

## Изучение уровней нейротропных аутоантител у больных эпилепсией, паркинсонизмом и шизофренией

М. В. Батурина<sup>1</sup>, Г. И. Мамцева<sup>3</sup>, О. И. Боев<sup>1</sup>, В. Б. Яровицкий<sup>1</sup>, Е. В. Грудина<sup>2</sup>,  
В. А. Батурин<sup>1</sup>, О. В. Бородина<sup>2</sup>, В. П. Тельбух<sup>3</sup>, С. Н. Руденко<sup>4</sup>, М. В. Батурин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 355017, Ставрополь, Россия

<sup>2</sup> ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии», 355042, Ставрополь, Россия

<sup>3</sup> ООО НПО «Иммунотэкс», 355008, Ставрополь, Россия

<sup>4</sup> ГУ «Ставропольский краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи», 355008, Ставрополь, Россия

*Статья поступила 25.04.2016 г. Принята к печати 21.11.2016 г.*

**Резюме:** Определяли содержание в плазме крови IgG аутоантител к белку S-100 человека, к NMDA-рецепторам и к дофаминовым рецепторам 2-го типа у 13-ти больных эпилепсией с вторично-генерализованными судорожными приступами, 16 — паркинсонизмом, 33 — шизофренией в возрасте 18–78 лет. Все обследованные — мужчины. Уровень антител к S-100 у больных паркинсонизмом был близок к нормальным значениям, повышен у больных эпилепсией и повышен у 59 % больных шизофренией. При этом у 41 % больных шизофренией уровни аутоантител к белку S-100 были в пределах нормальных величин. Уровень аутоантител к NMDA рецепторам был умеренно повышен у больных паркинсонизмом и заметно повышен у больных эпилепсией. У 45 % больных шизофренией наблюдалось значительное увеличение аутоантител к NMDA рецепторам, у остальных содержание антител было нормальным. Уровень аутоантител к дофаминовым рецепторам у больных паркинсонизмом был нормальным, а у больных эпилепсией был заметно повышен. У 21 % больных шизофренией уровень аутоантител к дофаминовым рецепторам был нормальным, у 79 % больных наблюдалось выраженное повышение уровня аутоантител. У больных шизофренией высокий уровень антител к дофаминовым рецепторам совпадал с высоким содержанием аутоантител к S-100.

**Ключевые слова:** аутоантитела; белок S-100; NMDA-рецепторы; дофаминовые рецепторы; паркинсонизм; эпилепсия; шизофрения.

**Библиографическое описание:** Батурина МВ, Мамцева ГИ, Боев ОИ, Яровицкий ВБ, Грудина ЕВ, Батурин ВА, Бородина ОВ, Тельбух ВП, Руденко СН, Батурин МВ. Изучение уровней нейротропных аутоантител у больных эпилепсией, паркинсонизмом и шизофренией. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (4): 33–35.

В последние годы образование аутоантител к белкам различных тканей организма человека и животных рассматривается как естественный процесс [1–3]. С другой стороны, нарастание уровней аутоантител может быть свидетельством повреждения тканей и развития иммунного ответа на эти изменения, что, как полагают, может с успехом использоваться для ранней диагностики формирующегося патологического процесса [4–6]. Обсуждается возможность применения такого диагностического подхода для прогнозирования и оценки эффективности лекарственной терапии [1, 2, 5]. Активно проводится изучение аутоиммунных реакций при различных заболеваниях центральной нервной системы. Показано, что при ишемическом инсульте наряду с увеличением в крови больных уровня белка S-100 уже в первые часы после повреждения ткани мозга наблюдается увеличение титров аутоантител к S-100 [5]. При различных заболеваниях (эпилепсии, энцефалите) определяют высокое содержание в плазме крови аутоантител к NMDA рецепторам [7, 8]. Представлялось интересным комплексно оценить изменение уровней аутоантител к S-100, к NMDA рецепторам и к дофаминовым (DA2) рецепторам у больных эпилепсией, паркинсонизмом и шизофренией, поскольку можно предполагать вовлеченность этих образований в патологический процесс при данных заболеваниях.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 62 пациента в период ухудшения в течении заболевания до начала интенсификации лечения. Из них: 13 — большие симптоматической эпилепсией с вторично-генерализованными судорожными приступами, 16 — паркинсонизмом, 33 — шизофренией. Возраст варьировал от 18 до 78 лет. Все обследованные — мужчины. Определяли содержание в плазме крови IgG аутоантител к белку S-100 человека, к NMDA-рецепторам и к дофаминовым рецепторам 2-го типа (DA2). Определение уровней аутоантител проводилось с помощью тест-системы разработанной в ООО НПО «Иммунотэкс» (Россия). Данная тест-система предназначена для определения уровня IgG антител (Ед/мл) к белку S-100 человека, к NMDA-рецепторам и к DA2 рецепторам.

