

ЦИТОКИНО-НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ СИГНАТУРА ПЕРИФЕРИИ В КОНТЕКСТЕ ФЕНОМЕНА «УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ» ПРИ РАССТРОЙСТВАХ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА И ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л.

ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Резюме. В настоящее время сегрегация расстройств аутистического спектра и расстройств шизофренического спектра у детей затруднена, т.к. в основном опирается на поведение и симптоматические характеристики, которые имеют высокую общность между этими расстройствами. Ранее нами показано, что показатели иммунной и нейроэндокринной систем, объединенные в цитокино-нейроэндокринную сигнатуру, могут отражать клинические фенотипы расстройств аутистического и шизофренического спектров. Кроме того, рядом исследователей у персон с шизофренией был обнаружен феномен «ускоренного старения», который включает в качестве основных симптомов недостаточность когнитивных и исполнительных функций. В настоящей работе представлены результаты поиска биологических маркеров феномена «ускоренного старения» у детей с расстройствами аутистического и шизофренического спектров. Цель: оценить возможность использования цитокино-нейроэндокринной сигнатуры для биологической индикации феномена «ускоренного старения» у детей с расстройствами аутистического и шизофренического спектров, для дифференциальной диагностики этих расстройств.

У 82 детей с аутизмом, 9 детей с шизофренией, 45 типично развивающихся детей, 25 людей репродуктивного возраста и 39 лиц пожилого возраста была проведена оценка 13 показателей, включенных в цитокино-нейроэндокринную сигнатуру: цитокинов (IL-6, IL-1 β , IFN γ , TNF α , IL-10, IL-4) и нейрорегуляторов (окситоцина, дофамина, адреналина, норадреналина, кортизола адренокортикотропного гормона и серотонина), в плазме крови методом иммуноферментного анализа. Для получения вариантов цитокино-нейроэндокринной сигнатуры, отражающих диагностические категории: «расстройство аутистического спектра», «расстройство шизофренического спектра», «здоровая старость», применяли метод нелинейных главных компонент по алгоритму CATPCA.

Вариант цитокино-нейроэндокринной сигнатуры «здоровая старость» презентовал классический феномен, реферируемый как «иммунное старение», представленный провоспалительными цитокинами старости – IL-6, IL-1 β , IFN γ . Только вариант сигнатуры «расстройство шизофренического спектра», в отличие от всех других вариантов сигнатуры, демонстрировал высокую общность с вариантом «здоровая старость» (отличия по 2 показателям из 13) – ниже уровни IL-1 β и IFN γ , на фоне равного по величине показателя «цитокина геронтологов» – IL-6. Таким образом, оценка цитокино-нейроэн-

Адрес для переписки:

Филиппова Юлия Юрьевна
ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»
454001 Россия, г. Челябинск,
ул. Братьев Кашириных, 129.
Тел.: 8 (351) 799-71-76.
E-mail: julse@rambler.ru

Address for correspondence:

Filippova Yuliya Yu.
Chelyabinsk State University
454001, Russian Federation, Chelyabinsk, Bratiev
Kashirinykh str., 129.
Phone: 7 (351) 799-71-76.
E-mail: julse@rambler.ru

Образец цитирования:

Ю.Ю. Филиппова, А.Л. Бурмистрова «Цитокино-нейроэндокринная сигнатура периферии в контексте феномена «ускоренного старения» при расстройствах аутистического спектра и шизофренического спектра» // Российский иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 2. С. 249-256.
doi: 10.46235/1028-7221-988-CNP

© Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л., 2021

For citation:

Yu. Yu. Filippova, A. L. Burmistrova "Cytokine-neuroendocrine peripheral signature in the context of the "accelerated ageing" phenomenon in autism spectrum and schizophrenia spectrum disorders", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2021, Vol. 24, no. 2, pp. 249-256.
doi: 10.46235/1028-7221-988-CNP

DOI: 10.46235/1028-7221-988-CNP

докринной сигнатуры может быть использована для дискриминации расстройств аутистического и шизофренического спектров, в том числе в предиктивной диагностике детей с аутизмом, что позволит выделить группу детей с последующей (в более позднем возрасте) конверсией в шизофрению.

