

**Миелопероксидаза, катепсин D и ингибитор активации плазминогена первого типа
как потенциальные биомаркеры шизофрении (пилотное исследование)**

Федоренко О.Ю.¹, Бойко А.С.¹, Корнетова Е.Г.¹, Иванова С.А.^{1,2}, Бохан Н.А.^{1,2,3}

¹Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии
наук, Томск, Россия

²Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

³Томский государственный университет, Томск, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Шизофрения – это тяжелое мультифакториальное психическое расстройство. В последние годы существенно возрос интерес к исследованию потенциальных периферических биомаркеров, которые могут определять развитие той или иной клинической формы, типа течения и развитие метаболического синдрома у пациентов с шизофренией для прогноза и эффективного лечения этого заболевания. Цель: изучение концентраций сывороточных потенциальных биомаркеров миелопероксидазы (МПО), катепсина D, ингибитора активации плазминогена первого типа (РАI-1) при шизофрении с учетом клинической гетерогенности заболевания. Проведено комплексное клинико-биологическое обследование 212 пациентов (119 мужчин и 93 женщины) этнических русских больных шизофренией (F20), длительно применяющих медикаментозную антипсихотическую терапию. Группу контроля составили 30 здоровых доноров, соответствующих по полу и возрасту больным шизофренией. Определение концентрации катепсина D, МПО и РАI-1 проводили в сыворотке крови с применением хМАР технологии на анализаторах Magpix и Luminex 200 (Luminex, США). Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы SPSS 23.0. Показано, что концентрация МПО и РАI-1 значимо выше в группе больных шизофренией по сравнению с группой здоровых лиц ($p=0,001$ и $p=0,002$ соответственно). В результате исследования корреляционные взаимосвязи между концентрациями изучаемых сывороточных биомаркеров и клинической гетерогенностью шизофрении (длительность заболевания, ведущая симптоматика, тип течения) не обнаружены. Показатели концентрации катепсина D и РАI-1 в сыворотке крови положительно коррелируют с показателем индекса массы тела ($p=0,0001$ и $p=0,004$ соответственно). Таким образом, нами получены пилотные данные о том, что повышенные концентрации МПО и РАI-1 в сыворотке крови могут быть использованы в качестве биомаркеров шизофрении, а повышенные концентрации катепсина D, РАI-1 - антипсихотик-индуцированного повышения индекса массы тела при шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, миелопероксидаза, катепсин D, ингибитор активации плазминогена первого типа

Информация об авторах:

Федоренко Ольга Юрьевна* – email: f_o_y@mail.ru; <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-9565-63140>

Бойко Анастасия Сергеевна - email: anastasya-iv@yandex.ru; <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-2955-9057>

Корнетова Елена Георгиевна - email: ekornetova@outlook.com; <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-5179-9727>

Иванова Светлана Александровна - email: ivanovaniipz@gmail.com; <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0001-7078-323X>

Бохан Николай Александрович - email: bna909@gmail.com; <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-1052-855X>

Как цитировать: Федоренко О.Ю., Бойко А.С., Корнетова Е.Г., Иванова С.А., Бохан Н.А. Миелопероксидаза, катепсин D и ингибитор активации плазминогена первого типа как потенциальные биомаркеры шизофрении (пилотное исследование) ...

Конфликт интересов: Н.А. Бохан является членом редакционного совета.

Myeloperoxidase, Cathepsin D, and Plasminogen Activation Inhibitor Type 1 as Potential Biomarkers of Schizophrenia (pilot study)

Olga Yu. Fedorenko¹, Anastasiya S. Boiko¹, Elena G. Kornetova¹, Svetlana A. Ivanova^{1,2}, Nikolay A. Bokhan^{1,2,3}

