

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-3-6-14>

УДК 616.89; 616.895; 616.89-008.441.13-07; 577.113.76

## Концентрация циркулирующей внеклеточной ДНК в плазме периферической крови больных с острыми психозами эндогенной и экзогенной этиологии

Жесткова Е.М.<sup>1</sup>, Ершова Е.С.<sup>2</sup>, Мартынов А.В.<sup>2</sup>, Захарова Н.В.<sup>3</sup>, Костюк Г.П.<sup>3</sup>, Вейко Н.Н.<sup>2</sup>, Костюк С.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>ГБУ «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

ОРИГИНАЛЬНОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ

### Резюме

**Обоснование:** внеклеточная ДНК плазмы крови (вкДНК) рассматривается как маркер, отражающий уровень апоптоза в организме человека в условиях стресса. Острый психоз, вызванный эндогенными (шизофрения) и экзогенными (алкогольная интоксикация) факторами, в организме человека ассоциирован с окислительным стрессом. Можно предположить, что концентрация вкДНК в плазме крови больных с острыми психозами эндогенной и экзогенной этиологии повышена. **Цель работы:** сравнительный анализ концентрации вкДНК в плазме крови больных параноидной шизофренией в период обострения заболевания, больных с алкогольным психозом и здоровых добровольцев. **Материалы и методы:** концентрация вкДНК определена в образцах плазмы крови 476 человек: группа контроля ( $n = 95$ ); больные шизофренией в стадии обострения болезни ( $n = 334$ ); больные с алкогольным психозом ( $n = 47$ ). **Результаты:** концентрации вкДНК в группе больных шизофренией (медиана 931 нг/мл) в 1,8 раза выше, чем в группе больных с алкогольным психозом (медиана 504 нг/мл) и в 2,2 раза выше, чем в контроле (медиана 428 нг/мл). Для больных шизофренией с высокими показателями шкалы позитивных и негативных симптомов (PANSS) мы обнаружили наиболее высокие значения концентрации вкДНК в плазме крови в период психоза, что указывает на более выраженный системный процесс, который сопровождается повышением уровня гибели клеток. **Выводы:** концентрация вкДНК в плазме крови может использоваться как биохимический маркер, отражающий тяжесть состояния больного шизофренией при поступлении в стационар.

**Ключевые слова:** шизофрения; алкоголизм; внеклеточная ДНК

**Для цитирования:** Жесткова Е.М., Ершова Е.С., Мартынов А.В., Захарова Н.В., Костюк Г.П., Вейко Н.Н., Костюк С.В. Концентрация циркулирующей внеклеточной ДНК в плазме периферической крови больных с острыми психозами эндогенной и экзогенной этиологии. *Психиатрия*. 2021; 19(3):6–14. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-3-6-14>

Конфликт интересов отсутствует

## Concentration of Circulating Cell-Free DNA in the Peripheral Blood Plasma of Patients with Acute Endogenous and Exogenous Etiology Psychoses

Jestkova E.M.<sup>1</sup>, Ershova E.S.<sup>2</sup>, Martynov A.V.<sup>2</sup>, Zakharova N.V.<sup>3</sup>, Kostyuk G.P.<sup>3</sup>, Veiko N.N.<sup>2</sup>, Kostyuk S.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gannushkin Clinical Psychiatric Hospital № 4, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Moscow Healthcare Department, N.A. Alexeev Clinical Psychiatric Hospital № 1, Moscow, Russian Federation

RESEARCH

### Summary

**Introduction:** cell-free plasma DNA (cfDNA) is used as a marker reflecting the level of apoptosis in the human body under stress. Acute psychosis caused by endogenous (schizophrenia) and exogenous (alcohol intoxication) factors in the patient's body is associated with oxidative stress. Presumably, cfDNA concentration in the blood plasma of patients with acute psychoses of endogenous and exogenous etiology is increased. **The purpose of the study:** comparative analysis of the cfDNA concentration in the blood plasma of treated and untreated patients with paranoid schizophrenia during the disease exacerbation, patients with alcoholic psychosis and healthy volunteers. **Patients and methods:** the concentration of cfDNA was determined in the blood plasma samples of 476 people: control group ( $n = 95$ ); patients with schizophrenia in the acute stage of the disease ( $n = 334$ ); patients with alcoholic psychosis ( $n = 47$ ). **Results:** the concentrations of cfDNA in the plasma of patients with schizophrenia (median 931 ng/ml) is 2.2 times higher than in the control group (median 428 ng/ml) and 1.8 times higher than in the patients with alcoholic psychosis (504 ng/ml). For the patients with schizophrenia with high PANSS, we found the highest values of the cfDNA concentration in the blood plasma during psychosis, which indicates a more pronounced systemic process, which is accompanied by the cell death level increase. **Conclusions:** the concentration of cfDNA in the blood plasma could be used as a biochemical marker that reflects the severity of the schizophrenia patient's state upon admission to the hospital.

**Keywords:** schizophrenia; alcoholism; cell free DNA

**For citation:** Jestkova E.M., Ershova E.S., Martynov A.V., Zakharova N.V., Kostyuk G.P., Veiko N.N., Kostyuk S.V. Concentration of Circulating Cell-Free DNA in the Peripheral Blood Plasma of Patients with Acute Endogenous and Exogenous Etiology Psychoses. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021; 19(3):6–14. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-3-6-14>

*There is no conflict of interests*

## ВВЕДЕНИЕ

В 1948 г. было впервые обнаружено, что в периферической крови человека циркулируют вне клеточных фрагменты ДНК. Концентрация этих фрагментов была значительно повышена в крови пациентов с аутоиммунными заболеваниями. ДНК, циркулирующая вне клеток, получила название циркулирующей внеклеточной ДНК (вкДНК). За последние 10 лет интерес к исследованию вкДНК значительно вырос [1]. Было обнаружено, что концентрация вкДНК повышается у онкологических больных [2], у больных с сепсисом [3], при сердечно-сосудистой патологии [4], инсульте [5], аутоиммунных заболеваниях [6, 7]. Физиологические состояния человека, например беременность, спортивные нагрузки, психосоциальный стресс, также стимулируют увеличение количества вкДНК в циркуляции [8, 9]. В организме человека идентифицируют несколько возможных источников вкДНК [1]. Одним из основных источников вкДНК при патологии, которая сопровождается окислительным стрессом, являются погибшие клетки организма.