Ключевые слова: цитокины, нейрогормоны, феномен ускоренного старения, дифференциальная диагностика, расстройства аутистического спектра, расстройства шизофренического спектра

CYTOKINE-NEUROENDOCRINE PERIPHERAL SIGNATURE IN THE CONTEXT OF THE “ACCELERATED AGEING” PHENOMENON IN AUTISM SPECTRUM AND SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDERS

Filippova Yu.Yu., Burmistrova A.L.

Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. Currently, differentiation between autism spectrum disorders and schizophrenia spectrum disorders in children is a difficult task, because it relies mainly on behavioral and symptomatic characteristics, since these disorders are highly similar. We have previously demonstrated that peripheral indexes of immune and neuroendocrine systems, which we combined into cytokine-neuroendocrine signature, may reflect distinct clinical phenotypes of autism and schizophrenia spectrum disorders. Moreover, a number of researchers discovered the “accelerated ageing” phenomenon in the persons with schizophrenia, which includes deficiencies of cognitive functions and performance as the main symptoms. Here we carried out a search for biological markers of the “accelerated ageing” phenomenon in children with autistic conditions and schizophrenia spectrum disorders. Our aim was to assess the opportunity of applying the cytokine-neuroendocrine signature as biological evidence of “accelerated ageing” phenomenon in children with autism and schizophrenia spectrum disorders, which could be potentially useful for differential diagnosis of these disorders.

Thirteen parameters of the cytokine-neuroendocrine signature were assessed in blood plasma using ELISA method in 82 children with autism, 9 children with schizophrenia, 45 normally developing children, 25 subjects in their reproductive age, and 39 elderly persons: cytokines (IL-6, IL-1 β , IFN γ , TNF α , IL-10, IL-4) and neurohormones (oxytocin, dopamine, adrenaline, noradrenaline, adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and serotonin). The nonlinear principal component analysis (CATPCA algorithm) was used to assess the variants of cytokine-neuroendocrine signature for different diagnostic categories, i.e., “autism spectrum disorders”, “schizophrenia spectrum disorders”, and “healthy ageing”.

The “healthy ageing” variant of cytokine-neuroendocrine signature presented a classic phenomenon, referred to as immune senescence presented by pro-inflammatory age-related cytokines – IL-6, IL-1 β , IFN γ . Only the “schizophrenia spectrum disorders” variant of the cytokine-neuroendocrine signature, unlike all the other signature variants, demonstrated high-level similarity with the “healthy ageing” variant (differing in 2 out of 13 indexes): lower levels of IL-1 β and IFN γ , at the same level of IL-6 “gerontological cytokine” index.

Evaluation of the cytokine-neuroendocrine signature can be used for differentiation between autistic disorders and schizophrenia spectrum disorders, including predictive diagnostics in children with autism, thus enabling group selection of children at risk for later conversion to schizophrenia.

Keywords: cytokines, neurohormones, accelerated ageing, differential diagnosis, autism spectrum disorders, schizophrenia spectrum disorders

Введение

В настоящее время представлен большой пакет доказательств, что социальное познание и социальное поведение находятся под регуляторным контролем мультифункциональной двунаправленной коммуникации иммунной (ее перифери-

ческого компартмента) и центральной нервной систем. Эти системы используют сигнальные молекулы общего пользования, высокой информационной емкости: цитокины, хемокины, нейропептиды, нейротрансмиттеры и т.д., что позволяет периферической иммунной системе

активировать функции мозга, а мозгу – посылать на периферию сигналы-указания для модификации иммунитета в контексте своих нужд [4, 12].

Наше понимание нейрофизиологических нарушений поведения, таких как расстройства аутистического спектра (РАС), расстройства шизофренического спектра (РШС) и ряда других, запаздывает по сравнению с другими областями медицины. Диагностика таких расстройств затруднена, т.к. опирается в основном на поведение и симптоматические характеристики, прежде всего симптомы социальной недостаточности и нарушений коммуникации [6]. РАС и РШС относятся к нарушениям нейроразвития неизвестной этиологии, с общими факторами риска, в том числе генетическими, и схожими клиническими фенотипами с гетерогенными наборами симптомов, из которых многие стоят на границе между нормальными и патологическими вариациями [2, 10]. Основные отличия между ними характеризуются манифестацией при РШС «позитивных» психопатических черт в возрасте позднего подростка или после 20 лет: галлюцинации, бред, грубая дезорганизация поведения (выраженная ментальная задержка) и речи, на фоне общих с РАС «негативных» черт [3, 10]. Однако значительная пропорция детей с диагнозом РАС в последующем демонстрирует симптомы РШС, в том числе слуховые и зрительные галлюцинации, подобно больным с острым психозом при шизофрении, со степенью конверсии 34,5% [1, 15].

