

44. **Zalapa, J. E. and P. G. Raymond.** (2008) Genetic diversity and relationships among Dutch Elm Disease tolerant *Ulmus pumila* L. accessions from China. *Genome* 1, 51 (7), 492- 500
45. **Zavyalov A.A., Iozus A.P.** (2019) Some results of elm breeding in the dry steppe of the south-east of Europe and Russia, *International journal of applied and fundamental research*, № 3, 66-70
46. **Zhan, H., Jiang, Y., Yuan, J., Hu, X., Nartey, O.D., Wang, B.** (2014) Trace metal pollution in soil and wild plants from lead-zinc smelting areas in Huixian County, Northwest China. *J. Geochem. Explor.* 147, 182-188

Հոդվածը ներկայացվել է տպագրության 15.07.2020 թ.,
 ուղարկվել է գրախոսության 19.08.2020 թ., ընդունվել է տպագրության 19.10.2020 թ.:

616.125

**РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ
 ПРИ ШИЗОФРЕНИИ**

ЛУИЗА КАРАПЕТЯН

Российско-Армянский Университет
 аспирант

luizakarapetyan29@gmail.com

СОФИ АДЖЕМЯН

Институт молекулярной биологии НАН РА
 младший научный сотрудник

s_atshemyan@sci.am

РОКСАНА ЗАХАРЯН

кандидат биологических наук
 Российско-Армянский Университет
 Институт молекулярной биологии НАН РА

r_zakharyan@mb.sci.am

Аннотация

Шизофрения тяжелое психическое заболевание с частично описанным патогенезом. Ряд исследований свидетельствует о нарушениях окислительного стресса при психотрических заболеваниях, включая больных шизофренией. Тем не менее, до настоящего времени данные относительно характера изменений уровней и активности ферментов этой системы при шизофрении противоречивы. Цель данной работы - оценить активность антиоксидантного фермента супероксиддисмутаза у больных шизофренией.

Ключевые слова и фразы

Шизофрения, окислительный стресс, супероксиддисмутаза, ферментативная активность.

**ՕՔՍԻԴԱՏԻՎ ԱԹՐԵՍԻ ԵՎ ՍՈՒՊԵՐՕՔՍԻԴԻՍՄԱՆԻՏԱՆԻՏԱԶԻ ԴԵՐՐ
 ՇԻԶՈՖՐԵՆԻԱՅԻ ԺԱՍԱՆԱԿ**

ԼՈՒԻԶԱ ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ

Հայ-ռուսական համալսարան
 ասպիրանտ

luizakarapetyan29@gmail.com

ՄՈՏԻ ԱՃԵՄՅԱՆ

ՀՀ ԳԱԱ մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ
կրտսեր գիտաշխատող
s_atshemyan@sci.am

ՌՈՔՍԱՆԱ ՉԱԽԱՐՅԱՆ

կենսաբանական գիտությունների թեկնածու
Հայ-ռուսական համալսարան
ՀՀ ԳԱԱ մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ
r_zakharyan@mb.sci.am

Համառոտագիր

Շիզոֆրենիան հոգեկան ծանր հիվանդություն է՝ մասնակիորեն նկարագրված պաթոգենեզով: Մի շարք ուսումնասիրություններ ցույց են տալիս, որ հոգեկան հիվանդությամբ տառապողները՝ մասնավորապես շիզոֆրենիայով հիվանդներն ունեն օքսիդատիվ սթրեսի խաթարումներ: Այնուամենայնիվ շիզոֆրենիայի ժամանակ այս համակարգի ֆերմենտների մակարդակների և ակտիվության փոփոխության բնույթի վերաբերյալ տվյալները դեռևս հակասական են: Մույն աշխատանքի նպատակն է գնահատել շիզոֆրենիայով հիվանդների մոտ հակաօքսիդանտային համակարգի սուպերօքսիդիսմուտազ ֆերմենտի ակտիվությունը:

Բանալի բառեր և բառակապակցություններ

Շիզոֆրենիա, օքսիդատիվ սթրես, սուպերօքսիդիսմուտազ, ֆերմենտային ակտիվություն:

**THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS AND SUPEROXIDE DISMUTASE
IN SCHIZOPHRENIA**

LUIZA KARAPETYAN

Russian-Armenian University
PhD student
luizakarapetyan29@gmail.com

SOFI ATSHEMYAN

Institute of Molecular Biology NAS RA
Junior Researcher
s_atshemyan@sci.am

ROKSANA ZAKHARYAN

PhD in Biological Sciences
Russian-Armenian University
Institute of Molecular Biology NAS RA
r_zakharyan@mb.sci.am

Abstract

Schizophrenia is a severe mental illness with a partially described pathogenesis. A number of studies indicate impaired oxidative stress in several psychiatric diseases, including schizophrenia. However, data, so far, regarding the nature of changes in levels and activity of these enzymes in terms of schizophrenia are contradictory. The aim of this study is to evaluate the activity of superoxide dismutase in patients with schizophrenia.

1. Введение

Шизофрения – это эндогенное психическое заболевание, возраст манифестации которого 17-25 лет, тем не менее, шизофрения может проявиться

также и у детей, и в зрелом возрасте. Несмотря на полиморфность симптоматики, при шизофрении можно выделить главные, стержневые, сквозные психопатологические расстройства, которые проявляются в начале заболевания. Это дискордантность психических функций, т.е. дисгармоничность и диссоциация мышления, эмоций и волевой активности [1].

Расстройства ассоциативных процессов проявляются в том, что они теряют связь с явлениями внешнего мира и приобретают характер отвлеченных, абстрактных, нереальных представлений, не вытекающих из личного опыта больного. Мышление теряет конкретный характер, формируется бесплодное мудрствование, резонерство. Все больше прогрессирует нарушение контакта с окружающей действительностью [2].

Окислительный стресс стал интересной областью исследований шизофрении и предоставляет широкие возможности и надежду на лучшее понимание его патофизиологии, что может привести к новым стратегиям лечения [3,4]. Окислительный стресс представляет биологическую важность в области биохимии, молекулярной биологии и генетики, но следует отметить, что участие этого каскада показано при ряде патологических состояний, включая гипертензию, старение и ряд других заболеваний [5,6].

Известно, что потенциальным нейробиологическим фактором развития шизофрении и когнитивных нарушений при этом заболевании является окислительный стресс [3,4]. Воздействие на нейроны свободных радикалов и активных форм кислорода (АФК) может привести к фрагментации ДНК, перекисному окислению липидов и повреждению клеточных белков [7]. Это, в свою очередь, приводит к дисфункции клеток и их последующему некрозу. Стресс-индуцированная гибель клеток в префронтальной и передней лобной области мозга приводит к нарушению когнитивных и исполнительных функций при шизофрении, особенно на ранних этапах болезни [8,9].

Отмечено, что у пациентов с шизофренией степень нарушения исполнительной функции коррелирует с более высокими уровнями АФК и меньшими уровнями антиоксидантов [10], что позволяет непосредственно связывать редокс-дисбаланс с когнитивной дисфункцией [11].

Супероксиддисмутаза (СОД, КФ 1.15.1.1.) принадлежит к группе металлоферментов, катализирующих реакцию дисмутации супероксидных анион-радикалов [12,13], поддерживают концентрацию этих радикалов в клетке на низком уровне [14]. Показано, что СОД также уменьшает вероятность образования синглетного кислорода, активность которого на 3-4 порядка выше активности супероксидных анион-радикалов [15]. Константа скорости реакции ферментативной дисмутации при pH 7.0 и температуре 20-25°C составляет $(1.8-2.3) \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ сек}^{-1}$ [16] и мало зависит от величины pH в интервале 4.8-9.7 [17]. Константа скорости спонтанного дисмутирования уменьшается с увеличением pH: при pH 4.8 ее величина составляет $8.5 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ сек}^{-1}$, при pH 7.4 – $1.2 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ сек}^{-1}$ [16]. Среди изоформ наибольшей активностью обладает Cu-, Zn-содержащая супероксиддисмутаза. Различают 3 типа СОД - СОД1

(цитоплазматическая Zn), СОД2 (митохондриальная Cu) и СОД3 (экстраклеточная, Zn).