Многочисленные работы показали, что системный окислительный стресс и повышенный уровень апоптоза характерны для больных шизофренией и алкоголизмом [10–12]. Поэтому можно ожидать, что концентрация вкДНК у больных будет увеличена. Феномен изменения концентрации вкДНК потенциально можно использовать в качестве маркера, отражающего уровень гибели клеток в организме больного с психозом. Однако в литературе мало сведений об изменении концентраций вкДНК у больных с психозами. Было показано, что концентрации вкДНК возрастают в плазме крови китайских больных шизофренией [13, 14]. Авторы этого исследования ранее на небольшой выборке также обнаружили, что концентрации вкДНК возрастают в плазме крови нелеченых больных шизофренией [15, 16].

Однако остается еще несколько вопросов: 1) зависит ли уровень вкДНК от природы психоза (эндогенный или экзогенный); 2) изменяется ли количество вкДНК при терапии; 3) коррелирует ли тяжесть психического расстройства с концентрацией вкДНК; 4) насколько значительны изменения в концентрации вкДНК при психозе по сравнению с другими состояниями и заболеваниями человека?

**Цель исследования** — сравнительный анализ концентрации вкДНК в плазме крови больных параноидной шизофренией в период обострения заболевания, больных с алкогольным психозом и здоровых добровольцев.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Исследуемые группы

В исследовании приняли участие больные шизофренией ( $n = 334$ ), больные алкоголизмом ( $n = 47$ ) и здоровые добровольцы ( $n = 95$ ), которые проживают в Москве и Московской области. Больные проходили лечение в связи с обострением заболевания в «Психиатрической клинической больнице № 1 имени Н.А. Алексеева» Департамента здравоохранения города Москвы и в филиалах больницы № 1. Обследование пациентов включало психопатологическое обследование (оригинальное и международное структурированное интервью); психометрическое обследование (PANSS, HAM-D, CGI, UKU, шкала мании Янга) для формализованной оценки психического статуса; регистрацию социально-демографических данных; объективную оценку когнитивных функций (проводилась после стабилизации психического состояния с использованием батареи когнитивных тестов); регистрацию данных о психофармакотерапии. Критерии невключения в исследование: 1) наличие сопутствующих психических расстройств, таких как зависимость от наркотиков (кроме алкогольной зависимости), органические психические расстройства любого генеза, кроме алкогольного, слабоумие, умственная отсталость; 2) тяжелое хроническое неврологическое заболевание; 3) острое и хроническое тяжелое соматическое заболевание; 4) отказ сотрудничать в ходе выполнения процедур исследования.

Выборка больных шизофренией включала 240 мужчин и 94 женщины в возрасте от 18 до 81 года (средний возраст  $34 \pm 19$  лет). В клинической картине обследованных больных шизофренией преобладала галлюцинаторно-бредовая симптоматика. Картина психоза исчерпывалась классической формой синдрома Кандинского–Клерамбо (с бредом воздействия, псевдогаллюцинациями и явлениями психического автоматизма).

Выборка состояла из трех групп:

- 1) группа **SZ(M–)\***, мужчины ( $n = 44$ ) с первым эпизодом психотического расстройства, верифицированным стационарным обследованием диагнозом F20.0 — параноидной шизофренией (по МКБ-10). Кровь забирали дважды — до и после курса терапии;
- 2) группа **SZ(M–)** ( $n = 103$ ) включала больных с диагнозом F20.0 с длительностью заболевания более трех лет. При поступлении в стационар больные группы SZ(M–) не принимали антипсихотики как минимум один месяц;
- 3) группа **SZ(M+)** включала больных с диагнозом F20.0 с длительностью заболевания более трех

лет, которые принимали антипсихотики до госпитализации.

Группа больных алкоголизмом (Alk) включала 47 мужчин в возрасте от 25 до 49 лет с диагнозом (по МКБ-10) F10.

После взятия венозной крови госпитализированным больным назначалась терапия антипсихотическими препаратами для купирования галлюцинаторно-бредовой и аффективно-бредовой симптоматики. Наиболее часто (65% наблюдений) назначались атипичные антипсихотики (рисперидон, кветиапин, оланзапин, зупентиксол, zipразидон, палиперидон, арипипразол, амисульприд, клозапин, сульпирид). Типичные нейролептики (хлорпромазин, галоперидол, хлорпротиксен) применялись в качестве купирующей антипсихотической терапии в первые дни лечения. Из нежелательных явлений чаще всего в обследуемой группе наблюдались нейролептические — акатизия, тремор, нарушения аккомодации, гиперсаливация, которые носили преходящий характер и были купированы путем назначения корректирующих препаратов или путем перевода на более безопасные препараты.

Группа контроля К состояла из 75 мужчин и 20 женщин (средний возраст  $37 \pm 15$  лет). Психически и соматически здоровые лица на момент обследования находились в возрасте от 18 до 78 лет, не состояли в родстве с исследуемыми пациентами, не имели семейной отягощенности шизофренией и хроническим алкоголизмом.

