



Аномалии уровней сывороточных аутоантител к антигенам нервной ткани у больных шизоаффективным психозом: связь с вирусами группы герпеса

В.А. Орлова¹, И.И. Михайлова¹, В.Л. Минутко², А.В. Симонова³, Е.А. Погодина²

¹ Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² Клиника ООО «Психическое здоровье»; Россия, г. Москва

³ ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — выявление специфических иммунных изменений, отражающих состояние микроструктур нервной ткани при шизоаффективном психозе, и установление их возможной связи с герпетической инфекцией.

Дизайн: аналитическое контролируемое исследование.

Материалы и методы. Были обследованы 56 пациентов с шизоаффективным психозом (F-25 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) в состоянии обострения и 100 психически здоровых лиц контрольной группы.

Для определения сывороточного содержания нейротропных аутоантител (ауто-АТ) класса IgG использовался метод «ЭЛИ-Н-Комплекс-12» на основе твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Уровни IgM и IgG к герпес-вирусам в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА.

Результаты. Показаны аномалии профилей ауто-АТ (преимущественно к основному белку миелина, белкам S-100 и NF-200, глиальному фибриллярному кислом белку), отражающие деструктивные и воспалительные процессы в тканях нервной системы. Выявленные корреляции большинства изученных параметров с содержанием сывороточных АТ к вирусам группы герпеса (к вирусу простого герпеса 1-го, 2-го и 6-го типов, вирусу Эпштейна — Барр, цитомегаловирусу) предполагают связь отмеченных процессов с герпетической инфекцией.

Заключение. Установленные иммунные аномалии являются вторичным явлением при развитии инфекционно-воспалительных процессов, сопряженных с вирусами рассматриваемой группы. В свою очередь, эти процессы выступают в качестве триггера стойких аутодеструктивных реакций в нервной ткани.

Ключевые слова: шизоаффективный психоз, глиальный фибриллярный кислый белок, основной белок миелина, белок NF-200, белок S-100, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, аутоантитела.

Вклад авторов: Орлова В.А. — диагностическая верификация случаев, разработка дизайна исследования, интерпретация данных статистического анализа, написание текста статьи, утверждение рукописи к публикации; Михайлова И.И. — клинический анализ случаев, статистическая обработка материала и интерпретация данных, написание текста рукописи; Минутко В.Л. — отбор, обследование пациентов, интерпретация данных статистического анализа; Симонова А.В. — анализ иммунологических данных; Погодина Е.А. — скрининг материала, участие в сборе публикаций по теме исследования.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Орлова В.А., Михайлова И.И., Минутко В.Л., Симонова А.В., Погодина Е.А. Аномалии уровней сывороточных аутоантител к антигенам нервной ткани у больных шизоаффективным психозом: связь с вирусами группы герпеса. Доктор.Ру. 2020; 19(4): 43–49. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-43-49

Abnormal Serum Levels of Autoantibodies to Neural Tissue Antigens in Patients with Schizoaffective Psychosis: Relationship with Herpes Viruses

V.A. Orlova¹, I.I. Mikhailova¹, V.L. Minutko², A.V. Simonova³, E.A. Pogodina²

¹ Moscow Psychiatric Research Institute, a branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology (a Federal Government-funded Institution) Russian Federation Ministry of Health; 3 Poteshnaya St., Bldg. 10, Moscow, Russian Federation 107076

² 000 Mental Health Clinic; 1 Stroginsky Blvd., Moscow, Russian Federation 123592

³ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (a Government-funded Healthcare Institution); 61/2 Shchepkin St., Moscow, Russian Federation 129110

ABSTRACT

Study Objective: To detect specific immune changes reflecting the condition of neural microstructures in patients with schizoaffective psychosis and determine their possible relationship with herpes infection.

Study Design: This was an analytical controlled study.

Орлова Вера Александровна (автор для переписки) — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Московского НИИ психиатрии — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 107076, Россия, г. Москва, ул. Потешная, д. 3, корп. 10. E-mail: vorlova@yandex.ru (Окончание на с. 44.)



Materials and Methods: Fifty-six patients with acute schizoaffective psychosis (International Classification of Diseases 10 code F25) and 100 mentally healthy subjects from a control group were examined in the study.

Serum levels of IgG neural-specific autoantibodies (autoAB) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA, ELI-N-Complex-12 panel). Serum levels of IgM and IgG antibodies to herpes viruses were measured by ELISA.

Study Results: The study revealed abnormal levels of autoAB, primarily to myelin basic protein, S-100 and NF-200 proteins, and glial fibrillary acidic protein, indicating destructive and inflammatory processes in neural tissues. Correlations between most of the study parameters and serum levels of anti-herpes AB (AB to herpes simplex virus types 1, 2, and 6, Epstein–Barr virus, and cytomegalovirus) suggest a relationship between the above-mentioned processes and herpes infection.

