

DOI: 10.21802/artm.2025.3.35.66
УДК 616.895.8:546.3:577.152-07**РІВЕНЬ ОКРЕМИХ МІКРО- І МАКРОЕЛЕМЕНТІВ ТА АКТИВНІСТЬ МАТРИКСНОЇ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ-9 У ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ**

І.Р. Ромаш

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра психіатрії, наркології та медичної психології, м. Івано-Франківськ, Україна
ORCID: 0000-0002-6591-6613, Scopus ID: 57218657361, e-mail: iromashr@gmail.com

Резюме. Підвищена активність матриксної металопротеїнази-9 (ММР-9), зумовлена дисбалансом цинку, кальцію та магнію, порушує гомеостаз позаклітинного матриксу, що спричиняє зміни синаптичної пластичності й нейрональної архітектоники, асоційованих із когнітивним дефіцитом під час шизофренії. Така дисрегуляція ММР-9 може формувати патогенетичний механізм розвитку психічних розладів, зокрема параноїдної шизофренії, і розглядатися як потенційний біомаркер ранньої діагностики та ціль персоналізованої терапії.

Мета дослідження – встановити взаємозв'язок між дисбалансом есенціальних мікро- та макроелементів, рівнем матриксної металопротеїнази-9 і тривалістю перебігу параноїдної шизофренії для ідентифікації потенційних біомаркерів прогресування захворювання й визначення перспективних мішеней для персоналізованої терапії. Обстежено 320 пацієнтів, у тому числі 20 осіб із первинним психотичним епізодом (група порівняння) і 300 – із діагнозом параноїдна шизофренія. Вони були розподілені за тривалістю захворювання на 5 підгруп. Вміст мікроелементів визначали в еритроцитарній масі методом атомно-абсорбційної спектроскопометрії, а рівень ММР-9 – методом імуноферментного аналізу (ІФА).

Результати показали, що у хворих на параноїдну шизофренію спостерігається достовірне прогресивне зниження вмісту цинку, міді, магнію, кальцію і селену, яке посилюється зі зростанням тривалості захворювання. Найбільш суттєвим виявилось зниження рівня селену, що може свідчити про виснаження антиоксидантного захисту. Одночасно зафіксовано достовірне підвищення активності ММР-9, що корелює зі зменшенням концентрацій досліджуваних елементів. Виявлений дисбаланс біоелементів у поєднанні з гіперактивацією ММР-9 свідчить про існування патогенетичного каскаду, що включає оксидативний стрес, запалення, дисфункцію позаклітинного матриксу й нейропластичності.

Отримані дані дозволяють розглядати ці біомаркери як потенційні мішені для ранньої діагностики, прогнозування перебігу хвороби й розробки персоналізованих терапевтичних стратегій під час параноїдної шизофренії.

Ключові слова: шизофренія, матриксна металопротеїназа-9, мікроелементи, нейропластичність, оксидативний стрес, позаклітинний матрикс.

Вступ. Згідно з науковими дослідженнями підвищений рівень матриксної металопротеїнази-9 (ММР-9) асоціюється зі зростанням ризику розвитку шизофренії й біполярних розладів. Цей протеолітичний фермент, будучи цинк- та кальцій-залежним, регулює деградацію позаклітинного матриксу (англ. extracellular matrix, ЕСМ), що може сприяти структурним змінам у мозку через порушення синаптичної пластичності. Цинк в активному центрі ММР-9 забезпечує катаболічну активність, а кальцій відіграє роль стабілізатора молекули. Магній модулює активність ферментів, що синтезують колаген, підтримуючи еластичність ЕСМ. Дефіцит цього макроелемента призводить до гіперактивації ММР та впливає на процеси розщеплення ЕСМ із наступним формуванням фіброзу в тканинах [1]. Дисбаланс цих елементів порушує гомеостаз ЕСМ. За таких умов ймовірні зміни в механізмах нейрональної міграції та синаптогенезу – процеси дуже важливі для когнітивних функцій. Ці дані узгоджуються з результатами про зниження BDNF у хворих із тривалою шизофренією, що погіршує нейрогенез. Порушення синаптичної архітектоники, зумовлене деградацією ЕСМ, може пояснювати когнітивний дефіцит як ключовий предиктор шизофренії [2].