Ранее нами показано, что вариации в коммуникации иммунной системы и мозга могут проявлять свои эффекты через периферические молекулярные сигналы – цитокино-нейроэндокринную (ЦНЭ) сигнатуру. ЦНЭ сигнатура включала показатели цитокиновой и нейроэндокринной систем и связей между ними. Модификации сигнатуры отражали клинические фенотипы РАС и РШС [1].

На основании полученных нами результатов о практически полном сходстве вариантов ЦНЭ сигнатуры РАС-шизотип и РШС, мы обратили внимание на один из дискуссионных вопросов, касающийся феномена «ускоренного старения», который наблюдается у многих/части персон с шизофренией, но не у детей с РАС. Биологический феномен «ускоренного старения» демонстрирует в качестве основных симптомов недостаточность когнитивных и исполнительных функций, презентуемых в ходе здорового старения организма. Однако, в отличие от последнего, феномен «ускоренного старения» у персон с шизофренией стартует начиная с двадцатипятилетнего возраста [8]. Данный биологический феномен инициировал широкую дискуссию, ка-

сающуюся рядом свойств, презентуемых при шизофрении: возраста манифестации психопатических симптомов (которые нередко появляются у детей с РАС), включая степень тяжести характерных симптомов; траектории развития, характера воспалительного потенциала, ассоциированного с данным феноменом [3, 8].

Опираясь на предыдущий опыт, мы использовали ЦНЭ сигнатуру для индикации варианта, ассоциированного с недостаточностью когнитивных и исполнительных функций в контексте здорового старения, реферируемого как «ускоренное старение», который может быть применен в качестве биологического показателя в сегрегации РАС и РШС. С этой целью мы провели сравнительный анализ вариантов ЦНЭ сигнатуры ТРД, РАС-тип, РАС-шизотип, РШС с вариантами «репродуктивный возраст» и «здоровая старость».

Материалы и методы

В исследование включены 136 детей: 82 ребенка (64 мальчика и 18 девочек, средний возраст 6 лет) с РАС – группы «РАС-тип» и «РАС-шизотип»; 9 детей с шизофренией (5 мальчиков и 4 девочки, средний возраст 15 лет) – группа «РШС», 45 типично развивающихся детей (ТРД, 32 мальчика и 13 девочек, средний возраст 9 лет) – группа «ТРД»; 25 людей репродуктивного возраста (16 мужчин и 9 женщин, средний возраст 39 лет) – доноры ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови» – группа «Репродуктивный возраст»; 39 людей старческого возраста (16 мужчин и 24 женщины, средний возраст 79 лет) без выраженных когнитивных нарушений – группа «здоровая старость». Всеми участниками исследования или их законными представителями были подписаны информированные согласия.

Концентрацию цитокинов: IL-6, IL-1 β , IFN γ , TNF α , IL-10, IL-4 (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск); нейрогормонов: окситоцина (Peninsula Laboratories International, США), дофамина, адреналина, норадреналина, серотонина (IBL International, Германия), кортизола (ООО «Хема», Россия) и адренкортикотропного гормона (АКТГ, Biomerica, Германия) определяли в плазме крови методом иммуноферментного анализа [1].

Сравнительный анализ показателей проводили с использованием критерия Краскела–Уоллеса с апостериорными парными сравнениями Ковнера–Инмана. Для получения вариантов ЦНЭ сигнатуры, отражающих диагностические категории РАС, РШС, «репродуктивный возраст», «здоровая старость» применяли метод нелинейных главных компонент по алгоритму CATPCA. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Все расчеты и графические построения

выполнены в пакетах SPSS for Windows v. 18.0 и KyPlot v. 5.0.3.