Методика основана на иммунологической реакции между антителами в сыворотке пациентов и антигенами S-100, NMDA-рецепторов и DA2 рецепторов (использовались человеческие рекомбинантные антигены: глутаматный рецептор N-Methyl-D-Aspartate 2A (GRIN2A), дофаминовый D2-рецептор (DRD2), S100 Calcium Binding Protein A1, производитель Cloud-Clone Corp., США), иммобилизованными на поверхности лунок пластикового планшета «Greiner» (Германия), с дальнейшей детекцией образовавшегося иммунного комплекса с помощью пероксидазного

конъюгата МКАТ к иммуноглобулину IgG человека. Ферментативную активность определяли по изменению окраски хромогенной смеси. Результаты анализа регистрировались при помощи фотометра вертикального сканирования при длине волны 450 нм. Нормальные показатели IgG антител рассматривались в пределах до 10 Ед/мл (ранее значения были установлены при обследовании 100 здоровых доноров).

Полученные данные подвергались статистическому анализу для определения значимости различий с контрольной группой с использованием критерия Стьюдента и/или Манна-Уитни. Различия рассматривались как статистически достоверные при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение уровня аутоантител к белку S-100 показало, что у больных паркинсонизмом содержание антител существенно не отличалось от нормальных значений (до 10 Ед/мл). У 62 % больных нормальные значения были несколько превышены. В среднем уровень антител составил  $12,8 \pm 1,0$  (среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка) Ед/мл.

В свою очередь, у всех больных эпилепсией значения уровней аутоантител к белку S-100 было выше в 2 раза, чем в контрольной группе здоровых доноров. Средние значения у них составили  $22,1 \pm 1,1$  Ед/мл.

У больных шизофренией повышение уровня аутоантител к S-100 было обнаружено не у всех пациентов. В целом по группе этих больных средние значения составляли  $15,8 \pm 2,5$  Ед/мл. Превышение нормальных значений наблюдалось у 59 % больных. При этом повышение уровня аутоантител было заметным и составляло у этих пациентов  $23,3 \pm 3,1$  Ед/мл. У 41 % больных шизофренией содержание аутоантител к S-100 укладывалось в нормальные значения (до 10 Ед/мл).

При определении уровней аутоантител к NMDA рецепторам у 19 % больных паркинсонизмом их содержание не выходило за пределы нормы. У остальных пациентов наблюдалось достоверное повышение титров аутоантител. У этих больных средние значения содержания аутоантител к NMDA рецепторам в среднем составили  $24,6 \pm 1,8$  Ед/мл. В целом по группе больных паркинсонизмом средние значения составляли  $21,3 \pm 2,3$  Ед/мл.

У больных эпилепсией увеличение титров аутоантител к NMDA рецепторам было более четким. Нарастание уровня антител наблюдалось у всех больных эпилепсией. Средние значения аутоантител к NMDA рецепторам составляли  $27,5 \pm 4,4$  Ед/мл.

У части больных шизофренией (46 %) наблюдалось значительное увеличение титра аутоантител к NMDA рецепторам —  $51,1 \pm 5,9$  Ед/мл. У остальных больных содержание антител было в пределах нормы ( $5,1 \pm 0,9$  Ед/мл).

Уровень аутоантител к DA2 рецепторам у больных паркинсонизмом оказался близким к нормальным величинам —  $13,6 \pm 1,4$  Ед/мл. В свою очередь,

содержание аутоантител к DA2 рецепторам у больных эпилепсией было заметно повышено у 70 % обследованных больных и в среднем по группе составило  $23,1 \pm 2,6$  Ед/мл.

У 21 % больных шизофренией уровень аутоантител к DA2 рецепторам был в пределах нормальных величин — до 10 Ед/мл ( $3,45 \pm 1,2$  Ед/мл). У 79 % больных наблюдалось заметное повышение уровня аутоантител к DA2 рецепторам ( $41,2 \pm 7,4$  Ед/мл).

Важно подчеркнуть, что у больных шизофренией высокий уровень антител к DA2 рецепторам совпадал с высоким содержанием аутоантител к S-100. При проведении корреляционного анализа был установлена высокая положительная связь между уровнями антител к S-100 и к DA2 ( $r = 0,85$ ;  $p < 0,05$ ). Наблюдалась также слабая взаимосвязь уровня аутоантител к S-100 с содержанием антител к NMDA рецепторам ( $r = 0,309$ ).