Таким чином, дисрегуляція ММР-9 і дизелементоз формують патогенетичний ланцюг, що поєднує порушення нейропластичності та структурні зміни ЕСМ. Механізми, що підлягають вивченню, можуть бути біомаркерами ранньої діагностики та цілями персоналізованої терапії у хворих на параноїдну шизофренію.

Мета дослідження – встановити взаємозв'язок між дисбалансом есенціальних мікро- та макроелементів, рівнем матриксної металопротеїнази-9 і тривалістю перебігу параноїдної шизофренії для ідентифікації потенційних біомаркерів прогресування захворювання й визначення перспективних мішеней для персоналізованої терапії.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 320 пацієнтів: 20 хворих з діагнозом первинний психотичний епізод (група порівняння) і 300 – з діагнозом параноїдна шизофренія (дослідна група), з яких 60 осіб хворіють на параноїдну шизофренію тривалістю від 3 до 5 років (підгрупа I), 60 пацієнтів – від 6 до 10 років (підгрупа II), 60 хворих – від 11 до 15 років (підгрупа III), 60 пацієнтів – від 16 до 20 років (підгрупа IV) і 60 хворих – 21 рік і більше (підгрупа V).

Тяжкість основного захворювання оцінювали за шкалою PANSS - «Кваліфікаційна шкала оцінки

вираженості позитивних, негативних і загальних психопатологічних синдромів».

Всім учасникам провели аналіз сироватки крові з визначенням концентрації матриксної металопротеїнази-9 (ММР-9) методом твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА). Дослідження виконували на аналізаторі «Immuno Chem-2100» з використанням стандартизованого набору «RayBiotech Human MMP-9 Enzyme Immunoassay Kit» (США), результати виражали у пікограмах на мілілітр (pg/ml).

Для кількісного визначення вмісту окремих мікро- та макроелементів в еритроцитарній масі обстежених застосовували метод атомно-абсорбційної

спектрофотометрії (ААС). Визначення магнію (Mg), кальцію (Ca), міді (Cu), цинку (Zn) здійснювали на приладах С-115ПК (Україна), а Селену (Se) – Scimadzu серії AA-7000 (Киото, Японія). Метод ґрунтувався на розпиленні мінералізату в повітряно-ацетиленовому полум'ї з подальшим вимірюванням резонансного поглинання атомів досліджуваних елементів.

Результати дослідження та їх обговорення.

На основі аналізу одержаних даних прослідковується чітка динаміка змін показників мікро- та макроелементів в еритроцитах пацієнтів із параноїдною шизофренією залежно від тривалості захворювання (табл. 1; рис. 1).

Таблиця 1

Порівняльні дані вмісту мікро- та макроелементів в еритроцитах у хворих на параноїдну шизофренію залежно від тривалості захворювання

Мікроелемент	Zn, мкг/г	Cu, мкг/г	Mg, мкг/г	Ca, мкг/г	Se, мкг/г
Група порівняння, n=20	16,6±2,36	4,74±0,23	27,58±2,06	53,3±1,53	0,083±0,012
Підгрупа I, n=60	9,707±0,47	1,73±0,69	24,6±1,19	49,3±1,31	0,061±0,01
Підгрупа II, n=60	9,485±0,35	1,58±0,17	22,64±1,23	45,6±1,01	0,072±0,009
Підгрупа III, n=60	8,9±0,73	1,19±0,36	21,3±0,97	42,6±0,67	0,036±0,008
Підгрупа IV, n=60	7,86±0,62	1,15±0,48	16,34±0,83	35,9±0,43	0,024±0,009
Підгрупа V, n=60	6,48±0,33	1,13±0,09	22,1±0,43	31,05±0,82	0,013±0,008

Примітка. * – ($p < 0,05$) дані достовірні у порівнянні з показниками групи порівняння.