Результаты и обсуждение

Кровь представляет периферический поток огромной информационной емкости, созданный в ходе эволюции, отражающий фило- и онтогенез видовых систем, предназначенный для целого организма – метаорганизма (состоящего из клеток эукариот и прокариот), сегрегация которого проходит на уровне клетки, ткани, органа, системы, и ответ на него – на локальном и системном уровнях. Ответы такого рода базируются на общности молекулярного языка информационных сигналов, систем их восприятия, процессирования и коллегиальных решений, вовлеченных в тканевое ремоделирование (в том числе скульптурирование мозга) [4, 11, 17].

В последние 10 лет достигнуто понимание механизмов коммуникации двух комплексных систем – иммунной и центральной нервной, в контексте высокой значимости Т-лимфоцитов, аутореактивных к антигенам мозга собственного организма, которые поступают по путям коммуникации (входят в дренажные пути мозга) к определенным нишам мозга [11, 12, 17]. Исследователи предполагают, что патологии, ассоциированные с когнитивной недостаточностью, возможно, связаны с количественной и функциональной мальадаптивностью аутореактивных Т-лимфоцитов – когнитивных промоторов. Речь идет не только о РАС и РШС, для которых характерны изменения когнитивных способностей и гомеостаза иммунной системы, но и процессе старения. Многочисленные наблюдения констатируют связь старения с увеличенной чувствительностью к нейродегенеративным заболеваниям в контексте «иммунного старения», ассоциированного со снижением количества и функций аутореактивных Т-лимфоцитов, изменением их репертуара и хоминга [5, 12, 16]. Но если говорить о здоровом старении, то для него характерен эффект «реконструкции», т.е. презентации модифицированных механизмов, обеспечивающих новый уровень иммунного гомеостаза в старом возрасте [16]. Именно такая группа пожилых персон (79 лет) участвовала в исследовании по индикации феномена «ускоренного старения».

Анализ сравнений показателей, включенных в периферическую ЦНЭ сигнатуру, состоял из 3 этапов (представлены только статистически значимые отличия):

1. Поиск различий показателей групп детей: РАС-тип, РАС-шизотип, РШС, ТРД, от показателей группы «репродуктивный возраст»: РАС-тип – высокие значения цитокинов – про-

воспалительного IL-1 β и противовоспалительного IL-10, а также нейрогормонов – дофамина, кортизола, АКТГ, на фоне низких значений адреналина. РАС-шизотип – высокие концентрации IL-6, IFN γ и противовоспалительного – IL-10 на фоне низких TNF α , IL-4 и моноаминов – дофамина и адреналина. РШС – уровни цитокинов и нейрогормонов, вошедших в ЦНЭ-сигнатуру, полностью совпадают со значениями показателей группы РАС-шизотип и презентуют аналогичные различия по отношению к группе «репродуктивный возраст». ТРД – высокие уровни цитокинов IL-1 β , IL-10 и нейрогормонов – кортизола, АКТГ, серотонина, при низких концентрациях IL-4 и адреналина.

2. Распределение отличий цитокино-нейроиммунных показателей в плазме крови группы «здоровая старость» в сравнении с группой «репродуктивный возраст»: группа «здоровая старость» презентует высокие уровни провоспалительных цитокинов – IL-6, IL-1 β , IFN γ , противовоспалительного IL-10, в ассоциации с низким уровнем IL-4. Нейрогормоны – кортизол и серотонин повышены, моноамины – дофамин и адреналин снижены.

3. Оценка различий периферических уровней цитокинов и нейрогормонов между группами РАС-тип, РАС-шизотип, РШС, ТРД и группой «здоровая старость»: РАС-тип – низкие концентрации цитокинов – IL-6, IL-1 β , IFN γ , на фоне высоких уровней TNF α IL-10, дофамина и АКТГ. РАС-шизотип – низкие концентрации цитокинов: IL-6, IL-1 β , IFN γ и нейрогормонов – адреналина, серотонина, кортизола. РШС – значимые отличия только по 2 показателям из 13 – низкие уровни IL-1 β и IFN γ . ТРД – низкие концентрации IL-6, IL-1 β , IFN γ и серотонина, высокие – TNF α IL-10, а также дофамина, что практически полностью совпадает со значениями показателей группы РАС-тип.

Модификация ЦНЭ сигнатуры в контексте диагностических категорий: РАС-тип, РАС-шизотип, РШС, ТРД, «репродуктивный возраст» и «здоровая старость» была оценена с помощью многомерного эксплораторного анализа методом нелинейных главных компонент (рис. 1).

