

АССОЦИАЦИЯ УРОВНЯ ЦИТОКИНА IL-17A С ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПРОФИЛЕМ И РЕЗУЛЬТАТАМИ СТРУКТУРНОЙ МРТ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

**Малашенкова И.К.^{1,2}, Ушаков В.Л.^{3,4,5}, Крынский С.А.¹,
Огурцов Д.П.^{1,2}, Хайлов Н.А.¹, Ратушный А.Ю.⁶, Чекулаева Е.И.¹,
Захарова Н.В.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 России, Москва, Россия

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

⁴ Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (Московский инженерно-физический институт), Москва, Россия

⁵ Институт перспективных исследований мозга ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

⁶ ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации «Институт медико-биологических проблем Российской академии наук», Москва, Россия

Резюме. IL-17A – провоспалительный цитокин, участвующий в патогенезе ряда сопровождающихся нейровоспалением заболеваний мозга, но его роль при шизофрении изучена недостаточно. В настоящее время методы неинвазивной нейровизуализации широко используются для изучения нарушений морфологии мозга и функциональных связей нейронных сетей при шизофрении. Целью данной работы было изучение ассоциаций между уровнем IL-17A и морфометрическими показателями мозга при шизофрении для уточнения иммунных факторов патогенеза и поиска биомаркеров неблагоприятного течения заболевания.

В исследование были включены 45 больных с шизофренией и 30 здоровых добровольцев. Уровень цитокинов (IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A) и маркеров воспаления определяли методом ИФА и мультиплексного анализа. МРТ-сканирование проводилось на МРТ-сканере Siemens Magnetom Verio 3T. Для оценки значимости различий по иммунологическим показателям использовали критерий Краскела–Уоллиса с последующими попарными сравнениями по критерию Манна–Уитни, для оценки значимости различий по морфометрическим показателям использовали критерий Стьюдента, для

Адрес для переписки:

Малашенкова Ирина Константиновна
Национальный исследовательский центр
«Курчатовский институт»
123182, Россия, Москва, площадь акад. 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”
123182, Russian Federation, Moscow, Acad. Kurchatov sq., 1.
Phone: +7 (916) 935-73-09.
E-mail: malashenkova.irina@bk.ru

Образец цитирования:

И.К. Малашенкова, В.Л. Ушаков, С.А. Крынский, Д.П. Огурцов, Н.А. Хайлов, А.Ю. Ратушный, Е.И. Чекулаева, Н.В. Захарова, Г.П. Костюк, Н.А. Дидковский «Ассоциация уровня цитокина IL-17A с иммунновоспалительным профилем и результатами структурной МРТ при шизофрении» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 6. С. 1159-1170. doi: 10.15789/1563-0625-AOI-2528

© Малашенкова И.К. и соавт., 2022

Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

I.K. Malashenkova, V.L. Ushakov, S.A. Krynskiy, D.P. Ogurtsov, N.A. Khailov, A.Yu. Ratushnyy, E.I. Chekulaeva, N.V. Zakharova, G.P. Kostyuk, N.A. Didkovsky “Association of IL-17A levels with immune-inflammatory profile and structural MRI data in patients with schizophrenia”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2022, Vol. 24, no. 6, pp. 1159-1170. doi: 10.15789/1563-0625-AOI-2528

© Malashenkova I.K. et al., 2022

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

DOI: 10.15789/1563-0625-AOI-2528

оценки значимости различий по дискретным показателям использовали точный критерий Фишера, считая различия между показателями статистически значимыми при $p < 0,05$.

Обнаружено, что при шизофрении уровень IL-17A в среднем был увеличен. Его повышенное содержание было связано у больных с повышением уровня С-реактивного белка, цитокинов IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, а также с наличием морфометрических изменений лобной и височной коры мозга.

По данным анализа мировой литературы, не изучена связь уровня IL-17A с иммуновоспалительными показателями и структурными изменениями мозга при шизофрении. В данной работе обнаружена связь изменений средней толщины коры ряда областей мозга, признаков системного воспаления и активации Th2-звена иммунитета с повышенным уровнем IL-17A у больных с шизофренией. По данным литературы, ряд областей мозга, в которых толщина коры была ассоциирована с уровнем IL-17A, могут иметь отношение к патогенезу заболевания и, в частности, к развитию негативной симптоматики, включающей оскудение интересов, речи и эмоций. Результаты важны для понимания роли иммунных нарушений в патогенезе шизофрении, включая нарушения структуры мозга, и указывают, что IL-17A может являться биомаркером этих нарушений. Подтверждение корреляций между результатами структурной нейровизуализации, лабораторными маркерами воспаления и иммунных нарушений может стать основой для новых междисциплинарных подходов к диагностике и прогнозу шизофрении.

Ключевые слова: воспаление, интерлейкин-17A, магнитная резонансная томография, средняя толщина коры, цитокины, шизофрения

ASSOCIATION OF IL-17A LEVELS WITH IMMUNE-INFLAMMATORY PROFILE AND STRUCTURAL MRI DATA IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Malashenkova I.K.^{a, b}, Ushakov V.L.^{c, d, e}, Krynskiy S.A.^a, Ogurtsov D.P.^{a, b}, Khailov N.A.^a, Ratushnyy A.Yu.^f, Chekulaeva E.I.^a, Zakharova N.V.^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, Moscow, Russian Federation

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

^d National Research Nuclear University (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russian Federation

^e Institute for Advanced Brain Studies, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

^f Russian State Research Center "Institute of Biomedical Problems", Moscow, Russian Federation

Abstract. IL-17A is a proinflammatory cytokine involved in pathogenesis of some neuroinflammatory diseases of the brain. However, its role in schizophrenia is poorly understood. Currently, noninvasive neuroimaging techniques are widely used to assess abnormalities in brain morphology and interactions of neuronal networks in schizophrenia. The aim of this work was to study associations between IL-17A level and brain morphometric parameters in schizophrenia, in order to clarify immune factors of pathogenesis and search for biomarkers of unfavorable disease course.