Механизм функционирования СОД включает последовательное восстановление и окисление ионов металла переменной валентности в активном центре фермента. Фермент относится к группе антиоксидантов катализаторов прямого действия. Содержание и активность изоферментов в органах и тканях различно. У человека общее количество Cu-, Zn-СОД может достигать до 3900 мг [18].

Тем не менее, до настоящего времени данные относительно характера изменений уровней и активности ферментов этой системы при шизофрении и ряде психиатрических заболеваний противоречивы [19,20]. Исходя из этого целью данного исследования являлась оценка активности СОД при различных психических заболеваниях. Для этого были поставлены следующие задачи: провести анализ данных экспрессии/активности СОД в имеющихся базах данных и выявить различия в уровне СОД между психическими патологиями.

2. Материалы и методы

В работе были использованы данные, доступные в базе данных Невропатологического консорциума STANLEY (The Stanley Neuropathology Consortium Integrative Database, <http://sncid.stanleyresearch.org/>) и GEO (Gene Expression Omnibus, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>).

В STANLEY хранится информация о данных экспрессии в различных участках мозга больных шизофренией, биполярным расстройством, депрессией и здоровых лиц. Основная цель данной базы данных: 1. предоставить инструмент для поиска и интерпретации данных, полученных Нейропатологическим консорциумом, 2. идентифицировать биомаркеры шизофрении и биполярного расстройства, 3. выявить молекулярные механизмы, характерные для большого расстройства и связанные с цитоархитектурными аномалиями и дефицитом нейротрансмиттеров, 4. способствовать идентификации новых мишеней или валидировать уже имеющиеся для лечения шизофрении, биполярного расстройства и депрессии. Общая схема представлена на рис. 1.

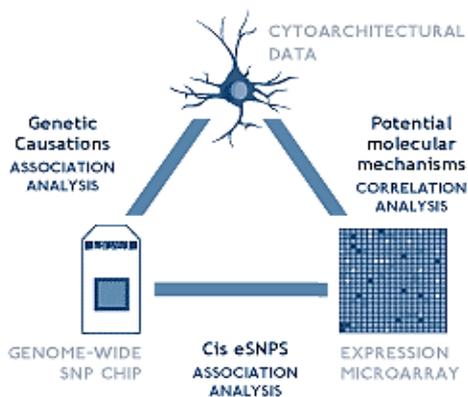


Рис. 1. Основные цели базы данных невропатологического консорциума.

В GEO хранятся данные по функциональной геномике, основанные на экспериментах с использованием чипов и технологиях секвенирования. Приведенная в базе данных информация нормирована на возрастной фактор, пол и т.д. Имеется свободный доступ к профилям экспрессии для различных патологий и здоровых лиц. Обработку полученных данных проводили с применением адекватных статистических тестов.

2. Результаты

Нами был проведен поиск данных экспрессии и активности супероксиддисмутазы в базах данных Стейнли и GEO для больных с психическими заболеваниями. Данные, доступные в Стенли по активности СОД в височной доле по трем приведенным психиатрическим патологиям не выявили достоверных различий в активности СОД по сравнению со здоровыми лицами ($p=0.09$).