В результате анализа было выделено 5 паттернов взаимосвязанных показателей – главных компонент (ГК), которые объясняли 64,0% общей дисперсии показателей. Однофакторный дисперсионный анализ выявил статистически значимые различия в ЦНЭ сигнатуре (по ГК 1 и ГК 2) в контексте диагностических категорий, что позволило говорить о ее вариантах (рис. 1).

Как видно из рисунка 1, показатели, вошедшие в ГК 1, четко разделены на 2 кластера, противопоставленные друг другу. Первый кластер

(отрицательные корреляции, область отрицательных значений оси X) включает показатели и связи между симпато-адренормедуллярной осью (САМ-осью, адреналин, дофамин), гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью (ГГН-осью, АКТГ) и провоспалительным цитокином – TNF α .

Второй кластер (положительные корреляции, область положительных значений оси X) образуют только два цитокина: IL-6 и IFN γ , в нем пол-

ностью отсутствуют корреляции между показателями цитокиновой и нейроэндокринной систем (рис. 1).

Все показатели, вошедшие в ГК 2, формируют один кластер (положительные корреляции, область положительных значений оси Y), в который включены показатели и связи между провоспалительными цитокинами – IL-1 β , IFN γ и нейrogормонами – кортизолом и серотонином (рис. 1).

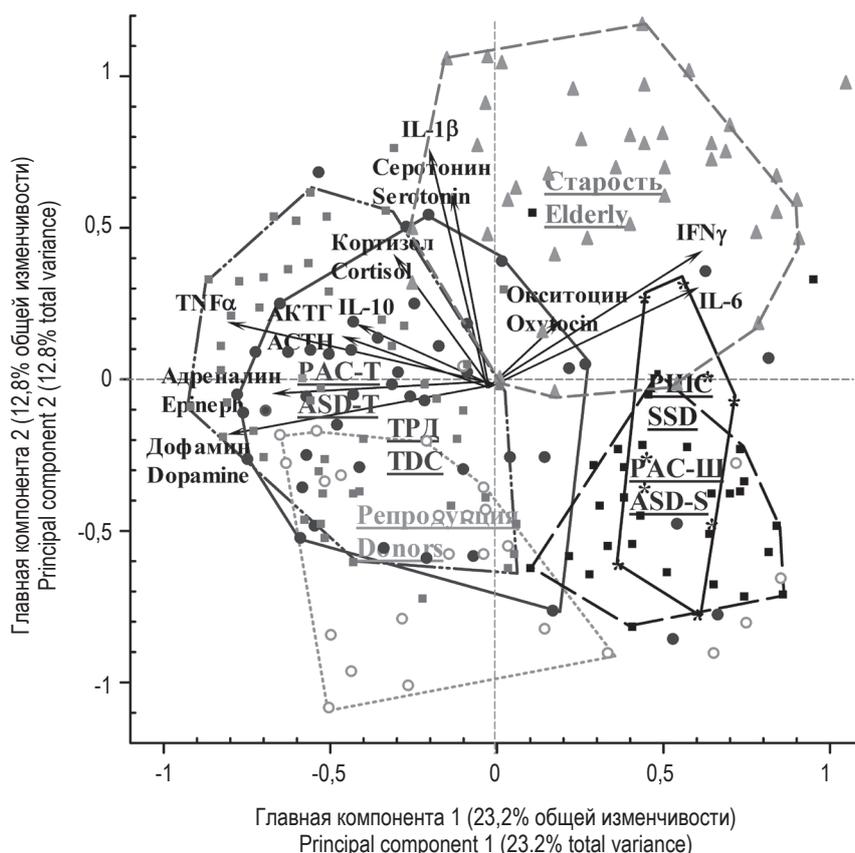


Рисунок 1. Ординационная диаграмма взаимодействия цитокиновой и нейроэндокринной систем у детей с РАС, РШС, ТРД, людей репродуктивного и пожилого возраста

Примечание. Показатели, внесшие наибольший вклад в ГК1 и ГК2, показаны векторами. Расположение каждого человека в пространстве двух ГК для группы ТРД показано серыми кругами, для группы РАС-тип – серыми квадратами, группы РАС-шизотип – черными квадратами, группы РШС – звездочками, группы «репродуктивный возраст» – белыми кругами, «здоровая старость» – треугольниками. Полигонами выделены области, в которые входят: дети, относящиеся к группе ТРД – серая непрерывная линия, РАС-тип – серая прерывистая линия (штрих-точка), РАС-шизотип – черная пунктирная линия, РШС – черная непрерывная линия, «репродуктивный возраст» – светло-серая прерывистая линия (точки), группы «здоровое старение» – серая пунктирная линия.