¹Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

³Tomsk State University, Tomsk, Russia

Research article

Abstract. Schizophrenia is a severe multifactorial mental disorder. Recently, there has been a significant increase in studies of potential peripheral biomarkers that can determine the development of a particular clinical form, type of course and the development of metabolic syndrome in patients with schizophrenia for the prognosis and effective treatment of this disease. The aim of this work was to study the concentrations of serum potential biomarkers myeloperoxidase (MPO), cathepsin D, plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) in schizophrenia, taking into account the clinical heterogeneity of the disease. A comprehensive clinical and biological examination of 212 patients (119 men and 93 women) of ethnic Russian patients with schizophrenia (F20), who had long-term use of antipsychotic therapy, was

conducted. The control group consisted of 30 healthy donors, matched by gender and age to patients with schizophrenia. The concentration of cathepsin D, MPO and PAI-1 was measured in the blood serum using xMAP technology on Magpix and Luminex 200 analyzers (Luminex, USA). Statistical processing of the results was performed using the SPSS 23.0 program. It was shown that the concentration of MPO and PAI-1 is significantly higher in the group of patients with schizophrenia compared to the group of healthy individuals ($p = 0.001$ and $p = 0.002$, respectively). As a result of the study, correlation relationships between the concentrations of the studied serum biomarkers and the clinical heterogeneity of schizophrenia (duration of the disease, leading symptoms, type of course) were not found. The concentrations of cathepsin D and PAI-1 in the blood serum positively correlate with the body mass index ($p = 0.0001$ and $p = 0.004$, respectively). Thus, we have obtained pilot data that elevated serum MPO and PAI-1 concentrations can be used as biomarkers of schizophrenia, and elevated concentrations of cathepsin D and PAI-1 can be used as antipsychotic-induced increases in body mass index in schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, myeloperoxidase, cathepsin D, and plasminogen activation inhibitor type 1

Information about the authors:

Olga Yu. Fedorenko* – email: f_o_y@mail.ru; <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-9565-6314>

Anastasiya S. Boiko - email: anastasya-iv@yandex.ru; <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-2955-9057>

Elena G. Kornetova - email: ekornetova@outlook.com; <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-5179-9727>

Svetlana A. Ivanova - email: ivanovaniipz@gmail.com; <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0001-7078-323X>

Nikolay A. Bokhan - email: bn909@gmail.com; <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-1052-855X>

To cite this article: Fedorenko OYu, Boiko AS, Kornetova EG, Ivanova SA, Bokhan NA. Myeloperoxidase, Cathepsin D, and Plasminogen Activation Inhibitor Type 1 as Potential Biomarkers of Schizophrenia (pilot study)...

Conflict of interest: Nikolay A. Bokhan is a member of the editorial council.

* **Автор, ответственный за переписку:** Федоренко Ольга Юрьевна - email: f_o_y@mail.ru

Corresponding author: Olga Yu. Fedorenko - email: f_o_y@mail.ru

Введение. Шизофрения – это тяжелое мультифакториальное психическое расстройство, часто приводящее к инвалидизации, что влечет за собой высокие медицинские и социальные издержки общества [2-3]. Несмотря на многолетние фундаментальные исследования шизофрении и достигнутые значительные успехи в нейробиологии, патогенетические механизмы, лежащие в основе шизофрении, по-прежнему, остаются недостаточно изученными. В последнее время наблюдается изменение взглядов на патофизиологию шизофрении. Хотя гипотеза нейровоспаления при шизофрении была представлена несколько десятилетий назад, в настоящее время она получает всё большее признание, наряду с нейромедиаторной гипотезой [12]. Основное внимание в большинстве исследований уделяется изучению уровня цитокинов в периферической крови и в центральной нервной системе (ЦНС). В физиологических условиях экспрессия цитокинов клетками ЦНС ограничена, однако у пациентов с шизофренией наблюдается повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что позволяет провоспалительным молекулам проникать в мозг. Кроме этого, цитокины связываются с эндотелием сосудов головного мозга, что приводит к активации вторичных посредников воспаления. Наряду с процессами иммунновоспаления, при шизофрении выявляется активация окислительного стресса и снижение антиоксидантной активности, и зачастую эти процессы взаимосвязаны [4-5, 26]. В последние годы существенно возрос интерес к исследованию потенциальных периферических биомаркеров, которые могут отражать состояние пациентов и определять наличие той или иной клинической формы, типа течения и развитие метаболического синдрома у пациентов с шизофренией для прогноза и эффективного лечения этого заболевания. Миелопероксидаза (МПО) – это гемсодержащий фермент из семейства пероксидаз, секретирующийся лейкоцитами в очаге воспаления [10]. Выделение МПО активированными лейкоцитами критически важно для иммунного ответа. МПО продуцирует хлорноватистую кислоту и другие сильные окислители, которые убивают бактерии и другие патогены, и также способствует развитию заболеваний, сопровождающихся иммунновоспалением. МПО в ряде исследований рассматривается одновременно как маркер окислительного стресса и как маркер иммунновоспаления [10, 13, 20]. Показано, что повышенный уровень МПО в плазме крови пациентов с шизофренией коррелировал с уровнем С-реактивного белка [20].