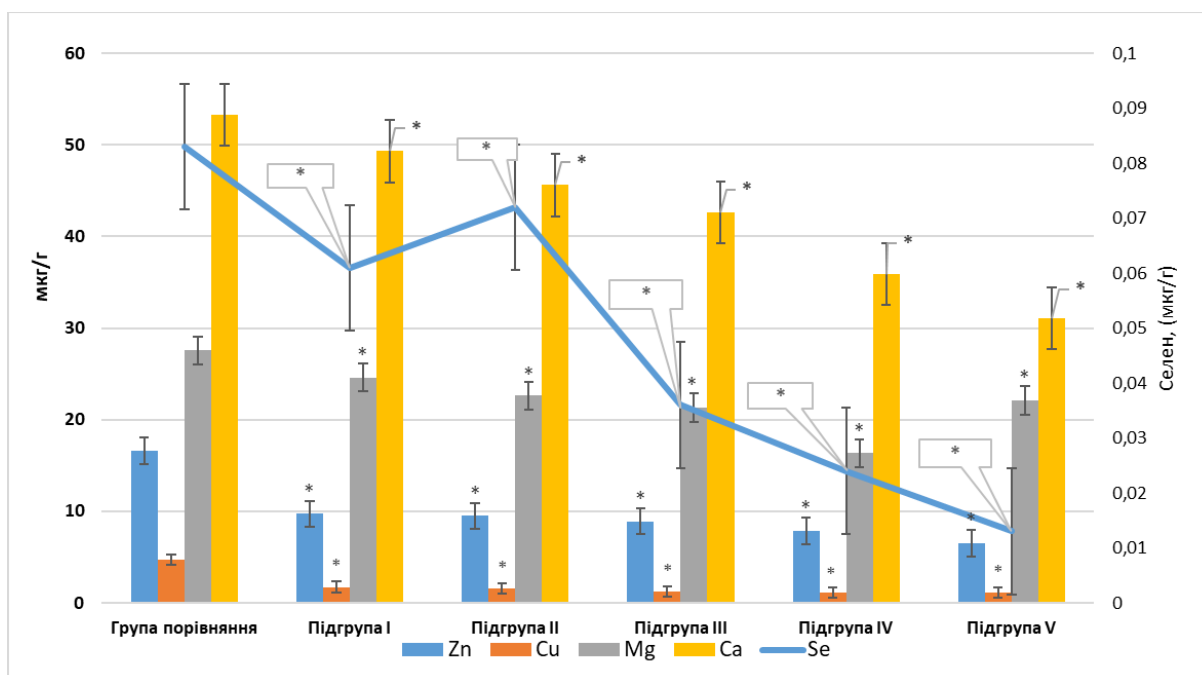


Рис. 1. Динаміка вмісту мікро- та макроелементів в еритроцитах у хворих на параноїдну шизофренію залежно від тривалості захворювання

Примітка. * – ($p < 0,05$) дані достовірні у порівнянні з показниками групи порівняння.

Згідно з представленими даними в обстежених пацієнтів спостерігається виражене зниження рівнів ряду мікро- та макроелементів в еритроцитах, що корелює з тривалістю основного захворювання. Отримані дані узгоджуються з науковими даними Аканжі et. al. і Saghadzadeh et. al. [3, 4].

Цинк є ключовим мікроелементом, що відіграє важливу роль у нейротрансмітерному обміні,

антиоксидантному захисті, регуляції імунної відповіді [4 - 6]. У групі порівняння середні показники рівня цинку становили 16,6±2,36 мкг/г ($p < 0,05$). У підгрупі I такий показник знизився на 41,52 % і становив 9,707±0,47 мкг/г ($p < 0,05$), у підгрупі II – 9,485±0,35 мкг/г, що на 46,39 % нижче, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$). У підгрупі III цей показник склав 8,9±0,73 мкг/г (-46,399 %) ($p < 0,05$), у підгрупі IV – 7,86±0,62

мкг/г (-52,65 %), а в V підгрупі – $6,48 \pm 0,33$ мкг/г (-60,96%) $p < 0,05$.