Таким образом, определение уровня аутоантител к белку S-100, NMDA рецепторам и к DA2 рецепторам может быть полезным для оценки характера повреждения центральной нервной системы при различных заболеваниях и позволит более детально изучить патогенез этих болезней. Очевидна целесообразность создания тест-систем для определения уровней аутоантител и их клинического внедрения. Несомненно, это позволит повысить качество диагностики и даст возможность мониторировать формирование эффекта лекарственных средств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зайчик АШ, Полетаев АБ, Чурилов ЛП. Естественные аутоантитела, иммунологические теории и превентивная медицина. Вестник Санкт-Петербургского университета 2013; **2**(11): 3–16.
2. Полетаев АБ. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). М.: Миклош; 2010.
3. Полетаев АБ, Морозов СТ, Ковалев ИЕ. Регуляторная метасистема. Иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза. М.: Медицина; 2002.
4. Мамцева ГИ, Батурина ВА, Нерсесьянц ЗВ. Диагностическая значимость определения уровня антител к миозину при кардиомиопатиях. Российский аллергологический журнал 2012; (1): 195–6.
5. Полетаев АБ. Антитела к антигенам нервной ткани и патология нервной системы. Вестник МЕДСИ 2011; (13): 14–21.
6. Сепиашвили РИ, Кимова МВ, Калинина ЕВ, Мартынов ЛА, Костюшев ДС, Shoenfeld Y, Сучнов СВ. Антитела как молекулярные инструменты в диагностике рассеянного склероза. Аллергология и иммунология 2010; **11**(3): 243–9.
7. Глоба ОВ. Биологические факторы развития судорожных пароксизмов у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1998.
8. Федонюк ВП, Покровская ЛА, Чепур СВ, Варлашова МБ. Экспериментальный поиск и разработка препаратов, предназначенных для купирования судорожного синдрома химической этиологии. В кн.: Материалы Российской научной конференции «Медицинские аспекты радиационной и химической безопасности». СПб; 2001. С. 421–2.
9. Бойко АС, Пожидаев ИВ, Черевко НА, Иванова СА. Полиморфизмы гена NMDA-рецептора у больных шизофренией с тардивной дискинезией. Фундаментальные исследования 2015; (1): 231–4.

## ОБ АВТОРАХ

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310.

*Батурина Мария Владимировна.* Доцент кафедры клинической фармакологии, канд. мед. наук.

*Боев Олег Игоревич.* И.о. заведующего кафедрой психиатрии, канд. мед. наук.

*Яровицкий Владимир Борисович.* Доцент кафедры психиатрии, канд. мед. наук.

*Батуриной Владимир Александрович.* Заведующий кафедрой клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии». Российская Федерация, 355042, Ставрополь, ул. 50 лет ВЛКСМ, 50/2.

*Грудина Екатерина Владимировна.* Заведующая клинико-диагностической лабораторией, канд. биол. наук.

*Бородина Ольга Викторовна.* Врач-невролог.

ООО НПО «Иммунотэкс». Российская Федерация, 355008, Ставрополь, ул. Гражданская, 9.  
Мамцева Галина Ивановна. Научный сотрудник, канд. биол. наук.  
Тельбух Валерия Павловна. Заведующая иммунологическим отделением, канд. мед. наук.  
Батурина Михаил Владимирович. Директор, канд. физ.-мат. наук.

ГУ «Ставропольский краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи». Российская Федерация, 355008, Ставрополь, ул. Семашко, 1.  
Руденко Светлана Николаевна. Главный epileptолог.

#### АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Батурина Мария Владимировна; stav.clin.pharm@mail.ru

## THE STUDY OF NEUROTROPIC AUTOANTIBODY LEVELS IN PATIENTS WITH EPILEPSY, PARKINSON'S DISEASE AND SCHIZOPHRENIA

M. V. Baturina<sup>1</sup>, G. I. Mamtseva<sup>3</sup>, O. I. Boev<sup>1</sup>, V. B. Yarovitsky<sup>1</sup>, E. V. Grudina<sup>2</sup>, V. A. Baturin<sup>1</sup>, O. V. Borodina<sup>2</sup>, V. P. Telbuh<sup>3</sup>, S. N. Rudenko<sup>4</sup>, M. V. Baturin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University, 355017, Stavropol, Russia

<sup>2</sup> Center of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, 355042, Stavropol, Russia

<sup>3</sup> «Immunotex», 355008, Stavropol, Russia

<sup>4</sup> Stavropol Regional Clinical Center of specialized types of medical care, 355008, Stavropol, Russia