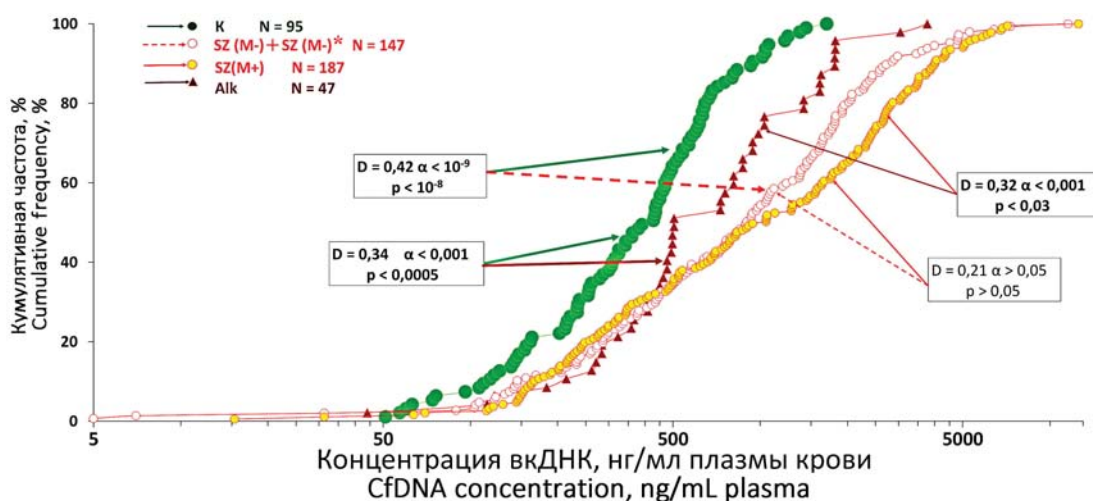
#### Определение концентрации вкДНК

5 мл венозной крови отбирали в пробирки с гепарином. Плазму получали центрифугированием крови и хранили при  $-80^\circ\text{C}$ . Образцы плазмы крови здоровых

и больных с психозами людей собирали в течение двух лет.

Концентрацию вкДНК в плазме крови определяли одновременно во всех образцах плазмы методом, стандартно используемым в лаборатории молекулярной биологии МГНЦ. Подробно методика описана в наших предыдущих публикациях и применялась без изменений [15, 16]. Краткое описание: плазму (1 мл) обрабатывали последовательно лизирующим раствором (содержит саркозилат натрия и ЭДТА), протеиназой К и РНКазой А; вкДНК выделяли методом экстракции органическими растворителями (фенол-фенол/хлороформ-хлороформ/изоамиловый спирт). ДНК осаждали изопропиловым спиртом в присутствии ацетата аммония, осадок промывали 70% этанолом и растворяли в воде. Концентрацию вкДНК в растворе определяли методом флуоресценции в комплексе с красителем PicoGreen. Анализ концентрации вкДНК в каждом образце плазмы проводили не менее двух раз.

Ранее было показано, что описанный выше метод позволяет наиболее полно извлекать все фрагменты вкДНК независимо от размера. Методы, включающие использование колонок, приводят к частичной потере высокомолекулярных фрагментов вкДНК. Определение концентрации вкДНК в растворе с использованием красителя имеет преимущество перед использованием метода ПЦР. При этом вкДНК является плохой матрицей для Taq-полимеразы, поскольку содержит окисленные основания и разрывы фосфодиэфирной связи [17]. Кроме того, состав фрагментов генома в плазме значительно изменяется по сравнению с клеточной ДНК. Одни последовательности накапливаются, но содержание других снижается. Эти изменения очень



**Рис. 1.** Концентрация вкДНК в плазме крови людей анализируемых групп.

Обозначения приведены на рисунке слева. Стрелками указаны сравниваемые выборки. В рамках приводятся результаты попарного сравнения распределений и выборок методами непараметрической статистики. Концентрации вкДНК для всех выборок сравнили с использованием теста Краскела–Уоллиса ( $p \leq 10^{-9}$ )

**Fig. 1.** CfDNA concentration in the plasma of the analyzed groups.

Designations are shown in the figure on the left. The arrows indicate the compared samples. The framework provides the results of comparing distributions and samples by methods of nonparametric statistics. CfDNA concentrations for all the samples were compared using the Kruskal–Wallis test ( $p \leq 10^{-9}$ )

вариабельны и создают проблему с поиском адекватных внутренних стандартов для проведения ПЦР.

### Этическая экспертиза

Исследование выполнено в соответствии с последней версией Хельсинкского соглашения и входит в программу «Молекулярные и нейрофизиологические маркеры эндогенных психозов человека», которая была одобрена независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований (протокол от 26 марта 2019 г.). Все участники исследования были информированы и дали письменное согласие на участие в исследовании.

