -2-гликопротеину). В частности, степень предположенных патологических процессов в астроглии у обследованных больных шизофренией оказалась сопряженной с воспалительными проявлениями.

Таблица 2

**Корреляции изученных иммунохимических характеристик у больных шизофренией**

Параметр 1	Параметр 2	$r^*$
АТ к глутаматным рецепторам	АТ к ГАМК-рецепторам	0,67
АТ к S100	АТ к дофаминовым рецепторам	-0,52
АТ к NF-200	АТ к ГАМК-рецепторам	-0,49
АТ к GFAP	АТ к глутаматным рецепторам	-0,49
АТ к NF-200	АТ к глутаматным рецепторам	-0,43
	АТ к серотониновым рецепторам	-0,43
АТ к МВР	АТ к вольтажзависимому Ca-каналу	-0,41
	АТ к серотониновым рецепторам	-0,41
АТ к Н-холинорецепторам	АТ к $\beta$ -2-гликопротеину	-0,4
АТ к GFAP	АТ к ГАМК-рецепторам	-0,38
АТ к МВР	АТ к глутаматным рецепторам	-0,37
АТ к Н-холинорецепторам	АТ к дофаминовым рецепторам	-0,37
АТ к дофаминовым рецепторам	АТ к серотониновым рецепторам	0,35
АТ к GFAP	АТ к $\beta$ -2-гликопротеину	-0,33
АТ к VGCC		-0,33
АТ к Н-холинорецепторам	АТ к глутаматным рецепторам	-0,33
АТ к S100	АТ к серотониновым рецепторам	-0,28
АТ к МВР	АТ к дофаминовым рецепторам	-0,28
АТ к Н-холинорецепторам	АТ к ГАМК-рецепторам	-0,28
АТ к GFAP	АТ к S100	0,25
АТ к ГАМК-рецепторам	АТ к ДНК	-0,25
АТ к S100	АТ к ОБМ	0,24
АТ к глутаматным рецепторам	АТ к ДНК	-0,24

Примечания: \* –  $p \leq 0,05$ .

## Обсуждение

Проведенное исследование выявило у обследованных больных шизофренией существенные аномалии профилей ауто-АТ – молекул, обеспечивающих гомеостатическую регуляцию самых разных молекулярно-клеточных процессов, в том числе касающихся функционального сопряжения нервной и иммунной систем. У значительного числа пациентов было выявлено повышение уровней ауто-АТ, которое может отражать деструктивные и воспалительные процессы в тканях головного, спинного мозга и периферической нервной системы (GFAP, MBP, NF-200, S-100B, VGCC), а также нарушение проницаемости ГЭБ. В настоящей работе в значительной части случаев было также отмечено повышение содержания ауто-АТ к двуспиральной ДНК и  $\beta$ -2-гликопротеину, которое может указывать на распространенные воспалительные изменения и усиление апоптоза, развитие сосудистых расстройств. Корреляционные связи изученных иммунохимических признаков предполагают сопряженность патологических процессов в астроглие у больных шизофренией с воспалительными проявлениями. Эти данные подтверждают результаты других работ, выявляющих при этом заболевании биохимические маркеры воспалительных реакций и повреждения эндотелия сосудов [31].

Как показывают выявленные в проведенном исследовании изменения в содержании ауто-АТ к MBP, NF-200, VGCC, психиатрическая симптоматика (в частности, связанная с расстройствами мышечного тонуса) может иметь как центральный, так и периферический генез. Полученные данные свидетельствуют о необходимости изучения шизофрении как системного заболевания с использованием не только психиатрического, но и других интегративных медицинских подходов.

Результаты проведенного исследования находятся в соответствии с целым рядом данных, полученных при изучении патогенеза шизофрении с привлечением методов других научных дисциплин. В частности, установленные данные, предполагающие дегенеративные процессы в нервной системе, подтверждают результаты некоторых катамнестических МРТ-исследований [45], выявляющих прогрессирующую редукцию структур мозга у больных шизофренией, а также наши данные, установившие с использованием сложных морфометрических индексов прямые МРТ-признаки нейродегенерации при шизофрении, преобладающие над признаками врожденной гидроцефалии [12].

