

КОНГРУЭНТНОСТЬ И ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ ИММУННОЙ И НЕРВНОЙ СИСТЕМ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА В СРАВНЕНИИ С РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Бурмистрова А.Л., Филиппова Ю.Ю.

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

Резюме. В соответствии с новыми взглядами на пути и принципы коммуникации основных регуляторных систем организма – иммунной и нейроэндокринной, существует вероятность, что дезинтеграция/дезорганизация путей и структур этих систем могут лежать в основе таких нарушений, как расстройства аутистического спектра (РАС) и расстройства шизофренического спектра (РШС). Обе патологии относят к нарушениям нейроразвития, с неясной этиологией, общими факторами риска, частично перекрывающимися патофизиологическими механизмами развития. Диагностика РАС и РШС опирается на характеристику клинических симптомов/синдромов, демонстрирующих высокую гетерогенность и общность между этими расстройствами. В результате поиск путей сепарации РАС от РШС приобретает особую значимость при изучении расстройств нейроразвития у детей. Цель исследования – выделить показатели периферической активности иммунной и нейроэндокринной систем и их интеграции для использования в качестве информационных узлов конгруэнтности и фенотипической пластичности этих систем у детей с РАС в сравнении с детьми с РШС. Были определены уровни 14 показателей иммунной и нейроэндокринной систем в циркуляции у 82 детей с РАС, 9 детей с РШС и 45 детей с типичным нейроразвитием (ТРД). Для оценки интеграции иммунной и нейроэндокринной систем на периферии применяли многомерный эксплораторный анализ методом нелинейных главных компонент по алгоритму САТРСА. Результаты оценки показателей иммунной и нейроэндокринной систем у детей продемонстрировали: 1) отсутствие различий по уровням провоспалительных цитокинов между детьми с РАС и ТРД; 2) у детей с РШС – значимо высокие величины IL-6 и IFN γ и низкие – IL-1 β , TNF α и IL-10 по сравнению с детьми с РАС и ТРД; 3) уровень нейрого르몬ов в циркуляции у детей с РАС соответствовал таковому у ТРД (физиологическая норма), а у детей с РШС – низкие уровни адреналина и дофамина по сравнению с РАС и дофамина – с ТРД; 4) интеграция регуляторных систем была оценена с помощью анализа главных компонент: 4.1. ТРД – сильные связи внутри каждой из систем и между ними, показывают их коммуникативные способности и пластичность, характерные для физиологической нормы; 4.2. РШС – минимальное количество сильных связей внутри цитокиновой системы; 4.3. дети с РАС – формирование двух кластеров: один

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.
Факс: 8 (351) 742-09-25.
E-mail: julse@rambler.ru

Address for correspondence:

Filippova Yuliya Yu.
Chelyabinsk State University
454001, Russian Federation, Chelyabinsk,
Br. Kashirin str., 129.
Phone: 7 (351) 799-71-76.
Fax: 7 (351) 742-09-25.
E-mail: julse@rambler.ru

Образец цитирования:

А.Л. Бурмистрова, Ю.Ю. Филиппова «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.
doi: 10.15789/1563-0625-CAP-1968

© Бурмистрова А.Л., Филиппова Ю.Ю., 2020

For citation:

A.L. Burmistrova, Yu.Yu. Filippova "Congruency and phenotypic plasticity of immune and nervous systems in children with autism spectrum disorders compared to schizophrenia spectrum disorders", *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2020, Vol. 22, no. 4, pp. 703–716. doi: 10.15789/1563-0625-CAP-1968

DOI: 10.15789/1563-0625-CAP-1968

(1) – по напряженности и ассортименту показателей иммунной и нейроэндокринной систем имеет полную общность с ТРД; другой (2) – презентует альтернативный характер: низкую связанность параметров регуляторных систем, аналогичную детям с РШС; 4.4. сравнительная оценка значений показателей цитокиновой и нейроэндокринной систем на периферии у детей с РАС кластеров 1 и 2 с детьми с РШС и ТРД позволила установить: у детей с РАС кластера 1 показатели не отличались от ТРД, за исключением адреналина, АКТГ, кинуренина и триптофана. У детей с РАС кластера 2 значения показателей равны показателям, характерным для детей с РШС, за исключением дофамина и триптофана.

Таким образом, нами был продемонстрирован феномен трансдиагностического кластрирования – выделения среди детей с РАС двух кластеров, один из которых имеет аналогию по уровням показателей и связей между иммунной и нейроэндокринной системами с ТРД, а другой – с детьми с РШС, что может быть использовано в качестве диагностического критерия в сегрегации двух расстройств.

Ключевые слова: цитокины, нейрогормоны, расстройства аутистического спектра, расстройства шизофренического спектра, дети, фенотипическая пластичность

CONGRUENCY AND PHENOTYPIC PLASTICITY OF IMMUNE AND NERVOUS SYSTEMS IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS COMPARED TO SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDERS

Burmistrova A.L., Filippova Yu.Yu.

Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. According to new views on communication ways and principles in the main regulatory systems of the body, i.e., immune and neuroendocrine, there is a risk for disintegration of pathways and structures in these systems which may underlie disorders such as autism-spectrum disorders (ASD) and schizophrenia-spectrum disorders (SSD). Both disorders are classified as neurodevelopmental disorders, with unclear etiology and partially overlapping pathophysiological developmental mechanisms. Diagnosis of ASD and SSD is based on patterns of clinical symptoms/syndromes that demonstrate high heterogeneity and similarity. Therefore, it is very important to find the ways of discerning children with ASD from those with SSD. Our aim was to identify peripheral activity indexes for immune and neuroendocrine systems, and their integration for usage as information hubs of congruency and phenotypic plasticity of these systems in children with ASD, as compared to SSD patients. The levels of 14 indexes of the immune and neuroendocrine systems in blood plasma were determined in 82 children with ASD, 9 children with SSD and 45 children with typical neurodevelopment (TD). To assess peripheral activity of the immune and neuroendocrine systems and their relationships, we applied a multivariate exploratory analysis using a method of nonlinear principal components. The following results were obtained: (1) absence of differences in proinflammatory cytokines between ASD and TD children; (2) patients with SSD have significantly higher values of IL-6 and IFN γ , and lower values of IL-1 β , TNF α and IL-10 in blood plasma compared to children with ASD and TRD; (3) the level of neurohormones in children with ASD is in accordance with physiological reference values. The children with SSD have lower levels of epinephrine and dopamine compared to ASD and TD, respectively; (4) integration degree of regulatory systems assessed by principal component analysis has shown the following: (4.1) TD children have strong correlations within each of the systems and between them, thus showing their communicative abilities and plasticity, characteristic of normal values; (4.2) In SSD children, minimal numbers of strong relations were demonstrated within the cytokine system; (4.3) The children with ASD exhibited two clusters: one of them had a complete similarity with TDC, in terms of tension and assortment of immune and neuroendocrine indices; the other one presented low coupling between the parameters of regulatory systems, similar to the children with SSD; (4.4) Analysis of peripheral indices of cytokine and neuroendocrine systems for clusters 1 and 2 in children with ASD compared to children with SSD and TD demonstrated that, in children with ASD of cluster 1, the indices did not differ from TDC, except of epinephrine, ACTH, kynurenine, and tryptophan. In the children with ASD of cluster 2, the values of the indices are equal to children with SSD, except of dopamine and tryptophan. Thus, we have

shown phenomenon of transdiagnostic clustering, i.e., allocation of two clusters among ASD children. One of them is similar to levels of indices and connections between the immune and neuroendocrine systems with TD, and another cluster is similar to SSD children. Therefore, they could be potentially useful as diagnostic criteria when discriminating the two disorders.

