

ИММУННЫЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВЫРАЖЕННОЙ НЕГАТИВНОЙ СИМПТОМАТИКОЙ И ТЯЖЕСТЬЮ ШИЗОФРЕНИИ

Малашенкова И.К.^{1,2,3}, Крынский С.А.^{1,3}, Огурцов Д.П.^{1,2},
Хайлов Н.А.¹, Ратушный А.Ю.⁴, Филиппова Е.А.¹,
Мельникова В.Д.^{1,5}, Кайдан М.А.³, Костюк Г.П.³, Дидковский Н.А.²

¹ Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия

² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

³ ГБУЗ города Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

⁴ ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации «Институт медико-биологических проблем Российской академии наук», Москва, Россия

⁵ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме. Шизофрения – тяжелое инвалидизирующее и клинически гетерогенное заболевание, которое проявляется нарушениями мышления, мотивационной и эмоциональной сферы. Негативные симптомы шизофрении проявляются в снижении выраженности эмоций, бедности речи, уходе от социальных контактов, ангедонии. Они плохо поддаются терапии, и их тяжесть оказывает наиболее существенное влияние на функционирование и качество жизни больных. Изменения системного иммунитета при шизофрении с выраженными негативными симптомами малоизучены. Ранее мы показали взаимосвязь повышенного сывороточного уровня противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (IL-10) с тяжестью негативных симптомов по данным шкалы NSA-4 и с морфометрическими изменениями головного мозга при шизофрении. Целью данной работы было исследование связи ряда параметров системного иммунитета (регуляторных и провоспалительных цитокинов и показателей клеточного иммунитета) с выраженностью негативных симптомов и тяжестью шизофрении. В исследование вошли 94 больных с шизофренией, проходивших лечение в ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева» ДЗМ, 66 из которых имели выраженные негативные симптомы. Контрольную группу составили 24 здоровых добровольца. Для определения цитокинов

Адрес для переписки:

Малашенкова Ирина Константиновна
Национальный исследовательский центр
«Курчатовский институт»
123182, Россия, Москва, пл. академика Курчатова, 1.
Тел.: 8 (916) 935-73-09.
E-mail: malashenkova.irina@bk.ru

Address for correspondence:

Irina K. Malashenkova
National Research Center “Kurchatov Institute”
1 Acad. Kurchatov Sq
Moscow
123182 Russian Federation
Phone: +7 (916) 935-73-09.
E-mail: malashenkova.irina@bk.ru

Образец цитирования:

И.К. Малашенкова, С.А. Крынский, Д.П. Огурцов,
Н.А. Хайлов, А.Ю. Ратушный, Е.А. Филиппова,
В.Д. Мельникова, М.А. Кайдан, Г.П. Костюк,
Н.А. Дидковский «Иммунные факторы,
ассоциированные с выраженной негативной
симптоматикой и тяжестью шизофрении»
// Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27,
№ 3. С. 595-604.
doi: 10.46235/1028-7221-16931-IFA

© Малашенкова И.К. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

I.K. Malashenkova, S.A. Krynskiy, D.P. Ogurtsov,
N.A. Khailov, A.Yu. Ratushnyy, E.A. Filippova,
V.D. Melnikova, M.A. Kaydan, G.P. Kostyuk, N.A. Didkovsky
“Immune factors associated with prominent negative symptoms
and disease severity in schizophrenia”, Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024,
Vol. 27, no. 3, pp. 595-604.
doi: 10.46235/1028-7221-16931-IFA

© Malashenkova I.K. et al., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16931-IFA

использовали ИФА и мультиплексный анализ, для определения параметров клеточного иммунитета — многоцветную проточную цитофлуориметрию. Уровень циркулирующих иммунных комплексов определяли методом иммунного турбодиметрического анализа. Для оценки нормальности распределения использовался тест Шапиро—Уилка. Результаты по иммунологическим параметрам и клиническим показателям представлены в виде средних с 95%-ным доверительным интервалом; значимость различий оценивалась с помощью критерия Стьюдента. Для выявления различий по частоте признаков применялся точный критерий Фишера. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты исследования показали, что у большинства больных шизофренией независимо от выраженности негативной симптоматики отмечалось повышение содержания цитокина IL-8. Показано, что выраженность негативной симптоматики ассоциировалась с повышением уровней цитокинов IL-10, IL-12p40, IL-17E/IL-25 и IL-34. При оценке показателей клеточного иммунитета выявлено, что у больных с выраженной негативной симптоматикой имел место более высокий уровень CD3⁺CD19⁺В-клеток по сравнению с контрольной группой и другие изменения, которые с учетом особенностей цитокинового профиля указывают на возможную активацию у них В-клеточного звена гуморального иммунитета. Полученные в данной работе данные свидетельствуют, что у больных шизофренией с выраженной негативной симптоматикой и тяжелым течением имеет место активация иммунорегуляторных и Th2-механизмов. Результаты способствуют пониманию роли нарушений иммунитета в патогенезе различных клинических форм шизофрении.