Conclusion: These immune abnormalities are secondary changes in patients with infectious inflammation caused by herpes viruses. These inflammatory processes, in turn, act as a trigger for persistent autodestructive responses in neural tissue.

Keywords: schizoaffective psychosis, glial fibrillary acidic protein, myelin basic protein, NF-200 protein, S-100 protein, herpes simplex virus, Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, autoantibodies.

Contributions: Orlova, V.A. — verified diagnoses; was responsible for study design and interpretation of statistical data; contributed to writing the article; approved the final version submitted for publication; Mikhailova, I.I. — contributed to clinical analysis of cases; statistical analysis; data interpretation; writing the article; Minutko, V.L. — was responsible for selection and examination of patients; contributed to interpretation of statistical analysis data; Simonova, A.V. — analyzed immunological data; Pogodina, E.A. — assisted with screening of materials; participated in collection of relevant publications.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Orlova V.A., Mikhailova I.I., Minutko V.L., Simonova A.V., Pogodina E.A. Abnormal Serum Levels of Autoantibodies to Neural Tissue Antigens in Patients with Schizoaffective Psychosis: Relationship with Herpes Viruses. *Doctor.Ru.* 2020; 19(4): 43–49. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-43-49

ВВЕДЕНИЕ

Хотя иммунный компонент патогенеза психических заболеваний эндогенного круга (шизофрении, шизоаффективного психоза) установлен, роль и участие иммунных механизмов в развитии заболеваний остаются недостаточно ясными. Дальнейшее расширение наших знаний возможно в связи с появлением новых технологий, позволяющих более дифференцированно выявлять иммунометаболические аномалии, свойственные различным, в том числе психическим, болезням. К таким технологиям относятся методы ИФА «ЭЛИ-Тест» (разработчик — медицинский исследовательский центр «Иммункулус»).

Эти технологии базируются на относительно новых взглядах на роль иммунной системы, которая заключается 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 обеспечиваются всепроникающей мультикомпонентной системой естественных аутоантител (ауто-АТ), живо откликающейся количественными изменениями на различные функционально-метаболические перестройки в обособленных популяциях клеток, органах и организме в целом [1]. Множество естественных ауто-АТ, специфичных для самых разных аутоантигенов, постоянно синтезируются 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, формирует динамический «иммунологический гомункулус», или «иммункулус» [1].

Иммункулус организован по голографическому принципу, где каждая часть целого отражает это целое. Поэтому содержание ауто-АТ одной и той же антигенной специфичности у индивида практически одинаково в разных участках кровотока. По изменениям в содержании ауто-АТ определенной органоспецифичности оказывается возможным получать информацию о состоянии популяций специализированных клеток разной анатомической локализации, о повреждениях различных органов, об изменениях экспрессии/продукции/секреции определенных рецепторов, биорегуляторов, дифференцировочных антигенов и т. д., причем диагностическое и/или прогностическое значение заключения, основанного на одновременном определении уровней ауто-АТ разной специфичности, существенно повышается.

Это диктует необходимость давать мультикомпонентную оценку содержания ауто-АТ, что позволяет проводить системный анализ для уточнения роли и участия патоиммунных механизмов в развитии психических заболеваний. Ранее такой анализ (на основании «ЭЛИ-Нейро-Теста» из 12 ауто-АТ) был нами проведен у больных шизофренией и позволил выявить множественные аномалии уровней ауто-АТ к антигенам нервной ткани при этом заболевании [2].

Так, у больных шизофренией найдены аномалии профилей ауто-АТ к глиальному фибриллярному кислом белку (glial fibrillary acidic protein, GFAP), основному белку миелина (myelin basic protein, MBP), специфическому белку аксонов NF-200, отражающие деструктивные и воспалительные процессы в тканях нервной системы [2].

Аналогичный анализ является актуальным в исследованиях природы шизоаффективного психоза. Кроме того, для понимания основ этиопатогенеза данных заболеваний необходимо установление причины выявленных аномалий.

Михайлова Ирина Иосифовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник Московского НИИ психиатрии — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. 107076, Россия, г. Москва, ул. Потешная, д. 3, кор. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 9801-3509. E-mail: iim@bk.ru
Минутко Виталий Леонидович — д. м. н., профессор, руководитель клиники ООО «Психическое здоровье». 123592, Россия, г. Москва, Строгинский бульвар, д. 1. E-mail: vminutko@gmail.com

Симонова Альбина Валерьевна — д. м. н., профессор, врач-аллерголог, иммунолог ГБУЗ «МОНКИ им. М.Ф. Владимирского». 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. eLIBRARY.RU SPIN: 6227-8054. E-mail: medlabnews@mail.ru

Погодина Екатерина Анатольевна — научный сотрудник клиники ООО «Психическое здоровье». 123592, Россия, г. Москва, Строгинский бульвар, д. 1. E-mail: e.a.pogodina@yandex.ru
(Окончание. Начало см. на с. 43.)

