

Уровни активности тромбоцитарного фермента, связанные с когнитивными нарушениями при шизофрении



Бокша И.С.¹, Морозова М.А.²,
Савушкина О.К.³, Рупчев Г.Е.⁴,
Прохорова Т.А.⁵, Терешкина Е.Б.⁶,
Бурбаева Г.Ш.⁷

У больных шизофренией всегда наблюдаются когнитивные нарушения, но оценить их непросто из-за гетерогенности и существенных индивидуальных различий профилей и степени этих нарушений. В попытках объяснить, почему при шизофрении возникают когнитивные нарушения, были выдвинуты различные нейрохимические гипотезы, среди них, например, дисфункция глутаматергической системы и метаболизма глутамата. Это одна из нейрохимических гипотез, которая развивается в лаборатории нейрохимии Научного центра психического здоровья в течение ряда лет, но в настоящем докладе речь пойдет о другой гипотезе, которая предполагает, что в основе когнитивных дисфункций при шизофрении лежат нарушения функционирования митохондрий.

Митохондриальные нарушения — это характерная черта патогенеза шизофрении. Данный вопрос достаточно хорошо освещен в литературе, например, в обзорах [Clay H., Sillivan S., Konradi Ch. Mitochondrial dysfunction and pathology in bipolar disorder and schizophrenia. *Int. J. Dev. Neurosci.* (2011) 29(3):311–324][Roberts RC. Postmortem studies on mitochondria in schizophrenia. *Schizophr Res.* (2017) 187:17–25][Manatt M., Chandra S.B. The effects of mitochondrial dysfunction in schizophrenia. *J Med Genetics Genomics* (2011) 3(5): 84 – 94].

1 Бокша И.С. — д.б.н., главный научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

2 Морозова М.А. — ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

3 Савушкина О.К. — ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

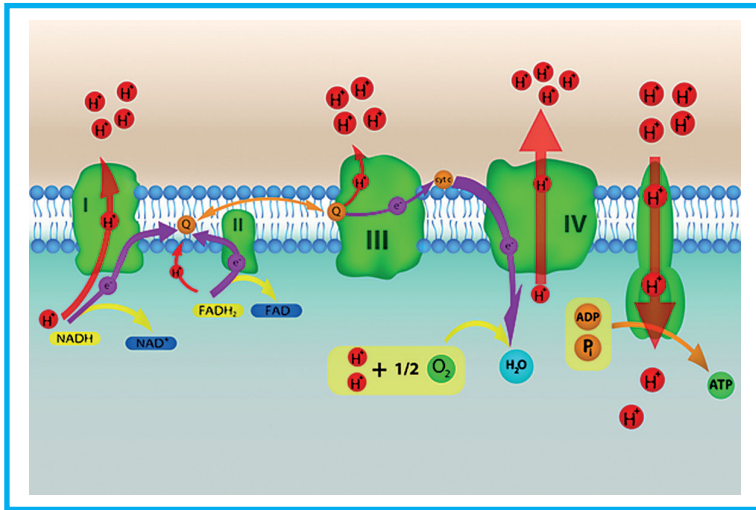
4 Рупчев Г.Е. — Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова.

5 Прохорова Т.А. — ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

6 Терешкина Е.Б. — ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

7 Бурбаева Г.Ш. — ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Митохондриальная дыхательная электронно-транспортная цепь — это сложный мультиферментный комплекс, в котором цитохром с-оксидаза (ЦО, комплекс IV), функционирует как терминальная оксидаза, переносящая электроны на кислород. В процессе транспорта электронов происходит также перенос протонов через мембрану.



ЦО состоит из трех каталитических кор-субъединиц, собственно участвующих в переносе электронов и кодируемых митохондриальным геномом, и множества (их сейчас насчитывают до 16) структурных единиц, которые кодирует ядерный геном.

В тромбоцитах человека достаточно митохондрий для того, чтобы в экстрактах тромбоцитов можно было измерить активность ЦО. Измерение проводят спектрофотометрией с химически восстановленным цитохромом с (по кинетике его окисления). Разработана валидированная методика, позволяющая производить такие определения с высокой степенью чувствительности, надежности и точности.

На основании гипотезы о митохондриальной дисфункции при шизофрении проведено клинико-биологическое исследование. Было выдвинуто предположение, что активность тромбоцитарной ЦО у больных шизофренией может быть связана с динамикой клинических показателей и качеством когнитивного функционирования.

Соответственно, цель исследования — проверка этого предположения, то есть поиск связей между активностью тромбоцитарной ЦО у больных шизофренией в состоянии обострения и динамикой клинических показателей и качеством их когнитивного функционирования в ходе антипсихотического лечения.