Ключевые слова: иммунорегуляция, IL-10, клеточный иммунитет, негативные симптомы, цитокины, шизофрения

IMMUNE FACTORS ASSOCIATED WITH PROMINENT NEGATIVE SYMPTOMS AND DISEASE SEVERITY IN SCHIZOPHRENIA

Malashenkova I.K.^{a, b, c}, Krynskiy S.A.^{a, c}, Ogurtsov D.P.^{a, b}, Khailov N.A.^a, Ratushnyy A.Yu.^d, Filippova E.A.^a, Melnikova V.D.^{a, e}, Kaydan M.A.^c, Kostyuk G.P.^c, Didkovsky N.A.^b

^a National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russian Federation

^b Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

^c N. Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

^d Russian State Research Center “Institute of Biomedical Problems”, Moscow, Russian Federation

^e I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abstract. Schizophrenia is a severely disabling and clinically heterogeneous disease that manifests with disorders of thinking, motivation and emotions. Negative symptoms of schizophrenia include decreased expression of emotions, poverty of speech, withdrawal from social contacts, anhedonia. They poorly respond to therapy, and their severity has the most significant impact on the functioning and quality of life of patients. Changes in systemic immunity in schizophrenia with pronounced negative symptoms are poorly studied. We have previously shown the relationship of elevated levels of interleukin-10 (IL-10) with the severity of negative symptoms and with morphometric changes in the brain in schizophrenia. The aim of this study was to investigate the relationship of a number of systemic immunity parameters (regulatory and proinflammatory cytokines and indicators of cell immunity) with the severity of negative symptoms and the disease severity in schizophrenia. The study included 94 patients treated in the Psychiatric Clinical Hospital No. 1 named after N.A. Alekseev, 66 of whom had pronounced negative symptoms. The control group consisted of 24 healthy volunteers. ELISA and multiplex analysis were used to determine cytokine levels, and multicolour flow cytometry was used to determine the parameters of cellular immunity. The level of circulating immune complexes was determined by immune turbidimetric analysis. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. The results of the study showed that the majority of schizophrenia patients, regardless of the severity of negative symptoms, had an increase in the levels of cytokine IL-8. It was shown that the

severity of negative symptoms was associated with increased levels of cytokines IL-10, IL-12p40, IL-17E/IL-25 and IL-34. It was also revealed that patients with pronounced negative symptoms had a higher level of CD3⁺CD19⁺B cells compared to the control group, which, taking into account the changes of the cytokine profile, indicate possible activation of the B cell link of humoral immunity. The data obtained in this work indicate that in schizophrenia with pronounced negative symptoms and severe course of the disease, there is activation of immunoregulatory and Th2-mechanisms. The results contribute to the understanding of the role of immunity disorders in the pathogenesis of various clinical forms of schizophrenia.

Keywords: cell immunity, cytokines, immune regulation, IL-10, negative symptoms, schizophrenia

Данная работа проведена в рамках выполнения государственного задания НИЦ «Курчатовский институт» и частично – при поддержке Российского научного фонда (проект № 20-15-00299).

Введение

Шизофрения – тяжелое инвалидирующее и клинически гетерогенное заболевание, которое проявляется нарушениями мышления, мотивационной и эмоциональной сферы. Клиника шизофрении включает в себя несколько основных синдромов: позитивный (бред, галлюцинации), когнитивный (дефицит памяти и исполнительных функций), негативный и другие. Негативные симптомы уже давно признаны основным признаком шизофрении, они проявляются в снижении выраженности эмоций, набора слов, бедности речи и спонтанности, в уходе от социальных контактов, ангедонии (снижение или невозможность испытывать удовольствие или предвкушать его), а также в избегании деятельности из-за снижения мотивации. Тяжесть негативных симптомов оказывает наиболее существенное влияние на реальное функционирование и качество жизни и мешает пациенту поддерживать социальную активность, личные отношения, работать, учиться и даже жить независимо [8, 12]. Надо подчеркнуть, что негативные симптомы плохо контролируются современными медикаментами, в мире ведутся активные поиски препаратов, влияющих на различные нейротрансмиттеры и их рецепторы и имеющих потенциальные возможности уменьшить тяжесть негативных симптомов [4].