45 patients with schizophrenia and 30 healthy volunteers were included into the study. The levels of cytokines (IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A) and inflammatory markers were determined by ELISA or multiplex analysis. MRI scans were performed with a Siemens Magnetom Verio 3T MRI scanner. We used Kruskal–Wallis test to assess significant differences in immunological parameters followed by Mann–Whitney paired comparison; Student test to assess the significance of differences in morphometric parameters of the brain; Fisher exact test to assess the differences in discrete variables, with the differences considered statistically significant at $p < 0.05$.

IL-17A levels were found to be increased in schizophrenia. Its elevated content was associated with increased levels of C-reactive protein, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, and the presence of morphometric changes of frontal and temporal cortex in the patients.

So far, the relationships between IL-17A levels, immunoinflammatory parameters and structural brain changes have not been studied in schizophrenia. In the present work, we found an association of elevated IL-17A levels with decreased cortical thickness in several brain regions, systemic inflammation and activation of Th2-link of adaptive immunity in the patients with schizophrenia. According to the literature, a number of

brain areas, where cortical thickness was associated with IL-17A levels may be relevant to pathogenesis of the disease and, in particular, to the development of negative symptoms, including impoverishment of interests, speech, and emotions. The results are important for understanding the role of immune disorders in pathogenesis of schizophrenia, including structural changes of the brain, and suggest that IL-17A may be a biomarker of these disorders. Confirmation of associations between structural neuroimaging findings, laboratory markers of inflammation and immune disorders may provide the basis for new multidisciplinary approaches to the diagnosis and prognosis of schizophrenia.

Keywords: cytokines, cortical thickness, inflammation, interleukin-17A, magnetic resonance imaging, schizophrenia

Работа выполнена при поддержке Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (подпункт 1.8 «Разработка основ инновационных биомедицинских технологий диагностики и терапии ряда социально значимых заболеваний» пункта 1Ф.1 Тематического плана НИОКР на 2022 г.) и частично при поддержке РФФИ (грант № 20-15-00299).

Введение

Нейроиммунные взаимодействия обеспечивают гомеостаз и нормальное функционирование как центральной нервной системы (ЦНС), так и иммунной системы, с использованием для коммуникаций нейромедиаторов, гормонов и цитокинов. Предполагают, что нарушения этих взаимодействий являются факторами патогенеза и развития структурных изменений мозга при ряде заболеваний ЦНС, в том числе шизофрении (ШЗ). Показано, что иммунные нарушения и нейровоспаление играют критическую роль в патогенезе психических болезней [8, 14]. В настоящее время растет число работ, использующих методы неинвазивной нейровизуализации для изучения нарушений морфологии мозга и функциональных связей нейронных сетей при шизофрении. Так, при шизофрении выявлены структурные и функциональные нарушения в различных областях мозга, включая лимбическую систему, таламус, базальные ганглии и префронтальную кору [3, 20].

Доказательства наличия нейровоспаления, иммунных расстройств, системного воспаления и оксидативного стресса при ШЗ получены при изучении постмортального мозга, на экспериментальных животных, при клинических исследованиях и в полногеномных ассоциативных исследованиях (GWAS) [12, 21, 24, 25, 26, 28]. Так, при обострениях ШЗ имеет место повышение уровня провоспалительных цитокинов в ликворе и крови, а также увеличение транскрипции белков иммунной системы в префронтальной коре мозга [12, 21, 24]. По данным GWAS, имеется связь полиморфизмов ряда генов иммунного ответа с риском развития ШЗ [13, 27].

Показано, что на разных этапах развития и клинического течения ШЗ повышаются уровни белков острой фазы, макрофагальные и лимфоцитарные провоспалительные факторы, включая цитокины и хемокины клеток естественного и адаптивного иммунитета, а также противовоспалительные белки. Описанные нарушения могут по-разному сочетаться у больных ШЗ, создавая многочисленные иммунные паттерны, и предполагают, что они могут нарушать сигнальные и метаболические пути на периферии и в головном мозге [23]. Ряд исследований указывают на связь характера и выраженности иммунологических расстройств с прогнозом шизофрении и характером симптоматики заболевания [9, 18, 27].

IL-17A – провоспалительный цитокин, продуцируемый преимущественно Т-хелперами 17-го типа (Th17). Также он может синтезироваться активированными лимфоцитами, включая CD3⁺CD4⁺ клетки, CD3⁺CD8⁺ клетки, $\gamma\delta$ T-клетки, инвариантные NKT-клетки и врожденные лимфоидные клетки (ILC). Стимулируя активность транскрипционного фактора NF- κ B и митоген-активируемых протеинкиназ, IL-17A индуцирует экспрессию медиаторов системного воспаления: IL-6 и циклооксигеназы-2, а также оксида азота. Т-хелперы, продуцирующие IL-17A (Th17-клетки), в настоящее время рассматриваются как самостоятельный класс Т-хелперов. Th17-клетки важны для иммунного ответа на внеклеточные патогены бактериальной и грибковой природы, а также в поддержании иммунологических барьеров слизистых оболочек. Расстройства регуляции Th17-звена иммунитета вовлечены в патогенез ряда аутоиммунных заболеваний, включая рассеянный склероз, системную красную волчанку, сахарный диабет 1-го типа [1]. При рассеянном склерозе их роль особенно важна на начальных этапах аутоиммунного воспаления ЦНС и демиелинизации [31]. IL-17A также участвует в патогенезе постинсультных воспалительных повреждений ЦНС, вызывая патологическую активацию микроглии и астроцитов [32]. Изучаются механизмы вовлечения Th17 и IL-17A в развитие большого депрессивного расстройства [2].

В то же время роль IL-17A в развитии и прогрессировании шизофрении, включая участие этого цитокина в развитии структурных изменений мозга у больных, остается малоизученной [4, 11].

Ранее нами сообщалось об ассоциации уровня цитокинов врожденного иммунитета с изменениями показателей структурной МРТ при шизофрении. Очевидно, что в патогенезе шизофрении важную роль играет как врожденный, так и адаптивный иммунитет [17, 18].