Имунохимические признаки, предполагающие процессы демиелинизации у исследованных больных шизофренией (повышение уровня ауто-АТ к MBP), подтверждают данные посмертных патоморфологических исследований [29], обосновывающих поражение миелиновых оболочек нервов как характерное для шизофрении. Полученные данные в совокуп-

ности с результатами отмеченных исследований могут служить структурно-функциональным обоснованием результатов нейропсихологических работ, свидетельствующих о нарушениях корково-корковых и корково-подкорковых взаимодействиях при шизофрении [20].

Следует отметить, что традиционно подчеркивалась ареактивность глии при шизофрении, что в свое время явилось отправной точкой для квалификации структурных аномалий мозга при шизофрении в качестве аномалий развития. Однако в отдельных патоморфологических исследованиях [35] глиоз все же выявлялся в перивентрикулярном пространстве, височно-лимбических структурах, стволе мозга больных. В большинстве современных исследований подтверждено отсутствие классических признаков астроглиоза при шизофрении [см. обзор 9]. В то же время имеются данные об изменениях ультраструктуры астроцитов и экспрессии их маркеров при шизофрении, что свидетельствует об активном вовлечении этих клеток в патологический процесс и их активации [9]. Более того, патоморфологические данные свидетельствуют о том, что дисфункция астроцитов при шизофрении прогрессирует по мере увеличения длительности заболевания [39]. Высказано предположение, что патологические процессы в астроцитах у больных шизофренией связаны с иммунными изменениями, что подтверждается результатами настоящего исследования на основании повышения уровня ауто-АТ к GFAP и S-100 (B).

Установленные у обследованных больных шизофренией отклонения в уровне ауто-АТ к белку S-100 (B) согласуются с исследованиями, выявляющими изменения содержания этого белка в сыворотке крови больных [см. обзор 58]. S100 – это группа иммунологически тождественных кислых кальций-связывающих белков, различающихся по молекулярной массе и заряду. Концентрация белков S100 в мозге в 100000 раз превышает содержание в других тканях и составляет до 90% растворимой фракции белков нервных клеток [6]. В мозге S100 синтезируются глиальными клетками, 90% этих белков сосредоточено в астроцитах. В клетке белки S100 локализуются в цитоплазме, и, в меньшей степени, – в синаптической мембране и хроматине. В зависимости от концентрации S-100 оказывают трофическое или токсическое действие на нейроны и глиальные клетки. Они выступают как медиаторы во взаимодействии глии и нейронов и в целом, в качестве одного из узловых молекулярных компонентов сложных внутриклеточных систем, обеспечивающих функциональный гомеостаз клеток мозга [24].

Экспериментальные воздействия на белки S100 обычно не сопровождаются заметным ухудшением соматического состояния животных, но одновременно приводят к резким и разнообразным нарушениям интегративной функции мозга и информационного гомеостаза [24]. Подобные изменения характерны и

для больных шизофренией. В этом контексте важно, что отклонения в сывороточном содержании белков S-100 (S-100B) (чаще в сторону повышения), выявленные в целом ряде исследований при шизофрении [58], трактуются как подтверждающие его вовлеченность в патогенез заболевания и участие в нейродегенеративных и/или регенеративных механизмах.

Иммунохимические признаки, которые косвенно могут указывать на нарушения водно-электролитного баланса и энергетического метаболизма нейронов (повышение уровня ауто-АТ к VGCC), подтверждаются данными посмертных иммунохимических исследований мозга больных шизофренией [2], определяющих отмеченные нарушения, в частности, связанные с метаболизмом глутамата. Нарушения водно-электролитного баланса могут приводить к отечности мозга, что прежде отмечалось нами при проведении МРТ-исследований [13, 16].

Поскольку повышение иммунореактивности ауто-АТ к VGCC является характерным для заболеваний с вовлечением в патологические процессы мозжечка (мозжечковая атаксия) и спинного мозга (боковой амиотрофический склероз) [30, 37], полученные данные позволяют предположить участие упомянутых структур в патологических процессах при шизофрении. Последние могут протекать в более легкой форме, о чем свидетельствует отсутствие у больных шизофренией симптоматики, свойственной отмеченным заболеваниям. Высказанное предположение подкрепляется результатами прижизненных и посмертных морфометрических исследований, обнаруживших структурные аномалии мозжечка при шизофрении [10, 36], а также результатами нейропсихологических исследований, выявляющих дисфункцию мозжечка у пациентов и их вклад в нарушение когнитивных функций в целом [5]. Аномалии спинного мозга при шизофрении также отмечались в литературе [19].