Задачи исследования — провести сравнение активности ЦО у больных шизофренией и в контрольной группе, оценить возможные изменения активности ЦО при антипсихотическом лечении и найти связи между активностью ЦО и клиническими и нейрокогнитивными оценками до и после курса антипсихотической терапии.

Это исследование было одобрено Этическим комитетом Научного центра психического здоровья.

О тяжести психопатологии пациентов судили по «Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS» и ее «подшкалам» негативных расстройств (PANSSneg), продуктивной симптоматики (PANSSpos) и общей психопатологии (PANSSpsy). Также проводили когнитивное тестирование больных с помощью нейрокогнитивных тестов, оценивающих различные аспекты памяти, внимания, исполнительных функций:

Рабочая память: шкала памяти Векслера, субтест V: серия А; серия В; сумма А и В.

Ассоциативная память: шкала памяти Векслера, субтест VII;

Психомоторная скорость: тест интеллекта Векслера — вариант для взрослых (WAIS), субтест VII: «шифровка» — кодировка символов.

Вербальная память: тесты на реконструкцию.

Зрительно-пространственная память: тест Бентона на удержание зрительной информации (BVRT),

Внимание: корректурная проба (тест Бурдона), таблицы Шульте (оценка объема динамического внимания), тест на удержание внимания (CAT), (компьютеризованное тестирование).

Исполнительные функции : тест Башня Лондона (TOL dx); компьютеризованный Висконсинский тест сортировки карточек, версия 4 (WCST).

Заносили полученные данные в базу данных. Все тесты проводили до и после курса лечения антипсихотиком в течение двух месяцев. В это же время, то есть дважды, отбирали кровь для анализа активности тромбоцитарной ЦО.

Обследованная группа — это 27 больных шизофренией, все мужчины, в состоянии обострения, с параноидным типом шизофрении; антипсихотическое лечение проводилось рисперидоном, перорально, 4—6 миллиграммов в сутки. Контрольную группу составляли 25 волонтеров, все мужчины, без психических и неврологических заболеваний. Обследованная и контрольная группы достоверно не различались по возрасту.

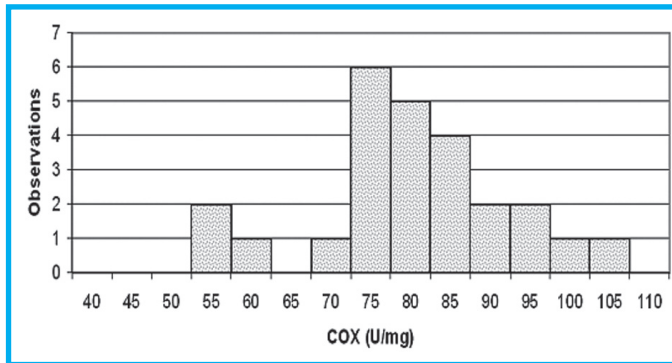
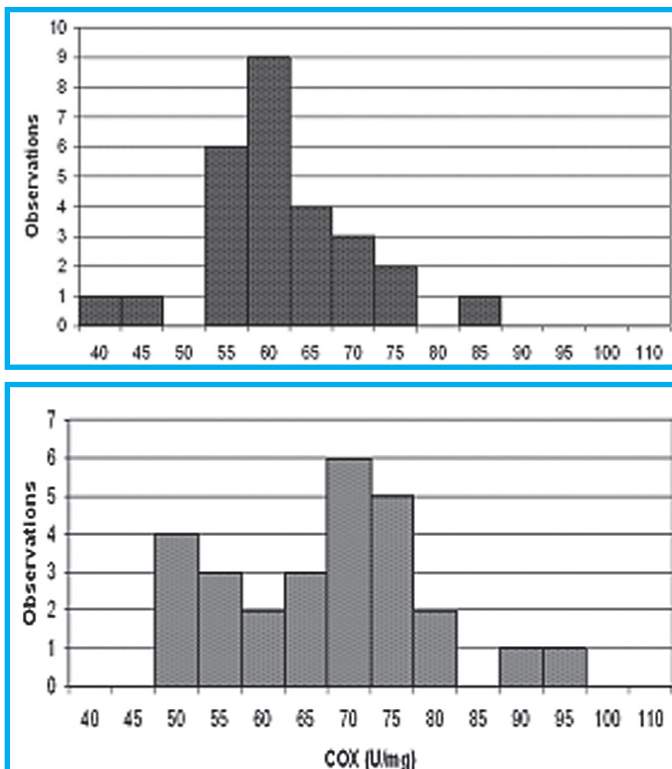


Диаграмма распределения активности ЦО в группе контроля

На представленной диаграмме показано распределение активности ЦО в группе контроля. По оси ординат число наблюдений, по оси абсцисс — удельная активность ЦО.

