

# СВЯЗЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ДНК С УРОВНЕМ ЦИТОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Меламуд М.М.<sup>1</sup>, Ермаков Е.А.<sup>1</sup>, Бунева В.Н.<sup>1</sup>, Бойко А.С.<sup>2</sup>, Камаева Д.А.<sup>2</sup>, Иванова С.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

## Введение

Множество доказательств указывают на связь воспаления и шизофрении. Одной из причин хронического воспаления может быть увеличение в крови уровня молекулярных фрагментов, связанных с повреждением (Damage-associated molecular patterns, DAMPs). В том числе и внеклеточной ДНК (вкДНК). Это молекулы, высвобождаемые клетками при гибели или в сублетальном состоянии. DAMPs запускают воспалительные реакции и в норме активируют репаративные процессы. Но иногда происходит сбой, при котором концентрация DAMPs растёт, что приводит к развитию стерильного воспаления. Однако связь между DAMPs и другими воспалительными маркерами изучена слабо.

## Цель исследования

Изучение связи между концентрацией циркулирующей вкДНК с уровнем цитокинов в крови пациентов с шизофренией

## Материалы и методы

- Препараты плазмы крови пациентов с шизофренией (n=19) и здоровых доноров (n=19)
- Тяжесть состояния пациентов оценивалась по шкалам PANSS
- Концентрация 41 цитокина оценивалась мультиплексным анализатором MAGPIX с использованием Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel
- ВкДНК выделяли из плазмы набором D-blood-50
- Концентрация вкДНК определялась флуоресцентной детекцией на флуориметре Qubit4 с помощью красителя QuDye dsDNA HS Assay Kit
- Метаанализ литературных данных по концентрации вкДНК проводился в программах RevMan5.4 и MedCalc
- Статистическая обработка данных проводилась в программе OriginPro 2021

## Результаты и обсуждение

- Концентрация вкДНК в плазме крови пациентов с шизофренией (медианное значение 1023 нг/мл) достоверно выше, чем у здоровых доноров (медианное значение 509 нг/мл) ( $p=1.5 \cdot 10^{-7}$ ) (рис. 1)
- По результатам проведённого метаанализа (6 исследований, 686 пациентов, 375 здоровых) установлено, что уровень вкДНК в крови (плазма и сыворотка) у пациентов с шизофренией достоверно выше, чем у здоровых доноров. SMD = 0.64 [0.37;0.90] (рис. 2) [1]
- Уровень вкДНК в плазме крови пациентов с шизофренией имел статистически значимую ( $p < 0.05$ ) прямую корреляцию с такими клинико-анамнестическими показателями, как PANSS негативных синдромов (коэффициент корреляции (КК)=0.55), длительность заболевания (КК=0.77), PANSS суммарная (КК=0.82), возраст (КК=0.93) (рис. 3)
- Уровень вкДНК в плазме крови пациентов с шизофренией имел статистически значимую ( $p < 0.05$ ) прямую корреляцию со следующими цитокинами: eotaxin (КК=0.68), IL-8 (КК=0.75), IL-5 (КК=0.82) (рис. 4)
- Увеличение концентрации вкДНК в крови пациентов с шизофренией свидетельствует о протекающем в организме воспалении. Прямая корреляция с PANSS негативных синдромов и суммарной может свидетельствовать о вовлечении этих молекул в патогенез шизофрении. Прямая корреляция с eotaxin, IL-8 и IL-5 указывает на возможное вовлечение нейтрофилов и эозинофилов в процесс образования вкДНК в крови.