Следует отметить, что значительная часть представленных в данной работе пациентов была обследована с использованием нейропсихологического метода и метода МР-ангиографии, выявивших у них патологию белых проводящих путей между долями полушарий, между полушариями большого мозга и мозжечком [4, 5], а также нарушение церебрального кровообращения [13]. Последнее характеризовалось функциональной патологией в системе мозговых коллекторов, крупных сосудов и капиллярной сети, взаимосвязанной с анатомической патологией (расширение периваскулярных пространств, периваскулярные кисты, очаги дистрофии в белом веществе мозга). В последние годы также и на посмертном материале [60] были установлены неспецифические изменения ультраструктуры капилляров в префронтальной и зрительной коре при шизофрении, рассматриваемые как характерные для заболевания. Эти данные подтверждают выдвинутые на основании иммунохимического обследования (повы-

шение иммунореактивности к антигенам МВР и NF-200,  $\beta$ -2-гликопротеину) предположения о патологии аксонов у обследованных пациентов, а также повреждении эндотелия сосудов.

Как известно, аномально избыточная продукция ауто-АТ, будучи в большинстве случаев вторичным явлением, отражает первичные аномалии со стороны соответствующих антигенов (например, при развитии локальных воспалительных процессов, аномалиях экспрессии и секреции соответствующих продуктов). При этом повышенная продукция ауто-АТ направлена на активацию клиренса и утилизацию избытка таких продуктов и является саногенной [23]. Существенно реже наблюдается первичное, то есть не обусловленное нуждами организма, патогенное повышение продукции определенных ауто-АТ, которые выступают инструментами иммунометаболических нарушений разной степени выраженности, вплоть до аутодеструктивных реакций [23].

Таким образом, аномалии профилей сывороточной иммунореактивности, обусловленной теми или иными аутоантителами, могут (чаще всего) отражать избыточное поступление соответствующих антигенов в межклеточные пространства, например, при патологической активации их продукции и/или избыточной гибели клеток, их продуцирующих. Имеются данные о том, что повышенный уровень ауто-АТ к антигенам тех или иных органов и систем может быть связан с наличием вирусного (внутриклеточного) инфекционного процесса. Так, избыток ауто-АТ к двуспиральной ДНК чаще всего бывает обусловлен активацией процессов апоптоза, вызванной активно реплицирующимися внутриклеточными инфектами (обычно вирусными) [21]. Патологический подъем продукции ауто-АТ к белкам S100 могут вызывать многие варианты вирусов папилломы (по механизмам молекулярной мимикрии). По данным иммунологических исследований [21, 26], аутоиммунным процессам, сопровождающимся выраженной органной деструкцией, предшествуют десятилетиями протекающие инфекционно-воспалительные повреждения, часто вызываемые вирусами герпеса. В связи с этим возможно предположить, что повышенный уровень ауто-АТ к нервной ткани может быть связан с наличием латентной вирусной инфекции (латентный энцефалит), что выдвигалось как гипотеза еще с 20-х годов прошлого столетия и имеет ряд подтверждений на современном этапе развития научных исследований [34]. В части же случаев речь может идти о латентном генерализованном инфекционном процессе. Это предположение подкрепляется накопленными в последние десятилетия данными, свидетельствующими о вовлеченности вирусов (в частности, герпеса) в патогенез шизофрении [52, 59 и др.], что проявляется не только сопряженностью уровня сывороточных противовирусных антител с психопатологической симптоматикой [14, 15, 47], но и с дегенерацией мозговых структур [13, 53]. Дополнительный вклад в эти процессы

может вносить и другая патогенная микрофлора [19, 47], в частности, такой внутриклеточный паразит, как токсоплазма [57].

Как уже отмечалось, реже аномалии профилей сывороточной иммунореактивности отражают первичную аутоиммунную патологию, в которой ауто-АТ играют роль прямых факторов патогенеза. Являются ли выявленные нами (характерные для больных шизофренией) системные аномалии профилей иммунореактивности указанием на первичные аномалии экспрессии, к примеру, дофаминовых и серотониновых рецепторов и патологическую пролиферацию и апоптоз глиальных клеток? Или же выявленные иммунохимические изменения играют роль прямых факторов патогенеза? Хотя, как рассмотрено выше, больше данных за первое предположение, в рамках проведенного анализа без дополнительных углубленных исследований однозначно ответить на эти вопросы не представляется возможным. Однако уже на данном этапе накопления знаний, свидетельствующих о возможном выявлении у больных шизофренией признаков распространенного воспалительного процесса, коррелирующего с повреждением нервной ткани, встает необходимость проведения тщательного соматического обследования пациентов с последующей санацией выявленных очагов инфекции и коррекцией воспалительных проявлений. Сложный многоплановый процесс, предполагающий как системное воспаление с повреждением эндотелия сосудов, так и локальные