Ниже представлены диаграммы распределения активности ЦО в группе больных шизофренией до и после курса антипсихотического лечения:

На двух расположенных рядом диаграммах показано распределение активности ЦО в группе больных шизофренией: слева — до лечения, справа — после лечения.



Сравнение базовой активности ЦО у больных (до курса лечения) и у здоровых волонтеров показало, что у больных она достоверно снижена. После лечения у 20 пациентов активность ЦО повысилась, а у 7 — снизилась. Хотя активность ЦО и повысилась у большинства пациентов, группа больных в целом после лечения все еще достоверно отличалась от группы контроля по этому показателю.

Поскольку у больных шизофренией по сравнению с контролем обнаружена пониженная активность ЦО, мы предположили, что этот параметр может быть связан с тяжестью психоза пациентов. И статистический анализ показал, что это так, и более того, начальная активность ЦО имеет прогностическое значение для оценки эффективности фармакотерапии благодаря ее связи с величиной изменения баллов по PANSSneg под действием лечения. То есть чем выше была начальная базовая активность ЦО, тем сильнее происходит снижение суммарных баллов по подшкале негативных расстройств.

Из распределения на левой диаграмме видно, что хотя у большинства больных начальная (или базовая) активность ЦО находится вблизи медианы по группе, также наблюдаются и довольно сильные отклонения от медианы. Поэтому группа больных была разделена на две равные подгруппы по медиане начальной активности ЦО — выше и ниже медианы. Между образовавшимися подгруппами больных не было различий в возрасте.

Поясним, что в настоящем исследовании понимается под понятием «респондер». Ранее говорилось о том, что клиническое состояние больных шизофренией оценивалось по PANSS — международному опроснику, или так называемой «шкале» оценки продуктивной и негативной симптоматики, и оценки по этой шкале даются в баллах. «Респондер» в настоящем исследовании — это больной, у которого под действием антипсихотического лечения наблюдается снижение суммы баллов по PANSS или ее подшкалам на 20 и более процентов, а «нонреспондер» — больной, у которого наблюдается редукция симптоматики менее 20%.

Вернемся к подгруппам больных, полученным в результате деления группы по медиане активности ЦО.

С применением статистического критерия χ^2 выяснено, что в первую подгруппу (больше медианы) попадает достоверно больше больных со снижением по PANSSpos на 20% и более, то есть это респондеры. А во второй подгруппе достоверно преобладают нонреспондеры по PANSSneg. Это значит, что у пациентов с высокой начальной базовой активностью ЦО более выражена редукция психотической симптоматики, чем у больных с пониженной начальной активностью ЦО. У больных из первой подгруппы также наблюдалось достоверное улучшение результатов нейрокогнитивных тестов: повышалась психомоторная скорость в тесте «шифровка», снижалось общее и среднее время выполнения теста «Лондонская башня». У пациентов из второй подгруппы не было зарегистрировано достоверных улучшений результатов нейрокогнитивного тестирования.

Таблица распределения результатов клинических и нейрокогнитивных оценок в двух подгруппах пациентов, полученных в результате деления по признаку выше и ниже медианы активности ЦО.

Пациенты с активностью ЦО ≥ медианы (подгруппа 1)	Пациенты с активностью ЦО < медианы (подгруппа 2)
N=14	N=13
Преобладание респондеров по PANSSpos $X^2=9.5$, Yates corrected =7.6, $p<0.01$	Преобладание нонреспондеров по PANSS ^{neg} $X^2=6.52$, Yates corrected =4.53, $p<0.025$
Более выраженная редукция психотических симптомов. Достоверное улучшение результатов нейрокогнитивного тестирования: психомоторная скорость, общее и среднее время выполнения теста Башня Лондона (TOL) и WAIS субтест VII: «шифровка»	Отсутствие достоверных изменений результатов клинических оценок и нейрокогнитивных тестов

Таким образом, изначально более высокая активность ЦО свидетельствует о благоприятном прогнозе в отношении динамики общей клинической картины, особенно психотических симптомов. Изначально более высокая активность ЦО также связана с благоприятным прогнозом улучшения результатов некоторых когнитивных тестов, в частности WAIS субтест VII. При рассмотрении всей группы больных в целом после лечения была обнаружена достоверная обратная корреляция между активностью ЦО и временем, затраченным в тестах на планирование. Эта связь означает, что чем выше была активность ЦО, тем легче больному будет выполнить такие тесты после лечения. Возможно, более высокий уровень энергетического метаболизма служит хорошим фоном для улучшения психического состояния пациентов с шизофренией под действием терапии. И наоборот, сниженный уровень — плохим.