Рис 1. Концентрация вкДНК в плазме крови пациентов с шизофренией и здоровых доноров

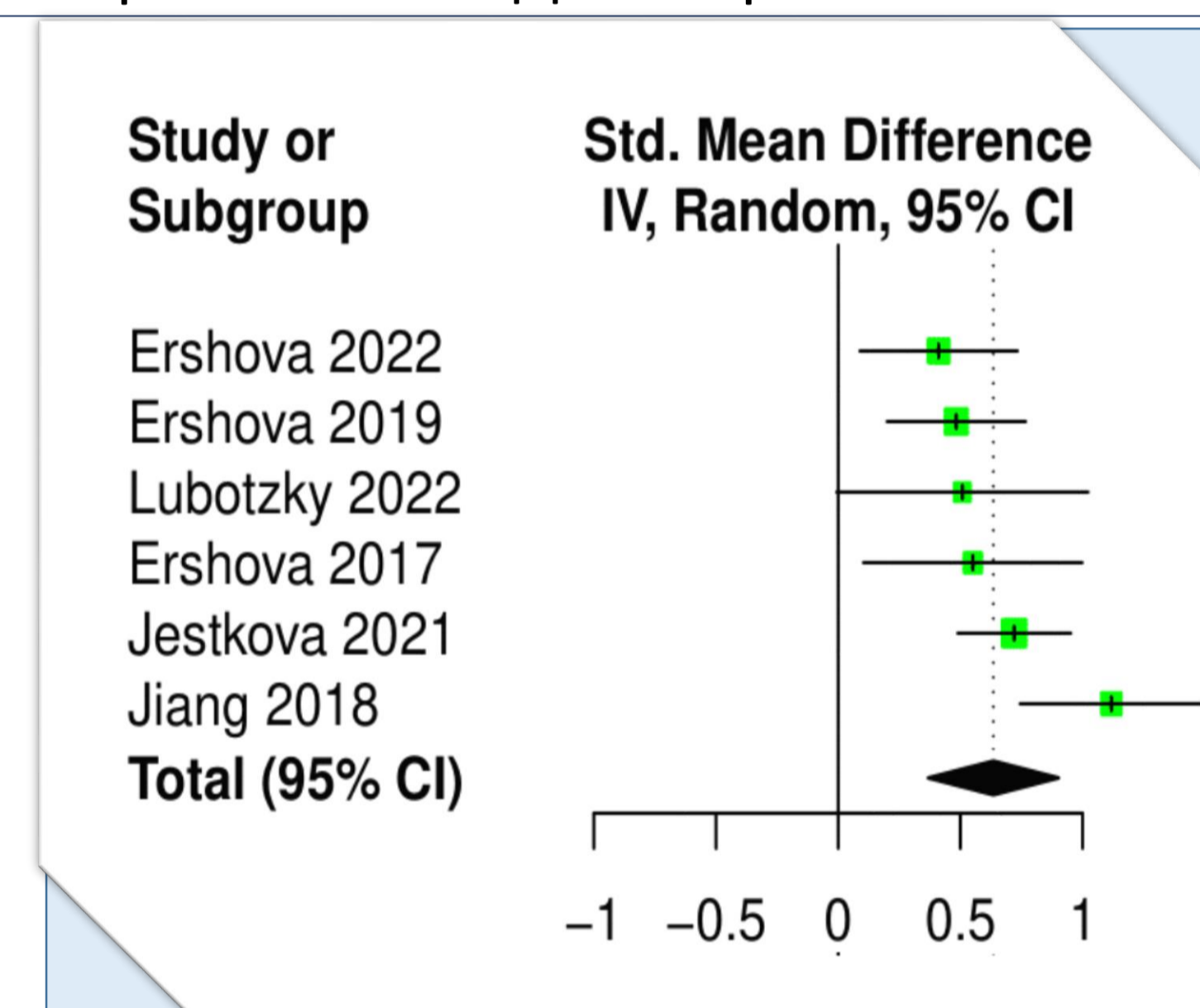


Рис 2. Концентрация вкДНК в крови пациентов с шизофренией (совокупный результат шести исследований)

## Заключение

В данной работе удалось подтвердить статистически достоверное увеличение концентрации вкДНК при шизофрении. Выявленная положительная корреляция между вкДНК и рядом клинических данных может указывать на участие этого DAMPs в патогенезе шизофрении. Цитокины, с уровнем которых выявлена положительная корреляция вкДНК, участвуют в рекрутинге эозинофилов и нейтрофилов. Эти клетки выбрасывают внеклеточные ловушки, содержащие вкДНК. Возможно, что дисфункция нейтрофилов и эозинофилов, сопровождающаяся избыточным выбросом внеклеточных ловушек, связана с патогенезом шизофрении.

