

СЕТЕВОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕЙРОЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЫ В КОНТЕКСТЕ СОЦИАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

© 2018 г. А. Л. Бурмистрова, Ю. Ю. Филиппова, А. В. Тимофеева

ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»,
Челябинск, Россия

Поступила: 29.05.2018. Принята: 30.06.2018

В работе приведены результаты исследования нейроцитокиновых взаимодействий у детей с расстройствами аутистического спектра с разным уровнем социальной адаптации. Было выявлено два отличных образа функциональных сетей: в группе «РАС, социальный контакт есть» — сеть с малым количеством корреляционных связей — «образ замедленного нейроразвития»; в группе «РАС, социального контакта нет» — сеть корреляционных связей напряженная, свидетельствует об активации симпато-адреналовой оси, являющейся базовой в реакции адаптации «бой/бегство» или «замороженное поведение» — образ «закрытой системы».

Ключевые слова: цитокины, нейрогормоны, дети, расстройства аутистического спектра

DOI: 10.31857/S102872210002386-9

Адрес: 454001, г. Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129
ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»,
Бурмистрова Александра Леонидовна.

Тел.: +7(351)7997176, E-mail: burmal@csu.ru

Авторы:

Бурмистрова А. Л., д.м.н., профессор, декан, зав. кафедрой микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», Челябинск, Россия;

Филиппова Ю. Ю., к.б.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», Челябинск, Россия;

Тимофеева А. В., аспирант кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», Челябинск, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Хорошо известно, что основные протекторные системы — нервная, эндокринная и иммунная, демонстрируют высокий интеграционный потенциал на молекулярном, клеточном, физиологическом и поведенческом уровнях в решении таких фундаментальных в жизни человека/млекопитающих вопросов, как адаптация и гомеостаз [1].

В соответствии с эпидемиологическими данными в последние 20 лет среди населения развитых стран (особенно детей и взрослых стар-

ше 60 лет) набирает ускоренные темпы переход от инструктивных взаимодействий (этих базовых регуляторных систем), в отношении развития адекватных адаптационных ответов организма на различные стрессоры, к их дезинтеграции, что находит проявление в дестабилизации психосоциальной коммуникации: от одиночества и депрессии к психопатологическим состояниям, которая сопровождается провоспалительным фенотипом [1].

Одной из патологий, вызывающих глубокую озабоченность исследователей, являются расстройства аутистического спектра (РАС). В соответствии с данными ВОЗ — один из 160 детей страдает РАС, что существенно выше, чем 15–20 лет назад [1]. В соответствии с классической точкой зрения РАС относят к нарушениям пре- и постнатального нейроразвития, которые описываются рядом характерных симптомов: снижение прямого зрительного контакта, экспрессии эмоций на лице и жестикуляции, а также замедление развития речи или отсутствие функции речи [2]. Эти дефициты формируют основные клинические коровые домены: трудности социальной коммуникации, искаженные социальные взаимодействия, ограниченные и (или) повторяющиеся поведение и интересы, включая их необычайную узость [1], часто в ассоциации с превосходной

памятью к деталям и стремлением к формированию паттернов систематизации. В то же время, как подчеркивают практически все исследователи, при РАС наблюдается выраженное фенотипическое разнообразие за счет недостаточности симптомов в каждом домене, что позволяет говорить о формировании нескольких отдельных фенотипических профилей. Такая гетерогенность в ряде случаев свидетельствует не о заболевании и (или) дисфункции, а об индивидуальных особенностях нейроразвития и адаптации, так как не существует единственного пути для мозга, чтобы выглядеть нормальным в изменяющемся окружении [2].

Действительно, этиология РАС на сегодня далека от понимания и наиболее рассматриваемые теории нарушения нейроразвития: 1) пренатальные события — тяжелый стресс матери во время беременности, психосоциальный и (или) инфекционное заболевание, оба из которых характеризуются активацией иммунной системы матери; 2) постнатальное поражение новорожденного в течение первых двух лет жизни (в основном речь идет о психосоциальном стрессе — депривация, полная или частичная); 3) взаимодействия ген-окружение с инкорпорацией нейроэндокринной и иммунной систем, на основе которых программируется развитие индивидуальной адаптации.