неврологические повреждения в центральной и периферической нервной системе, диктует необходимость комплексных терапевтических подходов. Последние, наряду с психотропными препаратами, должны включать и сосудистые препараты, метаболическую терапию, иммунокорректирующую терапию, оптимизацию функции желудочно-кишечного тракта (70% всех иммунных клеток сосредоточено в его слизистой оболочке). Перспективным направлением должно быть признано использование пробиотиков, обладающих свойствами психотропных препаратов («психобиотики»). Развернутые динамические иммунохимические исследования, выполняемые в процессе лечения, должны быть обязательно включены в план ведения пациентов.

Сложным аспектом терапии может оказаться ее противoinфекционный компонент. В целом ряде исследований приводились обоснования вовлеченности в патогенез шизофрении различной патогенной флоры (кроме вирусов герпеса – вирусов гриппа, аденовирусов, ретровирусов, бактерий, токсоплазмы и др. [19, 37, 38, 40, 42, 48, 57]. То есть гипотетически речь может идти о латентном полиинфекционном процессе. В связи с этим, ввиду предполагаемой сложности микробиоты при шизофрении, актуальной является интенсификация исследований по разработке препаратов, оптимизирующих функцию рецепторов VDR, связанных с состоянием врожденного иммунитета.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Биология человека. Ca<sup>2+</sup> (кальциевые) каналы потенциал-управляемые (VOC, VGCC): введение. [http://humbio.ru/humbio/cell\\_sign3/000095c1.htm#0002c991.htm](http://humbio.ru/humbio/cell_sign3/000095c1.htm#0002c991.htm)
2. Бурбаева Г.Ш., Аксенова М.В., Макаренко И.Т. и соавт. Снижение содержания креатинфосфокиназы ВВ в мозгу больных психическими заболеваниями // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 1990. Т. 90, № 10. С. 49–52.
3. Войнов В.А. Эфферентная терапия нервных болезней: Пособие для врачей. СПб., 2013. 26 с.
4. Герасимова О.В., Щербакова Н.П., Орлова В.А., Савина Т.Д. Особенности патологии межпушарного взаимодействия у больных с различными формами течения шизофрении // Асимметрия. 2012. Т. 6, № 2. С. 4–13.
5. Герасимова О.В., Орехов И.Н., Михайлова И.И. и соавт. Нейропсихологические синдромы, связанные с патологией мозжечка, при шизофрении // Теоретические и прикладные проблемы медицинской (клинической) психологии. М., 2013. С. 183–184.
6. Грудень М.А., Полетаев А.Б. Возможная роль мозгоспецифических белков S100 в регуляции фосфорилирования/дефосфорилирования эндогенных субстратов нервной ткани // Биохимия. 1985. Т. 50, № 12. С. 1987–1989.
7. Зайчик А.Ш., Полетаев А.Б., Чурилов Л.П. Распознавание «своего» и взаимодействие со «своим» как основная форма активности адаптивной иммунной системы // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. Медицина. 2013. Вып. 1. С. 6–27.
8. Ключник Т.П. Аутоантитела к фактору роста нервов при невропсихических заболеваниях и нарушениях развития нервной системы: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1997. 47 с.