Катепсин D – это лизосомальная аспарагиновая эндопротеаза. Он широко распространен в нейронах и глиальных клетках, участвуя в метаболической деградации внутриклеточных белков, процессинге антигенов мозга и регуляции апоптоза [21]. После секреции во внеклеточное пространство катепсины участвуют в процессах,

обеспечивающих нейропластичность, в частности, индуцируя синтез нейротрофического фактора мозга BDNF [23], известного регулятора нейрональной и синаптической пластичности, а также даблкортина, важного фактора нейрональной миграции [14]. Чрезмерный выход катепсинов во внеклеточное пространство приводит к снижению их внутриклеточной концентрации и лизосомальной активности, что может быть вовлечено в развитие психических расстройств [7]. В постмортальном исследовании мозга пациентов с шизофренией показано снижение содержания катепсина D по сравнению со здоровыми контрольными лицами [18, 19]. Нарушения нейрональной пластичности и нейрогенеза при шизофрении связаны также с изменениями уровня тканевого активатора плазминогена (tPA). tPA участвует в активации BDNF, защите нейронов от гибели, вызванной эксайтотоксином, и восстанавливает нейрогенез. Наиболее важным ингибитором tPA является ингибитор активатора плазминогена первого типа (PAI-1) [22]. Показано, что у пациентов с шизоаффективным расстройством уровни PAI-1 ниже, чем у пациентов с шизофренией, аффективным психозом и у здоровых лиц [11]. Уровни BDNF, TrkB и PAI-1, tPA были значительно ниже у пациентов с первым эпизодом психоза по сравнению со здоровым контролем [24]. У больных шизофренией показан более высокий уровень PAI-1 в плазме крови по сравнению с психически здоровыми лицами и снижение уровней PAI-1 и tPA на фоне антипсихотической терапии [25]. Изучение уровня PAI-1 в сыворотке крови пациентов с параноидной шизофренией, большим депрессивным расстройством, биполярной манией, биполярной депрессией, паническим расстройством и психически здоровых лиц не выявило какой-либо значительной разницы в уровнях PAI-1 среди шести исследуемых групп [9]. Показано, что пациенты с шизофренией и рекуррентным депрессивным расстройством с метаболическим синдромом имели более высокие сывороточные уровни PAI-1, чем пациенты с шизофренией или депрессией без метаболического синдрома [15]. Опубликованы данные о положительной корреляции PAI-1 с ИМТ пациентов с шизофренией [9, 15-16], что согласуется с участием PAI-1 в различных метаболических путях. На основании данных литературы мы выдвигаем гипотезу о возможной роли иммуновоспалительных сывороточных факторов МПО, катепсина D и PAI-1 в развитии шизофрении и ее клинической гетерогенности (тип ведущей симптоматики (преобладание позитивной или негативной симптоматики), тип течения (эпизодический или непрерывный), развитие метаболического синдрома).

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-биологическое обследование 212 пациентов (119 мужчин и 93 женщины) этнических русских больных шизофренией (F20), длительно применяющих медикаментозную антипсихотическую терапию и проходивших курс лечения в клиниках НИИ психического здоровья Томского