Патогенез шизофрении сложный и многофакторный, включает в себя генетическую предрасположенность, пренатальную иммунную активацию и преморбидное воспаление, в том числе ассоциированное с инфекциями, а также влияние повреждающих факторов внешней среды. Показано, что нейровоспаление, системное воспаление и активация иммунной системы играют важную роль в развитии шизофрении [2, 9]. Генетические и приобретенные особенности им-

мунитета могут по-разному сочетаться у больных шизофренией, создавая различные иммунные паттерны, которые, по-видимому, могут вносить свой вклад в клиническую картину болезни и морфологические изменения мозга. Изменения системного иммунитета при шизофрении с выраженными негативными симптомами малоизучены. Ранее мы показали взаимосвязь повышенного сывороточного уровня противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 (IL-10) с тяжестью негативных симптомов по данным шкалы NSA-4 и с выраженностью морфометрических изменений головного мозга у больных шизофренией [6]. IL-10 необходим для нормальной регуляции иммунного ответа и воспаления, является важным противовоспалительным модулятором глиальной активации, предотвращающим опосредованную воспалением гибель нейронов [10].

Целью данной работы было исследование связи уровня ряда параметров системного иммунитета (регуляторных и провоспалительных цитокинов и показателей клеточного иммунитета) с выраженностью негативных симптомов и тяжестью шизофрении.

В исследование вошли 94 больных с шизофренией, проходивших лечение в ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева» ДЗМ (52 мужчины, 42 женщины, средний возраст $28,4 \pm 1,3$ года). Контрольную группу составили 24 здоровых добровольца (9 мужчин, 15 женщин, средний возраст – $26,6 \pm 1,8$ года). Диагноз «шизофрения» устанавливался в соответствии с диагностическими критериями заболевания (F20) Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10). В качестве критериев исключения выступали: обострение соматических заболеваний на момент обследования, признаки злоупотребления алкоголем и/или другими психоактивными веществами, наличие других психических заболеваний, обострение инфекционных, воспалительных и аутоиммунных заболеваний в течение 2 месяцев до обследования, беременность. Взятие крови у пациентов проводилось в первые дни госпитали-

зации после редукции позитивной симптоматики под влиянием терапии антипсихотическими препаратами. Добровольцы контрольной группы не имели признаков психических расстройств и родственников с шизофренией или другими психическими заболеваниями.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (протокол № 5 от 05.04.2017). Все участники были ознакомлены с деталями исследования и подписали добровольное информированное согласие, а также согласие на обработку персональных данных.

Для определения концентрации цитокинов IL-1, IL-8, интерферона- γ (IFN γ), IL-10 в сыворотке крови использовали иммуноферментный анализ (реактивы производства АО «Вектор-Бест», Россия). Для определения концентрации цитокинов IL-4, IL-5, IL-13, IL-15, IL-22, IL-12p40, IL-17E/IL-25, IL-34 в сыворотке крови использовали мультиплексный анализ (Merck Millipore, Германия). Исследования выполнялись согласно методическим рекомендациям производителей наборов реагентов.

Для определения показателей клеточного иммунитета использовали метод многоцветной проточной цитофлуориметрии. Применяли моноклональные антитела производства Becton Dickinson, США к кластерам дифференцировки (CD): CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD45, CD56, HLA-DR (Becton Dickinson, США). Анализ окрашенных клеток проводился на проточном цитофлуориметре FACS CantoII (Becton Dickinson, США).

Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли методом иммунного турбодиметрического анализа с использованием коммерческих наборов «ЦИК-ХЕМА» (ООО «Хема», Россия).

Для статистической обработки использовалось программное обеспечение Excel (Microsoft, США) и Statistica (StatSoft Inc., США). Для оценки нормальности распределения использовался тест Шапиро–Уилка. Результаты по иммунологическим параметрам и клиническим показателям представлены в виде средних с 95%-ным доверительным интервалом; значимость различий оценивалась с помощью критерия Стьюдента. Для выявления различий по частоте признаков применялся точный критерий Фишера. Различия между показателями считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Клиническая оценка показала, что в 66 случаях имело место тяжелое течение заболевания, характеризовавшееся преобладанием в клинической картине негативной симптоматики. У 28

больных отмечалось более легкое течение с преобладанием в клинической картине позитивной симптоматики. В таблице 1 представлены клинические показатели больных с шизофренией в зависимости от характера течения заболевания.