Keywords: cytokines, neurohormones, autism spectrum disorders, schizophrenia spectrum disorders, children, phenotypic plasticity

Введение

В настоящее время накоплен большой фактический материал, свидетельствующий о тесном эволюционном родстве двух базовых систем — иммунной и нервной, которые прошли специализацию от общей мультифункциональной анцестральной клетки через процессы сегрегации и дивергенции функций между потомками клеток сестринских типов с последующим приобретением новых функций [7]. В итоге были сформированы регуляторные системы, которые определяют все сферы жизнедеятельности организма человека: метаболизм, репродукцию, рост и дифференцировку, адаптацию к изменениям внешнего окружения и внутренней среды организма, и контролируют гомеостаз в контексте конкретных событий, в том числе социальной коммуникации и социальных взаимодействий, что свидетельствует об их высокой конгруэнтности [30, 34, 54].

Высокая степень интеграции между иммунной и нервной системами определяется существованием множества клеточных и молекулярных механизмов коммуникации между ними, прежде всего с использованием общих сигнальных молекул: цитокинов, хемокинов, нейропептидов, нейротрансмиттеров, антител (в том числе аутоантител) и рецепторов к ним. Эксплуатация этих молекул позволяет периферической иммунной системе активировать функции мозга, а мозгу — исполнять иммунорегуляторную роль [8, 12].

Данные последних лет свидетельствуют, что продукция иммунорегуляторных цитокинов в мозге является чрезвычайно важным физиологическим процессом для функций мозга, опирающихся на синаптическую пластичность, таких как обучение и память [12, 18, 31, 32, 34, 37, 52].

В спокойном физиологическом состоянии лейкоциты адаптивной иммунной системы (в частности, Т-лимфоциты, аутореактивные к антигенам мозга собственного организма) из периферических компартментов поступают по путям коммуникации (которые входят в дренажные пути мозга) [29, 34, 43] к определенным территориям мозга, отделенным от паренхимы: хороидальную систему, менингеальные оболочки, периваскулярные пространства внутри паренхимы мозга, в которых реактивируются и выступают нейротекторами — «физиологической частью иммунного надзора» [21, 22]. Как отмечает

ряд авторов [22, 32, 33], существует два основных пути, по которым определенные субпопуляции иммунных клеток, обладающих специфическими молекулярными механизмами прохождения физиологических барьеров, достигают своих ниш. В менингеальных оболочках — по менингеальным сосудам крови или, альтернативно, через хороидальную систему, которая располагается внутри каждого желудочка мозга и представляет собой сосудистое сплетение, эпителиальные клетки которого продуцируют спинномозговую жидкость (СМЖ) путем фильтрации из крови [22, 33, 43]. Чтобы попасть в менингеальные оболочки иммунные клетки из сосудов крови хороидального сплетения должны пересечь эндотелиальный барьер, затем эпителиальный барьер хороидальной системы, эпителиальные клетки которой финишированы, войти в СПЖ и на последнем этапе пересечь кровь-лептоменингеальный барьер [22, 47]. Недавние исследования продемонстрировали, что через менингеальные сосуды (в том числе лимфатические) в менингеальные структуры поступают не только Т-лимфоциты, но и другие типы иммунных клеток: В-лимфоциты, гранулоциты, моноциты, макрофаги, дендритные и тучные клетки [33, 34, 36]. Более того, в отсутствие Т-лимфоцитов менингеальные миелоидные клетки приобретают провоспалительный фенотип, продуцируя IL-1 β , IL-12 и TNF α [31]. Все перечисленные анатомические ниши мозга являются функционально отдельными компартментами, в которых, в соответствии с типами сайт-специфических популяций антигенпрезентирующих клеток, поддерживаются различные типы иммунитета, в том числе протективного аутоиммунитета [4] и регуляторно-адаптивного, и обеспечивается функциональная активность самого мозга через позитивную регуляцию нейропластичности и нейрогенеза, процессов обучения, памяти и поведения, и тканевое ремоделирование [12, 18, 31, 37, 52].

Так, например, аутореактивные к антигенам нервной ткани CD4 Т-лимфоциты, проживающие в менингеальных оболочках, секретируют IL-4, который облегчает процессы обучения и памяти, предотвращая провоспалительную дифференцировку резидентных миелоидных клеток в ответ на обучение-ассоциированный стресс [19]. IFN γ , секретируемый в малых дозах аутореактивными Т-лимфоцитами, демонстрирует

различные эффекты в зависимости от фенотипа иммунной ниши: в менингеальных оболочках — выраженные положительные эффекты на нейронные дуги, ассоциированные с социальным поведением [23], а в сосудистом сплетении (choroid plexus) — принимает участие в экспрессии памяти и в нейрогенезе гиппокампа [11]. Более того, группа авторов [14] представила экспериментальные доказательства инициации цитокинами, секретируемыми Th17-лимфоцитами (участниками адаптивного ответа беременной матери на развитие мозга плода), структурных изменений в коре головного мозга и ненормального аутизм-подобного поведения у потомства.

Совершенно очевидно, что многофункциональная коммуникация двух систем должна проходить, как подчеркивает ряд авторов [12, 18, 31, 34, 52], в условиях гомеостатического эволюционного компромисса: с одной стороны, мозг нуждается в иммунологической поддержке своих жизненно важных функций при сохранении деликатных структур, а с другой — он должен осуществлять контроль за уровнем активности/повреждающей способности лейкоцитов адаптивной иммунной системы внутри мозга и лимитировать их проживание «функциональными иммунными нишами», ограниченными от паренхимы, но расположенными достаточно близко для реализации эффектов иммунной системы на функции мозга/ЦНС.

В соответствии с новыми взглядами на пути и принципы коммуникации периферической адаптивной иммунной системы и ЦНС можно предполагать, что дезинтеграция/дезорганизация путей и структур партнеров могут лежать в основе таких нейропсихиатрических нарушений, как расстройства аутистического спектра (РАС) и расстройства шизофренического спектра (РШС) [5, 13, 16]. Недавно высказано предположение, что большие нарушения психического здоровья, такие как шизофрения, депрессия и, возможно, РАС, ассоциированы с процессами дестабилизации иммунной системы, хотя до конца не ясны отношения «причина/эффект» [29, 42].

Обе патологии относят к нарушениям нейро-развития, но этиология их неизвестна, а понимание патофизиологических механизмов их развития, как подчеркивают исполнители проекта PsychENCODE Consortium [25], запаздывает по сравнению с другими областями биомедицины. Диагностика РАС и РШС опирается на поведение пациента и на характеристику клинических симптомов/синдромов, демонстрирующих высокую гетерогенность и общность между этими расстройствами, так же как и общность факторов риска, что отражается в сложности их сепарации друг от друга [8, 13, 16]. Исследования по-

казывают, что 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 34,8% [38]. В то же время подростки с детской атакой шизофрении (в возрасте до 13 лет) в 28% случаев презентуют коморбидность по РАС [44].

На поведенческом уровне психопатические черты — дефициты социальных взаимодействий и познавательных способностей, нарушения эмоционального процессинга при низкой реактивности к сенсомоторным стимулам и недостаточности исполнительных функций присущи обоим расстройствам. Все эти черты не закреплены константными диагностическими паттернами, а демонстрируют индивидуальную гетерогенность в своей презентации как отражение фенотипической пластичности в условиях индивидуальной жизни и, как отмечают некоторые авторы [9, 10, 17, 45, 49], нередко распределены между нормой и патологией, что еще больше затрудняет диагностику РАС и РШС.