НИМЦ и ОГБУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница». Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов. Включение пациентов в исследование проводилось с учетом этических норм согласно протоколу (№142 от 14.05.2021), утвержденному комитетом по Биомедицинской этике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. У всех обследуемых лиц получено информированное согласие на проведение исследования. Критериями включения больных в исследуемую группу являлись: установленный диагноз шизофрении (F20), возраст 18-65 лет, славянская национальность, добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования являлись: наличие коморбидных неврологических и соматических заболеваний, затрудняющих объективную оценку клинического состояния, вызванного основным заболеванием; неславянская национальность (например, монголы, буряты); отказ больного от участия в исследовании. Клиническая симптоматика оценивалась по шкале позитивных и негативных синдромов PANSS, шкале общего клинического впечатления CGI, на всех пациентов заполнялся модифицированный вариант карты стандартизированного описания больного шизофренией. Для постановки диагноза метаболического синдрома были выбраны критерии, предложенные Международной Федерацией сахарного диабета (IDF, 2005 г). Группу контроля составили 30 здоровых доноров, соответствующих по полу и возрасту больным шизофренией. Определение концентрации катепсина D, миелопероксидазы (MPO) и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) проводили в сыворотке крови с применением xMAP технологии на анализаторах Magpix и Luminex 200 (Luminex, США) на базе ЦКП «Медицинская геномика» (Томский НИМЦ). Для измерения исследуемых аналитов была использована панель реактивов производства MILLIPLEX MAP (Merck, Германия). Результат детекции в пг/мл обрабатывался специальной программой xPONENT (Luminex, США) с последующим переносом данных в программу для обчета MILLIPLEX Analyst 5.1 (Merck, Германия). Конечные результаты по количественному содержанию аналитов представлены в нг/мл.

Статистический анализ проводился с использованием ПО SPSS (версия 23 для Windows). Данные проверяли на тип распределения с помощью критериев Колмогорова-Смирнова (с поправкой Лиллиефорса) и критерия Шапиро-Уилка. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ (среднее значение и стандартное отклонение) для данных, соответствующих нормальному закону распределения, и в виде $Me [Q1; Q3]$ (медиана и первый (верхний) и третий (нижний) квартили) для данных, не соответствующих этому

распределению. Для оценки взаимосвязей между исследуемыми показателями были проведены корреляционные анализы Спирмена и Пирсона. Критический уровень значимости составил 0,05.

Результаты. Краткая клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов и здоровых лиц представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика обследуемой группы пациентов и группы здоровых лиц
Table 1. Characteristics of the examined group of patients and the group of healthy individuals

Больные шизофренией (n=212)	
Возраст, годы	39,5 [30,75; 47,5]
Пол	
мужчины	119 (56%)
женщины	93 (44%)
Эпизодический тип течения	63 (30%)
Непрерывный тип течения	84 (40%)
Наблюдение менее года	17 (8%)
Ведущая симптоматика	
негативная	107 (50,5%)
позитивная	105 (49,5%)
С метаболическим синдромом	82 (38,7%)
Без метаболического синдрома	130 (31,3%)
Длительность шизофрении, годы	10 [5; 19]
Пациенты с длительностью шизофрении	
менее 5 лет	62 (29%)
от 5 до 10 лет	45 (21%)
более 10 лет	105 (50%)
ИМТ	27 [22,9; 31,6]
Здоровые лица (n=30)	
Возраст, годы	35 [30; 45]
Пол	
мужчины	8 (27%)
женщины	22 (73%)

Первый этап включал определение сывороточных концентраций МПО, катепсина D, PAI-1 у пациентов с шизофренией и здоровых лиц. Выявлены значимо более высокие показатели концентрации МПО и PAI-1 в сыворотке крови у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми лицами (см. табл. 2).

Таблица 2. Концентрация катепсина D, МПО, PAI-1 в сыворотке крови больных шизофренией и здоровых лиц

Table 2. Concentration of cathepsin D, MPO, PAI-1 in the blood serum of patients with schizophrenia and healthy individuals

Показатель	Больные шизофренией	Здоровые лица	p-value
Катепсин D, нг/мл	218,3 [170,3; 284,6]	207,5 [173,5; 269,8]	0,772
МПО, нг/мл	958,4 [527,6; 1668,4]	559,9 [375,7; 968,1]	0,001*
PAI-1, нг/мл	197,8±58,9	158,8±84,6	0,002*

Примечание: * - значение p-value <0,05.

Note: * - p-value < 0,05

На втором этапе по оценке возможной ассоциации между изучаемыми сывороточными факторами и клинической гетерогенностью шизофрении (тип течения (эпизодический или непрерывный), тип ведущей симптоматики (позитивная или негативная)), значимые результаты выявлены не были (см. табл. 3, 4).