Figure 1. Ordination diagram of the interaction of cytokine and neuroendocrine systems in children with ASD, SSD, TDC, people of reproductive and elderly age

Note. The figure is plotted based on all indicators included in PC 1 (X axis) and PC 2 (Y axis). The indicators that contributed most to PC 1 and PC 2 are shown by vectors. The larger the vector length, the greater the contribution of this indicator in the PC. The location of each person in the space of two PC for the TDC is shown by grey circles, ASD-type, by grey squares; ASD-schizotype, by black squares; SSD, by asterisks; reproductive age (called Donors), by white circles, and healthy ageing, by triangles. Polygons highlight areas which include: TDC, grey continuous line; ASD-type, grey intermittent line (dash-dot); ASD-schizotype, black dashed line; SSD, black continuous line; reproductive age, light grey intermittent line (dots), and healthy ageing, grey dashed line.

Разделение показателей, полученное в результате анализа, отражало различные варианты сигнатуры: варианты ЦНЭ сигнатуры детей (6-15 лет): ТРД, РАС-тип, РАС-шизотип и РШС отличались от варианта «репродуктивный возраст» (39 лет) высокими уровнями IL-10 и низкими – адреналина и образовывали, в зависимости от сходства и различий от варианта «репродуктивный возраст», два кластера.

Один кластер (включал ТРД и РАС-тип) демонстрировал высокое сходство с вариантом «репродуктивный возраст» – провоспалительный потенциал – незначительно выше, а нейроэндокринный свидетельствовал о более выраженной активности ГГН-оси, чем САМ-оси. Что касается высоко значимых связей, то варианты ЦНЭ сигнатуры демонстрировали высокую связанность показателей внутри и между системами по сравнению с вариантом «репродуктивный возраст», в связи с присущей этой возрастной категории конгруэнтности в коммуникации иммунной и нейроэндокринной систем, в отличие от детского возраста (ТРД-9 лет, РАС-тип – 6 лет), для которого характерна эмоционально-физиологическая лабильность, ассоциированная с процессами научения, в т.ч. социальной коммуникации и адаптации.

Другой кластер включал варианты ЦНЭ сигнатуры – РАС-шизотип (6 лет) и РШС (15 лет), которые (несмотря на разницу в возрасте детей) демонстрировали полное сходство между собой по набору и величинам показателей, отличающих их от варианта ЦНЭ сигнатуры «репродуктивный возраст» (39 лет). Провоспалительный потенциал данного кластера находился на «пограничном уровне» в контексте про/противовоспалительного баланса (величины показателей IL-6 и IFN γ выше, при высоком IL-10 и низких TNF α и IL-4), и оценить его патофизиологическую значимость в клинических фенотипах детей, входящих в этот кластер, представляется сложной задачей, т.к. динамичные комбинации цитокинов несут различную «смысловую нагрузку» в конгруэнтных ситуациях. Результаты многих работ по презентации провоспалительного потенциала цитокинов на периферии при РАС и РШС носят противоречивый характер [12]. Нейроэндокринная составляющая демонстрировала низкую концентрацию катехоламинов на фоне одинаковой с вариантом сигнатуры «репродуктивный возраст» активностью ГГН-оси. Значимость корреляционных связей внутри и между системами была невысокой. Совершенно очевидно, что низкие уровни дофамина и адреналина оказывают негативные эффекты на функциональную активность мозга, в частности на обучение и память. Известно, что практически все клетки периферической им-

мунной системы экспрессируют широкий ранг рецепторов для нейротрансмиттеров САМ-оси, через которые способны влиять на продукцию и секрецию воспалительных медиаторов, более того, через ауторегуляцию, т.к. являются продуцентами многих из них. Так, например, дофамин способен индуцировать селективную секрецию Т-лимфоцитами либо TNF α , либо IL-10, в зависимости от специфических дофаминовых рецепторов на клетках. Авторы отмечают, что феномен двойного действия на Т-лимфоциты определяется уровнем их активности – дофамин активирует отдыхающие клетки, но супрессирует преактивированные другими молекулами лимфоциты [12, 17].