С учетом свойств IL-17A можно предположить его участие в нейровоспалении и развитии морфометрических изменений головного мозга у больных ШЗ.

Целью данной работы было изучение ассоциаций между уровнем IL-17A и результатами структурной МРТ для уточнения иммунных факторов патогенеза и поиска биомаркеров неблагоприятного течения ШЗ.

Материалы и методы

В исследование вошли 45 больных с шизофренией, проходивших лечение в психиатрической клинической больнице № 1 им. Н.А. Алексеева. Контролем служили 30 человек без психических расстройств, сопоставимых с больными по полу и возрасту, без признаков психических расстройств и не состоящих в родстве с больными шизофренией или другими психическими заболеваниями. Основные социально-демографические и клини-

ТАБЛИЦА 1. ОСНОВНЫЕ СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И ДОБРОВОЛЬЦЕВ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

TABLE 1. MAIN SOCIAL-DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND THE VOLUNTEERS OF THE CONTROL GROUP

	Шизофрения Schizophrenia n = 45	Контроль Controls n = 30
Возраст на дату обследования, лет Age on the date of assessment, years	28,5±2,0	28,3±2,6
Мужчины Men	28 (62,2%)	13 (43,3%)
Женщины Women	17 (37,8%)	17 (56,7%)
Средняя продолжительность заболевания, лет Mean duration of the disease, years	4,6±1,2	–
Средний возраст начала продромальных симптомов, лет Mean age of onset of the prodromal symptoms, years	18,3±1,7	–
Средний возраст манифестации, лет Mean age of manifestation, years	23,3±2,1	–
PANSS (Шкала позитивных и негативных симптомов), баллы PANSS (Positive and negative symptoms scale), points	92,2±7,4	36,0±1,9
NSA-4 (Шкала оценки негативных симптомов), баллы NSA-4 (Negative symptoms assessment scale), points	20,4±1,9	5,0±0,0
BFCRS (Шкала Буша–Фрэнсиса для оценки кататонии), баллы BFCRS (Bush–Francis Catatonia Rating Scale), points	6,3±2,1	0,0±0,0

ческие характеристики больных шизофренией и здоровых добровольцев приведены в таблице 1.

Для психометрического и нейропсихологического исследований больных применялись следующие тесты и шкалы: шкала оценки позитивных и негативных симптомов (PANSS), шкала кататонии Буша—Франциса (BFCRS), шкала оценки негативных симптомов NSA-4, батарея тестов лобной дисфункции (FAB).

Иммунологическое исследование и МРТ-сканирование были проведены в период становления ремиссии со значительной редуцией позитивной симптоматики и формированием критики к перенесенному психозу.

Сывороточный уровень маркеров воспаления (циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), С-реактивный белок (СРБ), кортизол), цитокинов IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A определяли методом ELISA. Для определения уровня цитокина IL-5 использовали набор для мультиплексного анализа (Merck, США).

МРТ-сканирование выполнялось на базе Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий в НИЦ «Курчатовский институт» (Москва, Россия) на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Verio 3T (Siemens GmbH, Германия). Для получения данных была использована 32-канальная катушка для головного мозга. Для проведения гирификации, морфометрии серого и белого вещества, объема ликвора для каждого испытуемого были получены анатомические данные с высоким разрешением на основе T1-взвешенной последовательности (TR = 1900 мс, TE = 2,21 мс, 176 срезов, размер вокселя $1 \times 1 \times 1$ мм³). Freesurfer – это программный пакет с открытым исходным кодом, предназначенный для обработки и анализа МРТ головного мозга человека. Все полученные структурные изображения были проанализированы на суперкомпьютере НИЦ «Курчатовский институт» в программе Freesurfer. Данная программа позволила провести удаление черепа из изображений, подкорковую и корковую сегментации, реконструкцию кортикальной поверхности, оценку кортикальной толщины и полную морфометрию головного мозга. Также на полученных после анализа в программе Freesurfer данных был произведен расчет индекса локальной гирификации головного мозга.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом НИЦ «Курчатовский институт» (№ 5 от 05.04.2017 года). Все участники были ознакомлены с деталями исследования и подписывали лист добровольного

информированного согласия и согласие на обработку персональных данных. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации 1975 года и ее пересмотренного варианта 2013 г.

Для статистической обработки применяли программное обеспечение Excel (Microsoft, 2010), Statistica 10 (StatSoft, 2010). Оценка нормальности распределения проводили по критерию Шапиро—Уилка. Иммунологические показатели представляли в виде медиан с 25 и 75 квартилями, клинические и морфометрические показатели представляли в виде средних с 95% доверительными интервалами. Для оценки значимости различий по иммунологическим показателям использовали критерий Краскела—Уоллиса с последующими попарными сравнениями по критерию Манна—Уитни, для оценки значимости различий по морфометрическим показателям использовали критерий Стьюдента, для оценки значимости различий по дискретным показателям использовали точный критерий Фишера, считая различия между показателями статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Системное воспаление и активация адаптивного иммунитета у больных шизофренией

Обнаружено, что у больных шизофренией уровень IL-17A в среднем был повышен ($p < 0,005$ по точному критерию Фишера). У 22 больных его содержание было ниже порога определения, не достигая 5 пг/мл, и у 23 больных было выше 5 пг/мл (медиана 55,77 пг/мл, 25 и 75 квартили: 21,02 пг/мл; 133,22 пг/мл). Среди добровольцев контрольной группы содержание IL-17A было выше 5 пг/мл только у 2 человек, в остальных случаях не достигая порога определения. При этом увеличение содержания IL-17A сопровождалось у больных ШЗ признаками активации системного воспаления и адаптивного иммунитета. Так, у больных с повышением уровня IL-17A отмечалось увеличение содержания С-реактивного белка ($p < 0,01$), провоспалительных цитокинов IL-6 ($p < 0,01$) и IL-8 ($p < 0,05$), противовоспалительного цитокина IL-10 ($p < 0,05$) (рис. 1, 2, 3).