Согласно данным клинического обследования (см. табл. 1), у больных шизофренией с выраженной негативной симптоматикой отмечался достоверно более ранний возраст манифестного приступа, выявлялись более высокие баллы по шкале PANSS, используемой для оценки общей тяжести симптомов при шизофрении, по подшкале «Негативные симптомы» шкалы PANSS, и по шкале NSA-4, измеряющей тяжесть негативных симптомов при шизофрении. Обследование в динамике показало, что как в начале лечения, так и в конце стационарного этапа лечения у больных шизофренией с выраженной негативной симптоматикой отмечалась более высокая тяжесть позитивных, негативных и когнитивных симптомов, при этом негативные и когнитивные симптомы имели стойкий характер несмотря на лечение. Таким образом, у них отмечалось более тяжелое течение заболевания, а также была тенденция к его большей продолжительности.

В таблице 2 представлены статистически достоверные изменения содержания основных цитокинов врожденного и адаптивного иммунитета в сыворотке крови пациентов с выраженной негативной симптоматикой, отсутствием выраженной негативной симптоматики и добровольцев контрольной группы. Сывороточный уровень других исследованных цитокинов, включая Th2-цитокины IL-4 и IL-13, достоверно не отличался между группами.

Результаты, представленные в таблице 2, указывают, что у больных шизофренией независимо от выраженности негативной симптоматики отмечалось повышение содержания цитокина IL-8, что указывает на активацию системного воспалительного ответа и подтверждает ранее полученные нами данные (Malashenkova и соавт., 2021). При этом у больных шизофренией с выраженной негативной симптоматикой наблюдалось повышение по сравнению с другими больными и с контрольной группой уровня иммунорегуляторного цитокина IL-10, а также ряда других цитокинов, характеризующих активацию Th2- и иммунорегуляторных механизмов, включая цитокины IL-12p40 и IL-17E/IL-25.

IL-25, также известный как IL-17E, представляет собой цитокин, принадлежащий к семейству IL-17. IL-25 обильно экспрессируется Th2-лимфоцитами и эпителиальными клетками. IL-25 представляет собой сигнал тревоги, генерируемый при повреждении клеток или тканей для активации иммунных клеток посредством взаи-

модействия с рецепторами IL-17RA и IL-17RB. Связывание IL-25 с комплексом IL-17RA/IL-17RB не только инициирует и поддерживает иммунитет 2-го типа, но также оказывает иммунорегуляторное действие на другие иммунные клетки (например, макрофаги и тучные клетки) посредством различных сигнальных путей [13]. В то же время в зависимости от микроокружения IL-25 может активировать ряд провоспалительных сигнальных путей, включая пути NF- κ B, MAPK и JAK. IL-25, секретируемый некоторыми типами клеток (например, Th2 лимфоциты и различные эпителиальные клетки) способен индуцировать иммунными клетками высвобождение провоспалительных цитокинов, что в дальней-

шем способствует развитию различных воспалительных заболеваний [13].

Отметим, что связь повышенного уровня IL-10 и IL-12p40 с выраженностью негативной симптоматики выявлялась нами ранее на меньшем числе больных [7].

Кроме того, у больных с выраженной негативной симптоматикой обнаруживалось повышение по сравнению с контрольной группой содержания цитокина IFN γ – важного медиатора воспаления и противовирусного иммунного ответа. Отметим, что ранее нами была показана сильная положительная корреляция уровня IFN γ с выраженностью негативной симптоматики у больных

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ С ВЫРАЖЕННОЙ НЕГАТИВНОЙ СИМПТОМАТИКОЙ (n = 66) И ОТСУТСТВИЕМ ВЫРАЖЕННОЙ НЕГАТИВНОЙ СИМПТОМАТИКИ (n = 28)

TABLE 1. CLINICAL PARAMETERS OF SCHIZOPHRENIA PATIENTS WITH PROMINENT NEGATIVE SYMPTOMS (n = 66) AND WITH NO PROMINENT NEGATIVE SYMPTOMS (n = 28)