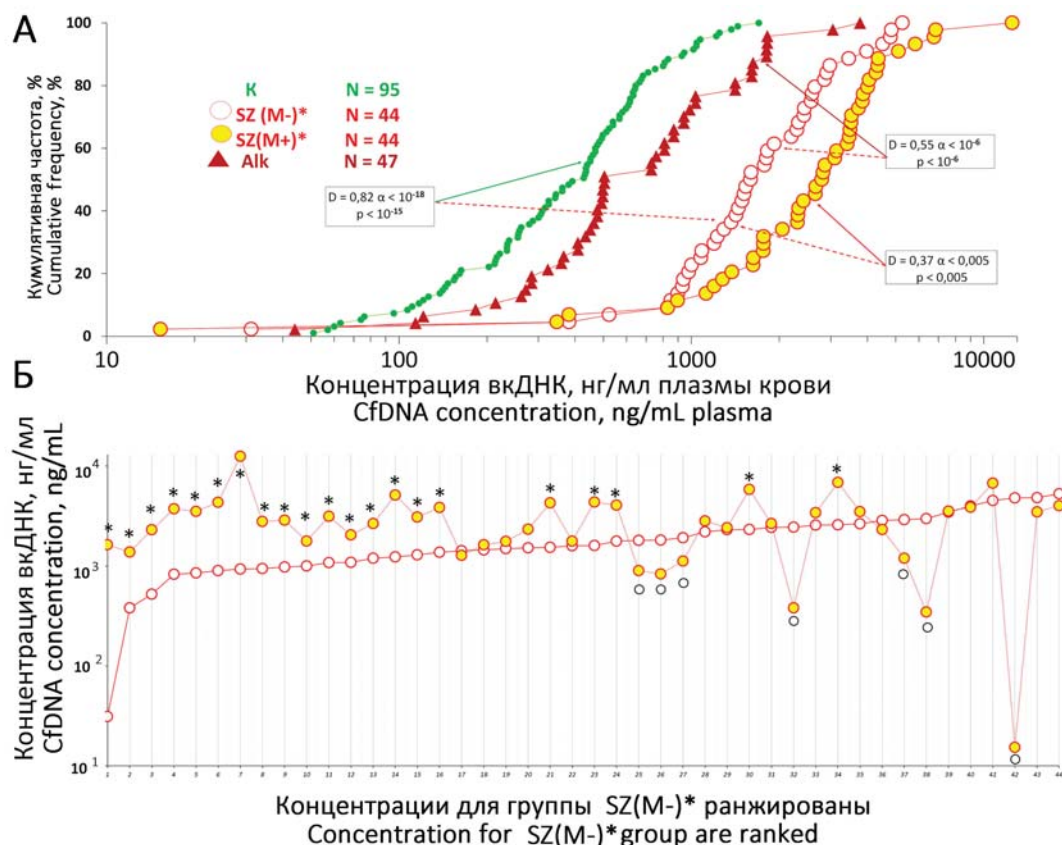
### СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Стандартная ошибка метода, которая включает весь цикл (выделение из плазмы и определение концентрации вкДНК), составляла 11%. Ошибка в определении концентрации вкДНК в растворе была 3%. Данные

эксперимента представляли в виде кумулятивных распределений. Сравнение групп проводили методами непараметрической статистики Колмогорова–Смирнова ( $D$  и  $\alpha$ ), Манна–Уитни ( $p$ ) и Краскела–Уоллиса ( $H$  и  $p$ ). Для расчета применили программу StatPlus2007 (<http://www.analystsoft.com/>). Различия признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Были сформированы следующие группы: больные первого эпизода (группа **SZ(M-)\***,  $n = 44$ ), которым впоследствии поставили диагноз F20.0; хронические больные шизофренией, по различным причинам не принимающие антипсихотики вне стационара (группа **SZ(M-)**,  $n = 103$ ) и принимающие лекарства (группа **SZ(M+)**,  $n = 187$ ); больные с алкогольным психозом (группа **Alk**,  $n = 47$ ) и контрольная группа (**K**,  $n = 95$ ).



**Рис. 2.** Влияние антипсихотической терапии на концентрацию вкДНК в плазме крови первичных больных с психозом. А. Кумулятивные распределения, построенные для четырех групп. В рамках приводятся данные попарного сравнения групп методами Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни. Тест Краскела–Уоллиса показал достоверное различие между анализируемыми группами ( $p \leq 10^{-20}$ ). Б. Изменение содержания вкДНК в плазме крови одних и тех же людей до и после антипсихотической терапии. Данные для группы SZ(M-)\* ранжированы (красная сплошная линия). (\*) и (o) — отличия в концентрации вкДНК для двух проб достоверны ( $p < 0,05$ )

**Fig. 2.** Effect of antipsychotic therapy on cfDNA concentration in blood plasma of primary patients with psychosis. A. Cumulative distributions for four samples. The figure shows the data of pairwise comparison of samples by the Kolmogorov–Smirnov and Mann–Whitney methods. The Kruskal–Wallis test showed a significant difference between the analyzed samples ( $p \leq 10^{-20}$ ). B. Changes in cfDNA content in blood plasma of the same people before and after antipsychotic therapy. Data for group SZ (M-)\* are ranked (red solid line). (\*) and (o) — differences in cfDNA concentration for two samples are significant ( $p < 0.05$ )



**Таблица 1.** Данные описательной статистики для концентрации вкДНК в плазме крови исследуемых групп  
**Table 1.** Descriptive statistics data for cfDNA concentration in blood plasma of the analyzed groups

Группа/Group	n	Среднее (нг/мл)/ Mean (ng/ml)	SD (нг/мл)/ SD (ng/ml)	Интервал (нг/мл)/ Range (ng/ml)	Медиана (нг/мл)/ Median (ng/ml)	Kv
Контроль/Control	95	464	336	51–1698	428	0,72
SZ(M–)	147	1358	1543	5–11 550	900	1,12
SZ(M+)	187	1710	1812	15–12 531	1046	1,06
SZ(M– and M+)	334	1555	1705	5–12 531	931	1,1
Alc	47	865	752	44–3775	504	0,87

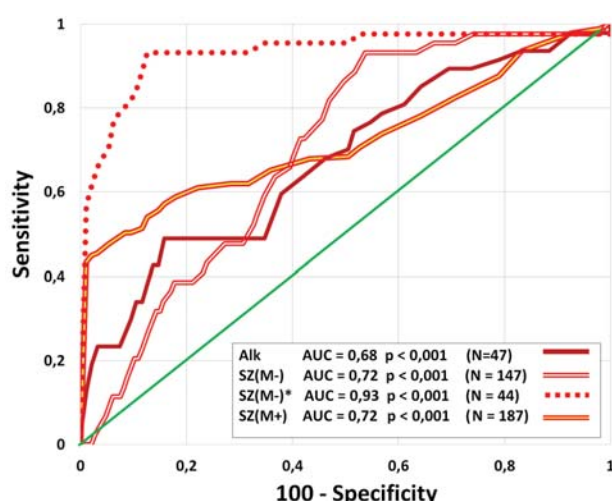
Примечание: SD — стандартное отклонение; Kv — коэффициент вариации.  
 Note: SD is the standard deviation; Kv is the coefficient of variation.

