



Биол. журн. Армении, 4 (64), 2012

АННЕКСИН-А5 КАК МАРКЕР ГИПЕРФУНКЦИИ АПОПТОЗА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

А.С. ЧАВУШЯН

Институт молекулярной биологии НАН РА
a_chavushyan@mb.sci.am

Определены уровни белка аннексина-А5 в сыворотке крови хронических больных шизофренией, принимавших типические нейролептики, в сравнении с первичными больными, не принимавшими нейролептики, и со здоровыми лицами. Согласно полученным данным, в крови как хронических, так и первичных больных шизофренией наблюдались повышенные, по сравнению с нормой, уровни аннексина-А5. При этом уровни аннексина-А5 у первичных больных были выше, чем у хронических. Сделан вывод, что шизофрения характеризуется гиперфункцией апоптоза, что гораздо более выражено у первичных больных, не принимавших нейролептики, чем у хронических больных, принимающих типические нейролептики.

Аннексин-А5 – апоптоз – шизофрения

Որոշված են անեքսին-А5 սպիտակուցի մակարդակները տիպիկ նեյրոլեպտիկներ ընդունող շիզոֆրենիայով առաապող քրոնիկ հիվանդների արյան շիճուկում, համեմատությամբ նեյրոլեպտիկներ չընդունած առաջնային հիվանդների և առողջ անձանց հետ: Համաձայն ստացված տվյալների, ինչպես քրոնիկ, այնպես էլ առաջնային հիվանդների արյան մեջ՝ նորմայի համեմատ, գրանցվել են անեքսին- А5-ի բարձր մակարդակներ: Ընդ որում, անեքսին- А5-ի մակարդակները առաջնային հիվանդների մոտ ավելի բարձր էին քան քրոնիկ հիվանդների մոտ: Եզրակացվում է, որ շիզոֆրենիան բնորոշվում է ապոպտոզի հիպերֆունկցիայով, ինչն առավել արտահայտված է նեյրոլեպտիկներ չընդունած առաջնային հիվանդների, քան տիպիկ նեյրոլեպտիկներ ընդունող քրոնիկ հիվանդների մոտ:

Անեքսին – А5 – ապոպտոզ – շիզոֆրենիա

The levels of annexin-A5 protein in the blood serum of chronic patients with schizophrenia treated with typical neuroleptics were determined in comparison with the first-episode neuroleptic-free schizophrenia patients and healthy subjects. According to obtained data, in the blood of both chronic and first-episode patients increased levels of annexin-A5 were detected, as compared to healthy subjects. The levels of annexin-A5 in the blood of first-episode patients were higher than in chronic patients. The conclusion has been drawn that schizophrenia is characterized by apoptosis hyperfunction, which is more pronounced in first-episode neuroleptic free patients than in chronic patients treated with typical neuroleptics.

Annexin-A5 – apoptosis – schizophrenia

Ряд экспериментальных и клинических данных свидетельствует о важной роли аномального апоптоза в патогенезе многих психических заболеваний, включая шизофрению (ШФ) [5, 9]. Резонно предположить, что нарушение на уровне апоптоза может являться одним из факторов, ответственных за характерные для ШФ дефекты синаптической пластичности [4, 14], приводящие к нарушению когнитивных функций [8], за развитие нейродегенеративных процессов [1], дефекты цитоархитектоники мозга [3] и дисфункцию иммунной системы [11]. Однако прямые доказательства вовлечения аномального апоптоза в патомеханизмы ШФ на сегодняшний день практически отсутствуют.

В последние годы внимание многих исследовательских групп сосредоточено на изучении биологической активности маркера апоптоза – растворимой форме белка аннексин-А5, источником которого являются апоптотические клетки [10, 12].

В настоящей работе определены уровни аннексина-А5 в сыворотке крови относительно большой когорты хронических больных ШФ, принимавших типические нейролептики, в сравнении с первичными больными, не принимавшими нейролептики, и со здоровыми лицами.

Материал и методика. В исследование были вовлечены больные параноидной формой ШФ, диагностированные врачами психиатрами Норкской клиники Психиатрического медицинского центра МЗ РА на основе критериев Международной классификации болезней (МКБ-10; код: F20.0) [13]. Контрольную группу физически и психически здоровых лиц без наследственной отягощенности ШЗ составили доноры Медицинского центра Эрбуни МЗ РА. В исследование было вовлечено 122 хронических больных ШФ, принимавших типические нейролептики (мужчины/женщины: 87/35; средний возраст ($M \pm \delta$): $45,65 \pm 8,89$ лет; средняя давность заболевания ($M \pm \delta$): $16,68 \pm 10,49$ лет; первая манифестация заболевания: $28,97 \pm 11,05$ лет), 10 первичных больных ШФ, не принимавших нейролептики (мужчины/женщины: 5/5; манифестация заболевания ($M \pm \delta$): $26,2 \pm 9,1$ лет) и 81 здоровое лицо (мужчины/женщины: 17/64; средний возраст ($M \pm \delta$): $40,77 \pm 11,19$ лет). На проведение настоящего исследования было получено разрешение Комитета по этике Института молекулярной биологии НАН РА (IRB #00004079).

Забор крови проводили в 9:00-10:00 ч утра натошак пункцией из локтевой вены. Пробы крови сразу же помещали на лед, затем центрифугировали при $3000 \text{ g} \times 10 \text{ мин}$ и отбирали сыворотку, которую использовали в последующих экспериментах. Концентрацию аннексина-А5 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) при использовании коммерческого набора реагентов (Uscn Life Science, Inc.) в соответствии с инструкцией производителя и выражали в нанogramмах на 1 мл сыворотки (нг/мл).