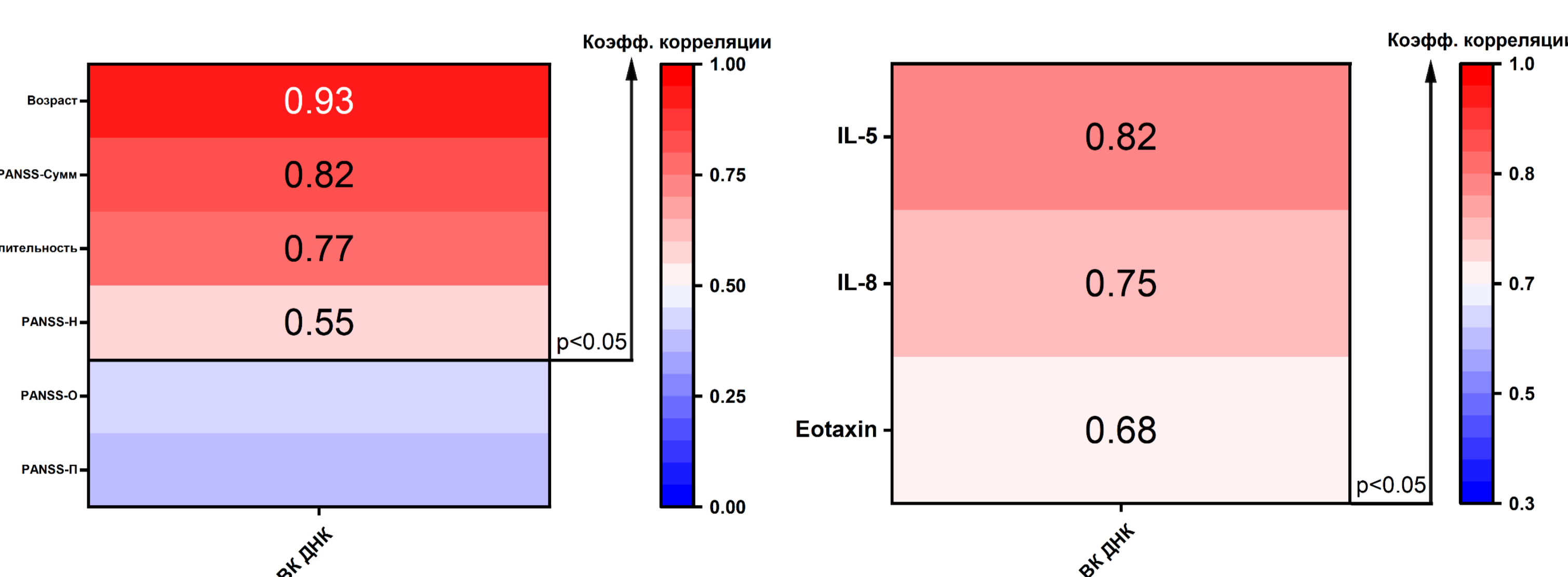


Рис 3. Корреляционные взаимоотношения между концентрацией вкДНК и клинико-анамнестическими данными в плазме крови пациентов с шизофренией

Рис 4. Корреляционные взаимоотношения между концентрацией вкДНК и уровнем цитокинов в плазме крови пациентов с шизофренией

## Список литературы

- [1] Melamud, M. M., Buneva, V. N., & Ermakov, E. A. (2023). Circulating Cell-Free DNA Levels in Psychiatric Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3402.