В связи с накопленными в настоящее время данными о значимости вирусов группы герпеса в патогенезе эндогенных психозов [3–6] целесообразно изучение их сопряженности с иммунометаболическими аномалиями, в частности при шизоаффективном психозе.

Цель исследования — мультипараметрическая оценка иммунохимических аномалий (отклонений содержания ауто-АТ), отражающих состояние микроструктур нервной системы, при шизоаффективном психозе и установление их возможной связи с герпетической инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 56 больных (24 мужчины, 32 женщины) шизоаффективным психозом (F-25 по МКБ-10, шизоаффективная приступообразная шизофрения по отечественной классификации), проходивших стационарное лечение по поводу острых психотических состояний в клинике «Психическое здоровье» (руководитель — профессор В.Л. Минутко, г. Москва) в 2018–2019 гг. Ведущими синдромами были аффективно-параноидный (n = 42, 75%) и аффективно-бредовой (n = 14, 25%). Аффект у 37 (66,1%) пациентов был сме-

шанным, у 15 (26,8%) — депрессивным и у 4 (7,1%) — маниакальным. Возраст больных варьировал от 17 до 50 лет (в среднем 29,4 ± 8,6 года). Средняя продолжительность болезни с момента манифестных проявлений составляла 5,1 ± 4,8 года.

В контрольную группу вошли 100 психически здоровых людей (43 мужчины и 57 женщин), проходивших профилактическое обследование в МИЦ «Иммункулус». Их средний возраст — 32,9 ± 9 лет (p > 0,05 при сравнении с основной группой).

Иммунохимическое обследование проводили при поступлении больных в стационар — до начала лечения. Профили иммунореактивности естественных регуляторных ауто-АТ, наиболее информативно отражающих количественные изменения (содержание) их отдельных вариантов [1], оценивали в сыворотке крови с помощью тест-наборов «ЭЛИ-Н-Комплекс-12» (МИЦ «Иммункулус», г. Москва) согласно инструкции производителя. При этом с помощью твердофазного ИФА определяли изменения содержания ауто-АТ класса G, взаимодействующих с антигенами микроструктур нервной ткани, а также отражающих общую реактивность иммунной системы (всего 12 ауто-АТ — см. таблицу).

Таблица / Table

Частота выявления аномальных показателей сывороточных аутоантител (ауто-АТ) у обследованных больных шизоаффективным психозом и в контрольной группе здоровых лиц, n (%)

Frequency of detection of abnormal serum levels of autoantibodies (autoAB) in patients with schizoaffective psychosis and healthy subjects in the control group, n (%)

Ауто-АТ (число участников основной группы, у которых были определены) / AutoAB (number of persons in main group who were tested)	Основная группа / Main group (n = 56)		Контрольная группа / Control group (n = 100)		Двусторонний критерий Фишера для числа случаев выше нормы / Two-sided Fisher test for number of cases above normal	Двусторонний критерий Фишера для числа случаев ниже нормы / Two-sided Fisher test for number of cases below normal
	число случаев выше нормы / number of cases above normal	число случаев ниже нормы / number of cases below normal	число случаев выше нормы / number of cases above normal	число случаев ниже нормы / number of cases below normal		
АТ к NF-200 / AB to NF200 (n = 51)	8 (15,7)	0	2 (2)	1 (1)	0,003	1,000
АТ к GFAP / AB to GFAP (n = 56)	8 (14,3)	2 (3,5)	3 (3)	0	0,017	0,127
АТ к S100 / AB to S100 (n = 55)	12 (21,8)	2 (3,6)	3 (3)	2 (2)	0,000	0,616
АТ к MBP / AB to MBP (n = 55)	15 (27,3)	0	0	0	0,000	1,000
АТ к вольтаж-зависимому Са-каналу / AB to voltage-gated Ca channels (n = 52)	6 (11,5)	2 (3,9)	3 (3)	1 (1)	0,063	0,269
АТ к Н-холинорецепторам / AB to nicotinic acetylcholine receptors (n = 52)	5 (9,6)	1 (1,9)	3 (3)	2 (2)	0,123	1,000
АТ к глутаматным рецепторам / AB to glutamate receptors (n = 51)	1 (2,0)	0	2 (2)	0	1,000	1,000
АТ к ГАМК-рецепторам / AB to GABA receptors (n = 51)	12 (23,5)	1 (2,0)	1 (1)	0	0,000	0,338
АТ к дофаминовым рецепторам / AB to dopamine receptors (n = 51)	6 (11,8)	1 (2,0)	2 (2)	0	0,018	0,338
АТ к серотониновым рецепторам / AB to serotonin receptors (n = 51)	6 (11,8)	0	2 (2)	1 (1)	0,018	1,000
АТ к ДНК / Anti-DNA AB (n = 17)	2 (11,8)	2 (11,8)	2 (2)	0	0,100	0,020
АТ к β ₂ -гликопротеину / AB to β ₂ -glycoprotein (n = 17)	2 (11,8)	1 (5,9)	2 (2)	0	0,100	0,145