Для решения вопроса о возможности использования ЦНЭ сигнатуры в качестве биологической индикативной единицы сравнения вариантов сигнатуры РШС, РАС-шизотип и РАС-тип в контексте презентации феномена «ускоренное старение» мы сопоставили варианты сигнатуры «здоровая старость» и «репродуктивный возраст». Вариант сигнатуры «здоровая старость» продемонстрировал классический феномен, реферируемый как «иммуносенесценция», презентуемый «триумвиратом» классических провоспалительных цитокинов старения – IL-6, IL-1 β и IFN γ . Возникнув на периферии, он несет свой негативный потенциал к мозгу, вызывая дезорганизацию процессов обучения, памяти, нервной пластичности и нейрогенеза, активацию его клеток к продукции и секреции провоспалительных медиаторов, участвующих в последующей реактивации систем стресс-ответа – ГГН-оси и САМ-оси [17], активность которых могут сдерживать IL-10 и кортизол [4, 9, 17]. Кроме того, при здоровом старении можно отметить преобладание активности ГГН-оси над симпато-адреномедулярной системой, дезорганизацию последней, что находится в соответствии с распространенной концепцией [4, 7, 9, 17].

Следующие значимые результаты продемонстрировали, что в отличие от всех вариантов ЦНЭ сигнатуры – ТРД, РАС-тип, РАС-шизотип и «репродуктивный возраст», только вариант РШС демонстрирует высокую общность с вариантом «здоровая старость» (отличие по 2 показателям из 13). Для него характерен менее выраженный провоспалительный потенциал по показателям (IL-1 β и IFN γ) на фоне равного по величине показателя «цитокина для геронтологов» – IL-6 [13], и взаимосвязям (значимые отсутствуют). Такие отличия, возможно, свидетельствуют о различной природе провоспалительных цитокинов, находящихся в циркуляции и способных оказывать негативное влияние на процессы коммуникации иммунной и центральной нервной систем. Так,

особую значимость (в ремоделировании цитокиновой продукции) в ходе старения организма приобретают разнообразные комплексы накапливающихся стареющих клеток, обладающих мощными секреторными способностями — секретируют сотни факторов, в том числе провоспалительные цитокины (особенно IL-1 β , IL-6, IFN γ) [14].

Выводы

Таким образом, мы предполагаем, что вариант ЦНЭ сигнатуры РШС несет модификацию, ассоциированную с недостаточностью когнитивных и исполнительных функций в контексте здорового старения, реферируемого как феномен «ускоренного старения». Кроме того, в ходе работы показано, что вариант ЦНЭ сигнатуры РАС-шизотип, хотя и полностью схож с вариантом

РШС, но демонстрирует выраженные отличия по отношению к варианту ЦНЭ сигнатуры «здоровая старость». Возможно, это свидетельствует об отсроченных по возрасту «положительных» симптомах РШС у детей, демонстрирующих вариант ЦНЭ сигнатуры РАС-шизотип, т.к. они еще не достигли возраста подростка (6 лет).

В заключение мы подтверждаем, что оценка ЦНЭ сигнатуры позволяет провести дискриминацию между диагнозами РАС и РШС, т.к. только вариант ЦНЭ сигнатуры РШС из всех изученных нами, презентует модификацию, характеризующую феномен «ускоренного старения» в контексте здоровой старости. Кроме того, считаем возможным использовать ЦНЭ сигнатуру в предиктивной диагностике детей с РАС, что позволит выделить группу детей с последующей (в более старшем возрасте) конверсией в РШС.