По данным мультиплексного анализа, у больных с высоким уровнем IL-17A был также повышен уровень одного из ключевых Th2-цитокинов, IL-5 ($6,46 \pm 0,88$ пг/мл и $2,83 \pm 0,76$ пг/мл; $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (рис. 4).

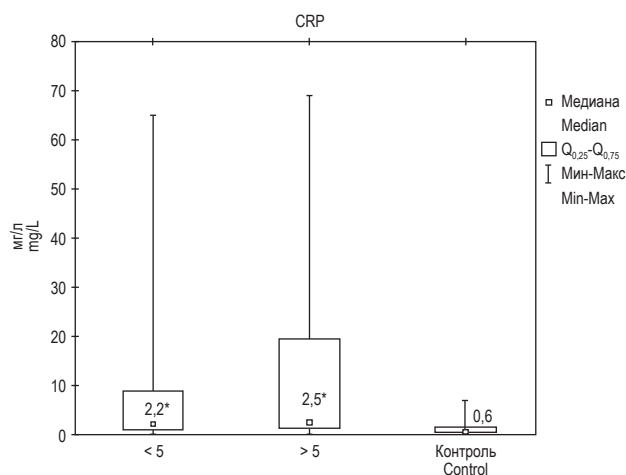


Рисунок 1. Уровень С-реактивного белка у больных шизофренией с уровнем IL-17A выше 5 пг/мл (n = 22), ниже 5 пг/мл (n = 23) и в контрольной группе (n = 30)

Примечание. * – достоверность различий с контрольной группой $p < 0,05$.

Figure 1. C-reactive protein levels in schizophrenia patients with IL-17A > 5 pg/mL (n = 22), IL-17A < 5 pg/mL (n = 23) and in the control group (n = 30)

Note. *, statistically significant differences with the control group ($p < 0.05$).

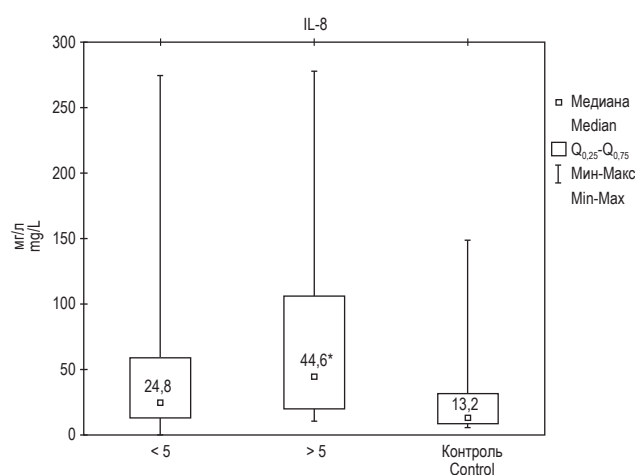


Рисунок 2. Уровень IL-8 у больных шизофренией с уровнем IL-17A выше 5 пг/мл (n = 22), ниже 5 пг/мл (n = 23) и в контрольной группе (n = 30)

Примечание. * – достоверность различий с контрольной группой $p < 0,05$.

Figure 2. IL-8 levels in schizophrenia patients with IL-17A > 5 pg/mL (n = 22), IL-17A < 5 pg/mL (n = 23) and in the control group (n = 30)

Note. *, statistically significant differences with the control group ($p < 0.05$).

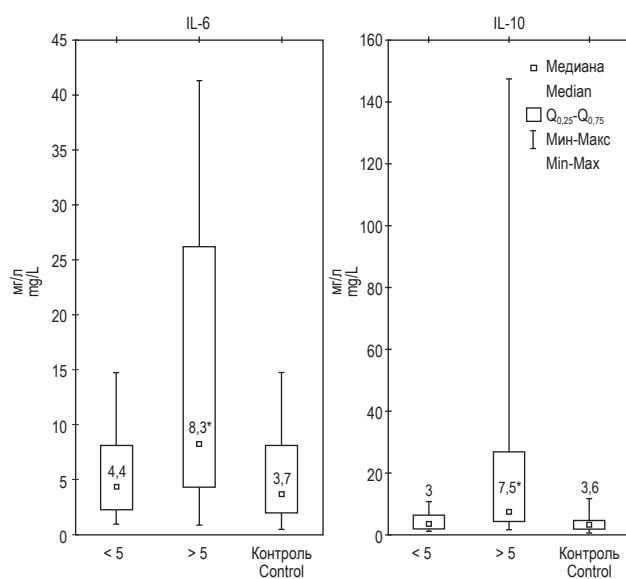


Рисунок 3. Уровень IL-6 и IL-10 у больных шизофренией с уровнем IL-17A выше 5 пг/мл (n = 22), ниже 5 пг/мл (n = 23) и в контрольной группе (n = 30)

Примечание. * – достоверность различий с контрольной группой $p < 0,05$.

Figure 3. IL-6 and IL-10 levels in schizophrenia patients with IL-17A > 5 pg/mL (n = 22), IL-17A < 5 pg/mL (n = 23) and in the control group (n = 30)

Note. *, statistically significant differences with the control group ($p < 0.05$).