Связь между РАС и РШС существует не только на клиническом уровне, но и на патофизиологическом и этиопатогенетическом [8, 16, 55]. Установлено, что степень наследования этих расстройств у каждого оценивается в рамках: 25-33% для РШС и 49% для РАС [41]. Сравнение результатов генетического скрининга продемонстрировало наличие их генетической общности в пределах от 15 до 25% [55]. В этом контексте количество генов-кандидатов, которые могут выступать в качестве причины, предрасположения или увеличить риск РАС/РШС, колеблется от нескольких сотен до 1000 [15, 16, 55]. В итоге, хотя генетические факторы и играют важную роль в возникновении таких нарушений, они не полностью определяются генами. Возможно, более корректно рассматривать взаимодействия «ген — окружение» в контексте различий в истории жизни индивидуума с опорой на эпигенетику.

В свете представленных данных поиск путей сепарации РАС от РШС приобретает особую значимость при изучении расстройств нейро-развития у детей. Мы предположили, что оценка показателей активности иммунной и нейроэндокринной систем на периферии и их корреляций между собой может презентовать информативные величины их коммуникации в контексте РАС и РШС. В качестве обоснования для такого предположения могут служить многочисленные данные не только о тесном родстве их функциональных характеристик: пластичность, стабильность, рекомбинация связей, регенерация, отбор информации в синапсах и т.д., но и о путях коммуникации. Месседжи, освобожденные на пери-

ферии иммунными клетками (в частности, цитокины), несут к мозгу и/или ассоциированным структурам информацию не только о состоянии гомеостаза иммунной системы в условиях изменения внутренней среды организма и внешнего окружения, но и о характере (типе) иммунного ответа на них [12, 18]. Такой ход событий позволяет мозгу контролировать и генерировать нейроэндокринные ответы, вовлекая освобождение медиаторов, таких как гормоны, нейропептиды и нейротрансмиттеры, которые в сетевом взаимодействии с ауторегуляторными иммунными механизмами способны оказывать коллегальное влияние на иммунную реактивность [12, 18, 40, 52].

Цель исследования – выделить показатели периферической активности иммунной и нейроэндокринной систем и их интеграции для использования в качестве информационных узлов конгруэнтности и фенотипической пластичности этих систем у детей с расстройствами аутистического спектра в сравнении с детьми с расстройствами шизофренического спектра.

Материалы и методы

Обследовано 82 ребенка (64 мальчика (78,0%) и 18 девочек (22,0%), средний возраст $6,4 \pm 0,3$ года) с РАС, проходивших немедикаментозную реабилитацию в социально-реабилитационном центре «Здоровье» (г. Челябинск). Все дети с РАС имели диагнозы в соответствии с МКБ-10: детский аутизм (F84.0), атипичный аутизм (F84.1) и задержка психоречевого развития с аутистически подобным поведением (F83.1). В качестве контрольной группы в исследование включено 9 детей с РШС (5 мальчиков (55,6%) и 4 девочки (44,4%), средний возраст $14,7 \pm 1,2$ года), находящихся на диспансерном учете в Областной клинической специализированной психоневрологической больнице № 1 г. Челябинска с диагнозами: сенестопатическая шизофрения (F20.8) и шизоаффективное расстройство, маниакальный тип (F25.0). Во вторую контрольную группу вошли 45 типично развивающихся детей (ТРД, 32 мальчика (71,7%) и 13 девочек (28,9%)) дошкольного и младшего школьного возраста (средний возраст $8,9 \pm 0,3$ года). В исследование не были включены дети в периоды болезни и ранней ремиссии после острых респираторно-вирусных заболеваний. У всех родителей получено информированное согласие, разрешающее проведение лабораторного исследования и использование его результатов в научной работе. Работа одобрена этическим комитетом Челябинского государственного университета (протокол № 1 от 16.05.2016 г.).

У всех детей установлены уровни 14 показателей иммунной и нейроэндокринной систем в

циркуляции. Концентрацию цитокинов: интерлейкина-6 (IL-6), IL-1 β , IL-10, интерферона-гамма – IFN γ , фактора некроза опухолей-альфа TNF α (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск); нейромодуляторов: окситоцина (Peninsula Laboratories International, США), дофамина, адреналина, норадреналина (IBL International, Германия), кортизола (ООО «Хема», Россия), адренокортикотропного гормона – АКТГ (Biomerica, Германия), серотонина (IBL International, Германия) и метаболитов: триптофана и кинуренина (Immundiagnostik AG, Германия) определяли в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе Multiscan EX (LabSystems, Финляндия).

В ходе статистической обработки данных использовали порядковые статистики и критерии: для оценки центральной тенденции – расчет среднего значения и ошибки среднего ($M \pm m$), для оценки значимости межгрупповых различий – критерий Стьюдента. Во всех случаях различия и зависимости считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для оценки интеграции иммунной и нейроэндокринной систем у детей с РАС был применен многомерный эксплораторный анализ методом нелинейных главных компонент по алгоритму САТРСА. Для приведения значений к нормальному распределению данные обрабатывались как количественные показатели с последующим ранжированием. Для поиска значимых различий между группами РАС и РШС/ТРД по результатам анализа нелинейных главных компонент для каждого ребенка, включенного в исследование, были рассчитаны индивидуальные величины каждой главной компоненты (ГК) и проведен однофакторный дисперсионный анализ. Все расчеты и графические построения выполнены в пакетах SPSS for Windows (v. 18.0., SPSS Inc.) и KyPlot (v. 5.0 beta 15; Yochioka, 2002).

Результаты

Сравнительный анализ периферических уровней некоторых показателей иммунной и нейроэндокринной систем у детей с РАС, РШС и ТРД

Результаты оценки уровней 14 показателей иммунной и нейроэндокринной систем в плазме крови обследованных детей представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, у детей с РАС уровень всех исследованных провоспалительных цитокинов в плазме крови не имеет статистически значимых различий, а концентрация противовоспалительного цитокина IL-10 значимо снижена по сравнению с ТРД. У детей с РШС в циркуляции обнаружены высокие значения цитокинов: IL-6 и IFN γ и низкие – IL-1 β , TNF α и IL-10 по сравнению с группами РАС и ТРД (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА В СРАВНЕНИИ С ДЕТЬМИ С РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА (M±m)

TABLE 1. INDICATORS OF THE IMMUNE AND NEUROENDOCRINE SYSTEMS IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS COMPARED TO CHILDREN WITH SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDERS (M±m)