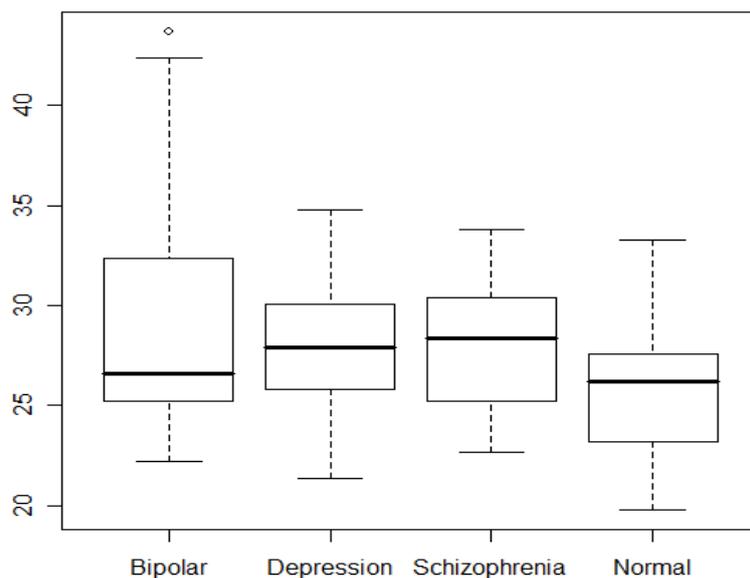


Рис. 2. Зависимость активности СОД при биполярном расстройстве (bipolar, БР), депрессии (depression, ДР), шизофрении (schizophrenia, ШФ) и у здоровых лиц (normal).

Анализ данных GEO позволил найти (1) набор данных (ID - номер этого набора - GDS3345) по экспрессии, в котором была и интересующая нас супероксиддисмутазы в коре головного мозга. Сравнение трех патологий (БР, ДР, ШФ) с контролем не выявило достоверных различий в исследованном параметре. Сравнительный анализ более 22-х тысяч транскриптов мРНК в дорсолатеральной коре мозга позволил выявить различия в экспрессии генов, связанных с синаптической активностью.

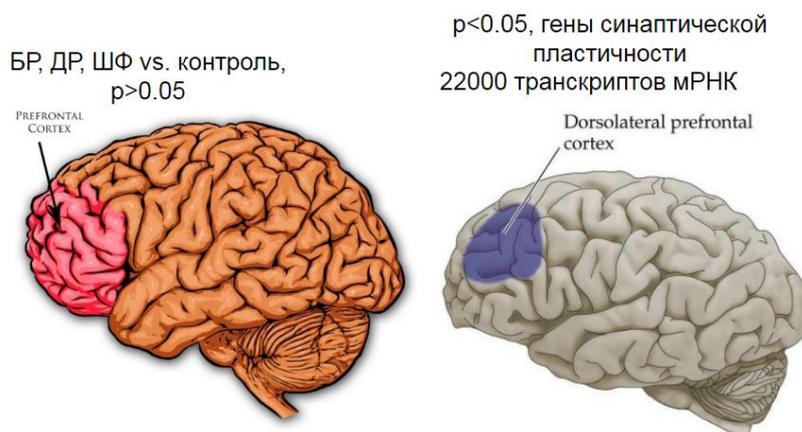


Рис. 2. Участки экспрессии СОД в коре головного мозга.

Таким образом, изученные нами данные активности СОД в мозгу больных ШФ, биполярным расстройством, депрессией по сравнению с контролями с помощью доступных баз данных не выявил достоверных различий. Нами планируется провести оценку экспрессии СОД на эритроцитах больных шизофренией экспериментальным путем. Это позволит составить представление о вовлечении СОД в развитие ШФ и прояснит роль оксидативного стресса при данном заболевании.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. The international statistical classification of diseases and related health problems. Geneva 1992.
2. **Мелик-Пашаян А.Э.** – Учебное пособие Ереван: Изд-во ЕГМУ им. М.Гераци, 2011 – с.180.
3. **Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV, Ghate M, Kale A, Sitasawad S,** et al. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res* 2003;121(2): 109-122.
4. **Newton DF, Naiberg MR, Goldstein BL.** Oxidative stress and cognition amongst adults without dementia or stroke: implications for mechanistic and therapeutic research in psychiatric disorders. *Psychiatry Res* 2015;227(2–3):127–34.
5. **Sinha N, Dabla PK.** Oxidative stress and antioxidants in hypertension: a current review. *Curr Hypertens Rev* 2015;11(2): 132-142.
6. **Cabello-Verrugio C, Simon F, Trollet C, Santibanez JF.** Oxidative stress in disease and aging: mechanisms and therapies 2016. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:4310469. doi: 10.1155/2017/4310469.
7. **Higuchi Y.** Chromosomal DNA fragmentation in apoptosis and necrosis induced by oxidative stress. *Biochem Pharmacol.* 2003;66(8):1527-1535.
8. **Talarowska M, Galecki P, Maes M, Gardner A, Chamielec M,** et al. Malondialdehyde plasma concentration correlates with declarative and working memory in patients with recurrent depressive disorder. *Mol Biol Rep* 2012;39(5): 5359-5366.
9. **Maas DA, Valles A. and Martens GJM.** Oxidative stress, prefrontal cortex hypomyelination and cognitive symptoms in schizophrenia. *Translational Psychiatry* 2017;7(7):e1171.