Эффекты всех этих инициаторов способны оставить следы функциональных и (или) структурных изменений в различных областях мозга на всю жизнь и могут проявляться в виде биомаркеров, а именно, дисбаланса про/противовоспалительных цитокинов на локальном (внутри мозга) и системном уровнях и дисрегуляции нейрогормонов и нейротрансмиттеров, характеризующих гомеостаз гипоталамо-гипофизарно-адренальной оси (ГГА-оси) и симпато-адренальной медуллярной системы [3, 4].

Цель исследования: оценить корреляции между параметрами, характеризующими сетевое нейроцитокиновое взаимодействие в контексте социальной адаптации детей с РАС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 55 детей с РАС (46 мальчиков — 84% и 9 девочек — 16%) в возрасте от 3 до 12 лет, находящихся на реабилитации в Социально-реабилитационном центре «Здоровье», г. Челябинска. На основании обследования врача-психотерапевта, данных клинического анамнеза и анкетирования родителей, в зависимости

от наличия/отсутствия социального контакта (возможность установления и поддержания зрительного контакта, узнавание матери, наличие общения с другими детьми), а также проявления признаков регресса (одномоментная или пролонгированная потеря уже приобретенных навыков в возрасте от 1 до 3 лет), участники исследования были разделены на группы: 14 детей с сохраненным социальным контактом (группа 2 — «РАС, социальный контакт есть»); 15 детей с нарушенным социальным контактом (группа 3 — «РАС, социального контакта нет») и 26 детей с регрессом (группа 4 «РАС, регресс»). Группу сравнения составили 39 типично развивающихся детей (группа 4 — ТРД) соответствующего пола и возраста. У всех родителей получено информированное согласие об участии. Работа была одобрена этическим комитетом Челябинского государственного университета (протокол № 1 от 16.05.2016).

Концентрацию цитокинов: IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ («Вектор Бест», Новосибирск); амфотерина (High-mobility group protein B1 — HMGB1, «IBL International GmbH», Германия) и гормонов: окситоцина («Peninsula Lab. International Inc.», США), кортизола («Хема», Москва), адренкортикотропного гормона (АКТГ, «Biomerica», США), адреналина, норадреналина и дофамина («International GmbH», Германия) оценивали в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Для обнаружения взаимосвязей цитокинов и гормонов с социальным поведением детей с РАС использовали коэффициент корреляции Спирмена. Все расчеты и графические построения выполнены в пакете Past v. 3.18.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для определения сетевого взаимодействия нейроцитокиновой системы у детей с РАС нами были определены корреляционные связи отдельно в системе цитокинов, в системе нейрогормонов и между этими системами (**рисунок**).

Каждая группа детей, включенных в исследование, демонстрировала свой уникальный паттерн нейроцитокиновых взаимодействий. В группе ТРД обнаружено 7 положительных корреляционных связей: одна — внутрицитокиновая (TNF- α /IL-1 β $\rho=0,654$, $P<0,001$), три — внутри сети гормонов (окситоцин/кортизол $\rho=0,338$, $P=0,035$; дофамин/адреналин $\rho=0,504$, $P=0,001$; дофамин/норадреналин $\rho=0,358$, $P=0,025$) и три — межсетевые (IL6/кортизол $\rho=0,311$, $P=0,054$;