Показатель Parameter	Выраженные негативные симптомы Prominent negative symptoms (n = 66)	Слабо выраженные негативные симптомы No prominent negative symptoms (n = 28)
PANSS (негативные симптомы), баллы PANSS (negative symptoms), score	27,77±1,51 p = 1,55 × 10 ⁻⁶	18,94±1,67
NSA-4, баллы NSA-4, score	22,69±0,95 p = 1,50 × 10 ⁻¹³	12,25±1,01
PANSS, баллы PANSS, score	93,61±5,29 p = 2,96 × 10 ⁻⁸	65,19±3,39
Продолжительность болезни, лет Duration of disease, years	6,62±1,34	5,33±1,81
Оценка тяжести до лечения (позитивные симптомы) Positive symptoms severity (before treatment)	5,73±0,46 p = 5,01 × 10 ⁻⁴	3,89±0,65
Оценка тяжести до лечения (негативные симптомы) Negative symptoms severity (before treatment)	4,85±0,45 p = 1,32 × 10 ⁻⁶	1,95±0,67
Оценка тяжести до лечения (когнитивные симптомы) Cognitive symptoms severity (before treatment)	3,56±0,42 p = 4,13 × 10 ⁻⁹	1,76±0,24
Оценка тяжести в конце стационарного этапа (позитивные симптомы) Positive symptoms severity (after treatment)	2,46±0,36 p = 8,36 × 10 ⁻⁴	1,00±0,32
Оценка тяжести в конце стационарного этапа (негативные симптомы) Negative symptoms severity (after treatment)	4,69±0,42 p = 5,85 × 10 ⁻¹²	1,67±0,19
Оценка тяжести в конце стационарного этапа (когнитивные симптомы) Cognitive symptoms severity (after treatment)	2,77±0,31 p = 2,66 × 10 ⁻⁵	1,44±0,19

шизофренией, имеющих 15 баллов и более по шкале NSA-4 [7].

У больных шизофренией с выраженной негативной симптоматикой по сравнению с другими больными отмечался более высокий уровень цитокина IL-22 (цитокина семейства IL-10,

играющего важную роль в механизмах иммунной защиты эпителиальных тканей), что может свидетельствовать о возможных латентных инфекциях слизистых в данной группе. По сравнению как с другими больными, так и с контрольной группой у них чаще отмечалось в сыворотке пре-

ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ И ПАРАМЕТРЫ КЛЕТЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ С ВЫРАЖЕННОЙ НЕГАТИВНОЙ СИМПТОМАТИКОЙ (n = 66) И ОТСУТСТВИЕМ ВЫРАЖЕННОЙ НЕГАТИВНОЙ СИМПТОМАТИКИ (n = 28), А ТАКЖЕ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ (n = 24)

TABLE 2. LEVELS OF CYTOKINES, CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES AND PARAMETERS OF CELL IMMUNITY IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS WITH PROMINENT NEGATIVE SYMPTOMS (n = 66) AND WITH NO PROMINENT NEGATIVE SYMPTOMS (n = 28), AND IN HEALTHY VOLUNTEERS (n = 24)

Показатель Parameter	Выраженные негативные симптомы Prominent negative symptoms (n = 66)	Слабо выраженные негативные симптомы No prominent negative symptoms (n = 28)	Здоровые добровольцы Healthy volunteers (n = 24)
IL-8, пг/мл IL-8, pg/mL	63,21±17,19 pк = 2,8 × 10 ⁻⁵	120,43±47,30 pк = 4,9×10 ⁻²	11,65±3,56
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	7,910±2,041 p = 9,5 × 10 ⁻³ pк = 1,8 × 10 ⁻²	3,88±0,67	4,08±1,53
IL-12 (p40), пг/мл IL-12 (p40), pg/mL	34,21±7,16 p = 1,1 × 10 ⁻² pк = 1,4 × 10 ⁻²	19,39±5,35	21,85±3,14
IL-22, пг/мл IL-22, pg/mL	14,43±2,11 p = 2,4 × 10 ⁻²	10,60±1,35	19,06±8,30
IL-17E/IL-25, пг/мл IL-17E/IL-25, pg/mL	207,59±32,17 p = 1,0 × 10 ⁻³ pк = 9,7 × 10 ⁻³	122,00±19,61	147,29±17,59
IL-34, пг/мл IL-34, pg/mL	Детектируемый уровень у 24 из 66 Detectable level for 24 out of 66 p = 1,1 × 10 ⁻² pк = 3,9 × 10 ⁻²	Детектируемый уровень у 2 из 28 Detectable level for 2 out of 28	Детектируемый уровень у 2 из 24 Detectable level for 2 out of 24
IFN γ , пг/мл IFN γ , pg/mL	97,61±31,89 pк = 4,3 × 10 ⁻²	74,41±36,71	48,06±31,56
Циркулирующие иммунные комплексы, у. е. Circulating immune complexes, units	135,53±18,82 p = 4,9 × 10 ⁻⁴ pк = 2,4 × 10 ⁻⁷	90,39±15,30	73,73±12,43
CD3 ⁺ T-лимфоциты, % CD3 ⁺ T cells, %	73,35±1,56 p = 4,5 × 10 ⁻²	76,56±2,33	74,68±2,28
CD3 ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁻ двойные негативные T-клетки, % CD3 ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁻ double negative T cells, %	4,28±0,51 p = 3,3 × 10 ⁻²	3,31±0,39	3,60±0,56
TCR $\gamma\delta$ (T-клеточный рецептор $\gamma\delta$), % $\gamma\delta$ T cells, %	5,08±0,66 p = 3,2 × 10 ⁻³	3,35±0,57	5,03±1,41
CD3 ⁺ CD19 ⁺ B-клетки, % CD3 ⁺ CD19 ⁺ B cells, %	12,32±1,02 pк = 3,4 × 10 ⁻²	10,75±1,36	10,44±1,15
HLA-DR ⁺ активированные лимфоциты, % HLA-DR ⁺ activated lymphocytes, %	17,10±1,18 p = 2,2 × 10 ⁻²	14,57±1,52	16,78±2,11