Таблица 3. Концентрация катепсина D, МПО, PAI-1 в сыворотке крови больных шизофренией в зависимости от типа течения шизофрении

Table 3. Concentration of cathepsin D, MPO, PAI-1 in the blood serum of patients with schizophrenia depending on the type of course of schizophrenia

Показатель	Больные шизофренией с эпизодическим типом течения	Больные шизофренией с непрерывным типом течения	p-value
Катепсин D, нг/мл	196,6 [166,4; 261,1]	220,9 [173,2; 279,9]	0,951
МПО, нг/мл	790,7 [494,1; 1662,2]	774,7 [480,2; 1420,2]	0,481
PAI-1, нг/мл	192,1±64,2	202,3±53,9	0,297

Таблица 4. Концентрация катепсина D, МПО, PAI-1 в сыворотке крови больных шизофренией в зависимости от ведущей симптоматики

Table 4. Concentration of cathepsin D, MPO, PAI-1 in the blood serum of patients with schizophrenia depending on the leading symptoms

Показатель	Больные шизофренией с ведущей негативной симптоматикой	Больные шизофренией с ведущей позитивной симптоматикой	p-value
Катепсин D, нг/мл	218,0 [177,9; 283,1]	218,5 [166,7; 286,5]	0,968
МПО, нг/мл	948,6 [527,6; 1740,4]	963,3 [524,3; 1556,4]	0,727
PAI-1, нг/мл	195,2±57,9	200,4±60,0	0,524

На третьем этапе изучалась связь между изменением концентрации МПО, катепсина D, PAI-1 в зависимости от наличия или отсутствия у пациентов с шизофренией антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома у пациентов с шизофренией. В ходе сравнения значимых различий не выявлено (см. табл. 5).

Таблица 5. Концентрация катепсина D, МПО, PAI-1 в сыворотке крови больных шизофренией с метаболическим синдромом и без него

Table 5. Concentration of cathepsin D, MPO, PAI-1 in the blood serum of patients with schizophrenia with and without metabolic syndrome

Показатель	Больные шизофренией с метаболическим синдромом	Больные шизофренией без метаболического синдрома	p-value
Катепсин D, нг/мл	229,8 [172,2; 279,9]	213,5 [167,8; 288,7]	0,675
МПО, нг/мл	1206,2 [550,3; 1749,6]	914,0 [521,0; 1560,5]	0,291
PAI-1, нг/мл	204,2±62,6	192,4±54,5	0,149

На четвертом этапе проведен корреляционный анализ связей сывороточных концентраций МПО, катепсина D, PAI-1 с возрастом, длительностью шизофрении и индексом массы тела (ИМТ). Проведенный анализ показал наличие в группе пациентов положительных корреляций между уровнями катепсина D, PAI-1 и ИМТ (см. табл. 6).

Таблица 6. Корреляционный анализ связей уровней катепсина D и МПО с возрастом, длительностью шизофрении и ИМТ в группе пациентов

Table 6. Correlation analysis of the relationships between cathepsin D and MPO levels with age, duration of schizophrenia and BMI in a group of patients

Параметр 2 \ Параметр 1		Катепсин D, нг/мл	МПО, нг/мл	РАI-1, нг/мл
	Коэффициент корреляции Спирмена R и значение p-value			
Возраст, годы	R	-0,002	-0,091	-0,050
	p-value	0,978	0,185	0,469
Длительность шизофрении, годы	R	-0,018	-0,105	-0,089
	p-value	0,800	0,127	0,198
ИМТ	R	0,267*	0,090	0,212*
	p-value	0,0001*	0,233	0,004*

Примечание: * - значение p-value <0,05

Note: * - p-value < 0,05

Обсуждение. В данной работе описаны результаты сравнения уровней миелопероксидазы, катепсина D, ингибитора активации плазминогена первого типа у пациентов с шизофренией по сравнению с контрольными лицами, а также корреляционных взаимосвязей между сывороточными концентрациями этих показателей с клинической гетерогенностью шизофрении (типом ведущей симптоматики (позитивная или негативная), типом течения (эпизодический или непрерывный), а также наличием или отсутствием антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома). В результате исследования продемонстрированы статистически значимо более высокие показатели концентрации МПО и РАI-1 в сыворотке крови у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми лицами. Наши результаты соответствуют опубликованным в научной литературе данным. Так, продемонстрирована связь между уровнем МПО, С-реактивным белком, антипсихотической терапией, курением, возрастом, полом, инсулинорезистентностью, ИМТ у пациентов с шизофренией [20]. Активность МПО значительно выше у пациентов с шизофренией, чем у здоровых родственников первой степени родства и психически здоровых контрольных лиц, но в то же время не выявлены корреляции между тяжестью заболевания по шкале PANSS и уровнем МПО [13]. Повышенная активность МПО и окислительно-восстановительный дисбаланс в плазме