9. Коломеец Н.С., Уранова Н.А. Современные представления о реактивности астроцитов при шизофрении // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114, № 5. С. 92–99.
10. Лакуста В., Литовченко А., Гыля А., Череш В. Морфофункциональное состояние мозжечка при заболеваниях, сопровождающихся когнитивно-аффективными расстройствами // Medicina Alternativă: fiziologie clinică și metode de tratament. 2010. Vol. 15. P. 45–52.
11. Левицкий Д.О. Кальций и биологические мембраны. М.: Высшая школа, 1990. 127 с.
12. Милосердов Е.А., Губский Л.В., Орлова В.А., Воскресенская Н.И., Ганишева Т.К., Кайдан Т.С. Структурные особенности мозга у больных шизофренией и их родственников по данным морфометрического анализа МРТ-изображений мозга // Социальная и клиническая психиатрия. 2005. Т. 15, № 1. С. 5–12.
13. Михайлова И.И., Орлова В.А., Минутко В.Л., Березовская Т.П., Шавладзе Н.З., Малышева И.Н., Токарев А.С., Панина А.В. Клинико-иммунологические корреляции у больных неблагоприятно протекающей приступообразной шизофренией и их сопряженность с МРТ-признаками аномалий головного мозга // Психическое здоровье. 2014. № 10. С. 17–31.
14. Михайлова И.И., Орлова В.А., Минутко В.Л., Малышева И.Н., Елисеева Н.А. Взаимосвязи клинической симптоматики и уровня сывороточных антител к герпесвирусам у больных разными формами шизофрении // Российский психиатрический журнал. 2014. № 3. С. 61–66.
15. Михайлова И.И., Орлова В.А., Минутко В.Л., Малышева И.Н., Панина А.В., Токарев А.С. Корреляции между клиническими симптомами и уровнем сывороточных антител к вирусам группы герпеса при различных типах течения приступообразной шизофрении // Естественные и технические науки. 2013. № 3. С. 128–132.
16. Михайлова И.И., Орлова В.А., Минутко В.Л., Шавладзе Н.З. и соавт. МРТ-признаки аномалий головного мозга у больных приступообразной шизофренией: новые данные с использованием ангиографии // Вестник рентгенологии и радиологии. 2013. Т. 13, № 1. [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/michail\\_v13.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/michail_v13.htm)
17. Немцова М.В., Милованова О.А. Молекулярно-генетические механизмы идиопатической эпилепсии. [http://www.med-gen.ru/docs/7\(109\)3-11.pdf](http://www.med-gen.ru/docs/7(109)3-11.pdf)
18. Нюхнин М.А. Клиническое значение оценки содержания естественных ауто-АТ для оптимизации тактики ведения беременных с отягощенным акушерским анамнезом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Казань, 2007. 22 с.
19. Орлова В.А., Серикова Т.М., Чернищук Е.Н., Елисеева Н.А., Кононенко И.Н. К проблеме нейродегенерации при шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, № 2. С. 67–79.
20. Орлова В.А., Щербакова Н.П., Корсакова Н.К., Савина Т.Д., Ермаков И.Л., Судаков С.А. Характеристики корково-подкорковых зон