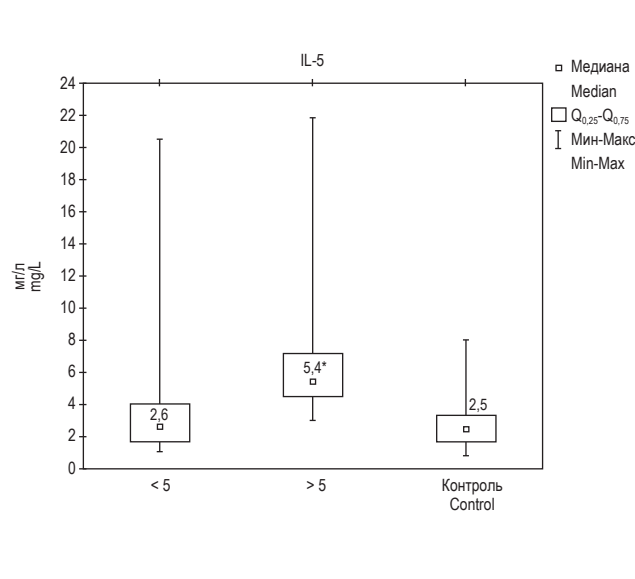


Рисунок 4. Уровень IL-5 у больных шизофренией с уровнем IL-17A выше 5 пг/мл (n = 22), ниже 5 пг/мл (n = 23) и в контрольной группе (n = 30)

Примечание. * – достоверность различий с контрольной группой $p < 0,05$.

Figure 4. IL-5 levels in schizophrenia patients with IL-17A > 5 pg/mL (n = 22), IL-17A < 5 pg/mL (n = 23) and in the control group (n = 30)

Note. *, statistically significant differences with the control group ($p < 0.05$).

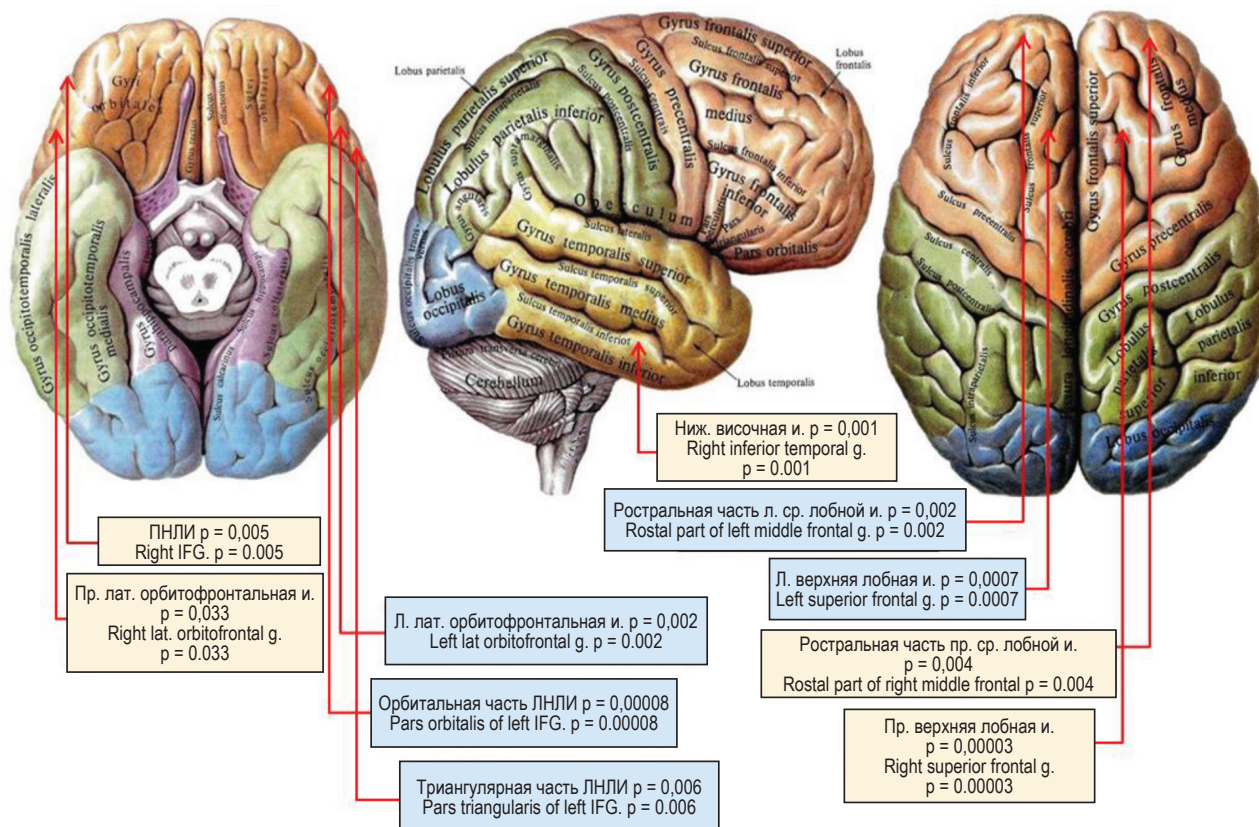


Рисунок 5. У больных шизофренией высокий уровень IL-17A коррелирует с уменьшением средней толщины коры больших полушарий мозга по данным МРТ

Примечание. ПНЛИ – правая нижняя лобная извилина, ЛНЛИ – левая нижняя лобная извилина, и. – извилина. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,005$.

Figure 5. Elevated IL-17A levels are associated with a decrease of mean cortical thickness in a number of areas of the brain in the patients with schizophrenia as assessed by MRI

Note. IFG, inferior frontal gyrus; g., gyrus. Differences were considered significant with $p < 0,005$.

Связь уровня IL-17A с результатами структурной визуализации мозга

Было впервые выявлено, что больные с уровнем IL-17A > 5 пг/мл имели достоверное снижение по сравнению с контрольной группой показателя средней толщины в ряде зон лобной и височной коры правого полушария и левого полушария (табл. 2, рис. 5).