Показатель Indicator	ТРД TDC (n = 45)	Дети с РАС Children with ASD (n = 82)	Дети с РШС Children with SSD (n = 9)
Возраст Age	8,90±0,34	6,37±0,30 p ₂₋₁ < 0,001	13,78±1,05 p ₃₋₁ < 0,001 p ₃₋₂ < 0,001
Цитокины / Cytokines			
IL-6, пг/мл IL-6, pg/ml	2,17±0,25	2,93±0,27	5,51±0,74 p ₃₋₁ < 0,001 p ₃₋₂ = 0,003
IL-1β, пг/мл IL-1β, pg/ml	3,40±0,24	2,90±0,14	1,96±0,19 p ₃₋₁ = 0,008 p ₃₋₂ = 0,023
TNFα, пг/мл TNFα, pg/ml	2,84±0,25	2,42±0,13	1,45±0,16 p ₃₋₁ = 0,016 p ₃₋₂ = 0,011
IFNγ, пг/мл IFNγ, pg/ml	11,31±0,50	11,96±0,35	15,09±1,31 p ₃₋₁ = 0,002 p ₃₋₂ = 0,006
IL-10, пг/мл IL-10, pg/ml	12,38±1,95	8,64±0,75 p ₂₋₁ = 0,035	6,48±0,70 p ₃₋₁ < 0,001 p ₃₋₂ = 0,035
Нейрогормоны / Neurohormones			
Окситоцин, нг/мл Oxytocin, ng/ml	0,16±0,02	0,14±0,01	0,10±0,02
Дофамин, пг/мл Dopamine, pg/ml	147,20±13,93	135,80±6,81	66,79±4,26 p ₃₋₁ = 0,005 p ₃₋₂ = 0,001
Адреналин, пг/мл Epinephrine, pg/ml	4,12±0,39	4,60±0,38	2,28±0,37 p ₃₋₂ = 0,035
Норадреналин, пг/мл Norepinephrine, pg/ml	23,50±4,12	18,00±1,75	24,69±6,76
Кортизол, нмоль/л Cortisol, nmol/l	663,50±74,16	619,40±42,97	501,80±50,12
АКТГ, пг/мл ACTH, pg/ml	17,76±1,64	20,96±1,99	15,45±5,28
Серотонин, нг/мл Serotonin, ng/ml	18,83±1,68	20,10±1,34	19,65±4,30
Метаболиты / Metabolites			
Триптофан, мкмоль/л Tryptophan, μmol/l	162,1±12,64	111,6±7,05 p ₂₋₁ < 0,001	48,77±11,06 p ₃₋₁ = 0,001 p ₃₋₂ = 0,01
Кинуренин, мкмоль/л Kynurenine, μmol/l	1,38±0,19	2,06±0,16 p ₂₋₁ = 0,025	3,15±0,80 p ₃₋₁ = 0,003 p ₃₋₂ = 0,050

Примечание. ТРД – типично развивающиеся дети; РАС – расстройства аутистического спектра; РШС – расстройства шизофренического спектра. p₂₋₁ – значимые различия между ТРД и детьми с РАС (p ≤ 0,05); p₃₋₁ – значимые различия между ТРД и детьми с РШС (p ≤ 0,05); p₃₋₂ – значимые различия между детьми с РАС и РШС (p ≤ 0,05).

Note. TDC, typically developing children; ASD, autism spectrum disorder; SSD, schizophrenia spectrum disorders. p₂₋₁, significant differences between TDC and children with ASD (p ≤ 0.05); p₃₋₁, significant differences between TDC and children with SSD (p ≤ 0.05); p₃₋₂, significant differences between children with ASD and SSD (p ≤ 0.05).

Концентрации в плазме базовых нейромодуляторов, отвечающих за социальную адаптацию (окситоцина, дофамина, адреналина, норадреналина, кортизола, АКТГ), у детей с РАС соответствуют физиологической норме. Для детей с РШС характерны значимо низкие уровни дофамина и адреналина по сравнению с аналогичными показателями групп детей с РАС и дофамина по сравнению с ТРД (табл. 1).

Уровень серотонина не отличается среди детей трех исследуемых групп, но значимые различия выявлены для ключевых метаболитов его синтеза/распада: для РАС характерны промежуточные значения основного прекурсора серотонина – триптофана и промежуточного продукта распада триптофана – кинуренина, по сравнению с контрольными группами. Так, концентрация триптофана в плазме крови детей с РАС значимо ниже, чем у ТРД, но выше аналогичного показателя детей с РШС. Наоборот, системные уровни

кинурина при РАС значимо высокие по сравнению с ТРД, но низкие по сравнению с детьми с РШС (табл. 1).

Поиск узлов конгруэнтности и фенотипической пластичности иммунной и нейроэндокринной систем у детей с расстройствами аутистического спектра

Чтобы оценить изменение не только отдельных показателей, но и особенности сетевого взаимодействия иммунной и нейроэндокринной регуляторных систем в группах детей с РАС, РШС и ТРД, нами применен многомерный эксплораторный анализ методом нелинейных главных компонент (табл. 2, рис. 1).

В результате анализа получены четыре паттерна взаимосвязанных показателей (главных компоненты, ГК). ГК 1 объясняет 29% общей дисперсии показателей и отражает высокий уровень интеграции иммунной и нейроэндокринной систем на периферии. В нее входят показате-

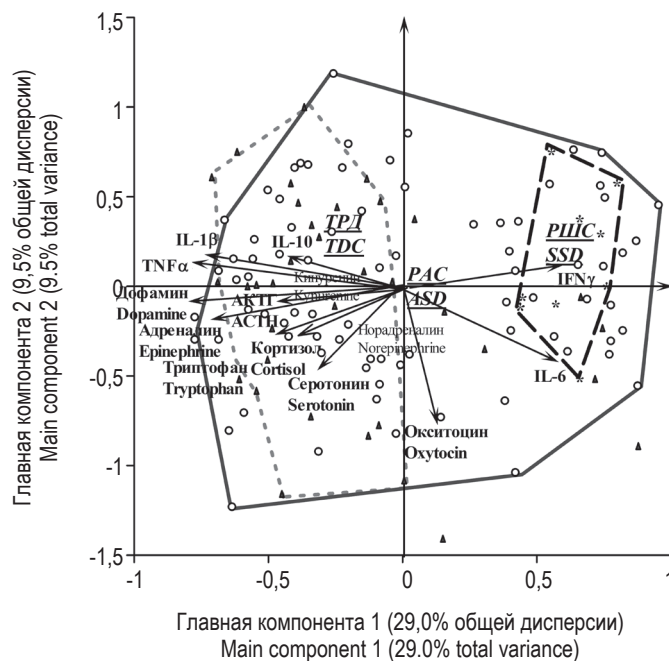


Рисунок 1. Ординационная диаграмма взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем у детей с РАС, РШС и ТРД по результатам метода нелинейных главных компонент

Примечание. Рисунок построен на основе корреляционных взаимосвязей всех исследуемых показателей, вошедших в главную компоненту (ГК) 1 (ось X) и ГК 2 (ось Y). Показатели, внесшие наибольший вклад в ГК1 и ГК2, показаны векторами. Чем больше длина вектора, тем выше вклад данного показателя в ГК. Расположение каждого ребенка в пространстве двух ГК для детей с РАС показано кругами, для детей с РШС – звездочками, для ТРД – треугольниками. Полигонами выделены области, в которые входят дети, относящиеся к группе РАС – черная непрерывная линия; РШС – черная пунктирная линия; и ТРД – линия, нарисованная точками серого цвета.

Figure 1. Ordination diagram of the interaction of the immune and neuroendocrine systems in children with ASD, SSD and TRD according to the results of the method of nonlinear main components

Note. The figure is based on the correlation relationships of all the studied indicators included in the main component (MC) 1 (X axis) and MC 2 (Y axis). The indicators that made the greatest contribution to MC 1 and MC 2 are shown by vectors. The greater the length of the vector, the higher the contribution of this indicator to the MC. The location of each child in the space of two MCs for children with ASD is shown in circles; for children with SSD, asterisks; for TDC, triangles. Polygons highlight areas that include children belonging to the ASD group, the black continuous line; SSD, the black dashed line, and TDC, the gray dotted line.