Статистическую обработку полученных данных проводили, используя программный пакет “GraphPad Prism 3.03” (GraphPad Software, Inc., США), при помощи непараметрического анализа. При одновременном сравнении трех групп достоверность различий определялась на основании однофакторного дисперсионного анализа (H-тест Крускала-Уоллиса). Множественные сравнения между группами проводили с использованием критерия Данна (Q-тест). Значения $p < 0,05$ были приняты как статистически достоверные.

Результаты и обсуждение. Согласно полученным данным, концентрация аннексина-А5 в крови хронических и первичных больных ШФ в среднем в 2,3 раза ($p < 0,001$, Q-тест) и 3,7 раза ($p < 0,001$, Q-тест) соответственно статистически значимо превышала аналогичный параметр в группе здоровых лиц. При этом уровни аннексина-А5 в крови первичных больных в 1,6 раз статистически значимо превышали содержание этого белка в крови хронических больных ($p < 0,01$, Q-тест).

Полученные данные представлены в табл. 1.

Таблица 1. Уровни аннексина-А5 (нг/мл) в крови больных ШФ и здоровых лиц.

[Аннексин-А5], Ме (ИКР)	Исследуемая группа		
	Здоровые лица	Больные ШФ	
		хронические	первичные
	1,7 (1,37-2,27)	3,94 (1,29-5,9)	6,22 (4,57-7,37)

Данные представлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха (ИКР) в диапазоне 25% и 75% процентилей; p (H-тест) $< 0,0001$.

Полученные данные позволяют заключить, что для больных ШФ характерна гиперфункция апоптоза, которая гораздо более выражена у первичных больных, не принимавших нейролептики, чем у хронических больных, принимавших типические нейролептики.

Дисфункция апоптоза (как гипо-, так и гипер-) вовлечена в патогенез многих психических заболеваний [6]. Высокие уровни апоптотического маркера аннексина-А5 в крови больных ШФ могут являться результатом интенсификации процессов запрограммированной гибели клеток, циркулирующих в крови, как это наблюдается в случае глубокой депрессии [2], или отражать нарушение на уровне нейронального апоптоза, что наблюдается при маниакально-депрессивном психозе [7]. Различие в уровнях аннексина-А5 между первичными и хроническими больными может являться результатом воздействия типических нейролептиков либо отражать воздействие других факторов, связанных с хроническим течением этого заболевания.

Патогенез ШФ характеризуется гиперфункцией апоптоза, что гораздо более выражено у первичных больных, не принимавших нейролептики, чем у хронических больных, принимающих типические нейролептики.

Автор выражает благодарность своему научному руководителю и сотрудникам лаборатории макромолекулярных комплексов Института молекулярной биологии НАН РА, руководителям и медицинскому персоналу Норкской клиники Психиатрического медицинского центра и Медицинского центра Эрбуни МЗ РА за содействие в проведении настоящей работы, а также больным и здоровым лицам, вовлеченным в данное исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Csernansky J.G. Neurodegeneration in schizophrenia: evidence from in vivo neuroimaging studies., Sci. World J., 7, p. 135-143, 2007.
2. Eilat E., Mendlovic S., Doron A., Zakuth V., Spier Z. Increased apoptosis in patients with major depression: a preliminary study., J Immunol., 163, 1, p. 533-534, 1999.
3. Falkai P., Bogerts B. Cytoarchitectonic and developmental studies in schizophrenia., In: Neurobiology and Psychiatry (Cambridge University press), 2, p.43-70, 1993.
4. Gigante A.D., Young L.T., Yatham L.N., Andreazza A.C., Nery F.G., Grinberg L.T., Heinsen H., Lafer B. Morphometric post-mortem studies in bipolar disorder: possible association with oxidative stress and apoptosis., Int J Neuropsychopharmacol, 14, 8, p.1075-1089, 2011.
5. Glantz L.A., Gilmore J.H., Lieberman J.A., Jarskog L.F. Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia., Schizophr Res., 81, 1, p. 47-63, 2006.
6. Holcik M. Apoptosis in health and disease: clinical and therapeutic aspects., Cambridge University Press, UK, 249 p., 2005.
7. Kim H.W., Rapoport S.I., Rao J.S. Altered expression of apoptotic factors and synaptic markers in postmortem brain from bipolar disorder patients., Neurobiol. Disease., 37, 3, p. 596-603, 2010.
8. Lublin H. Cognitive dysfunction in schizophrenia., Acta Psychiatr Scand Suppl., 408, p. 5-9, 2001.
9. Olney J.W. Excitotoxicity, apoptosis and neuropsychiatric disorders., Curr Opin Pharmacol., 3, 1, p. 101-109, 2003.
10. Reutelingsperger C.P., van Heerde W.L. Annexin V, the regulator of phosphatidylserine-catalyzed inflammation and coagulation during apoptosis., Cell. Mol. Life Sci., 53, 6, p. 527-532, 1997.
11. Rothermundt M., Arolt V., Bayer T.A. Review of immunological and immunopathological findings in schizophrenia., Brain Behav Immun., 15, 4, p. 319-339, 2001.
12. Swairjo M.A., Concha N.O., Kaetzel M.A., Dedman J.R., Seaton B.A. Ca^{2+} -bridging mechanism and phospholipid group recognition in the membrane-binding protein annexin V., Nat. Struct. Biol., 2, 11, p. 968-974, 1995.
13. The international statistical classification of diseases and related health problems. 10th ed., World Health Organization, Geneva, 1243 pp., 1992.
14. Yin D.M., Chen Y.J., Sathyamurthy A., Xiong W.C., Mei L. Synaptic dysfunction in schizophrenia., Adv. Exp. Med. Biol., 970, p. 493-516, 2012.

Поступила 01.03.2012