В зависимости от амплитуды пиков индивидуальных ауто-АТ разной антигенной специфичности их иммунореактивность оценивали как нормальную при амплитуде пика, не выходящей за физиологически допустимый разброс (у здоровых лиц уровни АТ колеблются от -20 до $+10$ относительных единиц, отн. ед.), сниженную (менее -20 отн. ед.) или повышенную (более $+10$ отн. ед.). Следует заметить, что с помощью технологии «ЭЛИ-Тест» не проводится оценка абсолютного содержания ауто-АТ в сыворотке крови обследуемого. Результаты «ЭЛИ-тестов» демонстрируют более информативные нарушения, такие как соотношение ауто-АТ, определяемое у пациента по отношению к нормальным показателям (относительное содержание ауто-АТ).

Уровни IgM и IgG к герпес-вирусам: вирусу простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1), ВПГ-2, ВПГ-6, цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна — Барр (ЭБВ) — в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА.

Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 6.0 для Windows (StatSoft, США). Для статистической обработки использованы вычисления двустороннего (точного) критерия Фишера и коэффициента ранговой корреляции Спирмена при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Аномалии профилей сывороточной иммунореактивности, обусловленные исследованными ауто-АТ, обнаружены у большинства пациентов основной группы (94,6%) и только у 3% обследованных контрольной группы. Превалирующим был рост амплитуды пиков (10,6% от общего количества показателей без учета пограничных значений), реже встречалось их аномальное снижение (1,5%), что существенно отличалось от соответствующих показателей контрольной группы (2,5% и 0,7% соответственно). В данном исследовании анализируется аномальное увеличение уровней ауто-АТ (см. таблицу). Повышенные значения отражают активные патологические процессы относительно небольшой давности, аномальное же снижение пиков иммунореактивности характерно для патологических процессов большей давности и тяжести.

Как видно из таблицы, рост амплитуды пиков ауто-АТ к МВР, являющемуся специфическим белком миелиновых оболочек аксонов, выявлялся наиболее часто и только в основной группе. Рост уровней АТ к МВР может указывать на демиелинизирующие процессы в нервных волокнах [1]. Эти данные подтверждаются и обнаруженным у 15,7% больных повышением уровней ауто-АТ к специфическому белку аксонов NF-200 (против 2% лиц контрольной группы, $p = 0,003$). Рост содержания ауто-АТ к МВР и NF-200 с высокой долей вероятности указывает на дегенеративные изменения в аксонах, включая их миелиновые оболочки (демиелинизацию) [1].

У 23,5% больных выявлялось повышение содержания ауто-АТ к ГАМК-рецепторам. Аналогичные аномалии обнаруживались только у 1% участников контрольной группы ($p = 0,000$). Они могут указывать на изменения в ГАМКергической системе нейронов.

У 21,8% пациентов основной группы и лишь у 3% в контрольной группе ($p = 0,000$) отмечалось повышение содержания ауто-АТ к белкам группы S100 — кальций-зависимым регуляторам целого ряда клеточных ролей, обеспечивающих функциональный гомеостаз клеток мозга путем сопряжения и интеграции разноплановых метаболических процессов [7]. Увеличение 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, например ВПЧ).

Кроме того, поскольку S100-белки во внеклеточном секторе проявляют свойства цитокинов и взаимодействуют с RAGE-рецепторами [8], 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.

Рост уровней ауто-АТ к S-100B может свидетельствовать о патологических процессах в астроцитарной глии (их активации) [9]. Это положение подтверждается анализом уровней ауто-АТ к белку GFAP у изученных пациентов. В 14,3% случаев (против 3% в контрольной группе) отмечалось повышение уровня ауто-АТ к этому белку, что может указывать на пролиферативные процессы в астроцитарной глии (глиоз) [1], спектр проявлений которых варьирует при эндогенных психических расстройствах от обратимой активации до формирования глиального рубца [10].

Как известно, процессы активации астроцитарной глии запускаются в тканях мозга в ответ на повреждение нейронов различного, в том числе инфекционно-воспалительного, генеза. Можно также предположить, что длительное повышение содержания ауто-АТ к GFAP будет сопряжено с дистрофическими процессами в астроцитах. Увеличение концентрации ауто-АТ может свидетельствовать и о нарушении барьерной функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [11].