Обсуждение

В рамках данной работы обнаружена связь структурных изменений мозга, признаков системного воспаления и активации адаптивного иммунитета у больных с шизофренией с повышенным уровнем IL-17A. Важен вопрос о том, может ли повышенный уровень IL-17A способствовать нейровоспалению и повреждению ЦНС

при шизофрении. В настоящее время интенсивно изучается роль IL-17A в развитии нейродегенеративных заболеваний и воспалительных заболеваний ЦНС. Основной мишенью IL-17A в ЦНС являются микроглиальные клетки, а также астроциты. Важным компонентом патогенеза таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз является патологическая активация клеток глии, повышение уровня медиаторов воспаления в паренхиме ЦНС. Патогенетическая роль IL-17A при этих заболеваниях связана с тем, что он стимулирует нейровоспаление, вызывая синтез провоспалительных цитокинов микроглией, повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), способствует избыточной активации глутаматергической нейротрансмиттерной

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ СРЕДНЕЙ ТОЛЩИНЫ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ

TABLE 2. MEAN CORTICAL THICKNESS IN THE PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND IN THE CONTROL GROUP

Средняя толщина, мм Mean thickness, mm	Шизофрения Schizophrenia (n = 45)		Контроль Controls (n = 30)
	IL-17A < 5 пг/мл IL-17A < 5 pg/mL	IL-17A > 5 пг/мл IL-17A > 5 pg/mL	
Правая нижняя височная извилина Inferior temporal gyrus (right)	2,93±0,09	2,84±0,14 p = 0,001	2,98±0,12
Правая латеральная орбитофронтальная извилина Lateral orbitofrontal gyrus (right)	2,72±0,13	2,70±0,12 p = 0,003	2,81±0,11
Покрышечная часть правой нижней лобной извилины (ПНЛИ) Pars opercularis of the inferior frontal gyrus (IFG) (right)	2,62±0,16	2,54±0,12 p = 0,001	2,71±0,13
Орбитальная часть ПНЛИ Pars orbitalis of the inferior frontal gyrus (IFG) (right)	2,84±0,18	2,79±0,22 p = 0,005	2,97±0,18
Триангулярная часть ПНЛИ Pars triangularis of the inferior frontal gyrus (IFG) (right)	2,52±0,09	2,47±0,15 p = 0,0006	2,64±0,15
Ростральная часть правой средней лобной извилины Rostral part of the middle frontal gyrus (right)	2,46±0,13	2,39±0,12 p = 0,004	2,53±0,16
Правая верхняя лобная извилина Superior frontal gyrus (right)	2,81±0,09	2,75±0,10 p = 0,00003	2,93±0,14
Левая латеральная орбитофронтальная извилина Lateral orbitofrontal gyrus (left)	2,76±0,13	2,71±0,10 p = 0,002	2,83±0,12
Орбитальная часть левой нижней лобной извилины (ЛНЛИ) Pars orbitalis of the inferior frontal gyrus (IFG) (left)	2,82±0,20	2,71±0,19 p = 0,00008	2,96±0,17
Триангулярная часть ЛНЛИ Pars triangularis of the inferior frontal gyrus (IFG) (left)	2,50±0,14	2,47±0,16 p = 0,006	2,60±0,14
Ростральная часть левой средней лобной извилины Rostral part of the middle frontal gyrus (left)	2,48±0,12	2,42±0,10 p = 0,002	2,54±0,13
Левая верхняя лобная извилина Superior frontal gyrus (left)	2,82±0,09	2,77±0,12 p = 0,0007	2,92±0,13

Примечание. Указана достоверность различий с контрольной группой p < 0,005.

Note. Only the areas where there is a significant (p < 0.005) difference with the control group are shown.

системы, что приводит к эксайтотоксическому повреждению нейронов, оказывает угнетающее действие на нейрогенез в гиппокампе [16]. Источником IL-17A в условиях воспаления могут служить резидентные клетки ЦНС, в основном клетки микроглии. Кроме того, в условиях нарушения проницаемости ГЭБ, показана возможность инфильтрации в ЦНС Th17 Т-хелперов, в значительном количестве синтезирующих IL-17A и другие цитокины (IL-17F, IL-21, IL-22), способствующие миграции в ЦНС иммунных клеток, окислительному стрессу и повреждению нейронов [5, 7].

Полученные нами данные свидетельствуют о перспективности изучения IL-17A в качестве возможного маркера как системных иммунных расстройств, так и структурных изменений мозга ШЗ. Данных литературы по этому вопросу немного. Согласно [5], у нелеченных больных с первым психотическим эпизодом уровень IL-17A был повышен и не снижался через 10 недель после монотерапии рисперидоном [5]. По другим данным, уровень IL-17A у больных шизофренией коррелировал с выраженностью позитивных симптомов (бред, галлюцинации), общих психопатологических симптомов и с общим числом баллов по шкале PANSS (шкала оценки позитивных и негативных симптомов при шизофрении). У больных с числом баллов PANSS более 85, что соответствует высокой степени выраженности симптоматики, отмечался достоверно более высокий уровень IL-17A, чем при числе баллов 71-85 [6]. В то же время у находившихся в ремиссии больных шизофренией, получавших клозапин, уровень IL-17A не отличался от нормы [10].

По данным анализа мировой литературы, не изучена связь повышенного уровня IL-17A при шизофрении с активацией системного воспаления, дисбалансом Th1- и Th2-звена адаптивного иммунитета при шизофрении. В данной работе впервые показано, что повышенный уровень IL-17A является при шизофрении показателем комплексной активации врожденного иммунитета и Th2-звена адаптивного иммунитета.

Анализ литературы показывает также, что, несмотря на наличие данных об ассоциации повышения уровня IL-17A с клиническими характеристиками шизофрении, не изучено возможное значение этого цитокина как маркера морфометрических изменений при шизофрении.

В данной работе впервые выявлены ассоциации между уровнем IL-17A и толщиной коры больших полушарий у больных шизофренией. При этом ряд областей, в которых толщина коры проявляла взаимосвязь с уровнем IL-17A, могут иметь отношение к патогенезу заболевания и, в частности, к развитию негативной симптоматики, включающей оскудение интересов, речи и эмоций. К таким областям относится нижняя лобная извилина, которая входит в префронтальную кору и делится на различные по цитоархитектонике зоны: покрывочную, треугольную и орбитальную части. В пределах нижней лобной извилины доминантного полушария находится зона Брока, отвечающая за речевые функции. К важным функциям левой покрывочной зоны доминантного полушария относится распознавание интонации устной речи. Треугольная зона доминантного полушария, по некоторым данным, обеспечивает процесс перевода с выученных иностранных языков на родной язык. Орбитальная зона также участвует в обработке языковой информации. Правая покрывочная и правая орбитальная зона участвуют в торможении импульсивного поведения и в регуляции готовности к принятию риска [29].