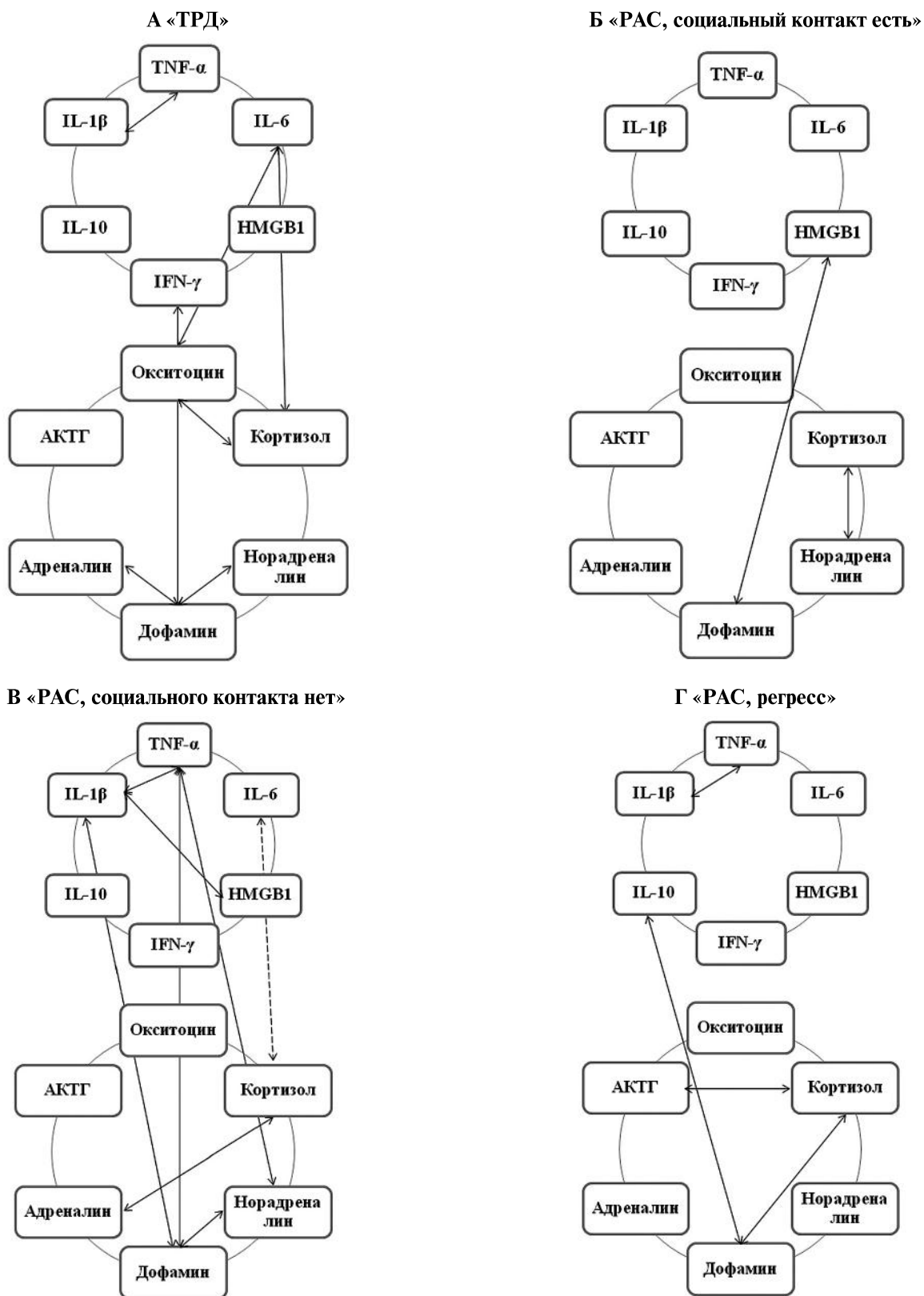


Рисунок. Структура корреляционных связей между цитокинами и гормонами у детей с РАС в зависимости от социального контакта

Примечание: На рисунке стрелками показаны значимые ($p \leq 0,05$) корреляционные связи между исследуемыми показателями (сплошными линиями – положительные, пунктирными линиями – отрицательные) группами: А – типично развивающихся детей (ТРД), Б – «РАС, социальный контакт есть», В – «РАС, социального контакта нет», Г – «РАС, регресс».

IL6/окситоцин $\rho=0,387$, $P=0,015$; IFN- γ /дофамин $\rho=0,389$, $P=0,014$ (см. **рисунок**). У детей группы 2 – «РАС, социальный контакт есть» выявлено только 2 корреляционных связи, которые были положительными: внутригормональная – между кортизолом и норадреналином ($\rho=0,572$, $P=0,033$) и межсистемная – между HMGB1 и дофамином ($\rho=0,557$, $P=0,039$) (**рисунок**). Группа 3 («РАС, социального контакта нет») характеризовалась наибольшим количеством корреляционных связей. При этом из восьми семь были положительными, а одна – отрицательной: две – внутрицитокиновые (TNF- α /IL-1 β $\rho=0,871$, $P<0,001$; IL-1 β /HMGB1 $\rho=0,550$, $P=0,034$), две – межгормональные (кортизол/адреналин $\rho=0,575$, $P=0,025$; дофамин/норадреналин $\rho=0,851$, $P<0,001$) и четыре – межсетевые (IL6/кортизол $\rho=-0,540$, $P=0,038$; IL-1 β /дофамин $\rho=0,581$, $P=0,023$; TNF- α /дофамин $\rho=0,665$, $P=0,007$; TNF- α /норадреналин $\rho=0,609$, $P=0,016$) (см. **рисунок**). В группе 4 («РАС, регресс») обнаружены только положительные корреляции: одна – внутрицитокиновая (TNF- α /IL-1 β $\rho=0,687$, $P<0,001$), две – межгормональные (кортизол/АКТГ $\rho=0,385$, $P=0,052$; кортизол/дофамин $\rho=0,457$, $P=0,019$) и одна – межсистемная (IL-10/дофамин $\rho=0,490$, $P=0,011$) (**рисунок**).