Концентрация вкДНК определена в образцах плазмы крови 476 человек. Результаты представлены в виде кумулятивных распределений (рис. 1). В табл. 1 приведены данные описательной статистики. Сравнение групп методами непараметрической статистики показало, что в плазме крови больных шизофренией содержится больше фрагментов вкДНК, чем в плазме крови психически здоровых людей и больных с алкогольным психозом. Мы не обнаружили зависимости концентрации вкДНК от возраста и пола лиц контрольной группы и групп больных, принимающих участие в исследовании.

Медианы значений концентрации вкДНК уменьшаются в ряду: **SZ(M+) > SZ(M–) > Alc > K**. 40% больных шизофренией содержат больше вкДНК, чем максимальные содержания вкДНК в контрольной выборке. Выборка образцов плазмы больных включает также небольшую подгруппу (5%), в которой содержание вкДНК ниже минимального контрольного уровня.

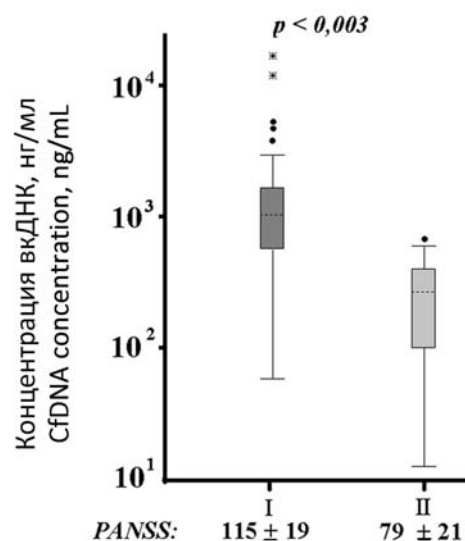
В группе Alc концентрации вкДНК были также увеличены по сравнению с группой K. 30% больных этой группы содержали количества вкДНК, сравнимые с количествами вкДНК в плазме больных шизофренией. Однако для 70% больных алкоголизмом концентрации вкДНК были достоверно ниже, чем концентрации в плазме крови больных групп SZ(M–) и SZ(M+).

Примерно у половины больных группы SZ(M+) концентрации вкДНК повышены по сравнению с больными подгруппы SZ(M–). Можно предположить, что терапия сопровождается увеличением содержания вкДНК в крови некоторых больных. Для проверки этого предположения был проведен дополнительный эксперимент. У 44 больных, которые поступили в стационар в состоянии острого психотического расстройства, но никогда не принимали антипсихотики (первичные больные, группа SZ(M–)\*), кровь отбирали дважды: в день госпитализации до назначения терапии и при

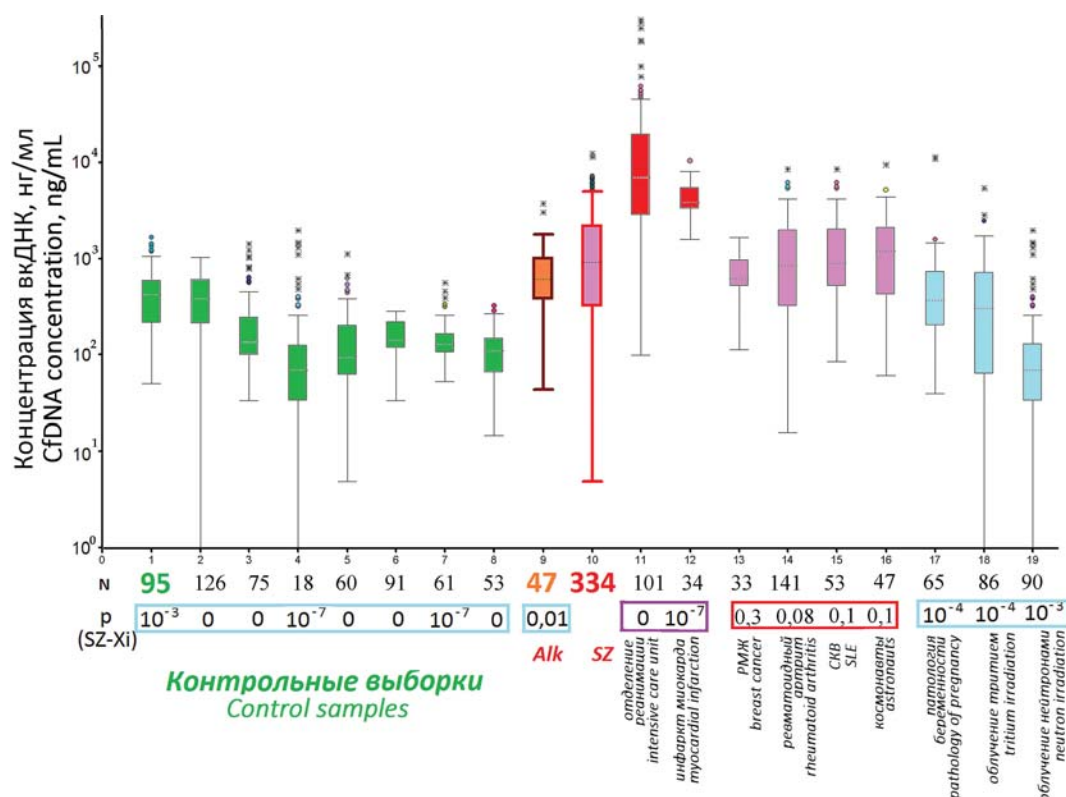


**Рис. 3.** ROC — кривые, построенные для исследуемых выборок. Выборки больных сравнивали с контрольной выборкой. На рисунке приводятся значение показателя AUC

**Fig. 3.** ROC — curves constructed for the analyzed samples. The patient samples were compared with the control sample. The figure shows the value of the AUC indicator