Остальные отклонения в уровнях ауто-АТ встречались реже. Так, рост содержания ауто-АТ к дофаминовым, серотониновым и Н-холинорецепторам наблюдался у 11,8%, 11,8% и 9,6% пациентов основной группы соответственно (в контрольной группе — у 2%, 2% и 3% участников соответственно). Отмеченные аномалии могут говорить об изменениях в соответствующих системах нейронов.

Повышение уровня ауто-АТ к вольтаж-зависимому кальциевому каналу (VGCC) (идентифицирован в мембране нейронов, эндокринных и мышечных клеток) установлено у 11,5% больных основной и у 3% лиц контрольной группы. Аномалии содержания ауто-АТ к антигенам VGCC могут указывать на широкий спектр расстройств с нарушениями водно-электролитного баланса и энергетического метаболизма нейронов, на изменение соотношений между возбуждающими и тормозными процессами в нервной системе, на нарушение функций межнейронных и нервно-мышечных контактов [12] и эндокринный дисбаланс [13], а также на вовлечение в патологические процессы спинного мозга и мозжечка [14].

Увеличение уровней ауто-АТ к двуспиральной ДНК и β_2 -гликопротеину в основной группе, возможно, говорит о взаимосвязи описанных изменений в нервной системе этих пациентов 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) [1].

Рост уровней ауто-АТ к β_2 -гликопротеину может отражать интенсификацию их взаимодействия с белково-фосфолипидными комплексами клеточных мембран, а также процессы, связанные с возможным повреждением эндотелия сосудистых стенок (васкулопатия) и повышением

свертываемости крови (антифосфолипидный синдром) [1]. Указанные процессы у пациентов с повышенным содержанием ауто-АТ к β_2 -гликопротеину, таким образом, могут иметь распространенный характер. Есть вероятность, что увеличение уровней ауто-АТ к β_2 -гликопротеину индуцировано инфекционным процессом [1].

Следует отметить, что, помимо пациентов с повышенным содержанием ауто-АТ к β_2 -гликопротеину, с той же частотой (11,8%) выявлялись больные с пограничными (между нормальным и повышенным) уровнями.

Показатели специфического (противогерпетического) иммунитета исследованы у 25 из 56 больных. Рост содержания тех или иных противогерпетических АТ отмечался во всех случаях. Наиболее часто встречалось повышение уровня IgG к ВПГ-1 (84% случаев), IgG к капсидному (86,7%) и ядерному (71,4%) антигенам ЭБВ, IgG к ЦМВ (54,2%). Повышение уровня IgG к тому или иному вирусу в настоящее время рассматривается как признак присутствия вируса в организме [15], в связи с чем полученные результаты говорят об инфицированности больных герпесом.

Как показали результаты корреляционного анализа, содержание ауто-АТ к MBP коррелирует с уровнем IgM к ЦМВ ($r = 0,34$) и IgG к капсидному антигену ЭБВ ($r = 0,55$), ауто-АТ к NF-200 — с содержанием IgM к ВПГ-1 ($r = -0,33$) и к ЭБВ ($r = -0,68$), ауто-АТ к GFAP — с содержанием IgM к ВПГ-2 ($r = -0,31$). Уровни ауто-АТ к дофаминовым рецепторам коррелировали с содержанием IgG к капсидному ($r = -0,6$) и к ядерному антигену ЭБВ ($r = -0,49$), ауто-АТ к глутаматным рецепторам — с содержанием IgM к ЭБВ ($r = -0,5$) и IgG к ВПГ-6 ($r = -0,51$) ($p < 0,05$ для всех корреляций).

Таким образом, проведенное исследование выявило у обследованных больных шизоаффективным психозом anomalies профилей ауто-АТ (преимущественно повышение уровней), которые могут отражать деструктивные и воспалительные процессы в тканях центральной и периферической нервной системы (MBP, S-100, NF-200, GFAP), а также нарушение проницаемости ГЭБ.

Деструктивные процессы в нервной системе обнаруживались у больных эндогенными психическими заболеваниями (шизофренией) ранее и с помощью других методов исследования. В частности, некоторые катамнестические МРТ-исследования [16, 17] показали прогрессирующую редукцию структур мозга у таких пациентов.

Найденные иммунохимические признаки, предполагающие процессы демиелинизации у исследованных больных шизоаффективным психозом (повышение уровней ауто-АТ к MBP и NF-200), подтверждают данные посмертных патоморфологических исследований [18] о том, что поражение миелиновых оболочек нервов характерно для эндогенных психических заболеваний (шизофрении).