ОБСУЖДЕНИЕ

Существуют многочисленные доказательства, что нейротикиновая сеть сигнальных молекул высока значима в комплексном социальном поведении людей, охватывая множество различных функций нервной системы: репрезентацию внутреннего соматического состояния, знания о себе, социальное понимание и персональные мотивации [3], которые лежат в основе социальной адаптации и социального познания. Все эти биологические свойства определяют выживаемость человека не только как индивидуума, но и как вида в целом, в любых условиях – от благоприятных до опасных или создающих угрозу для жизни. Совершенно очевидно, чтобы справиться с различными эпизодами жизни нервная система должна обладать высокой адаптивной пластичностью, определяющей успех и эффективность социального поведения. На протяжении эволюции человека нервная система использует для адаптации две основных физиологических стратегии, реализующихся через различные пути автономной нервной системы.

В условиях опасности и (или) угрозы для жизни активируются анцестральные, субкортикаль-

ные пути/окружности, что позволяет: включить систему раннего предостережения и защиты: провести грубую, но быструю оценку окружающей обстановки при повышенном внимании к живому объекту и его лицу; и продемонстрировать стратегии поведения «борьба/отступление» или «замораживание», зависящие от активации симпатической нервной системы, или увеличенного влияния одной из ветвей *pervous vagus* [4].

Когда окружение воспринимается как безопасное, то функционально активны неокортикальные окружности, система социальной коммуникации, обуславливающие нюансы и контекст-зависимое социальное внимание, что отражает активацию парасимпатических путей автономной нервной системы. Такая активация сопровождается ингибацией симпатического влияния, в т.ч. системы защитного стресс-ответа, активности ГГА-оси, модуляцией иммунной реактивности (снижением провоспалительного потенциала цитокинов) и экспрессией висцерального гомеостаза (промотора роста и восстановления организма), нейроанатомически и нейрофизиологически связанного с мышцами, регулирующими пристальный взгляд, мимику лица, слух и интонацию речи [4].

Итак, при обеих адаптивных стратегиях особую социальную значимость (пристальное внимание) имеют индивидуум, его лицо и особенно взгляд, позволяющий определить состояние другой личности – эмоции, внимание, замыслы [5]. Известно, что нервные окружности, обеспечивающие работу «социального мозга» участвуют в реципрокных связях, таких различных полей головного мозга, как миндалина, орбито-фронтальный локус коры головного мозга, отделов височной области коры, и, возможно, дополнительных – medial prefrontal cortex, соседний – paracingulate cortex и «зеркальная» система [3, 6].

В последнее двадцатилетие продемонстрировано, что среди всех кортикальных локусов головного мозга, определяющих комплексное социальное поведение, наибольшую значимость имеет нормальное функционирование миндалины [3, 4, 7], активация которой создает сигнал предупреждения о потенциальной угрозе (система защиты), связывающий через пути возбуждения ядра центральной миндалины со средним мозгом и оттуда с автономной нервной системой [8]. В снижении активации миндалины в контекст-зависимых социальных угрозах (включая визуальный контакт) [9], большую роль играет окситоцин который как промотор межперсонального

доверия, сдвигает относительный баланс между парасимпатической и симпатической нервными системами к парасимпатической, ингибируя защитное поведение в ассоциации с активацией дофаминэргических наградных окружностей, что повышает ценность социальных встреч [3, 10]. Ряд авторов [3] подчеркивает, что доказательства важности взаимодействия между системами — дофаминэргической, окситоцина и вазопрессина, существуют в нескольких областях мозга и на нескольких уровнях. Этот факт позволяет считать, что активность дофаминэргических наградных путей, ассоциирована с поведением социальных связей, которое модулируется активностью окситоцина и вазопрессина [3].