крови обнаружены у мужчин с шизофренией [10]. В целом, являясь основным медиатором реакции нейтрофилов на окислительный стресс, повышенные уровни МРО вовлечены в патогенез различных заболеваний. В настоящем исследовании поддерживается идея о том, что маркеры окислительного стресса могут служить полезным инструментом для диагностики и установления новых мишеней терапевтического вмешательства. Наши результаты предположительно, могут свидетельствовать о связи между окислительным стрессом и прогрессированием шизофрении, демонстрируя значительно более высокие уровни *маркеров окислительного стресса* МРО и PAI-1 в сыворотке крови пациентов по сравнению со здоровыми лицами. В то же время значимых ассоциаций между сывороточными концентрациями катепсина D и шизофренией выявлено не было. Несомненно, клиническая гетерогенность шизофрении представляет собой феномен, требующий детального молекулярно-биологического изучения. Непрерывный характер течения шизофрении, а также стабильно негативная симптоматика связаны с более высокой степенью прогрессирования шизофрении [1, 17]. В рамках данного исследования мы не получили значимых данных в пользу того, что сывороточные концентрации МРО, катепсина D, PAI-1 связаны с типом течения (эпизодический или непрерывный) или типом ведущей симптоматики (позитивный или негативный) шизофрении. Далее мы изучили ассоциацию между изменением концентрации МРО, катепсина D, PAI-1 у пациентов с наличием или отсутствием антипсихотик-индуцированного метаболического синдрома. Значимых различий не выявлено. В доступной научной литературе подобные данные отсутствуют. Проведенный корреляционный анализ связей сывороточных концентраций МРО, катепсина D, PAI-1 с возрастом, длительностью шизофрении и индексом массы тела в группе пациентов выявил положительные корреляции между показателями катепсина D, PAI-1 и ИМТ. Следует отметить, что наличие выявленных положительных корреляций не означает причинно-следственную связь, возможны и другие факторы, влияющие на концентрацию исследуемых показателей и ИМТ, такие как длительность заболевания, применяемая антипсихотическая терапия и др. В связи с тем, что наше исследование является пилотным, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения полученных взаимосвязей и выявления патогенетических механизмов. PAI-1 был среди исследованных маркеров антипсихотик-индуцированных метаболических изменений у 38 пациентов с первым эпизодом психоза Эстонской популяции до и после семи месяцев лечения антипсихотиками второго поколения [6]. При сравнении с здоровыми лицами у пациентов с первым эпизодом психоза до начала лечения выявлены значительно более высокие уровни ферритина и резистина и более низкий уровень лептина по сравнению с контролем, что указывает на наличие

метаболических проблем уже на ранней стадии психотического расстройства. Через семь месяцев лечения антипсихотическими препаратами клинические симптомы у 36 пациентов улучшились, но значительно увеличился ИМТ, повысились уровни С-пептида и лептина, а также снизился уровень адипонектина [6]. Уровень ингибитора активации плазминогена первого типа значимо не отличался при сравнении пациентов с контрольными лицами, и не изменялся после 7 месяцев терапии. Мы предполагаем, что обнаруженные нами положительные корреляции между показателями катепсина D, PAI-1 и индексом массы тела связаны с большей длительностью заболевания по сравнению с периодом наблюдения 7 месяцев [6]. Полученные нами результаты согласуются с данными исследования иммунновоспаления у больных шизофренией, принимающих типичные антипсихотики или антипсихотики второго поколения. У пациентов, принимавших оланзапин, наблюдались самые высокие уровни PAI-1 и лептина, которые значительно коррелировали с индексом массы тела [8].