вышающее минимально детектируемый уровень (> 248 пг/мл) содержание IL-34.

Интерлейкин-34 (IL-34) – недавно идентифицированный интерлейкин, который функционально подобен колониестимулирующему фактору макрофагов (M-CSF), стимулирует и поддерживает выживание, дифференцировку, миграцию и функцию различных миелоидных мононуклеарных клеток и макрофагов. Эти клетки экспрессируют рецептор IL-34 – рецептор колониестимулирующего фактора-1 (CSF1R, CD115). IL-34 связывается с CSF1R, а затем привлекает макрофаги и моноциты, которые секретируют TNF и IL-6, чтобы инициировать врожденный или адаптивный иммунный ответ. Высокий уровень IL-34 в сыворотке крови наблюдался при многих воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, что связано с уникальной провоспалительной ролью IL-34 в иммунных реакциях. Кроме того, IL-34 считается провоспалительным цитокином при антивирусной инфекции. Тем не менее IL-34 также оказывает иммуносупрессивное действие, стимулируя функции Treg, которые выполняют иммунорегуляторную роль [5]. Он участвует в поддержании и дифференцировке гематopoэтических клеток, обладает провоспалительными свойствами, способствуя нейрогенезу и поддерживая выживание клеток микроглии. Роль IL-34 в патогенезе шизофрении не изучена, по-видимому, этот цитокин может играть двоякую роль: в зависимости от микроокружения, он может способствовать нейровоспалению или индуцировать противовоспалительный фенотип микроглии, а также оказывать нейропротективное действие [1]. Отметим, что у больных шизофренией с выраженными негативными симптомами нами было выявлено более высокое содержание моноцитов, чем при отсутствии выраженной негативной симптоматики ($8,22 \pm 0,46\%$; $7,1 \pm 0,77\%$; $p = 0,022$). С учетом полученных данных можно предполагать, что ряд изменений цитокинового профиля у данных больных, включая повышение уровня IL-10 и IL-34, могут быть связаны с хронической активацией моноцитов и увеличением числа IL-10-продуцирующих моноцитов, что может быть связано с хроническими инфекциями и требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Оценка показателей клеточного иммунитета показала, что у больных с выраженной негативной симптоматикой имел место более высокий уровень CD3⁺CD19⁺В-клеток по сравнению с контрольной группой и более низкий уровень CD3⁺Т-клеток по сравнению с другими больными (табл. 2). Также у них отмечалось более высокое содержание $\gamma\delta$ Т-клеток и двойных негативных Т-клеток (CD3⁺CD4⁺CD8⁻) по сравнению с

другими больными. Циркулирующие в крови $\gamma\delta$ Т-клетки по своим функциям примыкают к клеткам системы антигеннезависимой цитотоксичности, важны для иммунной защиты слизистых, участвуя в противоинфекционном иммунитете, а также могут выполнять иммунорегуляторные функции. У больных с выраженной негативной симптоматикой по сравнению с другими больными также было более высоким содержание HLA-DR⁺ экспрессирующих лимфоцитов, что может указывать на более выраженную активацию лимфоцитов или быть связано с более высоким содержанием В-клеток. Другие изученные показатели клеточного иммунитета у больных шизофренией не отличались от значений контрольной группы. Выявленные изменения с учетом особенностей цитокинового профиля указывают на возможную активацию у больных с выраженной негативной симптоматикой В-клеточного звена гуморального иммунитета. Это подтверждается более высоким содержанием у данных больных циркулирующих иммунных комплексов.