ТАБЛИЦА 2. МАТРИЦА ФАКТОРНЫХ НАГРУЗОК ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ ДЕТЕЙ С РАС, РШС И ТРД, ПОЛУЧЕННАЯ В ХОДЕ НЕЛИНЕЙНОГО АНАЛИЗА ГЛАВНЫХ КОМПОНЕНТ

TABLE 2. MATRIX OF FACTOR LOADS OF INDICATORS OF IMMUNE AND NEUROENDOCRINE SYSTEMS OF CHILDREN WITH ASD, SSD AND TDC, OBTAINED DURING NONLINEAR MAIN COMPONENT ANALYSIS

Показатель Indicator	Величина показателя (весовая нагрузка) Value of indicator (weight load)			
	Главная компонента 1 Main component 1	Главная компонента 2 Main component 2	Главная компонента 3 Main component 3	Главная компонента 4 Main component 4
IL-6, пг/мл IL-6, pg/ml	0,580	-0,413	-0,108	0,262
IL-1 β , пг/мл IL-1 β , pg/ml	-0,734	0,204	0,007	0,275
TNF α , пг/мл TNF α , pg/ml	-0,782	0,150	-0,043	0,354
IFN γ , пг/мл IFN γ , pg/ml	0,613	0,122	-0,012	0,413
IL-10, пг/мл IL-10, pg/ml	-0,421	0,180	-0,297	0,172
Окситоцин, нг/мл Oxytocin, ng/ml	0,124	-0,759	-0,259	-0,039
Дофамин, пг/мл Dopamine, pg/ml	-0,795	-0,068	0,178	-0,055
Адреналин, пг/мл Epinephrine, pg/ml	-0,708	-0,179	0,303	0,045
Норадреналин, пг/мл Norepinephrine, pg/ml	-0,045	-0,249	0,776	0,327
Кортизол, нмоль/л Cortisol, nmol/l	-0,390	-0,287	-0,064	-0,059
АКТГ, пг/мл ACTH, pg/ml	-0,556	-0,026	-0,181	-0,301
Серотонин, нг/мл Serotonin, ng/ml	-0,299	-0,450	-0,077	0,379
Триптофан, мкмоль/л Tryptophan, μ mol/l	-0,497	-0,303	-0,079	-0,389
Кинуренин, мкмоль/л Kynurenine, μ mol/l	-0,278	0,006	-0,545	0,422
Доля объясненной дисперсии, % Fraction of total dispersion, %	29,0	9,5	8,9	8,2

Примечание. Величина показателя (весовая нагрузка) показывает, с какой силой и знаком показатель участвует в главной компоненте: наиболее сильные корреляционные связи образуют показатели с высокой нагрузкой (значения выше 0,7); показатели со значениями меньше 0,4 не вносят вклад в главную компоненту (очень слабые корреляционные связи). Доля объясненной дисперсии отражает, какой процент разброса значений всех показателей (из 100%) объясняет конкретная главная компонента. Жирным шрифтом выделены доли объясненной дисперсии, а также весовые нагрузки показателей высокой (коэффициент корреляции, r выше 0,7) и средней (коэффициент корреляции, r от 0,4 до 0,7) значимости.

Note. The value of the indicator (weight load) shows with what strength and sign the indicator participates in the main component: the strongest correlation links are formed by indicators with a high load (values above 0.7); indicators with values less than 0.4 do not contribute to the main component (very weak correlation relationships). The share of the explained variance reflects what percentage of the scatter of the values of all indicators (out of 100%) the specific main component explains. The bold type indicates the shares of the explained variance, as well as the weight loads of indicators of high (correlation coefficient, r above 0.7) and average (correlation coefficient, r from 0.4 to 0.7) significance.

ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ И НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМ В ПОДГРУППАХ ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА (M±m)

TABLE 2. INDICATORS OF IMMUNE AND NEUROENDOKRIN SYSTEMS IN SUBGROUPS OF CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS (M±m)

Показатель Indicator	ТРД TDC (n = 45)	Дети с РАС подгруппа 1 Children with ASD subgroup 1 (n = 55)	Дети с РШС Children with SSD (n = 9)	Дети с РАС подгруппа 2 Children with ASD subgroup 2 (n = 27)
Возраст Age	8,90±0,34	6,35±2,40 p ₂₋₁ < 0,001	13,78±1,05 p ₃₋₁ < 0,001 p ₃₋₂ < 0,001	6,41±3,32 p ₄₋₁ < 0,001 p ₄₋₃ < 0,001
Цитокины / Cytokines				
IL-6, пг/мл IL-6, pg/ml	2,17±0,25	2,22±0,27	5,51±0,74 p ₃₋₁ < 0,001 p ₃₋₂ = 0,002	4,32±0,49 p ₄₋₁ < 0,001 p ₄₋₂ = 0,001
IL-1β, пг/мл IL-1β, pg/ml	3,40±0,24	3,32±0,15	1,96±0,19 p ₃₋₁ = 0,008 p ₃₋₂ < 0,001	1,97±0,09 p ₄₋₁ < 0,001 p ₄₋₂ < 0,001
TNFα, пг/мл TNFα, pg/ml	2,84±0,25	2,85±0,13	1,45±0,16 p ₃₋₁ = 0,016 p ₃₋₂ < 0,001	1,53±0,12 p ₄₋₁ < 0,001 p ₄₋₂ < 0,001
IFNγ, пг/мл IFNγ, pg/ml	11,31±0,50	10,89±0,34	15,09±1,31 p ₃₋₁ = 0,002 p ₃₋₂ = 0,012	14,04±0,51 p ₄₋₁ < 0,001 p ₄₋₂ < 0,001
IL-10, пг/мл IL-10, pg/ml	12,38±1,95	9,27±0,83	6,48±0,70 p ₃₋₁ < 0,001 p ₃₋₂ = 0,014	7,04±1,22 p ₄₋₁ = 0,027
Нейрогормоны / Neurohormones				
Окситоцин, нг/мл Oxytocin, ng/ml	0,16±0,02	0,13±0,01	0,10±0,02	0,16±0,02 p ₄₋₃ = 0,003
Дофамин, пг/мл Dopamine, pg/ml	147,20±13,93	157,50±6,14	66,79±4,26 p ₃₋₁ = 0,005 p ₃₋₂ < 0,001	86,18±6,31 p ₄₋₁ < 0,001 p ₄₋₂ < 0,001 p ₄₋₃ = 0,026
Адреналин, пг/мл Epinephrine, pg/ml	4,12±0,39	5,10±0,41 p ₂₋₁ = 0,028	2,28±0,37 p ₃₋₁ = 0,009 p ₃₋₂ < 0,001	3,06±0,42 p ₄₋₂ < 0,001
Норадреналин, пг/мл Norepinephrine, pg/ml	23,50±4,12	14,67±1,61	24,69±6,76	20,88±3,09
Кортизол, нмоль/л Cortisol, nmol/l	663,50±74,16	702,50±47,67	501,80±50,12 p ₃₋₂ = 0,006	431,1±65,4 p ₄₋₁ = 0,022 p ₄₋₂ = 0,001
АКТГ, пг/мл ACTH, pg/ml	17,76±1,64	23,45±2,03 p ₂₋₁ = 0,03	15,45±5,28	15,50±3,86
Серотонин, нг/мл Serotonin, ng/ml	18,83±1,68	22,16±1,65	19,65±4,30	15,18±1,69 p ₄₋₂ = 0,004
Метаболиты / Metabolites				
Триптофан, мкмоль/л Tryptophan, μmol/l	162,10±12,64	121,00±8,18 p ₂₋₁ = 0,013	48,77±11,06 p ₃₋₁ = 0,001 p ₃₋₂ < 0,001	86,71±10,38 p ₄₋₁ < 0,001 p ₄₋₂ = 0,014 p ₄₋₃ = 0,024
Кинуренин, мкмоль/л Kynurenine, μmol/l	1,38±0,19	2,18±0,14 p ₂₋₁ = 0,010	3,15±0,80 p ₃₋₁ = 0,003	1,82±0,35

Примечание. См. примечание к таблице 1. p₂₋₁ – значимые различия между ТРД и детьми с РАС подгруппа 1 (p ≤ 0,05); p₃₋₁ – значимые различия между ТРД и детьми с РШС (p ≤ 0,05); p₃₋₂ – значимые различия между детьми с РШС и детьми с РАС подгруппы 1 (p ≤ 0,05). p₄₋₁ – значимые различия между ТРД и детьми с РАС подгруппы 2 (p ≤ 0,05); p₄₋₂ – значимые различия между детьми с РАС подгрупп 1 и 2 (p ≤ 0,05); p₄₋₃ – значимые различия между детьми с РШС и детьми с РАС подгруппы 2 (p ≤ 0,05).