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что МПО и PAI-1 вероятно, могут быть биомаркерами шизофрении, а не ее клинической гетерогенности. Кроме того, положительные корреляции между сывороточными уровнями катепсина D, PAI-1 и ИМТ дополняют знания о молекулярно-биологических основах формирования метаболических нарушений при антипсихотической терапии пациентов с данным психическим расстройством.

Заключение. Получены пилотные данные о том, что повышенные концентрации МПО и PAI-1 в сыворотке крови могут рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров шизофрении, а повышенные концентрации катепсина D и PAI-1 могут быть использованы в качестве биомаркеров антипсихотик-индуцированного повышения индекса массы тела при шизофрении.

Ограничение. Выборка пациентов характеризовалась достаточно большой длительностью заболевания (50% пациентов имели длительность заболевания более 10 лет), при которой было невозможно отследить дозировки, комбинации препаратов и комплаентность пациентов на всем протяжении заболевания. В связи с этим, затруднительно связать действие антипсихотиков с уровнем биомаркеров при интерпретации полученных результатов.

Литература/References:

1. Корнетова Е.Г., Семке А.В. Современные вопросы и перспективы изучения шизофрении с ведущей негативной симптоматикой. Бюллетень сибирской медицины. 2014;13(1):5-13.

Kornetova EG, Semke AV. Current issues and prospects for studying schizophrenia with leading negative symptoms. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. 2014;13(1):5-13. (In Russ.).

2. Незнанов Н.Г. Психиатрия. Учебник. М: ГЭОТАР-Медиа; 2016.

Neznanov N.G. Psihiatriya. Uchebnik. M: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.).

3. Семке А.В., Федоренко О.Ю., Лобачева О.А., Рахмазова Л.Д., Е.Г. Корнетова Е.Г., Смирнова Л.П., Щигорева Ю.Г. Клинические, эпидемиологические и биологические предпосылки адаптации больных шизофренией как основа персонифицированного подхода к антипсихотической терапии. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2015;88(3):19-25.

Semke AV, Fedorenko OYu, Lobacheva OA, Rakhmazova LD, Kornetova EG, Smirnova LP, Shchigoreva YuG. Clinical, epidemiological and biological prerequisites for adaptation of patients with schizophrenia as a basis for a personalized approach to antipsychotic therapy. *Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii*. 2015;88(3):19-25. (In Russ.).

4. Al-Asmari AK, Khan MW. Inflammation and schizophrenia: alterations in cytokine levels and perturbation in antioxidative defense systems. *Human & experimental toxicology*. 2014;33(2):115-122. <https://doi.org/10.1177/0960327113493305>

5. Ansari Z, Pawar S, Seetharaman R. Neuroinflammation and oxidative stress in schizophrenia: are these opportunities for repurposing? *Postgrad Med*. 2022;134(2):187-199. <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.2006514>

6. Balōtšev R, Haring L, Koido K, et al. Antipsychotic treatment is associated with inflammatory and metabolic biomarkers alterations among first-episode psychosis patients: A 7-month follow-up study. *Early Interv Psychiatry*. 2019;13(1):101-109. <https://doi.org/10.1111/eip.12457>

7. Bradshaw NJ, Korth C. Protein misassembly and aggregation as potential convergence points for non-genetic causes of chronic mental illness. *Mol Psychiatry*. 2019;24(7):936–51. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0133-2>

8. Carrizo E, Fernández V, Quintero J, et al. Coagulation and inflammation markers during atypical or typical antipsychotic treatment in schizophrenia patients and drug-free first-degree relatives. *Schizophr Res*. 2008;103(1-3):83-93. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.03.004>

9. Chen S, Jiang H, Liu Y, et al. Combined serum levels of multiple proteins in tPA-BDNF pathway may aid the diagnosis of five mental disorders. *Sci Rep*. 2017;7(1):6871. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06832-6>