Ранее нами было установлено, что иммунологический профиль, характеризуемый повышением содержания IL-10 и IL-12p40 при умеренных признаках системного воспаления, ассоциирован у больных шизофренией с наличием выраженных негативных симптомов согласно шкале NSA-4 [7]. По данным других авторов, активация иммунорегуляторных механизмов и Th2-звена иммунитета имеет место при различных клинических формах шизофрении и имеет ассоциации с формированием личностного дефекта, нарушений семантической и эпизодической памяти [11]. При этом результаты фундаментальных исследований указывают на роль дисбаланса иммунного ответа в ЦНС с преобладанием продукции Th2-цитокинов в патогенезе нарушений обмена нейромедиаторов при шизофрении, связанных с патогенезом негативной симптоматики у больных [3]. Полученные в данной работе данные указывают, что у больных шизофренией с выраженной негативной симптоматикой и тяжелым течением имеет место активация иммунорегуляторных и Th2-механизмов, включая повышение уровня цитокинов IL-10, IL-22, IL-17E/IL-25, IL-34, IL-12p40, увеличение содержания CD3⁺CD19⁺В-клеток и циркулирующих иммунных комплексов.

В частности, обращал на себя внимание более высокий уровень цитокина IL-12 p40 у больных с выраженной негативной симптоматикой. Мономер IL-12p40 проявляет антагонистическое действие по отношению к димерному цитокину IL-12p40p70. Цитокин IL-12 продуцируется макрофагами, запускает синтез IFN γ и играет важную роль в активации обеспечивающих

противовирусный иммунитет Th1 Т-хелперов и провоспалительных Th17 Т-хелперов. Мономер IL-12p40, противодействуя активности димерного IL-12, способствует активации Th2-звена иммунитета и иммунорегуляторных механизмов, угнетая Th1 и Th17 звенья адаптивного иммунного ответа.

Отметим, что ранее нами были выявлены ассоциации между уровнем цитокина IL-10, носительством аллели А по SNP IL10 G-1082A и нейродегенеративными изменениями лобной коры мозга при шизофрении [6], а также связь между морфометрическими изменениями лобной коры и выраженностью негативной симптоматики при шизофрении [7].

Таким образом, в результате данной работы установлен комплекс показателей иммунитета

(сывороточный уровень иммунорегуляторных цитокинов IL-10, IL-12p40, IL-17E/IL-25, IL-22, повышение содержания CD3⁺CD19⁺В-клеток и циркулирующих иммунных комплексов), ассоциированных с высокой выраженностью негативной симптоматики в клинической картине шизофрении. Полученные новые данные способствуют пониманию роли нарушений иммунорегуляторного и Th2-звена иммунитета в патогенезе различных клинических форм шизофрении. Необходимо подтверждение полученных результатов в более крупных исследованиях и последующее изучение возможности их трансляции в клиническую практику, включая прогнозирование характера течения заболевания и поиск новых мишеней терапии.

Список литературы / References

1. Baghdadi M., Umeyama Y., Hama N., Kobayashi T., Han N., Wada H., Seino K.I. Interleukin-34, a comprehensive review. *J. Leukoc. Biol.*, 2018, Vol. 104, no. 5, pp. 931-951.
2. Goldsmith D.R., Rapaport M.H., Miller B.J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol. Psychiatry*, 2016, Vol. 21, no. 12, pp. 1696-1709.
3. Flis M., Szymona K., Moryłowska-Topolska J., Urbańska A., Krukow P., Kandefier-Szerszeń M., Zdzisińska B., Urbańska E.M., Karakuła-Juchnowicz H. Koncepcja kynureninowa – nowe spojrzenie na etiopatogenezę i leczenie schizofrenii. *Pol. Merkur. Lekarski (Polish)*, 2016, Vol. 41, no. 243, pp. 160-164.
4. Herrera-Imbroda J., Flores-López M., Ruiz-Sastre P., Gómez-Sánchez-Lafuente C., Bordallo-Aragón A., Rodríguez de Fonseca F., Mayoral-Cleries F. The inflammatory signals associated with psychosis: impact of comorbid drug abuse. *Biomedicines*, 2023, Vol. 11, no.2, 454. doi: 10.3390/biomedicines11020454.
5. Hu X., Huang F., Deng Y., Wang J., Wang J. The multifactorial roles of IL-34 in immune responses. *Ann. Blood*, 2020, Vol. 5, no. 4. doi: 10.21037/aob.2019.12.05.
6. Malashenkova I.K., Ushakov V.L., Krynskiy S.A., Ogurtsov D.P., Chekulaeva E.I., Filippova E.A., Orlov V.A., Zakharova N.V., Andreyuk D.S., Trushchelev S.A., Kostyuk G.P., Didkovsky N.A. Polymorphisms of IL10 immunoregulatory gene impact the morphometric changes of the brain in schizophrenia. *Studies in Computational Intelligence*, 2024, Vol. 1130, pp. 577-587.
7. Malashenkova I.K., Ushakov V.L., Zakharova N.V., Krynskiy S.A., Ogurtsov D.P., Hailov N.A., Chekulaeva E.I., Ratushnyy A.Y., Kartashov S.I., Kostyuk G.P., Didkovsky N.A. Neuro-immune aspects of schizophrenia with severe negative symptoms: new diagnostic markers of disease phenotype. *Sovrem. Tehnologii Med.*, 2021, Vol. 13, no. 6, pp. 24-33.
8. Marder S.R., Umbricht D. Negative symptoms in schizophrenia: Newly emerging measurements, pathways, and treatments. *Schizophr. Res.*, 2023, Vol. 258, pp. 71-77.
9. Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr. Bull.*, 2018, Vol. 44, no. 5, pp. 973-982.
10. Porro C., Cianciulli A., Panaro M.A. The regulatory role of IL-10 in neurodegenerative diseases. *Biomolecules*, 2020, Vol. 10, no 7, 1017. doi: 10.3390/biom10071017.
11. Roomruangwong C., Noto C., Kanchanatawan B., Anderson G., Kubera M., Carvalho A.F., Maes M. The role of aberrations in the Immune-Inflammatory Response System (IRS) and the Compensatory Immune-Regulatory Reflex System (CIRS) in different phenotypes of schizophrenia: the IRS-CIRS theory of schizophrenia. *Mol. Neurobiol.*, 2020, Vol. 57, no. 2, pp. 778-797.