**Рис. 4.** Зависимость концентрации вкДНК в плазме крови от тяжести состояния больного при госпитализации  
**Fig. 4.** Dependence of cfDNA concentration in blood plasma on the severity of the patient's condition during hospitalization



**Рис. 5.** Сравнение результатов исследования концентрации вкДНК плазмы крови больных психозом с другими данными, полученными в лаборатории молекулярной биологии МГНЦ. Приводится восемь контрольных выборок, изученных в независимых исследованиях в предыдущие годы, и данные для выборок больных или облученных людей. На рисунках указаны медианы. Приводятся данные сравнения выборок с выборкой больных шизофренией (SZ,  $n = 334$ ) с помощью U-теста. В красной рамке — выборки не отличаются от выборки больных по значению концентрации вкДНК. Синий цвет рамки — значения параметра в выборке Xi ниже, чем в группе SZ. Фиолетовая рамка — значения параметра выше

**Fig. 5.** Comparison of the results of our study of cfDNA concentration in blood plasma of patients with psychosis with other data obtained in the laboratory of Molecular Biology of the Moscow State Scientific Center. There are eight control samples obtained in independent studies in previous years and data for samples of sick or irradiated people. The figures show the medians. The data of comparison of samples with a sample of patients with schizophrenia (SZ,  $n = 334$ ) using the U-test are presented. In the red box, the samples do not differ from the patient sample in terms of the cfDNA concentration. Blue frame color — the parameter values in the Xi sample are lower than in the SZ group. Purple frame — parameter values above

выписке из стационара после проведенного стандартного курса терапии нейролептиками.

Как следует из данных рис. 2А, первичные больные шизофренией со значительно большей вероятностью отличались по содержанию вкДНК в плазме от контроля и больных алкоголизмом, чем вся группа SZ(M-). После курса антипсихотической терапии концентрация вкДНК повышалась у 21 больного (48%) и снижалась у шести больных (14%) (рис. 2Б). В целом выборка SZ(M-)\* отличалась от выборки SZ(M+)\* более низкими значениями концентрации вкДНК. Таким образом, терапия нейролептиками сопровождается увеличением концентрации вкДНК примерно у половины больных SZ.

На рис. 3 приводятся данные ROC-анализа для исследуемых групп. Максимальные различия наблюдаются при сравнении контрольной выборки и выборки первичных больных (группа SZ(M-)\*), которые не принимали нейролептики (показатель

AUC = 0,93). Нелеченные первичные больные шизофренией с острым психозом и больные с алкогольным психозом значительно различаются по исследуемому признаку.

Интересно также было сопоставить концентрации вкДНК в плазме больных шизофренией и особенности течения заболевания. Поскольку терапия влияет на концентрацию вкДНК, то анализ проводили только для группы не принимавших антипсихотики пациентов-мужчин ( $n = 70$ , включает группу первичных больных SZ(M-)\*). Пациентов разделили на две подгруппы. Подгруппа I (68% больных) — это пациенты с очень тяжелым проявлением психоза и плохим ответом на проводимую терапию. Показатель PANSS для этой подгруппы в начале лечения составил  $115 \pm 19$  единиц. Подгруппа II (32% больных) — это менее тяжелые пациенты (PANSS составил  $79 \pm 21$  единиц), которые через 2–3 нед. достигали ремиссии. У тяжелых и плохо

поддающихся терапии больных мы обнаружили более повышенные концентрации вкДНК в плазме крови в период психоза, что указывает на более выраженный системный процесс, который сопровождается повышением уровня гибели клеток.

Таким образом, результаты исследования показали, что психозы эндогенного происхождения (шизофрения) и экзогенного происхождения (алкогольная интоксикация) ассоциированы с повышением концентрации циркулирующей ДНК в крови человека. Антипсихотическая терапия больных шизофренией сопровождается увеличением концентрации вкДНК в 1,7 раза по сравнению с отсутствием терапии.

В литературе мы нашли только одно исследование, в котором анализировали общую концентрацию циркулирующей вкДНК в плазме крови 65 больных шизофренией, которые не принимали антипсихотики, и 62 здоровых жителей Китая [13]. Авторы использовали три различных метода, которые дали очень различающиеся по величине значения концентрации вкДНК. Однако все методы показали, что в плазме нелеченых больных шизофренией содержится в два раза больше вкДНК, чем в контрольных образцах. Эти данные хорошо согласуются с нашими результатами.

Представляло большой интерес сопоставить данные об уровне вкДНК в плазме крови больных шизофренией с данными, полученными для других патологических состояний человека, которые обусловлены эндогенными причинами (заболевание) или внешними причинами (воздействие окружающей среды и/или стресс). Для этого мы воспользовались сведениями, которые были ранее получены в лаборатории молекулярной биологии и опубликованы в открытой печати. Прежде всего, следует отметить, что концентрация вкДНК — это высоко вариабельный признак. Концентрации вкДНК варьировали в различных выборках от 0 до 10 мк/мл плазмы крови. Контрольная выборка в нашем исследовании существенно не отличалась по концентрации циркулирующей ДНК от других семи контрольных выборок, полученных в различных экспериментах (рис. 5). Наиболее сильно концентрация вкДНК повышается при острых, угрожающих жизни процессах, например при остром инфаркте миокарда (в первые часы) или у тяжелых пациентов отделения реанимации [3, 4]. В наименьшей степени концентрация вкДНК повышена в крови женщин с осложненной беременностью и людей, которые длительно работали с источниками малых доз ионизирующего излучения [8, 17].