Note. As for Table 1. p₂₋₁, significant differences between TDC and children with ASD subgroup 1 (p ≤ 0.05); p₃₋₁, significant differences between TDC and children with SSD (p ≤ 0.05); p₃₋₂, significant differences between children with SSD and children with ASD subgroup 1 (p ≤ 0.05); p₄₋₁, significant differences between TDC and children with ASD subgroup 2 (p ≤ 0.05); p₄₋₂, significant differences between children with ASD subgroups 1 and 2 (p ≤ 0.05); p₄₋₃, significant differences between children with SSD and children with ASD subgroup 2 (p ≤ 0.05).

тели всех исследуемых цитокинов, образующие корреляционные связи высокой и средней силы внутри системы и межсистемные связи с нейромедиаторами: дофамином, адреналином, АКТГ, а также прекурсором серотонина – триптофаном (табл. 2). Остальные три ГК (ГК2, ГК3, ГК4) объясняют менее 10% общей дисперсии каждая и включают по два-три показателя изученных систем, которые, вероятно, могут определять не отдельные процессы, а их части, что создает трудности для их интерпретации (табл. 2).

Однофакторный дисперсионный анализ каждой ГК позволил обнаружить, что группы детей с РАС, РШС и ТРД значительно отличаются по степени выраженности ГК1. Для визуализации этих различий нами построена ординационная диаграмма (рис. 1).

Как видно из рисунка 1, взаимосвязанные показатели, вошедшие в ГК 1, четко разделены на два кластера, противопоставленные друг другу. Первый кластер (отрицательные корреляции, область отрицательных значений оси X) включает в себя показатели IL-1 β , TNF α , IL-10, нейромедиаторов и триптофана. Второй кластер (положительные корреляции, область положительных значений оси X) образуют только два цитокина: IL-6 и IFN γ . Эти кластеры демонстрируют особенности нейроиммунных взаимодействий, характерные для ТРД и детей с РШС:

– кластер 1 – ТРД (область отрицательных значений оси X) – сильные внутри- и межсистемные связи между показателями всех нейромедиаторов и цитокинов, возможно, отражающие интеграцию иммунной и нейроэндокринной систем;

– кластер 2 – дети с РШС (область положительных значений оси X) – демонстрирует наличие сильных связей только между двумя показателями системы цитокинов – IL-6 и IFN γ – и полное отсутствие корреляций между показателями иммунной и нервной систем (рис. 1).

Группа детей с РАС обладает выраженной фенотипической гетерогенностью, в результате, в зависимости от показателей и связей, характеризующих уровни активности иммунной и нейроэндокринной систем, презентует 2 кластера: один (подгруппа 1), расположенный в области отрицательных значений, является перекрывающимся с ТРД, другой (подгруппа 2) – в области положительных значений, составляет общий кластер с показателями детей с РШС (рис. 1).

Выявление особенностей показателей иммунной и нейроэндокринной систем в подгруппах детей с РАС

Для подтверждения фенотипической гетерогенности группы детей с РАС мы разделили ее на две подгруппы в соответствии с кластеризацией, полученной в анализе главных компонент, и оце-

нили уровни цитокинов и нейрогормонов в плазме крови детей этих подгрупп (табл. 3).

Результаты, представленные в таблице 3, подтвердили наши предположения:

1. Дети с РАС (подгруппа 1) – сравнение с ТРД. Показатели цитокинов и нейрогормонов в плазме крови не отличаются от аналогичных показателей ТРД, за исключением уровней адреналина, АКТГ, кинуренина, которые значимо повышены, и триптофана, который снижен у детей с РАС (табл. 3).

2. Дети с РАС (подгруппа 2) – сравнение с РАС (подгруппа 1). Показатели цитокинов IL-1 β и TNF α существенно ниже, а IL-6 и IFN γ – выше по сравнению с детьми с РАС (подгруппа 1). Показатели нейрогормонов дофамина, адреналина, кортизола, серотонина, а также триптофана снижены по отношению к подгруппе 1 (РАС) (табл. 3).

3. Дети с РШС – сравнение с показателями детей с РАС 1 и 2 подгрупп. РШС – РАС (подгруппа 1) – практически все показатели несут отличия. У детей с РШС: цитокины – значимо высокие показатели IL-6 и IFN γ на фоне низких IL-1 β и TNF α и IL-10; нейрогормоны – низкие: дофамин, адреналин, кортизол, а также триптофан. РШС – РАС (подгруппа 2) – равнозначность всех показателей за исключением двух: дофамин и триптофан выше в подгруппе 2 (РАС) (табл. 3).

Обсуждение

Несмотря на большое внимание к РАС и РШС, этиология этих патологий до конца неясна и, вероятно, включает в себя сложные взаимодействия между генетическими, эпигенетическими и экологическими факторами. В настоящее время высказано предположение, что иммунная дисфункция может способствовать прогрессии РАС и РШС, однако механизмы такого воздействия остаются неизученными [29, 42]. Поэтому нами была предпринята попытка комплексной оценки показателей основных регуляторных систем – иммунной и нейроэндокринной у детей с РАС и РШС.

Полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии у детей с РАС провоспалительного потенциала цитокинов на периферии. Такие же результаты были получены рядом исследователей [39, 46], которые не обнаружили значительных различий в цитокиновом профиле между детьми с РАС и их типично развивающимися сибсами. Другая группа авторов [51] сообщила о повышении в циркуляции только уровня IL-8 по сравнению с детьми контрольной группы. В настоящее время вопрос о провоспалительном статусе детей с РАС находится в стадии пролонгированной дискуссии, так как часть исследователей

приводит результаты о расширенном представительстве провоспалительных цитокинов на периферии [6, 27].

Для детей с РШС характерна особая траектория распределения уровней цитокинов, в частности высокие уровни IL-6 и IFN γ и низкие – IL-1 β , TNF α и IL-10 по сравнению с группами РАС и ТРД. Известно, что IL-6 способен снижать воспалительный ответ за счет уменьшения продукции IL-1 β и TNF α и даже индуцировать анти-воспалительные эффекты в условиях, когда его активация проходит без сопутствующей активации IL-1 β и TNF α . Более того, эти эндогенно продуцируемые цитокины, похоже, играют оппозиционную роль в обучении и памяти: IL-1 β поддерживает, а IL-6 ингибирует эти процессы [18, 26, 35]. Что касается высоких уровней IFN γ в плазме крови детей с РШС, то они способны оказать неблагоприятные последствия в ЦНС, в том числе выраженные воспалительные изменения, вплоть до дегенеративных процессов при переключении иммунных ответов на Th1-клеточный тип. Кроме того, ЦНС-аутореактивные Т-лимфоциты могут активироваться в периферических иммунных компартментах нейротрофическими вирусами, которые поражают системные компартменты, что индуцирует провоспалительный Th1-ответ. Активировать аутореактивные Т-лимфоциты могут «чужеродные» мимотопы ЦНС-аутоантигенов (с большой долей вероятности поставляемые микробными сообществами кишечника). Такие активированные лимфоциты, направляясь в ЦНС, могут использовать aberrантные или классические пути и вызывать аутоиммунные нарушения [28, 29, 34, 52].