Купрум, хоча й необхідний у невеликих кількостях, за умов надлишку чи дефіциту може спричиняти нейротоксичні ефекти [7]. У групі порівняння його концентрація становила $4,74 \pm 0,23$ мкг/г, коли у підгрупі I вона знизилася на 63,50 % і складала $1,73 \pm 0,69$ мкг/г ($p < 0,05$), у підгрупі II – $1,58 \pm 0,17$ мкг/г (-66,67 %, $p < 0,05$), у підгрупі III – $1,19 \pm 0,36$ мкг/г (-74,89 %), у підгрупі IV – $1,15 \pm 0,48$ мкг/г (-75,74 %), а в підгрупі V – $1,13 \pm 0,09$ мкг/г (-76,16 %) $p < 0,05$. Отримані результати перегукуються з науковими даними Liu et.al., що свідчать про зниження рівня купруму в пацієнтів із шизофренією, особливо під час її хронічного, довготривалого перебігу [8].

Магній, що забезпечує стабільність мембран нейронів, також виявляє зниження в усіх дослідних групах. Найнижчі показники спостерігалися у підгрупі IV – $16,34 \pm 0,83$ мкг/г, що на 40,75 % нижче, ніж у групі порівняння, де такий показник становив $27,58 \pm 2,04$ мкг/г ($p < 0,05$). У підгрупі I він знизився на 10,80 % і становив $24,6 \pm 0,19$ мкг/г ($p < 0,05$), у підгрупі II – на 17,91 % і становив $22,64 \pm 1,23$ мкг/г ($p < 0,05$), у підгрупі III нижче на 22,77 % і склав $21,3 \pm 0,97$ мкг/г ($p < 0,05$), у підгрупі V – $22,1 \pm 0,43$ мкг/г (-19,87 %), $p < 0,05$. Подібну тенденцію описано у працях J Вај і співавторів, які відзначають роль дефіциту магнію в розвитку депресивних та психотичних епізодів [9].

Показники кальцію в обстежених пацієнтів продемонстрували поступове зниження в усіх

підгрупах. У групі порівняння його рівень становив $53,3 \pm 1,53$ мкг/г, у підгрупі I – $49,3 \pm 1,31$ мкг/г (-7,50 %, $p < 0,05$), у підгрупі II – $45,6 \pm 1,01$ мкг/г (-14,45 %, $p < 0,05$), у підгрупі III – $42,6 \pm 0,67$ мкг/г (-20,08 %, $p < 0,05$), у підгрупі IV – $35,9 \pm 0,43$ мкг/г (-32,65 %, $p < 0,05$), а в підгрупі V – $31,05 \pm 0,82$ мкг/г (-41,74 %, $p < 0,05$). Отримані дані підтверджують, що кальцієвий обмін порушується при нейродегенеративних захворюваннях, зокрема через активацію кальційзалежних сигнальних шляхів [10].

Селен, як важливий антиоксидантний компонент глутатіонпероксидази, виявив найвагомніше зниження в усіх дослідних підгрупах. У групі порівняння його рівень складав $0,083 \pm 0,012$ мкг/г, у підгрупі I – $0,061 \pm 0,01$ мкг/г (-26,51 %, $p < 0,05$), у підгрупі II – $0,072 \pm 0,009$ мкг/г (-13,25 %, $p < 0,05$), у підгрупі III – $0,036 \pm 0,008$ мкг/г (-56,63 %, $p < 0,05$), у підгрупі IV – $0,024 \pm 0,009$ мкг/г (-71,08 %, $p < 0,05$), а в підгрупі V – лише $0,013 \pm 0,008$ мкг/г (-84,34 %, $p < 0,05$). Оскільки глутатіонпероксидаза відповідає за нейтралізацію перекисних сполук і захист ліпідних мембран, дефіцит селену призводить до окисного стресу в нейронах. Наслідком цього процесу є структурні пошкодження мозкових тканин. Це підтверджено у працях Guo, X. та спів., які виявили пряму залежність між рівнем селену та резистентністю до нейродегенеративних змін [11].

Водночас ми зафіксували достовірне підвищення рівнів матричної металопротеїнази-9 (ММР-9), що посилюється зі збільшенням тривалості захворювання (рис. 2).