- головного мозга как многомерные нейropsychологические факторы генетического риска шизофрении // Физиология человека. 2004. Т. 30. С. 20–26.
21. Полетаев А.Б. Иммунология и иммунопатология: М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 207 с.
  22. Полетаев А.Б. Новые подходы в раннем выявлении патологических изменений в организме человека (иммунохимический скрининг как основа стратегии перехода от лечебной к превентивной медицине): Методическое руководство для врачей. 2-е изд. М.: МИЦ Иммунокулус, 2011. 64 с.
  23. Полетаев А. Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). М.: МИКЛОШ, 2010. 220 с.
  24. Полетаев А.Б., Шерстнев В.В. Белки группы S100: обзор функциональных свойств // Успехи современной биологии. 1987. Т. 10, № 1. С. 124–132.
  25. Расулова Х.А., Азизова Р.Б. Естественные нейротропные аутоантитела в сыворотке крови больных, страдающих эпилепсией // Вестник РАМН. 2014. № 5–6. С. 111–115.
  26. Симонова А.В., Лебедева И.С. Инновационные методы диагностики и лечения состояний вторичного иммунодефицита // Лечащий врач. 2012. № 4. С. 16–19.
  27. Синдром Итона-Ламберта. База знаний по биологии человека. <http://humbio.ru/humbio/pronc/0025207b.htm#002146f2.htm>
  28. Смирнова О.М. Нарушение секреции инсулина при сахарном диабете 2 типа. [http://www.voed.ru/insulin\\_secr\\_dist.htm](http://www.voed.ru/insulin_secr_dist.htm)
  29. Уранова Н.А., Коломеец Н.С., Вихрева О.В., Зимина И.С., Рахманова В.И., Орловская Д.Д. Ультраструктурная патология миелиновых волокон при шизофрении // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113, № 9. С. 63–69.
  30. Хузина Г.Р., Богданов Э.И. Спорадические мозжечковые атаки позднего возраста: классификация, критерии диагностики // Неврологический вестник. 2012. Т. XLIV, Вып. 3. С. 93–99.
  31. Щербакова И.В. Активность протеолитических ферментов плазмы крови и с-реактивный белок при шизофрении: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2000. 27 с.
  32. Arumugam T., Simeone D.M., Schmidt A.M., Logsdon C.D. S100P stimulates cell proliferation and survival via receptor for activated glycation end products (RAGE) // J. Biol. Chem. 2004. Vol. 279. P. 5059–5065.
  33. Avrameas S., Dighiero G., Lymberi P. et al. Studies on natural antibodies and autoantibodies // Ann. Immunol. (Paris). 1983. Vol. D 134, N 1. P. 103–113.
  34. Bechter K., Reiber H., Herzog S., Fuchs D., Tumani H., Maxeiner H. Cerebrospinal fluid analysis in affective and schizophrenic spectrum disorders: identification of subgroups with immune responses and blood-CSF barrier dysfunction // J. Psychiatr. Res. 2010. Vol. 44. P. 321–330.
  35. Bruton C.J., Crow T.J., Frith C.D., Johnstone E.C., Owens D.G.C., Roberts G.W. Schizophrenia and the brain: A prospective clinico-neuropathological study // Psychol. Med. 1990. N 20. P. 5–34.
  36. Bottner Ch., Bachmann S., Pantel J., Essig M., Amann M., Schad L.R., Magnotta V., Schröder J. Reduced cerebellar volume and neurological soft signs in first-episode schizophrenia // Psychiatry Research: Neuroimaging. 2005. Vol. 140, N 3. P. 239–250.
  37. Greenberg D.A. Calcium channels and neuromuscular disease // Ann. Neurol. 1994. Vol. 35. P. 131–132.
  38. Hunter W. Chronic sepsis as a cause of mental disorder // J. Ment. Sci. 1927. Vol. 73. P. 549–563.
  39. Kolomeets N.S., Uranova N.A. Ultrastructural abnormalities of astrocytes in the hippocampus in schizophrenia and duration of illness: a postmortem morphometric study // World Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 11. P. 282–292.
  40. Krause D., Matz J., Weidinger E., Wagner J., Wildenauer A., Obermeier M., Riedel M., Müller N. The association of infectious agents and schizophrenia // World J. Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 11, N 5. P. 739–743.
  41. Lacroix-Desmazes S., Kaveri S.V., Mouthon L. et al. Self-reactive antibodies (natural autoantibodies) in healthy individuals // J. Immunol. Methods. 1998. Vol. 216. P. 117–137.