Интеграция иммунной и нервной систем у детей с РАС, РШС и ТРД была оценена с помощью эксплораторного анализа методом нелинейных главных компонент, который позволяет одновременно изучать изменение набора характеристик, выявляя комплексные взаимосвязи различных показателей, структуру и характер взаимосвязей между ними, что способствует лучшему пониманию патофизиологии сложных заболеваний [3]. Нами была продемонстрирована высокая гетерогенность группы детей с РАС – выделение среди детей с РАС новых подгрупп, родственных по показателям и связям двух регуляторных систем: одна составляла общий кластер с ТРД (РАС (55 детей) – ТРД), другая – с РШС (РАС (27 детей) – РШС).

Общность показателей и связей иммунной/нейроэндокринной систем РАС и ТРД и РАС и РШС позволяет говорить о конгруэнтности систем. Более того, можно предположить, что дети с РАС в составе ТРД презентуют не столько поломку/нарушения этих регуляторных систем, сколь-

ко дисфункцию фенотипической пластичности, определяемой генотипом, историей жизни, полом, возрастом, метаболизмом и, в свете современных данных, огромной интегральной составляющей нашего макроорганизма – микробными симбионтами [2, 50]. Ранее нами было показано, что уровни социальной коммуникации/поведения у детей с РАС ассоциированы с реконструкцией микробного сообщества тонкого кишечника [1]. Именно фенотипическая пластичность является основой адаптивной пластичности, обеспечивающей развитие новых сетей взаимодействия/коммуникации регуляторных систем в условиях окружения для соответствия им [20].

В условиях техногенной революции, экологических катастроф, дезорганизации социальных связей, в том числе роста процессов урбанизации, миграции, изменений социально-экономического статуса эмигрантов [48], деструкций микробных сообществ окружающей среды и организма человека (его симбионтов) [24], возрастания агрессивности на фоне роста виртуальных социальных отношений/взаимосвязей [53], вероятно, происходит, как мы предполагаем, дезинтеграция коммуникации иммунной и нейроэндокринной систем как форма адаптации к новым условиям окружения, что находит свое отражение в росте РАС на фоне отсутствия роста кривой заболеваемости РШС [34].

Однако все отмеченное нами не исключает, что некоторые формы РАС, по существу, относятся к нарушениям, возможно, как группа детей с РАС, близкая по большинству параметров к РШС (как показано нами) – шизотипический фенотип.

Сегрегация дисфункции/поражений иммунной/нейроэндокринной систем при нейропсихиатрических нарушениях, прежде всего РАС и РШС, требует новых мультифункциональных комплексных подходов к оценке индивидуума на всех уровнях: организм, системы, клетки, молекулы, гены, через траекторию развития организма – пре-, постнатальный, подростковый, репродуктивный этапы, этап старения, и историю его жизни. Продемонстрированный нами феномен трансдиагностического кластрирования – выделения среди детей с РАС двух кластеров, один из которых имеет аналогию по уровням показателей и связей между иммунной и нейроэндокринной системами с ТРД, а другой – с детьми с РШС – может быть использован в качестве диагностического критерия в сегрегации двух расстройств.

Список литературы / References

1. Бурмистрова А.Л., Филиппова Ю.Ю., Тимофеева А.В. Микробный консорциум и окситоцин в социальном поведении детей с расстройствами аутистического спектра // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2018. № 4. С. 62-67. [Burmistrova A.L., Filippova Yu.Yu., Timofeeva A.V. Microbial consortium and oxytocin in the social behavior of children with autism spectrum disorders. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology Epidemiology Immunobiology*, 2018, Vol. 4, pp. 62-67. (In Russ.)]
2. Бухарин О.В. Инфекционная симбиология // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2015. № 4. С. 4-9. [Bukharin O.V. Infectious symbiology. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2015, no. 4, pp. 4-9. (In Russ.)]
3. Кузьмина Е.Г., Зацаренко С.В. Многофакторное моделирование иммунного статуса в выявлении вторичных иммунодефицитных состояний и аллергии // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 3. С. 275-284. [Kuzmina E.G., Zatsarenko S.V. Multivariate modelling of the immune status in detection of secondary immunodeficiency and the allergy. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 3, pp. 275-284. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-275-284.
4. Никифорова Т.А., Песков С.А., Доронина О.Б. Анализ современного состояния клинико-экспериментальных данных о взаимодействии нервной и иммунной систем // Бюллетень сибирской медицины, 2014. Т. 13, № 6. С. 72-80. [Nikiforova T.A., Peskov S.A., Doronina O.B. Analysis of the current state of clinical and experimental data on the interaction of the nervous and immune systems. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2014, Vol. 13, no. 6, pp. 72-80. (In Russ.)]
5. Семина И.И., Мухарямова Л.М., Сабиров И.С. Валеева Е.В., Сафиуллина Л.Р., Никитин Д.О. Современное состояние проблемы расстройств аутистического спектра – некоторые медико-биологические и социально-гуманитарные аспекты // Казанский медицинский журнал, 2019. Т. 100, № 6. С. 918-929. [Semina I.I., Mukharyamova L.M., Sabirov I.S., Valeeva E.V., Safiullina L.R., Nikitin D.O. The current state of the problem of autism spectrum disorders – some biomedical and socio-humanitarian aspects. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*, 2019, Vol. 100, no. 6, pp. 918-929. (In Russ.)]
6. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. *Brain Behav. Immun.*, 2011, Vol. 25, no. 1, pp. 40-45.
7. Arendt D. The evolution of cell types in animals: emerging principles from molecular studies. *Nat. Rev. Genet.*, 2008, Vol. 9, no. 11, pp. 868-882.
8. Barlati S., Deste G., Ariu C., Vita A. Autism spectrum disorder and schizophrenia: do they overlap? *Int. J. Emerg. Ment. Health*, Vol. 18, no. 1, pp. 760-763.
9. Baron-Cohen S. Editorial perspective: neurodiversity – a revolutionary concept for autism and psychiatry. *J. Child. Psychol. Psychiatry*, 2017, Vol. 58, no. 6, pp. 744-747.
10. Baron-Cohen S. Two new theories of autism: hyper-systemising and assortative mating. *Arch. Dis. Child.*, 2006, Vol. 91, no. 1, pp. 2-5.
11. Baruch K., Deczkowska A., David E., Castellano J.M., Miller O., Kertser A., Berkutzki T., Barnett-Itzhaki Z., Bezael D., Wyss-Coray T., Amit I., Schwartz M. Aging. Aging-induced type I interferon response at the choroid plexus negatively affects brain function. *Science*, 2014, Vol. 346, pp. 89-93.
12. Besedovsky H.O. The immune system as a sensorial system that can modulate brain functions and reset homeostasis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2019, Vol. 1437, no. 1, pp. 5-14.
13. Canitano R., Pallagrosi M. Autism spectrum disorders and schizophrenia spectrum disorders: excitation/inhibition imbalance and developmental trajectories. *Front. Psychiatry*, 2017, Vol. 8, 69. doi:10.3389/fpsy.2017.00069.
14. Choi G.B., Yim Y.S., Wong H., Kim S., Kim H., Kim S.V., Hoeffler C.A., Littman D.R., Huh J.R. The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science*, 2016, Vol. 351, pp. 933-939.
15. Craddock N., Owen M.J. The Kraepelinian dichotomy – going, going... but still not gone. *Br. J. Psychiatry*, 2010, Vol. 196, no. 2, pp. 92-95.
16. de Lacy N., King B.H. Revisiting the relationship between autism and schizophrenia: toward an integrated neurobiology. *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, 2013, Vol. 9, pp. 555-587.
17. del Giudice M., Klimczuk A.C.E., Traficante D.M., Maestripieri D. Autistic-like and schizotypal traits in a life history perspective: diametrical associations with impulsivity, sensation seeking, and sociosexual behavior. *Evol. Hum. Behav.*, 2014, Vol. 35, no. 5, pp. 415-424.
18. 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.
19. Derecki N.C., Cardani-Boulton A.N., Yang C.H., Quinnes K.M., Crihfield A., Lynch K.R., Kipnis J. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL-4. *J. Exp. Med.*, 2010, Vol. 207, no. 5, pp. 1067-1080.
20. Draghi J.A., Whitlock M.C. Phenotypic plasticity facilitates mutational variance, genetic variance, and evolvability along the major axis of environmental variation. *Evolution*, 2012, Vol. 66, no. 9, pp. 2891-2902.