В свете приведенных данных нами была проведена оценка корреляций между показателями, отражающими сетевое взаимодействие каждой из систем — цитокинов и нейрогормонов и между ними (межсистемные взаимодействия). Полученные результаты позволяют сделать ряд **выводов**.

1. Каждая группа детей с РАС и ТРД демонстрирует свои паттерны корреляционных взаимосвязей.

2. Количество корреляций преобладало в группе детей «РАС, социального контакта нет», по сравнению со всеми обследуемыми группами детей, что, как мы считаем, говорит о закрытости системы.

3. Во 2 группе детей «РАС, социальный контакт есть» отмечено выраженное снижение корреляций со всеми группами обследованных. Можно предположить, что в нее вошли в основном дети с отсроченным развитием.

4. Оценка внутрицитокиновых корреляций продемонстрировала отсутствие таковых во 2 группе (РАС, социальный контакт есть) и наличие двух корреляционных связей в группе детей с отсутствием контакта:

4.1 TNF- α /IL-1 β — корреляция закономерно отражает связь между классическими цитокинами, выступающими первым физиологическим сигналом нарушения гомеостаза организма, о чем свидетельствует наличие данной корреляции у ТРД.

4.2 IL-1 β /HMGB1 — данная связь, возможно, указывает на участие этих молекул в воспалительном процессе. HMGB1 освобождается во внеклеточную среду двумя путями — пассивно из некротических клеток, либо активно секретируется активированными моноцитами, макрофагами при воздействии липополисахарида, IL-1 β и TNF- α [11]. И хотя уровень IL-1 β

в плазме крови детей из 3 группы не отличался от такового у ТРД, концентрация HMGB1 достигала статистически значимо высоких значений по сравнению с детьми групп 1 и 3 (данные не показаны).

5. Наиболее интересные результаты получены при оценке корреляций между показателями внутрисетевого взаимодействия нейрогормонов и межсетевого взаимодействия — цитокины/нейрогормоны при сравнении 2 и 3 групп.

5.1 Для обеих групп 2 и 3 характерны корреляции глюкокортикоида — кортизола с катехоламинами: для группы «РАС, социальный контакт есть» — с норадреналином, а в группе «РАС, социального контакта нет» — с адреналином. Данный феномен можно объяснить исходя из результатов ряда исследований, свидетельствующих, что адреналин и норадреналин инициирует эффекты, повышающие возбуждение, тревогу, бдительность, при развитии которых, через активацию кортизола, и потенцируемую им ингибицию окситоцина и дофаминэргических путей, снижается активность других процессов — промоторов роста, репарации и висцерального гомеостаза, ассоциированных с системой социальной коммуникации [4]. Кроме того, в группе детей «РАС — отсутствие социального контакта» присутствует связь норадреналин/дофамин, что может свидетельствовать как о конверсии дофамина в норадреналин и адреналин [12], так и об участии этих нейропептидов в социальном поведении. Существуют строгие доказательства связи дисфункции дофамина с аутизм-подобными нарушениями [13].

5.1 Особенностью корреляций в группе детей «РАС, социального контакта нет» можно назвать парную связь норадреналин/дофамин с провоспалительным цитокином TNF- α и дофамина с IL-1 β . Возможно эти корреляции отражают систему нейроиммунных взаимодействий при действии стрессоров. Они могут быть связаны и с участием IL-1 β и TNF- α в эффектах, относящихся к нейроповедению и нейрофизиологии, т.к. IL-1 β прямо влияет на мозг, что подтверждается присутствием его рецепторов в различных структурах мозга [14, 15].

6. В группе «РАС, регрессия» все корреляции продемонстрировали свой особый профиль, который мы не обсуждаем отдельно, т.к. этот фенотип РАС имеет, как считает ряд авторов, особые пути и механизмы развития [16]. Приблизительно 25–35% детей около 1 года имеют немалый запас слов и ранние социальные навыки, которые достигают плато в течение нескольких

месяцев, а затем последовательно, ступенчато теряют уже приобретенный опыт [1].