Изначально более высокая активность ЦО связана с лучшим прогнозом в отношении не только динамики клинической картины, но и результатов нейрокогнитивных тестов, в частности WAIS субтест VII. Учитывая то, что этот субтест наиболее сложен по числу включенных в него интеллектуальных функций и связан с различными аспектами внимания, восприятия, зрительно-моторной координации, скорости выработки новых навыков и способности к интеграции зрительно-моторных стимулов, то улучшение результатов выполнения этого теста можно рассматривать как признак усиления когнитивных функций.

Итак, измерение одиночного биохимического параметра активности тромбоцитарной ЦО — компонента митохондриальной дыхательной цепи — может иметь ценность для прогноза индивидуальной эффектив-

ности лечения рисперидоном больных с диагнозом «шизофрения». Хотя, конечно, требуются дополнительные исследования влияния различных факторов на активность ЦО в тромбоцитах.

Известно, что активность ЦО в некоторых структурах мозга больных шизофренией снижена [Rice MW, Smith KL, Roberts RC, Perez-Costas E, Melendez-Ferro M. Assessment of cytochrome C oxidase dysfunction in the substantia nigra/ventral tegmental area in schizophrenia. *PLoS One*. 2014 Jun 18;9(6):e100054. doi: 10.1371/journal.pone.0100054. eCollection 2014.]

Может возникнуть резонный вопрос, каким образом энергетика тромбоцитов может быть связана с процессами в мозге? В ответ на это могут быть выдвинуты следующие предположения. ЦО — это сложный белковый комплекс, который состоит из субъединиц, кодируемых и митохондриальным, и ядерным геномом. Скорость переноса электронов определяется кор-белками, которые кодируются митохондриальным геномом. Можно предположить, что если человек не мозаик, то митохондрии более или менее одинаковы в тромбоцитах — производных мегакариоцитов, и в клетках мозга, и в общем, мультиферментный митохондриальный комплекс, скорее всего, состоит из белков, которые очень сходны в тромбоцитах и мозге.

В свете полученных биохимических данных о сниженной активности ЦО при шизофрении и синдроме мягкого когнитивного снижения интерес представили бы генетические исследования генов митохондриального и ядерного генома, кодирующих белки-переносчики электронов митохондриальной дыхательной цепи, но известны лишь работы, в которых были обнаружены ассоциации полиморфизмов генов, кодирующих комплекс I дыхательной цепи, с шизофренией [Zhu Y, Wang Z, Ni J, Zhang Y, Chen M, Cai J, Li X, Zhang W, Zhang C. Genetic variant in NDUF51 gene is associated with schizophrenia and negative symptoms in Han Chinese. *J Hum Genet*. 2015 Jan;60(1):11–6. doi: 10.1038/jhg.2014.94. Epub 2014 Oct 30.]. Работ, посвященных генам, кодирующим ЦО, не опубликовано.

Наши результаты перекликаются с результатами недавно опубликованной работы Вахрушевой с соавторами [Vakhrusheva J, Marino B, Stroup TS, Kimhy D. *Curr Behav Neurosci Rep*. Aerobic Exercise in People with Schizophrenia: Neural and Neurocognitive Benefits. 2016 Jun;3(2):165–175. Epub 2016 Apr 4.], в которой обнаружено благоприятное действие аэробных упражнений на нервную систему и нейрокогнитивные функции больных шизофренией. Аэробика открывает большой потенциал терапевтического вмешательства и положительно нефармакологического воздействия на состояние больных шизофренией. Аэробика благоприятно действует на функции мозга и нейрокогнитивные способности больных шизофренией, улучшается как общее когнитивное функционирование, так и скорость исполнительных функций, рабочая память, зрительное обучение. Эти открытия указывают на новые направления исследований и новые сферы их применения.

И, наконец, интересно, что активность тромбоцитарной ЦО коррелирует с качеством когнитивного функционирования не только при

шизофрении. Наши исследования показали, что при другой патологии — амнестическом типе синдрома мягкого когнитивного снижения (это состояние предшествует болезни Альцгеймера) активность тромбоцитарной ЦО снижена по сравнению с контролем, но снижение не такое сильное, как обнаружено при деменции альцгеймеровского типа по сравнению с контролем.

Таким образом, качество когнитивного функционирования зависит от эффективности работы белков-переносчиков электронов митохондриальной дыхательной цепи.