  42. Leboyer M., Tamouza R., Charron D., Faucard R., Perron H. Human endogenous retrovirus type W (HERV-W) in schizophrenia: A new avenue of research at the gene-environment interface // World J. Biol. Psychiatry. 2013. Vol. 14, N 2. P. 80–90.
  43. Lehmann-Horn F., Jurkat-Rott K. Voltage-gated ion channels and hereditary disease // Physiol. Rev. 1999. Vol. 79, N 4. P. 1317–1372.
  44. Madi A., Bransburg-Zabary Sh., Kenett D.Y. et al. The natural autoantibody repertoire in newborns and adults: A current overview. Chapter 15 // Naturally Occurring Antibodies (NAbs) / H.U.Lutz (Ed.). Landes Biosci. & Springer Sci.+Business Media Publ., 2012. P. 198–212.
  45. Mathalon D.H., Sullivan E.V., Lim K.O., Pfefferbaum A. Longitudinal analysis of MRI brain volumes in schizophrenia // Schizophr. Res. 1997. Vol. 24. P. 152–157.
  46. Meroni P.L., De Angeles V., Tedesco F. Future trends // Autoantibodies / Y. Shoenfeld, M.E. Gershwin, P.L. Meroni (Eds.). Amsterdam: Elsevier, 2007. P. 823–826.
  47. Mikhaylova I., Orlova V., Minutko V., Malisheva I., Gorodkov B., Eliseeva N. Parameters of nonspecific and specific immune resistance in episodic remittent paranoid schizophrenia compared with unfavorably current form of episodic paranoid schizophrenia // Int. J. BioMedicine. 2013. Vol. 3, N 4. P. 251–257.
  48. Murray P.M., Jones P., o'Collaghan E. et al. Genes, viruses and neurodevelopmental schizophrenia // J. Psychiatr. Res. 1992. Vol. 26, N 4. P. 225–235.
  49. Poletaev A. The main principles of adaptive immune system function: Self-recognition, self-interaction, and self-maintenance // Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine / A.B.Poletaev (Ed.). Sharjah, Oak Park, Bussum, Bentham Science Publishers, 2013. P. 3–20.
  50. Poletaev A. Autoantibodies: Serum content or profiles? // Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine / A.B.Poletaev (Ed.). Sharjah, Oak Park, Bussum, Bentham Science Publishers, 2013. P. 199–207.
  51. Poletaev A., Osipenko L. General network of natural autoantibodies as Immunological Homunculus (Immunculus) // Autoimmunity Review. 2003. Vol. 2, N 5. P. 264–271.
  52. Rimón R.H., Ahokas A., Palo J. Serum and cerebrospinal fluid antibodies to cytomegalovirus in schizophrenia // Acta Psychiatr. Scand. 1986. Vol. 73. P. 642–644.
  53. Prasad K.M., Eack S.M., Goradia D., Pancholi K.M., Keshavan M.S., Yolken R.H., Nimgaonkar V.L. Progressive gray matter loss and changes in cognitive functioning associated with exposure to herpes simplex virus 1 in schizophrenia: a longitudinal study // Am. J. Psychiatry. 2011. Vol. 168, N 8. P. 822–830.
  54. Sheng J.G., Mrak R.E., Griffin W.S.T. Glial-neuronal interactions in Alzheimer disease: progressive association of IL-1 $\alpha$ +microglia and S100 $\beta$ + astrocytes with neurofibrillary tangle stage // J. Neuropath. Exp. Neurol. 1997. Vol. 56. P. 285–290.
  55. Steiner J., Walter M., Glanz W., Sarnyai Z., Bernstein H.G. et al. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis // JAMA Psychiatry. 2013. N 3 (70). P. 271–278.
  56. Tauber A.I. Reconciling autoimmunity: An overview // J. Theor. Biol. 2014. DOI: 10.1016/j.jtbi.2014.05.029
  57. Torrey E.F., Robert H., Yolken R.H. Toxoplasma gondii and schizophrenia // Emerging Infectious Diseases. 2003. N 9 (11). P. 1375–1380.
  58. Yelmo-Cruz S., Morera-Fumero A.L., Abreu-González P. S100B and schizophrenia // Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2013. Vol. 67. P. 67–75.
  59. Yolken R.H., Torrey E.F., Lieberman J.A. et al. Serological evidence of exposure to Herpes Simplex Virus type 1 is associated with cognitive deficits in the CATIE schizophrenia sample // Schizophr. Res. 2011. Vol. 128, N 1–3. P. 61–65.
  60. Uranova N., Zimina I., Vikhrev O. et al. Ultrastructural damage of capillaries in the neocortex in schizophrenia // World J. Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 11, N 3. P. 567–578.
  61. Vaz N.M., Pordeus V. Visiting immunology // Arq. Bras. Cardiol. 2005. Vol. 85, N 5. P. 350–362.