Полученные нами результаты становятся также важным подтверждением данных многочисленных исследований, в ходе которых при эндогенных психических заболеваниях найдены биохимические маркеры воспалительных реакций в периферической крови и спинномозговой жидкости [19–21], в мозговой ткани (посмертный материал) [22, 23]. В некоторых из них воспалительный процесс рассматривается в качестве основного патогенетического фактора [24] и ставятся вопросы о необходимости изучения его связи с микробиотой [25].

Обнаруженные патологические процессы, связанные с активацией астроцитарной глии (повышенные уровни ауто-АТ к белкам GFAP и S-100B), подтверждают соответ-

ствующие данные патоморфологов [10]. Следует отметить, что традиционно подчеркивалась ареактивность глии при эндогенных психических заболеваниях (шизофрении), и это в свое время явилось отправной точкой для квалификации структурных аномалий мозга при данном заболевании в качестве аномалий развития. Однако впоследствии были установлены изменения ультраструктуры астроцитов и экспрессии их маркеров, что свидетельствует об активном вовлечении этих клеток в патологический процесс [10].

Кроме того, патоморфологические данные говорят о том, что дисфункция астроцитов при шизофрении прогрессирует по мере увеличения длительности заболевания [26]. Высказано также предположение, что патологические процессы в астроцитах при этом заболевании связаны с иммунными изменениями, что подтверждается результатами настоящего исследования. Как известно и отмечено ранее, процессы активации астроцитарной глии запускаются в тканях мозга в ответ на повреждение нейронов различного, в том числе инфекционно-воспалительного, генеза.

Повышение уровней ауто-АТ к белку S-100 у обследованных больных, а в ряде случаев и к двуспиральной ДНК и β_2 -гликопротеину, может свидетельствовать о вовлечении в патологический процесс сосудистой сети, что подтверждают сведения, полученные с использованием МР-ангиографии, морфометрических исследований на посмертном материале и в ходе биохимических исследований. Они говорят о патологии в системе мозговых коллекторов, крупных сосудов и капиллярной сети (расширениях периваскулярных пространств, периваскулярных кистах, очагах дистрофии в белом веществе мозга) [27], о повреждении эндотелия капилляров и неспецифических изменениях их ультраструктуры [23, 28] при эндогенных психозах (шизофрении).

Следует также отметить, что с учетом изменений 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.

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.

Существенно реже наблюдается первичная аутоиммунная патология, для которой характерно не обусловленное нуждами организма патогенное повышение продукции определенных ауто-АТ, выступающих инструментами иммунометаболических нарушений разной степени выраженности, вплоть до аутодеструктивных реакций [1].

Таким образом, аномалии профилей сывороточной иммунореактивности, обусловленной теми или иными ауто-АТ, чаще всего отражают 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 повышенные уровни ауто-АТ к антигенам тех или иных органов и систем могут быть связаны с наличием вирусного (внутриклеточного) инфекционного процесса. Так, избыток ауто-АТ к двуспиральной ДНК чаще всего обусловлен активацией процессов апоптоза, вызванной активно

реплицирующимися внутриклеточными инфектами (обычно вирусными) [1]. Патологическое увеличение продукции ауто-АТ к белкам S100 могут вызывать многие варианты вирусов папилломы (по механизмам молекулярной мимикрии).

По данным иммунологических исследований [1, 29], аутоиммунным процессам, сопровождающимся выраженной органической деструкцией, предшествуют десятилетиями протекающие инфекционно-воспалительные повреждения, часто вызываемые вирусами герпеса. Результаты проведенной работы, выявившие корреляции уровней изученных ауто-АТ с содержанием АТ к вирусам группы герпеса, могут рассматриваться как подтверждающие эти сведения.

В целом наши результаты поддерживают вирусную концепцию этиологии демиелинизирующих заболеваний, основанную на данных о наличии общих антигенных детерминант между энцефалитогенной областью МВР и некоторыми вирусами (ЭБВ, ЦМВ, ВПГ, корью, краснухой) [30].

Они также подтверждают наши прежние данные об этиопатогенетической роли герпетической инфекции при эндо-

генных психических заболеваниях (шизофрении, шизоаффективном психозе) [3–6, 27].


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аномально избыточная продукция аутоантител (ауто-АТ), выявленная у большинства изученных пациентов, представляется вторичным явлением при развитии локальных, а у некоторых пациентов (случаи с повышением уровней ауто-АТ к двуспиральной ДНК и β_2 -гликопротеину) и распространенных инфекционно-воспалительных процессов, сопряженных с вирусами группы герпеса. В свою очередь, эти процессы выступают в качестве триггера стойких аутодеструктивных реакций в нервной ткани.