**Abstract:** The blood plasma IgG autoantibodies to human protein S-100, to NMDA-receptors and to dopamine receptor type 2 were determined in 13 epilepsy patients with secondary generalized seizures, 16 — in Parkinson patients, 33 — in schizophrenia patients at the age of 18–78. All the enrollees were male. The level of antibodies to S-100 in patients with Parkinson's was close to normal, it was increased in epilepsy patients and in 59 % of schizophrenia patients. Herewith, in 41 % of schizophrenia patients the levels of autoantibodies to protein S-100 were within normal range. The level of autoantibodies to NMDA-receptors was moderately increased in patients with Parkinson's and noticeably increased in patients with epilepsy. 45 % of patients with schizophrenia showed a significant increase in NMDA receptor autoantibodies, the others — had normal levels of antibodies. The level of autoantibodies to dopamine receptors in patients with Parkinson's was normal, and in patients with epilepsy it was significantly increased. In 21 % of patients with schizophrenia the level of autoantibodies to dopamine receptors was normal and in 79 % of patients had significantly increased level of autoantibodies. In patients with schizophrenia high levels of antibodies to dopamine receptors overlapped with high levels of autoantibodies to S-100.

**Key words:** antibodies; protein S-100; NMDA-receptors; dopamine receptors; Parkinsonism; epilepsy; schizophrenia.

**For citation:** Baturina MV, Mamtseva GI, Boev OI, Yarovitsky VB, Grudina EV, Baturin VA, Borodina OV, Telbuh VP, Rudenko SN, Baturin MV. The study of neurotropic autoantibody levels in patients with epilepsy, Parkinson's disease and schizophrenia. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (4): 33–35.

#### REFERENCES

1. Zaychik ASH, Poletaev AB, Churilov LP. Natural autoantibodies, immunological theories and preventive medicine. Vestnik Sankt-Petersburgskogo universiteta 2013; 2(11): 3–16 (in Russian).
2. Poletaev AB. Physiological Immunology (natural autoantibodies and nanomedicine problems). Moscow: Miklos; 2010 (in Russian).
3. Poletaev AB, Morozov ST, Kovalev IE. Regulatory metasytem. Immune-neuroendocrine regulation of homeostasis. Moscow: Meditsina; 2002 (in Russian).
4. Mamtseva GI, Baturin VA, Nersesyants ZV. Diagnostic value of determining the level of antibody to the myosin with cardiomyopathies. Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal 2012; (1): 195–6 (in Russian).
5. Poletaev AB. Antibodies to the antigens of the nervous tissue and pathology of the nervous system. Vestnik MEDSI 2011; (13): 14–21 (in Russian).
6. Sepiashvili RI, Kimova MV, Kalinina EV, Martynov LA, Kostyushev DS, Shoenfeld Y, Suchkov SV. Antibodies as molecular tools in the diagnosis of multiple sclerosis. Allergologiya i immunologiya 2010; 11(3): 243–9 (in Russian).
7. Globa OV. Biological factors of spasmodic paroxysms in children. Cand. Med. Sci [thesis]. Moscow; 1998 (in Russian).
8. Fedonyuk VP, Pokrovskaya LA, Chepur SV, Varlashova MB. Experimental search and development of drugs intended for the relief of seizures of chemical etiology. In: Proceedings of the Russian scientific conference «Medical aspects of radiation and chemical safety». St. Petersburg; 2001. P. 421–2 (in Russian).
9. Boyko AS, Pozhidaev IV, Cherevko NA, Ivanova SA. Polymorphisms of NMDA-receptor gene in schizophrenic patients with tardive dyskinesia. Fundamentalnye issledovaniya 2015; (1): 231–4 (in Russian).

#### AUTHORS

Stavropol State Medical University, Mira street 310, Stavropol 355017, Russian Federation.

*Baturina MV.* Associate professor of the Department of clinical pharmacology. Candidate of Medical Sciences.

*Boev OI.* Acting head of the Department of psychiatry. Candidate of Medical Sciences.

*Yarovitsky VB.* Associate professor of the Department of psychiatry. Candidate of Medical Sciences.

*Baturin VA.* Head of the Department of clinical pharmacology. Doctor of Medical Sciences, professor.

LLC «Centre of clinical pharmacology and pharmacotherapy», 50 let VLKSM street 50/2, Stavropol 355042, Russian Federation.

*Grudina EV.* Head of clinical and diagnostic laboratory. Candidate of Biological Sciences.

*Borodina OV.* Neurologist.

LLC Scientific and Production Association «Immunotex», Grazhdanskaya street 9, Stavropol 355008, Russian Federation.

*Mamtseva GI.* Scientific researcher. Candidate of Biological Sciences.

*Telbuh VP.* Head of the Immunological department. Candidate of Medical Sciences.

*Baturin MV.* Director. Candidate of Physical and Mathematical Sciences.

Stavropol Regional Clinical Center of specialized types of medical care, Semashko street 1, Stavropol 355008, Russian Federation.

*Rudenko SN.* Chief epileptologist.