10. Davies MJ, Hawkins CL. The role of Myeloperoxidase in biomolecule modification, chronic inflammation, and disease. *antioxid redox signal. Antioxid Redox Signal.* 2020;32(13):957–81. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8030>
11. Elmi S, Sahu G, Malavade K, et al. Role of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor as potential biomarkers in psychosis. *Asian J Psychiatr.* 2019;43:105-110. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.05.021>
12. Ermakov EA, Melamud MM, Buneva VN, et al. Immune System Abnormalities in Schizophrenia: An Integrative View and Translational Perspectives. *Front Psychiatry.* 2022; 25;13:880568. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.880568>
13. Guler EM, Kurtulmus A, Gul AZ, et al. Oxidative stress and schizophrenia: A comparative cross-sectional study of multiple oxidative markers in patients and their first-degree relatives. *Int J Clin Pract.* 2021;75(11):e14711. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14711>
14. Kimura T, Jia J, Kumar S, et al. Dedicated SNAREs and specialized TRIM cargo receptors mediate secretory autophagy. *EMBO J.* 2017;36(1):42–60. <https://doi.org/10.15252/embj.201695081>
15. Lasić D, Bevanda M, Bošnjak N, et al. Franić Metabolic syndrome and inflammation markers in patients with schizophrenia and recurrent depressive disorder. *Psychiatr Danub.* 2014;26(3):214-9.
16. Lasić D, Uglešić B, Vujnović Z, et al. PAI-1 as a component of the metabolic syndrome in depression and schizophrenia - Croatian experience. *Psychiatr Danub.* 2015;27(1):71-2.
17. Marder SR, Umbricht D. Negative symptoms in schizophrenia: Newly emerging measurements, pathways, and treatments. *Schizophr Res.* 2023;258:71-77. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.07.010>
18. Nesvaderani M, Matsumoto I, Sivagnanasundaram S. Anterior hippocampus in schizophrenia pathogenesis: molecular evidence from a proteome study. *Aust N Z J Psychiatry.* 2009;43(4):310–22. <https://doi.org/10.1080/00048670902721103>
19. Pope A, Amelotte JA, Belfer H, et al. Protease activities in normal and schizophrenic human prefrontal cortex and white matter. *Neurochem Res.* 1981;6(10):1043-1052. <https://doi.org/10.1007/BF00964411>
20. Reponen EJ, Dieset I, Tesli M, et al. Atherogenic Lipid Ratios Related to Myeloperoxidase and C-Reactive Protein Levels in Psychotic Disorders. *Front Psychiatry.* 2020; 11:672. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00672>
21. Tsukuba T, Okamoto K, Yasuda Y, et al. New functional aspects of cathepsin D and cathepsin E. *Mol Cells.* 2000;10(6):601-611. <https://doi.org/10.1007/s10059-000-0601-8>

22. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. J Thromb Haemost. 2005;3(8):1879-83. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01420.x>
23. Vidak E, Javorsek U, Vizovisek M, et al. Cysteine Cathepsins and their Extracellular Roles: Shaping the Microenvironment. Cells. 2019;8(3). <https://doi.org/10.3390/cells8030264>
24. Yesilkaya UH, Gica S, Guney Tasdemir B, et al. A novel commentary: Investigation of the role of a balance between neurotrophic and apoptotic proteins in the pathogenesis of psychosis via the tPA-BDNF pathway. J Psychiatr Res. 2021;142:160-166. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.07.056>
25. Zheng C, Liu H, Tu W, et al. Hypercoagulable state in patients with schizophrenia: different effects of acute and chronic antipsychotic medications. Ther Adv Psychopharmacol. 2023;13:20451253231200257. <https://doi.org/10.1177/20451253231200257>
26. Zhilyaeva TV, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, et al. Pterin metabolism, inflammation and oxidative stress biochemical markers in schizophrenia: Factor analysis and assessment of clinical symptoms associations. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2023;127:110823. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110823>.

Информация об авторах:

Федоренко Ольга Юрьевна - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского института психического здоровья Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4); email: f_o_y@mail.ru

Бойко Анастасия Сергеевна - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского института психического здоровья Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4); email: anastasya-iv@yandex.ru

Корнетова Елена Георгиевна - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского института психического здоровья Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4); email: ekornetova@outlook.com

Иванова Светлана Александровна - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе научно-исследовательского института психического здоровья Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский

национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4); профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» (Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2); email: ivanovaniipz@gmail.com

Бохан Николай Александрович - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор научно-исследовательского института психического здоровья Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4); заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» (Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2); профессор кафедры психотерапии и психологического консультирования Томского государственного университета (Россия, 634050, Томск, пр. Ленина, 36); email: bna909@gmail.com