Вышесказанное диктует необходимость проведения тщательного соматического обследования пациентов с последующей санацией выявленных очагов инфекции и купированием воспалительных проявлений наряду с использованием комплексных подходов, направленных на коррекцию состояния сосудов, иммунных и метаболических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Поletaev A.B. Иммунология и иммунопатология. М.: МИА; 2008. 207 с. [Poletaev A.B. Immunology and immunopathology. M.: MIA; 2008. 207 p. (in Russian)]
2. Орлова В.А., Михайлова И.И., Минутко В.Л., Симонова А.В. Аномалии уровней сывороточных антител к антигенам нервной ткани у больных шизофренией: мультипараметрическая оценка. Социальная и клиническая психиатрия. 2016; 26(1): 12–20. [Orlova V.A., Mikhaylova I.I., Minutko V.L., Simonova A.V. Abnormalities of levels of serum autoantibodies to the antigens of nervous tissue microstructures in patients with schizophrenia: multiparametric immunological assessment. Social and Clinical Psychiatry. 2016; 26(1): 12–20. (in Russian)]
3. Mohagheghi M., Alikhani M.Y., Taheri M., Eftekharian M.M. Determining the IgM and IgG antibodies titer against HSV1, HSV2 and CMV in the serum of schizophrenia patients. Hum. Antibodies. 2018; 26(2): 87–93. DOI: 10.3233/HAB-170325
4. Dickerson F., Jones-Brando L., Ford G., Genovese G., Stallings C., Origoni A. et al. Schizophrenia is associated with an aberrant immune response to Epstein — Barr virus. Schizophr. Bull. 2019; 45(5): 1112–19. DOI: 10.1093/schbul/sby164
5. Tanaka T., Matsuda T., Hayes L.N., Yang S., Rodriguez K., Severance E.G. et al. Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder. Neurosci Res. 2017; 115: 59–63. DOI: 10.1016/j.neures.2016.11.002
6. Михайлова И.И., Орлова В.А., Минутко В.Л., Симонова А.В., Погодина Е.А. Приступообразная параноидная шизофрения как инфекционный процесс (мультидисциплинарное исследование). Norwegian Journal Development of the International Science. 2019; 37: 31–5. [Mikhaylova I.I., Orlova V.A., Minutko V.L., Simonova A.V., Pogodina E.A. Episodic paranoid schizophrenia as an infectious process (multidisciplinary investigation). Norwegian Journal Development of the International Science. 2019; 37: 31–5. (in Russian)]
7. Поletaev A.B., Шерстнев В.В. Белки группы S100: обзор функциональных свойств. Успехи современной биологии. 1987; 10(1): 124–32. [Poletaev A.B., Sherstnev V.V. S100 proteins: overview of functional properties. Advances in Contemporary Biology. 1987; 10(1): 124–32. (in Russian)]
8. 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; 279(7): 5059–65. DOI: 10.1074/jbc.M310124200
9. Sheng J.G., Mrak R.E., Griffin W.S.T. Glial-neuronal interactions in Alzheimer disease: progressive association of IL-1 α + microglia and S100 β + astrocytes with neurofibrillary tangle stage. J. Neuropath. Exp. Neurol. 1997; 56(3): 285–90.
10. Коломеец Н.С., Уранова Н.А. Современные представления о реактивности астроцитов при шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114(5): 92–9. [Kolomeets N.S., Uranova N.A. Modern ideas about the reactivity of astrocytes in schizophrenia. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2014; 114(5): 92–9. (in Russian)]
11. Расулова Х.А., Азизова Р.Б. Естественные нейротропные аутоантитела в сыворотке крови больных, страдающих эпилепсией. Вестник РАМН. 2014; 5–6: 111–5. [Rasulova Kh.A., Azizova R.B. Natural neurotropic autoantibodies in blood serum of epilepsy patients. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 5–6: 111–5. (in Russian)]
12. Биология человека. Кальциевые каналы потенциал-управляемые: введение. [Human biology. Voltage operated channel: introduction (in Russian)]. URL: http://humbio.ru/humbio/cell_sign3/000095c1.htm#0002c991.htm (дата обращения — 05.02.2020).
13. Yu J., Shi Y., Zhao K., Yang G., Yu L., Li Y. et al. Enhanced expression of β cell CaV3.1 channels impairs insulin release and glucose homeostasis. PNAS. 2020; 117(1): 448–53. DOI: 10.1073/pnas.1908691117
14. Greenberg D.A. Calcium channels and neuromuscular disease. Ann. Neurol. 1994; 35(2): 131–2. DOI: 10.1002/ana.410350203
15. Зуев В.А. Многоликий вирус: тайны медленных инфекций. М.; 2020. 370 с. [Zuev V.A. The many faces of the virus: the secrets of latent infections. M.; 2020. 370 p. (in Russian)]
16. van Haren N.E.M., Kahn R.S. Progressive brain tissue loss in schizophrenia. Schizophr. Res. 2016; 173(3): 121–3. DOI: 10.1016/j.schres.2016.03.023
17. Dietsche B., Kircher T., Falkenberg I. Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: a selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies. SAGE J. 2017; 51(5): 500–8. DOI: 10.1177/0004867417699473
18. Уранова Н.А., Коломеец Н.С., Вихрева О.В., Зимица И.С., Рахманова В.И., Орловская Д.Д. Ультраструктурная патология миелиновых волокон в головном мозге при непрерывно текущей и приступообразной шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117(2): 104–9. [Uranova N.A., Kolomeets N.S., Vikhrev O.V., Zimina I.S., Rahmanova V.I., Orlovskaya D.D. Ultrastructural changes of myelinated fibers in the brain in continuous and attack-like paranoid schizophrenia. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2017; 117(2): 104–9. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro201711721104-109
19. Lee E.E., Hong S., Martin A.S., Eyler L.T., Jeste D.V. Inflammation in schizophrenia: cytokine levels and their relationships to demographic and clinical variables. Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2017; 25(1): 50–61. DOI: 10.1016/j.jagp.2016.09.009
20. Orlovskaya-Waast S., Köhler-Forsberg O., Brix S.W., Nordentoft M., Kondziella D., Krogh J. et al. Cerebrospinal fluid markers of inflammation and infections in schizophrenia and affective disorders: a systematic review and meta-analysis. Mol. Psychiatry. 2019; 24(6): 869–87. DOI: 10.1038/s41380-018-0220-4