Имеются данные, что как для шизотипического расстройства, так и для шизофрении характерно уменьшение толщины коры в области правой нижней лобной извилины [30]. Показано, что при шизофрении имеет место увеличение латентного времени активации (delayed activity timing) префронтальной коры [15], к которой относится нижняя лобная извилина. Имеется одна работа, в которой показана отрицательная корреляция между баллами по шкале PANSS N и активацией нижней лобной извилины при шизофрении ($p = 0,046$, $r = -0,723$) [22].

Отметим, что по данным наших предыдущих исследований [18, 19], структурные изменения при МРТ, часть из которых по результатам данной работы ассоциирована с повышенным уровнем IL-17A, также связаны с наличием у больных выраженной негативной симптоматики. Это указывает на роль IL-17A не только в качестве показателя выраженной активации провоспалительных механизмов и дисрегуляции адаптивного иммунитета у больных шизофренией, но и как потенциального биомаркера клинически значи-

мых структурных нарушений мозга при шизофрении.

Заключение

В данной работе впервые выявлено, что повышенный уровень цитокина IL-17A связан с морфометрическими изменениями лобной коры мозга у больных ШЗ, а также ассоциирован с признаками системного воспаления и активации Th2-звена адаптивного иммунитета.

Полученные данные вносят важный вклад в понимание роли иммунных факторов в патогенезе шизофрении, в том числе в нарушении структуры мозга, и указывают, что IL-17A может быть участником и биомаркером этих на-

рушений. Необходима валидация полученных данных в более крупных исследованиях, оценка взаимосвязи структурных и функциональных нарушений ЦНС с иммунными показателями при шизофрении в динамике наблюдения. Перспективна трансляция полученных данных и методов в практическую деятельность для прогноза характера течения болезни, развития структурных нарушений мозга и подбора терапии.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам ГБУЗ ПКБ № 1 ДЗМ, принимавшим участие в диагностике и отборе больных для участия в исследовании.

Список литературы / References

1. Bedoya S.K., Lam B., Lau K., Larkin J.3rd. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clin. Dev. Immunol.*, 2013, Vol. 2013, 986789. doi: 10.1155/2013/986789.
2. Beurel E., Lowell J.A. Th17 cells in depression. *Brain Behav. Immun.*, 2018, Vol. 69, pp. 28-34.
3. Bogerts B. The temporolimbic system theory of positive schizophrenic symptoms. *Schizophr. Bull.*, 1997, Vol. 23, no. 3, pp. 423-435.
4. Borovcanin M.M., Minic Janicijevic S., Jovanovic I.P., Gajovic N.M., Jurisevic M.M., Arsenijevic N.N. Type 17 Immune response facilitates progression of inflammation and correlates with cognition in stable schizophrenia. *Diagnostics (Basel)*, 2020, Vol. 10, no. 11, 926. doi: 10.3390/diagnostics10110926.
5. Chen J., Liu X., Zhong Y. Interleukin-17A: The key cytokine in neurodegenerative diseases. *Front. Aging Neurosci.*, 2020, Vol. 12, 566922. doi: 10.3389/fnagi.2020.566922.
6. Chenniappan R., Nandeesha H., Kattimani S., Nanjaiah N.D. Interleukin-17 and Interleukin-10 association with disease progression in schizophrenia. *Ann. Neurosci.*, 2020, Vol. 27, no. 1, pp. 24-28.
7. Cipollini V., Anrather J., Orzi F., Iadecola C. Th17 and cognitive impairment: possible mechanisms of action. *Front. Neuroanat.*, Vol. 2019, no. 13, 95. doi: 10.3389/fnana.2019.00095.
8. Corsi-Zuelli F.M.D.G., Brognara F., Quirino G.F.D.S., Hiroki C.H., Fais R.S., Del-Ben C.M., Ulloa L., Salgado H.C., Kanashiro A., Loureiro C.M. Neuroimmune interactions in schizophrenia: focus on vagus nerve stimulation and activation of the Alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 618. doi: 10.3389/fimmu.2017.00618.
9. de Witte L.D., van Mierlo H.C., Litjens M., Klein H.C., Bahn S., Osterhaus A. D., and GROUP Investigators. The association between antibodies to neurotropic pathogens and schizophrenia: a case-control study. *NPJ Schizophr.*, 2015, Vol. 1, 15041. doi: 10.1038/npjpsz.2015.41.
10. Eftekharian M.M., Omrani M.D., Arsang-Jang S., Taheri M., Ghafouri-Fard S. Serum cytokine profile in schizophrenic patients. *Hum. Antibodies*, 2019, Vol. 27, no. 1, pp. 23-29.
11. El Kissi Y., Samoud S., Mtiraoui A., Letaief L., Hannachi N., Ayachi M., Ali B., Boukadida J. Increased Interleukin-17 and decreased BAFF serum levels in drug-free acute schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 2015, Vol. 225, no. 1-2, pp. 58-63.
12. 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.