## АНОМАЛИИ УРОВНЕЙ СЫВОРОТОЧНЫХ АУТОАНТИТЕЛ К АНТИГЕНАМ НЕРВНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ: МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

В.А. Орлова, И.И. Михайлова, В.Л. Минутко, А.В. Симонова

Методы современной иммунохимии позволяют существенно уточнить состояние структур нервной ткани и происхождение их аномалий, что обуславливает необходимость их использования в исследованиях шизофрении.

С целью выявления специфических иммунных изменений, отражающих состояние микроструктур нервной ткани при шизофрении, было

обследовано 70 больных параноидной шизофренией (F20.01–F20.03 по МКБ-10) в состоянии обострения и 100 психически здоровых лиц контрольной группы. Для определения уровней сывороточного содержания нейротропных аутоантител (ауто-АТ) класса IgG использовался метод «ЭЛИ-Н-Тест» (МИЦ «Иммунокулус», Москва), на основе твердофазного ИФА.



У большинства больных (91,4%), в отличие от лиц контрольной группы (3%), отмечались отклонения уровня нейротропных ауто-АТ как в сторону повышения, так и снижения. Тенденция к повышению уровня АТ значительно преобладала над снижением (77% повышенных и 23% сниженных показателей на общее число измененных показателей в выборке). Наиболее часто выявлялось повышение содержания ауто-АТ к глиальному фибриллярному кислому белку (GFAP), основному белку миелина (MBP) и специфическому белку аксонов NF-200 (у 37,2%, 37,1% и 34,3% лиц соответственно), что может отражать нейродегенерацию, сопровождающуюся демиелинизацией и патологическими процессами в астроцитарной глии. Отклонения в уровнях ауто-АТ к GABA и n-ацетилхолиновым рецепторам (у 27% и 24,3% больных соответственно) указывали на изменения в соответствующих нейронных системах. Аномалии уровней ауто-АТ к вольтажзависимому кальциевому каналу (VGCC) (25,7%) предполагали

нарушения водно-электролитного баланса и энергетического метаболизма нейронов, нарушения функции нервно-мышечных контактов и нейрон-нейронных взаимодействий. Отклонения параметров ауто-АТ к двуспиральной ДНК (22,9% случаев) и  $\beta$ -2-гликопротеину (22,9% случаев) демонстрировали сопряженность выявленных нарушений в нервной системе с неспецифической иммунной активацией, связанной с системными воспалительными процессами. Достоверные корреляции изученных иммунохимических характеристик варьировали от слабых до умеренных ( $r$  от 0,24 до 0,49,  $p \leq 0,05$ ).

Обсуждается вероятность детерминации установленных нарушений хронической инфекцией.

**Ключевые слова:** шизофрения, ауто-антитела, ЭЛИ-Н-Тест, глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), основной белок миелина (MBP), специфический белок аксонов NF-200, вольтажзависимый кальциевый канал (VGCC), бета-2-гликопротеин, двуспиральная ДНК.

## ABNORMAL LEVELS OF SERUM AUTOANTIBODIES TO NEURONAL ANTIGENS IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS: MULTIPARAMETER IMMUNOLOGIC EVALUATION

V.A. Orlova, I.I. Mikhailova, V.L. Minutko, A.V. Simonova

Modern immunochemical techniques contribute significantly to studying the structure of brain matter and the origin of abnormalities, so they may be essential for investigation of schizophrenia.

In order to study specific immune changes that reflect the condition of microstructures of brain matter in schizophrenia, the authors investigated 70 patients with paranoid schizophrenia (F20.01 according to ICD-10) in relapse and 100 mentally healthy controls. The levels of IgG neurotropic autoantibodies (auto-Ab) in blood serum were measured by means of the ELI-N-Test developed by the Moscow Research Centre 'Immunkulus' on the basis of ELISA.

Majority of patients (91.4%) showed abnormal levels of neurotropic auto-Ab, both increased and decreased, compared to controls (3%). A tendency to increased levels of antibodies significantly prevailed over decreased levels (77% to 23%) in participants with Ab abnormalities. Most common findings were increased auto-Ab levels to the glial fibrillary acidic protein (GFAP), the myelin basic protein (MBP) and the NF-200 specific axon protein (in 37.2%, 37.1% and 34.3%, respectively) that could reflect neural degeneration accompanied by demyelination and pathological

developments in astrocyte glia. Abnormal auto-Ab levels to GABA and n-acetylcholine receptors (27% and 24.3% of patients, respectively) suggest changes in respective neural systems. Abnormal auto-Ab levels to voltage-gated calcium channel (VGCC) (25.7%) suggest impaired water electrolyte balance as well as neural energy metabolism, dysfunction of nervous and muscular contact and neural interactions. Deviations in auto-Ab parameters to double-helix DNA (22.9% of cases) and  $\beta$ -2-glycoprotein (22.9% of cases) point to links between the found changes in the nervous system and non-specific immune activation associated with systemic inflammation. Significant correlations for the studied immunochemical characteristics varied from weak to moderate ( $r$  from 0.24 to 0.49,  $p \leq 0.05$ ).

The authors discuss the possible role of chronic infection in the origin of the abnormalities found.

**Key words:** schizophrenia, auto-antibodies, ELI-N-Test, glial fibrillary acidic protein (GFAP), myelin basic protein (MBP), NF-200 specific axon protein, voltage-gated calcium channel (VGCC),  $\beta$ -2-glycoprotein, double-helix DNA.

---

**Орлова Вера Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: vorlova@yandex.ru

**Михайлова Ирина Иосифовна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: IIM@bk.ru

**Минутко Виталий Леонидович** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель клиники «Психическое здоровье»; e-mail: postclinic@gmail.com

**Симонова Альбина Валерьевна** – доктор медицинских наук, профессор, директор по науке многопрофильного медицинского холдинга «Клиника современной медицины» («СМ-клиника»), эксперт по биотехнологиям Минобрнауки РФ; e-mail: 1086@smpost.ru