21. Upthegrove R., Khandaker G.M. Cytokines, oxidative stress and cellular markers of inflammation in schizophrenia. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2020; 44: 49–66. DOI: 10.1007/7854_2018_88
22. Trépanier M.O., Hopperton K.E., Mizrahi R., Mechawar N., Bazinet R.P. Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review. *Mol. Psychiatry.* 2016; 21(8): 1009–26. DOI: 10.1038/mp.2016.90
23. Cai H.Q., Catts V.S., Webster M.J., Galletly Ch., Liu D., O'Donnell M. et al. Increased macrophages and changed brain endothelial cell gene expression in the frontal cortex of people with schizophrenia displaying inflammation. *Mol. Psychiatry.* 2018. DOI: 10.1038/s41380-018-0235-x
24. Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr. Bull.* 2018; 44(5): 973–82. DOI: 10.1093/schbul/sby024
25. Bauer M.E., Teixeira A.L. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2019; 1437(1): 57–67. DOI: 10.1111/nyas.13712
26. Kolomeets N.S., Uranova N.A. Ultrastructural abnormalities of astrocytes in the hippocampus in schizophrenia and duration of illness: a postmortem morphometric study. *World J. Biol. Psychiatry.* 2010; 11(Pt.2): 282–92. DOI: 10.1080/1562297090280124
27. Михайлова И.И., Орлова В.А., Минутко В.Л., Березовская Т.П., Шавладзе Н.З., Малышева И.Н. и др. Клинико-иммунологические корреляции у больных неблагоприятно протекающей приступообразной шизофренией и их сопряженность с МРТ-признаками аномалий головного мозга. В кн.: Инфекционная гипотеза шизофрении. Новые данные традиционных и инновационных исследований. Beau-Bassin: LAP LAMBERT Academic Publishing; 2018: 118–46. [Mikhaylova I.I., Orlova V.A., Minutko V.L., Berezovskaya T.P., Shavlazde N.Z., Malysheva I.N. et al. Clinical and immunological correlations in patients with unfavorable paroxysmal schizophrenia and their Association with MRI-signs of brain abnormalities. In: Infectious hypothesis of schizophrenia. New data of traditional and innovative investigations. Beau-Bassin: LAP LAMBERT Academic Publishing; 2018: 118–46. (in Russian)]
28. Uranova N.A., Zimina I.S., Vikhрева O.V., Krukov N.O., Rachmanova V.I., Orlovskaya D.D. Ultrastructural damage of capillaries in the neocortex in schizophrenia. *World J. Biol. Psychiatry.* 2010; 11(3): 567–78. DOI: 10.3109/15622970903414188
29. Симонова А.В., Лебедева И.С. Инновационные методы диагностики и лечения состояний вторичного иммунодефицита. *Лечащий врач.* 2012; 4: 16–19. [Simonova A.V., Lebedeva I.S. Innovative methods of diagnosis and treatment of secondary immunodeficiency. *Lechaschi Vrach.* 2012; 4: 16–19. (in Russian)]
30. Войнов В.А. Эфферентная терапия нервных болезней. Пособие для врачей. СПб.; 2013. 26 с. [Vojnov V.A. Efferent therapy of nervous diseases. *Manual for doctors.* SPb.; 2013. 26 p. (in Russian)] 

Поступила / Received: 14.10.2019

Принята к публикации / Accepted: 30.11.2019