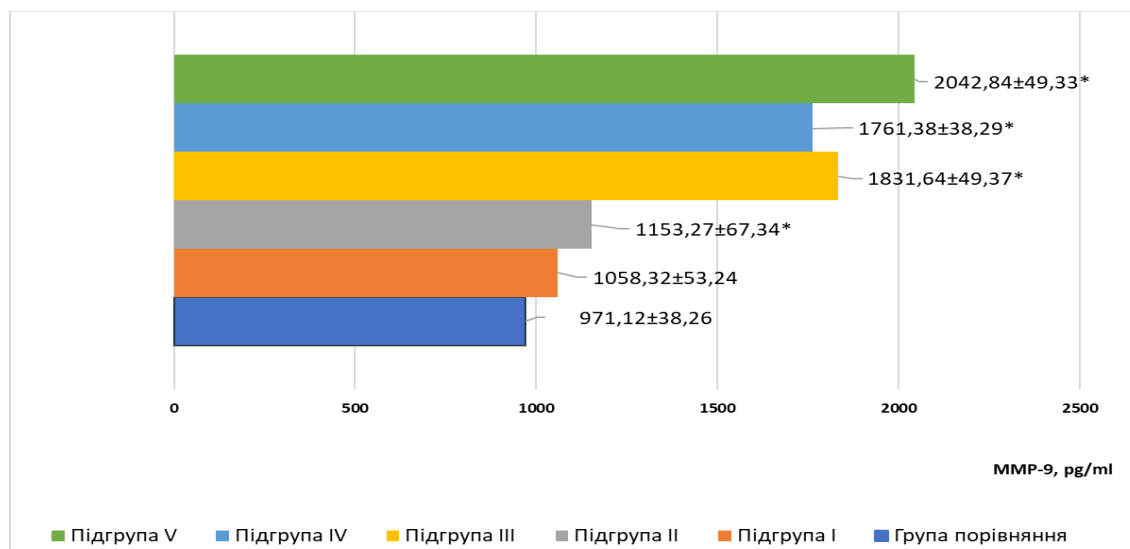


Рис. 2. Показники активності ММР-9 у хворих на параноїдну шизофренію в залежності від тривалості захворювання

Примітка. * – ($p < 0,05$) дані достовірні у порівнянні з показниками групи порівняння.

Так, у групі порівняння активність ММР-9 становила $971,12 \pm 38,26$ pg/ml, що на 8,24 % менше, ніж у I дослідній підгрупі, де даний показник склав $1058,32 \pm 53,24$ pg/ml. Серед хворих II підгрупи ММР-9 у середньому був $1153,27 \pm 67,34$ pg/ml, що більше на 15,79 %, ніж у групі порівняння. В III підгрупі становив $1831,64 \pm 49,37$ pg/ml, що є більше на 46,98 %, ніж у групі порівняння. В IV підгрупі склав $1761,38 \pm 38,29$ pg/ml, на 44,86 %, ніж у групі порівняння. В V підгрупі

був $2042,84 \pm 49,33$ pg/ml, що є вищим майже у два рази, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$). Отримані результати свідчать про виражене зниження вмісту цинку, міді, магнію, кальцію та селену в пацієнтів із параноїдною шизофренією порівняно з контрольною групою. Найбільш суттєвим було зниження рівня селену, яке прогресивно поглиблювалося зі збільшенням тривалості захворювання. Це вказує на виснаження

антиоксидантного захисту та порушення метаболічного гомеостазу під час хронізації процесу.

Виявлений дефіцит Se, Zn і Mg у поєднанні з гіперекспресією матриксної металопротеїнази-9 (ММР-9) дозволяє припустити існування загального патогенетичного каскаду, що веде до нейродегенерації. Надмірна активація ММР-9, яка індукується оксидативним стресом, за даними Vo і співавторів, сприяє дисрегуляції нейросинаптичної пластичності та когнітивних функцій [12]. Таким чином, поєднаний аналіз біоелементного профілю й активності ММР-9 свідчить про важливу роль оксидативного стресу, запалення та порушення мікроелементного гомеостазу у прогресуванні параноїдної шизофренії.