10. **Gonzalez-Liencres C, Tas C, Brown EC, Erdin S, Onur E, et al.** Oxidative stress in schizophrenia: a case-control study on the effects on social cognition and neurocognition. *BioMed Central* 2014;14: 268-288.
11. **Zhang XY, Chen DC, Tan YL, Tan SP, Wang ZR, Yang FD, et al.** The interplay between BDNF and oxidative stress in chronic schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2015;51:201-208.
12. **Zelko IN, Mariani TJ.** Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the Cu, Zn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic. Biol. Med.* 2002;33(3):337-349.
13. **Landis GN.** Superoxide dismutase evolution and life span regulation. *Mech. Ageing Dev.* 2005;126(3):365-379.
14. **Gregogy EM.** Superoxide dismutase and oxygen toxicity in a eukaryote. *J. Bacteriol.* 1974;117(2):456-460.
15. **Мерзляк МН.** Роль супероксидных анион-радикалов и синглетного кислорода в патологии мембран. Молекулярная патология мембранных структур. *Биофизика* 1975;5(72):165.
16. **Rotilio G.** A pulse radiolysis study of superoxide dismutase. *Biochim. et Biophys. Acta* 1972;268(2):605-609.
17. **Forman HJ.** On the stability to bovine superoxide dismutase. *J Biol Chem* 1973;248(8):2645-2649.
18. **Вольхина ВЕ, Шафрановская ЕВ.** Супероксиддисмутазы: структура и свойства. *Вестник ВГМУ* 2009;4:5-8
19. **Tuncel OK, Sarisoy G, Bilgici B, Pavantoglu O, Cetin E.** Oxidative stress in bipolar and schizophrenia patients. *Psychiatry Res* 2015;228(3):688-694.
20. **Pandya CD, Howell KR, Pillai A.** Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders. *Prog Neuropharmacol Biol Psychiatry* 2013;46:214-223.

Հոդվածը ներկայացվել է տպագրության 26.08.2020 թ.,
 ուղարկվել է գրախոսության 08.09.2020 թ., ընդունվել է տպագրության 09.10.2020 թ.:

666.3

**ՋԵՆՄԱՍՇՆԱԿՄԱՍԲ ԽԹԱՆՎԱԾ ԷԼԵԿՏՐԱՏՐԱՆՍՊՈՐՏԱՅԻՆ
 ԵՐԵՎՈՒՅԹՆԵՐԻ ԷՎՈԼՅՈՒՑԻԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆԻ ԿԵՆՏՐՈՆԻ ԳԵՆԶԱՂՈՐԴԻՉՆԵՐՈՒՄ**

ՄԵՐԳԵՅ ՆԻՎՈՂՈՍՅԱՆ

Ֆիզիկամաթեմաթիկական գիտությունների թեկնածու
 Ա. Ալիխանյանի անվ. Ազգային Գիտական Լաբորատորիա (Երևանի Ֆիզիկայի Ինստիտուտ)
 հիմնադրամ
nick@mail.yerphi.am

ԱԼԲԵՐՏ ՄԱՐԳՍԵԱՆ

Ֆիզիկամաթեմաթիկական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր
 ՀՀ ԳԱԱ գիտակրթական միջազգային կենտրոն
isec@sci.am

ԵՐՋԱՆԻԿ ՋԱՐԳԱՐՅԱՆ

Ֆիզիկամաթեմաթիկական գիտությունների թեկնածու
 ՀՀ ԳԱԱ գիտակրթական միջազգային կենտրոն
yerjanikzargaryan@gmail.com