12. Stanculete M.F., Capatina O. The many faces of negative symptoms in schizophrenia. Psychosis – phenomenology, psychopathology and pathophysiology. *Intech Open*, 2022. doi: 10.5772/intechopen.98412.
13. Yuan Q., Peng N., Xiao F., Shi X., Zhu B., Rui K., Tian J., Lu L. New insights into the function of Interleukin-25 in disease pathogenesis. *Biomark Res.*, 2023, Vol. 11, no. 1, 36. doi: 10.1186/s40364-023-00474-9.

Авторы:

Малашенкова И.К. — к.м.н., начальник лаборатории молекулярной иммунологии и вирусологии, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»; старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства; старший научный сотрудник отдела эпидемиологии и профилактики психических расстройств НКИЦ нейропсихиатрии ГБУЗ города Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Крынский С.А. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и вирусологии, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»; младший научный сотрудник отдела психических расстройств при нейродегенеративных заболеваниях головного мозга НКИЦ нейропсихиатрии ГБУЗ города Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Огурцов Д.П. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и вирусологии, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»; научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Хайлов Н.А. — к.м.н., старший научный сотрудник ресурсного центра молекулярной и клеточной биологии, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия

Authors:

Malashenkova I.K., PhD (Medicine), Head, Laboratory of Molecular Immunology and Virology, National Research Center “Kurchatov Institute”; Senior Research Associate, Laboratory of Clinical Immunology, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency; Senior Research Associate, Department of Epidemiology and Prophylaxis of Mental Disorders, N. Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

Krynskiy S.A., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology and Virology, National Research Center “Kurchatov Institute”; Junior Research Associate, Department of Mental Disorders in Neurodegenerative Diseases of the Brain, N. Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

Ogurtsov D.P., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology and Virology, National Research Center “Kurchatov Institute”; Research Associate, Laboratory of Clinical Immunology, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Khailov N.A., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology and Virology, National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russian Federation

Ратушный А.Ю. — к.б.н., научный сотрудник ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации «Институт медико-биологических проблем Российской академии наук», Москва, Россия

Филиппова Е.А. — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и вирусологии, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия

Мельникова В.Д. — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной иммунологии и вирусологии, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»; студент ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

Кайдан М.А. — младший научный сотрудник лаборатории фундаментальных методов исследования ГБУЗ города Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Костюк Г.П. — д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ города Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Дидковский Н.А. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клинической иммунологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Ratushnyy A. Yu., PhD (Biology), Research Associate, Russian State Research Center “Institute of Biomedical Problems”, Moscow, Russian Federation

Filippova E.A., Junior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology and Virology, National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russian Federation

Melnikova V.D., Research Technician, Laboratory of Molecular Immunology and Virology, National Research Center “Kurchatov Institute”; Student, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Kaydan M.A., Junior Research Associate, Laboratory of Fundamental Research Methods, N. Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

Kostyuk G.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Physician, N. Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

Didkovsky N.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Clinical Immunology, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Поступила 03.04.2024

Отправлена на доработку 04.04.2024

Принята к печати 10.04.2024

Received 03.04.2024

Revision received 04.04.2024

Accepted 10.04.2024