Таким образом, корреляционные связи между параметрами нейроцитокиновой системы в контексте социальной адаптации детей с РАС продемонстрировали два отличных образа функциональных сетей: в группе «РАС, социальный контакт есть» — сеть с малым количеством корреляционных связей — «образ замедленного нейро-развития»; в группе «РАС, социального контакта нет» — сеть корреляционных связей напряженная, свидетельствует об активации симпато-адреналовой оси, являющейся базовой в реакции адаптации «бой/бегство» — образ «замороженной» — закрытой системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Di Cicco-Bloom E., Lord C., Zwaigenbaum L., Courchesne E., Dager S. R., Schmitz C., Schultz R. T., Crawley J., Young L. J. The developmental neurobiology of autism spectrum disorder. *J. Neurosci.*, 2006, 26(26), 6897–6096
2. Baron-Cohen S. Editorial Perspective: Neurodiversity — a revolutionary concept for autism and psychiatry. *J. Child. Psychol. Psychiatry*, 2017, 58(6), 744–747
3. Skuse D. H., Gallagher L. Dopaminergic-neuropeptide interactions in the social brain. *Trends Cogn. Sci.*, 2008, 13(1), 27–35.
4. Porges S. W. The polyvagal perspective. *Bio. Psychol.*, 2007, 74(2), 116–143.
5. Klein J. T., Shepherd S. V., Platt M. L. Social attention and the brain. *Curr. Biol.*, 2009, 19(20), 958–962
6. Rizzolatti G., Craighero L. The mirror-neuron system. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2004, 27, 169–192.
7. Adolphs R. Is the human amygdala specialized for processing social information? *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2003, 985, 326–340.
8. Kirsch P., Esslinger C., Chen Q., Mier D., Lis S., Siddhanti S., Gruppe H., Mattay V. S., Gallhofer B., Meyer-Lindenberg A. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J. Neurosci.*, 2005, 25 (49), 11489–11493.)
9. Guastella A. J., Mitchell P. B., Dadds M. R. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biol. Psychiatry*, 2008, 63 (1), 3–5.
10. Campbell A. Attachment, aggression and affiliation: the role of oxytocin in female social behavior. *Biol. Psychol.*, 2008, 77 (1), 1–10
11. Naglova H., Bucova M. HMGB1 and its physiological and pathological roles. *Bratisl. Lek. Listy.*, 2012, 113(3), 163–171.
12. Goldstein D. S., Eisenhofer G., Kopin I. J. Sources and significance of plasma levels of catechols and their metabolites in humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, 305 (3), 800–811.
13. Baskerville T. A., Douglas A. J. Dopamine and oxytocin interactions underlying behaviors: potential contributions to behavioral disorders. *CNS Neurosci. Ther.*, 2010, 16(3), 92–123.
14. Cunningham E. T. Jr., De Souza E. B. Interleukin 1 receptor in the brain and endocrine tissue. *Immunol. Today*, 1993, 14(4), 171–176.
15. Goshen I., Yirmiya R. Interleukin-1 (IL-1): a central regulator of stress responses. *Front. Neuroendocrinol.*, 2009, 30(1), 30–45.
16. Ferguson B. J., Marler S., Altstein L. L. et al. Associations between cytokines, endocrine stress response, and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder. *Brain Behav. Immun.*, 2016, 58, 57–62.

THE NETWORK INTERACTION OF THE NEUROCYTOKINE SYSTEM IN THE CONTEXT OF SOCIAL ADAPTATION OF CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS

© 2018 A. L. Burmistrova, Yu. Yu. Filippova, A. V. Timofeeva

Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

Received: 29.05.2018 Accepted: 30.06.2018

The paper presents the results of the study of neurocytokine interactions in children with autism spectrum disorders with different levels of social adaptation. Two excellent images of functional networks were revealed: in the group “ASD, social contact” — a network with a small number of correlation links — “image of delayed neurodevelopment”; in the group “ASD, without social contact” — the network of correlations is tense, indicating the activation of the sympathetic-adrenal axis, which is the base in the adaptation reaction “fight/ flight” or “frozen behavior” — the image of the “closed system”.

Key words: cytokines, neurohormones, children, autism spectrum disorders

Authors:

Burmistrova A. L., MD, Professor, Dean, Head of Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology, «Chelyabinsk State University», Chelyabinsk, Russia;

454001, Chelyabinsk, 129 Bratiev Kashirinykh st., Chelyabinsk State University. Tel.: +7 (351) 7997176, **E-mail:** burmal@csu.ru

Filippova Y. Y., Ph. D., Associate Professor of the Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Biological Faculty, «Chelyabinsk State University», Chelyabinsk, Russia;

Timofeyeva A. V., post graduate student of Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Biological Faculty, «Chelyabinsk State University», Chelyabinsk, Russia.