Список литературы / References

1. Бурмистрова А.Л., Филиппова Ю.Ю. Конгруэнтность и фенотипическая пластичность иммунной и нервной систем у детей с расстройствами аутистического спектра в сравнении с расстройствами шизофренического спектра // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 4. С. 703-716. [Burmistrova A.L., Filippova Yu.Yu. Congruency and phenotypic plasticity of immune and nervous systems in children with autism spectrum disorders compared to schizophrenia spectrum disorders. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 4, pp. 703-716. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625 -CAP-1968.
2. Barlati S., Deste G. Autism spectrum disorder and schizophrenia: do they overlap? *Int. J. Emerg. Ment. Health*, 2016, Vol. 18, no. 1, pp. 760-763.
3. Caspi A., Reichenberg A., Weiser M., Rabinowitz J., Kaplan Z., Knobler H., Davidson-Sagi N., Davidson M. Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode. *Schizophr. Res.*, 2003, Vol. 65, no. 2-3, pp. 87-94.
4. Del Rey A., Besedovsky H.O. Immune-neuro-endocrine reflexes, circuits, and networks: physiologic and evolutionary implications. *Front. Horm. Res.*, 2017, Vol. 48, pp. 1-18.
5. Franceschi C., Salvioli S., Garagnani P., de Eguileor M., Monti D., Capri M. Immunobiography and the heterogeneity of immune responses in the elderly: a focus on inflammaging and trained immunity. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 982. doi: 10.3389/fimmu.2017.00982.
6. Gandal M.J., Zhang P., Hadjimichael E., Walker R.L., Chen C., Liu S., Won H., van Bakel H., Varghese M., Wang Y., Shieh A.W., Haney J., Parhami S., Belmont J., Kim M., Moran Losada P., Khan Z., Mleczko J., Xia Y., Dai R., Wang D., Yang Y.T., Xu M., Fish K., Hof P.R., Warrell J., Fitzgerald D., White K., Jaffe A.E., PsychENCODE Consortium, Peters M.A., Gerstein M., Liu C., Iakoucheva L.M., Pinto D., Geschwind D.H. Transcriptome-wide isoform-level dysregulation in ASD, schizophrenia, and bipolar disorder. *Science*, 2018, Vol. 362, no. 6420, eaat8127. doi: 10.1126/science.aat8127.
7. Gupta D., Morley J.E. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and aging. *Compr. Physiol.*, 2014, Vol. 4, no. 4, pp. 1495-1510.
8. Harvey P.D., Rosenthal J.B. Cognitive and functional deficits in people with schizophrenia: evidence for accelerated or exaggerated aging? *Schizophr. Res.*, 2018, Vol. 196, pp. 14-21.
9. Heffner K.L. Neuroendocrine effects of stress on immunity in the elderly: implications for inflammatory disease. *Immunol. Allergy Clin. North. Am.*, 2011, Vol. 31, no. 1, pp. 95-108.
10. Hommer R.E., Swedo S.E. Schizophrenia and autism-related disorders. *Schizophr. Bull.*, 2015, Vol. 41, no. 2, pp. 313-314.
11. Kelley K.W., McCusker R.H. Getting nervous about immunity. *Semin. Immunol.*, 2014, Vol. 26, no. 5, pp. 389-393.
12. Kipnis J., Gadani S., Derecki N.C. Pro-cognitive properties of T cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, Vol. 12, no. 9, pp. 663-669.
13. Krabbe K.S., Pedersen M., Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp. Gerontol.*, 2004, Vol. 39, no. 5, pp. 687-699.

14. McHugh D., Gil J. Senescence and aging: causes, consequences, and therapeutic avenues. *J. Cell. Biol.*, 2018, Vol. 217, no. 1, pp. 65-77.
15. Mouridsen S.E., Rich B., Isager T. Psychiatric disorders in adults diagnosed as children with atypical autism. A case control study. *J. Neural. Transm.*, 2008, Vol. 115, no. 1, pp. 135-138.
16. Vallejo A.N., Mueller R.G., Hamel D.L. Jr., Way A., Dvergsten J.A., Griffin P., Newman A.B. Expansions of NK-like $\alpha\beta$ T cells with chronologic aging: novel lymphocyte effectors that compensate for functional deficits of conventional NK cells and T cells. *Ageing Res. Rev.*, 2011, Vol. 10, no. 3, pp. 354-361.
17. Yirmiya R., Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav. Immun.*, 2011, Vol. 25, no. 2, pp. 181-213.

Авторы:

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

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

Authors:

Filippova Yu. Yu., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and General biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation.

Burmistrova A.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 17.05.2021
Принята к печати 16.06.2021

Received 17.05.2021
Accepted 16.06.2021