Значения концентраций вкДНК у нелеченых больных с острым психозом (эндогенного и экзогенного происхождения) соответствуют концентрациям, которые наблюдали в крови больных аутоиммунными заболеваниями [6, 7], раком молочной железы [19], а также у космонавтов в первые часы приземления после длительного пребывания на орбите или у испытуемых состояния невесомости [18].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на высокие значения AUC, концентрация вкДНК не может рассматриваться в качестве высокоспецифичного признака заболевания шизофренией. Однако концентрация вкДНК может использоваться в качестве маркера, отражающего тяжесть системного патологического процесса в организме больного шизофренией при поступлении в стационар.

## Конфликт интересов

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 17-29-06017офи\_м) и в рамках государственного задания Минобрнауки РФ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aucamp J, Bronkhorst AJ, Badenhorst CPS, Pretorius PJ. The diverse origins of circulating cell-free DNA in the human body: a critical re-evaluation of the literature. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2018; 93(3):1649–1683. doi: 10.1111/brv.12413
2. Oellerich M, Schütz E, Beck J, Walson PD. Circulating Cell-Free DNA-Diagnostic and Prognostic Applications in Personalized Cancer Therapy. *Ther. Drug Monit.* 2019; 41(2):115–120. doi: 10.1097/FTD.0000000000000566
3. Писарев ВМ, Чумаченко АГ, Филев АД, Ершова ЕС, Костюк СВ, Вейко НН, Григорьев ЕК, Елисина УВ, Черпаков РА, Тутельян АВ. Комбинация молекулярных биомаркеров ДНК в прогнозе исхода критических состояний. *Общая реаниматология.* 2019; 15(3):31–47. doi: 10.15360/1813-9779-2019-3-31-47
4. Pisarev VM, Chumachenko AG, Filev AD, Ershova ES, Kostyuk SV, Veiko NN, Grigoriev EK, Elysina EV, Cherpakov RA, Tutelyan AV. Combination of DNA Molecular Biomarkers in the Prediction of Critical Illness Outcome. *General Reanimatology.* 2019; 15(3):31–47. (In Russ.). doi: 10.15360/1813-9779-2019-3-31-47
5. Вейко НН, Булычева НВ, Рогинко ОА, Вейко РВ, Ершова ЕС, Коздоба ОА, Кузьмин ВА, Виноградов АМ, Юдин АА, Сперанский АИ. Фрагменты транскрибируемой области рибосомного повтора в составе внеклеточной ДНК — маркер гибели клеток организма. *Биомедицинская химия.* 2008; 54(1):78–93. eLIBRARY ID: 12157764
6. Veiko NN, Bulychева NV, Roginko OA, Veiko RV, Ershova ES, Kozdoba OA, Kuz'min VA, Vinogradov AM, Yudin AA, Speranskiy AI. Fragmenty transkribiruyemoy oblasti ribosomnogo povtora v sostave vnekletosnoy DNK — marker gibeli kletok organizma. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2008; 54(1):78–93 (In Russ.). eLIBRARY ID: 12157764
7. Glebova KV, Veiko NN, Nikonov AA, Porokhovnik LN, Kostuyk SV. Cell-free DNA as a biomarker in stroke: Current status, problems and perspectives.

- Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2018; 55(1):55–70. doi: 10.1080/10408363.2017.1420032
6. Вейко НН, Иванова СМ, Костюк СВ, Шубаева НО, Ермаков АВ, Еголина НА, Рязанцева ТА, Сперанский АИ. Изменение свойств внеклеточной ДНК периферической крови при ревматоидном артрите. *Иммунология*. 2007; 28(3):147–151.  
Veiko NN, Ivanova SM, Kostyuk SV, Shubayeva NO, Yermakov AV, Yegolina NA, Ryazantseva TA, Speranskiy AI. Izmeneniye svoystv vnekletochnoy DNK perifericheskoy krvi pri revmatoidnom artrite. *Immunologiya*. 2007; 28(3):147–15. (In Russ.).
  7. Иванова СМ, Вейко НН, Рязанцева ТА, Сперанский АИ. Аутоиммунные нарушения, интерлейкины 10, 4, 6 и фактор некроза опухоли у больных системной красной волчанкой. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004; 3:33. eLIBRARY ID: 17055255  
Ivanova SM, Veiko NN, Ryazantseva TA, Speranskiy AI. Autoimmunnyye narusheniya, interleykiny 10, 4, 6 i factor nekroza opukholi u bol'nykh sistemnoy krasnoy volchankoy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2004; 3:33. (In Russ.). eLIBRARY ID: 17055255
  8. Аветисова КГ, Костюк СВ, Костюк ЭВ, Ершова ЕС, Шмарина ГВ, Вейко НН, Спиридонов ДС, Клименко ПА, Курцер МА. Уровень внеклеточной ДНК и активность ДНКазы 1 при нормальной и осложненной беременности. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2018; 4:85–90. doi: 10.24075/vrgmu.2018.041  
Avetisova KG, Kostyuk SV, Kostyuk EV, Ershova YeS, Shmarina GV, Veiko NN, Spiridonov DS, Klimenko PA, Kurtser MA. Uroven' vnekletochnoy DNK iaktivnost' DNKazy 1 prinormal'noy i oslozhnennoy beremennosti. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2018; 4:85–90. (In Russ.). doi: 10.24075/vrgmu.2018.041
  9. Hummel EM, Hesses E, Müller S, Beiter T, Fisch M, Eibl A, Wolf OT, Giebel B, Platen P, Kumsta R, Moser DA. Cell-free DNA release under psychosocial and physical stress conditions. *Transl. Psychiatry*. 2018; 8(1):236. doi: 10.1038/s41398-018-0264-x
  10. Ceni E, Mello T, Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(47):17756–17772. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.17756
  11. Wadhwa R, Gupta R, Maurya PK. Oxidative Stress and Accelerated Aging in Neurodegenerative and Neuropsychiatric Disorder. *Curr. Pharm. Des.* 2018; 24(40):4711–4725. doi: 10.2174/1381612825666190115121018
  12. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. *Prog. Neurobiol.* 2011; 93(1):23–58. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.09.003
  13. Jiang J, Chen X, Sun L, Qing Y, Yang X, Hu X, Yang C, Xu T, Wang J, Wang P, He L, Dong C, Wan C. Analysis of the concentrations and size distributions of cell-free DNA in schizophrenia using fluorescence correlation spectroscopy. *Transl. Psychiatry*. 2018; 8(1):104. doi: 10.1038/s41398-018-0153-3
  14. Qi J, Chen LY, Shen XJ, Ju SQ. Analytical Value of Cell-Free DNA Based on Alu in Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry*. 2020; 10:992. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00992
  15. Ershova ES, Jestkova EM, Martynov AV, Shmarina GV, Umriukhin PE, Bravve LV, Zakharova NV, Kostyuk GP, Saveliev DV, Orlova MD, Bogush M, Kutsev SI, Veiko NN, Kostyuk SV. Accumulation of Circulating Cell-Free CpG-Enriched Ribosomal DNA Fragments on the Background of High Endonuclease Activity of Blood Plasma in Schizophrenic Patients. *Int. J. Genomics*. 2019; 2019:8390585. doi: 10.1155/2019/8390585
  16. Ershova ES, Jestkova EM, Chestkov IV, Porokhovnik LN, Izevskaya VL, Kutsev SI, Veiko NN, Shmarina G, Dolgikh O, Kostyuk SV. Quantification of cell-free DNA in blood plasma and DNA damage degree in lymphocytes to evaluate dysregulation of apoptosis in schizophrenia patients. *J. Psychiatr. Res.* 2017; 87:15–22. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.12.006
  17. Korzenova IB, Kostyuk SV, Ershova LS, Osipov AN, Zhuravleva VF, Pankratova GV, Porokhovnik LN, Veiko NN. Human circulating plasma DNA significantly decreases while lymphocyte DNA damage increases under chronic occupational exposure to low-dose gamma-neutron and tritium  $\beta$ -radiation. *Mutat. Res.* 2015; 779:1–15. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2015.05.004
  18. Моруков БВ, Ляпунова НА, Цветкова ТГ, Вейко НН, Ершова ЕС, Мхитарова ЕВ, Мхитаров ВА, Мандрон ИА, Косякова НВ, Маркин АА. Изучение геномной дозы активных рибосомных генов и ряда количественных показателей внеклеточной ДНК у испытуемых в эксперименте с 7-суточной иммерсией. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2008; 42(5):60–64.  
Morukov BV, Lyapunova NA, Tsvetkova TG, Veiko NN, Ershova ES, Mkhitarova EV, Mkhitarov VA, Mandron IA, Kosyakova NV, Markin AA. Izucheniye genomnoy dozy aktivnykh ribosomnykh genov i ryada kolichestvennykh pokazateley vnekletochnoy DNK u ispytateley v eksperimente s 7-sutochnoy immersiyey. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2008; 42(5):60–64. (In Russ.).
  19. Malinovskaya EM, Ershova ES, Okorokova NA, Veiko VP, Konkova MS, Kozhina EA, Savinova EA, Porokhovnik LN, Kutsev SI, Veiko NN, Kostyuk SV. Ribosomal DNA as DAMPs Signal for MCF7 Cancer Cells. *Front. Oncol.* 2019; 9:445. doi:10.3389/fonc.2019.00445



**Сведения об авторах**

*Жесткова Елизавета Михайловна*, ГБУ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

E-mail: valebat@icloud.com

*Ершова Елизавета Сергеевна*, кандидат биологических наук, лаборатория молекулярной биологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0003-1206-5832>

E-mail: es-ershova@rambler.ru

*Мартынов Андрей Владимирович*, кандидат биологических наук, лаборатория молекулярной биологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Российская Федерация

E-mail: avlamar@mail.ru

*Захарова Наталья Вячеславовна*, кандидат медицинских наук, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-7507-327X>

E-mail: nataliza80@gmail.com

*Костюк Георгий Петрович*, доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0003-4320-3644>

E-mail: kgr@yandex.ru

*Вейко Наталья Николаевна*, доктор биологических наук, лаборатория молекулярной биологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0003-1847-0548>

E-mail: satelit32006@yandex.ru

*Костюк Светлана Викторовна*, доктор биологических наук, заведующая лабораторией, лаборатория молекулярной биологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-6336-9900>

E-mail: svet-vk@yandex.ru

**Information about the authors**

*Elizaveta M. Jestkova*, MD, P.B. Gannushkin Clinical Psychiatric Hospital № 4, Moscow, Russian Federation

E-mail: valebat@icloud.com

*Elizaveta S. Ershova*, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Molecular Biology Laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1206-5832>

E-mail: es-ershova@rambler.ru

*Andrey V. Martynov*, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Molecular Biology Laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

E-mail: avlamar@mail.ru

*Natalia V. Zakharova*, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), N.A. Alexeev Clinical Psychiatric Hospital № 1, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7507-327X>

E-mail: nataliza80@gmail.com

*Georgiy P. Kostyuk*, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Moscow Healthcare Department, N.A. Alexeev Clinical Psychiatric Hospital № 1, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4320-3644>

E-mail: kgr@yandex.ru

*Natalia N. Veiko*, PhD, Dr. of Sci. (Biol.), Molecular Biology Laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1847-0548>

E-mail: satelit32006@yandex.ru

*Svetlana V. Kostyuk*, PhD, Dr. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory, Molecular Biology Laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6336-9900>

E-mail: svet-vk@yandex.ru

**Автор для корреспонденции/Corresponding author**

*Вейко Наталья Николаевна/Natalia N. Veiko*

E-mail: satelit32006@yandex.ru

Дата поступления 30.01.2021  
Received 30.01.2021

Дата рецензии 18.05.2021  
Revised 18.05.2021

Дата принятия 07.06.2021  
Accepted for publication 07.06.2021