13. International Schizophrenia Consortium, Purcell S.M., Wray N.R., Stone J.L., Visscher P.M., O'Donovan M.C., Sullivan P.F., Sklar P. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 2009, Vol. 460, no. 7256, pp. 748-752.
14. Kaladjian A., Belzeaux R., Adida M., Azorin J.M. Negative symptoms and cerebral imaging. *Encephale*, 2015, Vol. 4, no. 6, Suppl 1, pp. 6S22-6S26.
15. Koike S., Sakakibara E., Satomura Y., Sakurada H., Yamagishi M., Matsuoka J., Okada N., Kasai K. Shared functional impairment in the prefrontal cortex affects symptom severity across psychiatric disorders. *Psychol. Med.*, 2020, Vol. 18, pp. 1-10.
16. Liu Q., Xin W., He P., Turner D., Yin J., Gan Y., Shi F.D., Wu J. Interleukin-17 inhibits adult hippocampal neurogenesis. *Sci. Rep.*, 2014, Vol. 4, 7554. doi: 10.1038/srep07554.
17. Malashenkova I.K., Krynskiy S.A., Ogurtsov D.P., Mamoshina M.V., Zakharova N.V., Ushakov V.L., Velichkovsky B.M., Didkovsky N.A. A role of the immune system in the pathogenesis of schizophrenia. *S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2018, Vol. 118, no. 12, pp. 72-80. [In Russ.]
18. Malashenkova I.K., Ushakov V.L., Krynskiy S.A., Ogurtsov D.P., Khailov N.A., Zakharova N.V., Chekulaeva E.I., Orlov V.A., Kartashov S.I., Andreyuk D.S., Didkovsky N.A., Kostyuk G.P. The relationship of morphometric changes of the brain with IL-6 levels, systemic inflammation and immune disturbances in the patients with schizophrenia. *Procedia Computer Science*, 2021, Vol. 190, pp. 553-559.
19. 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. *Modern Technologies in Medicine*, 2021, Vol. 13, no. 6, pp. 24-33.
20. McKenna P.J. What works in schizophrenia: cognitive behaviour therapy is not effective. *BMJ*, 2006, Vol. 333, no. 7563, 353. doi: 10.1136/bmj.333.7563.353-a.
21. Miller B.J., Buckley P., Seabolt W., Mellor A., Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol. Psychiatry*, 2011, Vol. 70, no. 7, pp. 663-671.
22. Nazli Ş.B., Koçak O.M., Kirkici B., Sevindik M., Kokurcan A. Investigation of the processing of noun and verb words with fMRI in patients with schizophrenia. *Noro Psikiyat. Ars.*, 2019, Vol. 57, no. 1, pp. 9-14.
23. Neugebauer K., Hammans C., Wensing T., Kumar V., Grodd W., Mevissen L., Sternkopf M.A., Novakovic A., Abel T., Habel U., Nickl-Jockschat T. Nerve growth factor serum levels are associated with regional gray matter volume differences in schizophrenia patients. *Front. Psychiatry*, 2019, Vol. 10, 275. doi: 10.3389/fpsy.2019.00275.
24. Potvin S., Stip E., Sepehry A.A., Gendron A., Bah R., Kouassi E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol. Psychiatry*, 2008, Vol. 63, no. 8, pp. 801-808.
25. Ruzzo E.K., Geschwind D.H. Schizophrenia genetics complements its mechanistic understanding. *Nat Neurosci.*, 2016, Vol. 19, no. 4, pp. 523-525.
26. Schafer D.P., Lehrman E.K., Kautzman A.G., Koyama R., Mardinly A.R., Yamasaki R., Ransohoff R.M., Greenberg M.E., Barres B.A., Stevens B. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron*, 2012, Vol. 74, no. 4, pp. 691-705.
27. Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat. Genet.*, 2011, Vol. 43, no. 10, pp. 969-976.
28. Sekar A., Bialas A.R., de Rivera H., Davis A., Hammond T.R., Kamitaki N., Tooley K., Presumey J., Baum M., van Doren V., Genovese G., Rose S.A., Handsaker R.E., Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly M.J., Carroll M.C., Stevens B., McCarroll S.A. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*, 2016, Vol. 530, no. 7589, pp. 177-183.
29. Steines M., Nagels A., Kircher T., Straube B. The role of the left and right inferior frontal gyrus in processing metaphoric and unrelated co-speech gestures. *Neuroimage*, 2021, Vol. 15, no. 237, 118182. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118182.
30. Takayanagi Y., Sasabayashi D., Takahashi T., Furuichi A., Kido M., Nishikawa Y., Nakamura M., Noguchi K., Suzuki M. Reduced cortical thickness in schizophrenia and schizotypal disorder. *Schizophr. Bull.*, 2020, Vol. 46, no. 2, pp. 387-394.

31. Rostami A., Ciric B. Role of Th17 cells in the pathogenesis of CNS inflammatory demyelination. *J. Neurol. Sci.*, 2013, Vol. 333, no. 1-2, pp. 76-87.

32. Waisman A., Hauptmann J., Regen T. The role of IL-17 in CNS diseases. *Acta Neuropathol.*, 2015, Vol. 129, no. 5, pp. 625-637.

Авторы:

Малашенкова И.К. — к.м.н., начальник лаборатории молекулярной иммунологии и вирусологии, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»; ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

Ушаков В.Л. — к.б.н., доцент, руководитель отдела ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; старший научный сотрудник Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ» (Московский инженерно-физический институт); ведущий научный сотрудник Института перспективных исследований мозга ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Крынский С.А. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и вирусологии, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия

Огурцов Д.П. — к.м.н., 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 России, Москва, Россия

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

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

Чекулаева Е.И. — младший научный сотрудник ресурсного центра молекулярной и клеточной биологии, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия

Захарова Н.В. — к.м.н., руководитель лаборатории фундаментальных методов исследования ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Костюк Г.П. — д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «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 России, Москва, Россия

Authors:

Malashenkova I.K., PhD (Medicine), Head, Laboratory of Molecular Immunology and Virology, National Research Center “Kurchatov Institute”; Leading Research Associate, Laboratory of Clinical Immunology, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russian Federation

Ushakov V.L., PhD (Biology), Associate Professor, Head of Department, N. Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No. 1; Senior Research Associate, National Research Nuclear University (Moscow Engineering Physics Institute); Leading Research Associate, Institute for Advanced Brain Studies, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

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

Ogurtsov D.P., PhD (Medicine), 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, Moscow, Russian Federation

Khailov N.A., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Resource Center for Molecular and Cellular Biology, National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russian Federation

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

Chekulaeva E.I., Junior Research Associate, Resource Center for Molecular and Cellular Biology, National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russian Federation

Zakharova N.V., PhD (Medicine), Head, 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, Moscow, Russian Federation