Висновки:

1. Результати проведеного дослідження підтверджують, що хронічний перебіг параноїдної шизофренії супроводжується виснаженням систем антиоксидантного захисту, дисбалансом життєво важливих елементів і метаболічною декомпенсацією, що може сприяти подальшому структурному та функціональному ураженню нейрональних мереж.

2. Дисрегуляція ММР-9 і дизелементоз формують патогенетичний ланцюг, який об'єднує порушення нейропластичності та зміни у позаклітинному матриксі (ЕСМ).

3. Вивчені механізми можуть слугувати перспективними біомаркерами ранньої діагностики та цілями персоналізованої терапії в пацієнтів із параноїдною шизофренією.

Перспективи подальших досліджень. Результати нашого дослідження плануємо використати для створення алгоритмів ранньої діагностики порушень нейропластичності під час параноїдної шизофренії, з урахуванням мікроелементного дисбалансу та рівня ММР-9. У подальшому передбачається розробка персоналізованих терапевтичних підходів, спрямованих на корекцію виявлених змін, а також формування профілактичних програм, що враховують біомаркери прогресування захворювання. Важливим напрямом є також інтеграція отриманих даних у клінічну практику для моніторингу ефективності лікування та прогнозування перебігу хвороби.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References:

- Romash IB, Mishchuk VG, Ersteniuk GM. Level of different micro- and macroelements and activity of matrix metalloproteinase 9 in patients with gastroesophageal reflux disease that developed against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Ukrainian Therapeutical Journal*. 2019; 0:50-6. <https://doi.org/10.30978/utj2019-4-50>
- Romash IR, Romash IB, Dzivak KV, Tymkiv IS, Neyko VY, Kelly SK, Pustovoyt MM. Traumatic events and mental diseases: the role of certain neurotransmitters, metalloenzymes and hormones. *Pol Merkur Lekarski*. 2023; 51(2):156-160. Available from: <https://doi.org/10.36740/Merkur202302109>
- Akanji AO, Ohaeri JU, Al-Shammri SA, Al-Azemi H. Association of blood levels of copper, selenium, and manganese in patients with schizophrenia. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2013; 5:1-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.06.010>

- Saghazadeh A, Mahmoudi M, Shahrokh S, Mojarrad M, Dastmardi M, Mirbeyk M, Rezaei N. Trace elements in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of 39 studies (N = 5151 participants). *Nutr Rev*. 2020 Apr 1; 78(4):278-303. Available from: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz059>
- Patil R, Sontakke T, Biradar A, Nalage D. Zinc: an essential trace element for human health and beyond. *Food Health*. 2023; 5(3):13. Available from: <https://doi.org/10.53388/FH2023013>
- Li Z, Liu Y, Wei R, Yong VW, Xue M. The Important Role of Zinc in Neurological Diseases. *Biomolecules*. 2022 Dec 23; 13(1):28. Available from: <https://doi.org/10.3390/biom13010028>
- Shayganfard M. Are Essential Trace Elements Effective in Modulation of Mental Disorders? Update and Perspectives. *Biol Trace Elem Res* 2022; 200:1032-1059. doi.10.1007/s12011-021-02733-y
- Liu T, Lu QB, Yan L, Guo J, Feng F, Qiu J, Wang J. Comparative Study on Serum Levels of 10 Trace Elements in Schizophrenia. *PLoS One*. 2015 Jul 17; 10(7):e0133622. doi.10.1371/journal.pone.0133622
- Baj J, Bargieł J, Cabaj J, Skierkowski B, Hunek G, Portincasa P, Flieger J, Smoleń A. Trace Elements Levels in Major Depressive Disorder-Evaluation of Potential Threats and Possible Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2023 Oct 11; 24(20):15071. <https://doi.org/10.3390/ijms242015071>
- Jadiya P, Garbincius JF, Elrod JW. Reappraisal of metabolic dysfunction in neurodegeneration: Focus on mitochondrial function and calcium signaling. *Acta Neuropathol Commun*. 2021 Jul 7; 9(1):124. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01224-4>
- Guo X, Lie Q, Liu Y, Jia Z, Gong Y, Yuan X, Liu J. Multifunctional Selenium Quantum Dots for the Treatment of Alzheimer's Disease by Reducing A β -Neurotoxicity and Oxidative Stress and Alleviate Neuroinflammation. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2021 Jul 7; 13(26):30261-30273. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsami.1c00690>
- Vo HVT, Nguyen YT, Kim N, Lee HJ. Vitamin A, D, E, and K as Matrix Metalloproteinase-2/9 Regulators That Affect Expression and Enzymatic Activity. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 1; 24(23):17038. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms242317038>

UDC 616.895.8: 546.3: 577.152-07

THE LEVEL OF DIFFERENT MICRO- AND MACROELEMENTS AND THE ACTIVITY OF MATRIX METALLOPROTEINASE-9 IN PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA, DEPENDING ON THE DURATION OF THE DISEASE

I.R. Romash

Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Psychiatry, Drug and Medical Psychology, Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCID: 0000-0002-6591-6613,
Scopus ID: 57218657361,
e-mail: iromashr@gmail.com

Abstract. Neuroplastic disorder caused by dysregulation of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) is one of the leading mechanisms of pathogenesis of schizophrenia. This zinc and calcium-dependent enzyme is involved in the degradation of the extracellular matrix (ECM), and its hyperactivation leads to disruption of synaptic plasticity and neuronal architectonic. Excessive MMP-9 activity can be a result of macro and trace elements, including magnesium deficiency, which impairs ECM elasticity due to the effect on collagen synthesis. At the same time, zinc and calcium imbalance change the catabolic and stabilizing function of the enzyme. Violation of mineral homeostasis in patients with schizophrenia, especially with its prolonged course, correlates with a decrease in BDNF, deterioration of neurogenesis, and cognitive deficits. These neurobiochemical changes form the pathogenetic axis of "metalloproteinase - ECM - cognition".

The purpose of this study was to establish the relationship between the MMP-9 concentration, the level of different micro and macroelements, and the duration of paranoid schizophrenia in order to identify potential biomarkers of disease progression and promising targets of personalized therapy.

320 people were examined, including 300 patients with a diagnosis of paranoid schizophrenia, divided into 5 subgroups depending on the duration of the disease, and 20 people with a primary psychotic episode (comparison group). All patients have evaluated the severity of psychopathological manifestations on the PANSS scale, as well as laboratory tests of MMP-9 levels in serum (ELISA) and content of zinc (Zn), copper (Cu), magnesium (Mg), calcium (Ca), and selenium (Se) in erythrocytes (AAS-method).

Patients with paranoid schizophrenia have a significant decrease in the levels of zinc, cuprum,

magnesium, calcium and selenium in erythrocytes, which correlates with the duration of the disease ($p < 0.05$). The most significant deficits were recorded relative to selenium (up to -84.34%), copper (-76.16%) and zinc (-60.96%). At the same time, there is an increase in the level of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), which also progresses with increasing duration of the disease. The combination of SE, Zn and Mg deficiency with MMP-9 hyperexpression indicates a single pathogenetic cascade associated with oxidative stress, inflammation and neuroplastic disruption. The data obtained emphasize the key role of the imbalance of the trace elements and activation of MMP-9 in neurodegenerative processes that underlie the progression of psychotic disorder.

The detected pattern of disorders suggests the existence of a pathogenetic cascade, in which the deficiency of trace elements, the growing activity of MMP-9, and ECM degradation contribute to the dysfunction of neuronal networks, reducing neuroplasticity and the development of cognitive deficiency.

Thus, the study confirmed that the dysregulation of the activity of the matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in combination with dyselementosis forms a pathogenetic cascade, within which there are significant disorders of neuroplasticity, which are implemented through the destruction of the ECM. Given the identified biochemical interconnections, these mechanisms can be considered as potential biomarkers of early diagnosis and promising therapeutic goals for a personalized approach to the treatment of patients with paranoid schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, matrix metalloproteinase-9, trace elements, neuroplasticity, oxidative stress, extracellular matrix.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 23.07.2025 р.

Стаття прийнята до друку 09.09.2025 р.