21. Engelhardt B. T cell migration into the central nervous system during health and disease: Different molecular keys allow access to different central nervous system compartments. *Clin. Exp. Neuroimmunol.*, 2010, Vol. 1, pp. 79-93.
22. Engelhardt B., Ransohoff R.M. Capture, crawl, cross: the T cell code to breach the blood-brain barriers. *Trends Immunol.*, 2012, Vol. 33, no. 12, pp. 579-589.
23. Filiano A.J., Xu Y., Tustison N.J., Marsh R.L., Baker W., Smirnov I., Overall C.C., Gadani S.P., Turner S.D., Weng Z., Peerzade S.N., Chen H., Lee K.S., Scott M.M., Beenhakker M.P., Litvak V., Kipnis J. Unexpected role of interferon- γ in regulating neuronal connectivity and social behavior. *Nature*, 2016, Vol. 535, no. 7612, pp. 425-429.
24. Flandroy L., Pouthahidis T., Berg G., Clarke G., Dao M.C., Decaestecker E., Furman E., Haahtela T., Massart S., Plovier H., Sanz Y., Rook G. The impact of human activities and lifestyles on the interlinked microbiota and health of humans and of ecosystems. *Sci. Total Environ.*, 2018, Vol. 627, pp. 1018-1038.
25. 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., Losada P.M., 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, eaat8127. doi:10.1126/science.aat8127.
26. García-Bueno B., Caso J.R., Leza J.C. Stress as a neuroinflammatory condition in brain: damaging and protective mechanisms. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2008, Vol. 32, no. 6, pp. 1136-1151.
27. Gomez-Fernandez A., de la Torre-Aguilar M.J., Gil-Campos M., Flores-Rojas K., Cruz-Rico M.D., Martin-Borreguero P., Perez-Navero J.L. Children with autism spectrum disorder with regression exhibit a different profile in plasma cytokines and adhesion molecules compared to children without such regression. *Front. Pediatr.*, 2018, Vol. 6, 264. doi: 10.3389/fped.2018.00264.
28. Kawakami N., Bartholomäus I., Pesic M., Mues M. An autoimmunity odyssey: how autoreactive T cells infiltrate into the CNS. *Immunol. Rev.*, 2012, Vol. 248, no. 1, pp. 140-155.
29. Kelley K.W., McCusker R.H. Getting nervous about immunity. *Semin. Immunol.*, 2014, Vol. 26, no. 5, pp. 389-393.
30. Kioussis D., Pachnis V. Immune and nervous systems: more than just a superficial similarity? *Immunity*, 2009, Vol. 31, no. 5, pp. 705-710.
31. Kipnis J., Gadani S., Derecki N.C. Pro-cognitive properties of T cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012, Vol. 12, no. 9, pp. 663-669.
32. Kipnis J. Multifaceted Interactions between adaptive immunity and the central nervous system. *Science*, 2016, Vol. 353, pp. 766-771.
33. Kivisäkk P., Imitola J., Rasmussen S., Elyaman W., Zhu B., Ransohoff R.M., Khoury S.J. Localizing central nervous system immune surveillance: meningeal antigen-presenting cells activate T cells during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Ann. Neurol.*, 2009, Vol. 65, no. 4, pp. 457-469.
34. Korn T., Kallies A. T cell responses in the central nervous system. *Nat. Rev. Immunol.*, 2017, Vol. 17, no. 3, pp. 179-194.
35. Kroken R.A., Sommer I.E., Steen V.M., Dieset I., Johnsen E. Constructing the immune signature of schizophrenia for clinical use and research; an integrative review translating descriptives into diagnostics. *Front. Psychiatry*, 2019, Vol. 9, 753. doi: 10.3389/fpsy.2018.00753.
36. Marin I.A., Kipnis J. Central nervous system: (immunological) ivory tower or not? *Neuropsychopharmacology*, 2017, Vol. 42, no. 1, pp. 28-35.
37. Marin I., Kipnis J. Learning and memory ... and the immune system. *Learn Mem.*, 2013, Vol. 20, no. 10, pp. 601-606.
38. Mouridsen S., Rich, B., Isager T. Psychiatric disorders in adults diagnosed as children with atypical autism. A case control study. *J. Neural Transm.*, 2008, Vol. 115, pp. 135-138.
39. Napolioni V., Ober-Reynolds B., Szelinger S., Corneveaux J.J., Pawlowski T., Ober-Reynolds S., Kirwan J., Persico A.M., Melmed R., Craig D., Smith C.J., Matthew J. Huentelman. Plasma cytokine profiling in sibling pairs discordant for autism spectrum disorder. *J. Neuroinflammation*, 2013, Vol. 10, 38. doi: 10.1186/1742-2094-10-38.
40. Pfau M.L., Russo S.J. Peripheral and central mechanisms of stress resilience. *Neurobiol. Stress.*, 2015, Vol. 1, pp. 66-79.
41. Prata J., Santos S.G., Almeida M. I., Coelho R., Barbosa M.A. Bridging autism spectrum disorders and schizophrenia through inflammation and biomarkers – pre-clinical and clinical investigations. *J. Neuroinflammation*, 2017, Vol. 14, no. 1, 179. doi: 10.1186/s12974-017-0938-y.
42. Raison C.L., Miller A.H. Malaise, melancholia and madness: the evolutionary legacy of an inflammatory bias. *Brain Behav. Immun.*, 2013, Vol. 31, pp. 1-8.
43. Ransohoff R.M., Kivisäkk P., Kidd G. Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system. *Nat. Rev. Immunol.*, 2003, Vol. 3, pp. 569-581.
44. Rapoport J., Chavez A., Greenstein D., Addington A., Gogtay N. Autism-spectrum disorders and childhood onset schizophrenia: clinical and biological contributions to a relationship revisited. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 2009, Vol. 48, no. 1, pp. 10-18.

45. Réale D., Garant D., Humphries M.M., Bergeron P., Careau V. Montiglio P.O. Personality and the emergence of the pace-of-life syndrome concept at the population level. *Philos Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 2010, Vol. 365, pp. 4051-4063.
46. Saresella M., Marventano I., Guerini F.R., Mancuso R., Ceresa L., Zanzottera M., Rusconi B., Maggioni E., Tinelli C., Clerici M. An autistic endophenotype results in complex immune dysfunction in healthy siblings of autistic children. *Biol. Psychiatry.*, 2009, Vol. 66, no. 10, pp. 978-984.
47. Schläger C., Körner H., Krueger M., Vidoli S., Haberl M., Mielke D., Brylla E., Issekutz T., Cabañas C., Nelson P.J., Ziemssen T., Rohde V., Bechmann I., Lodygin D., Odoardi F., Flügel A. Effector T-cell trafficking between the leptomeninges and the cerebrospinal fluid. *Nature*, 2016, Vol. 530, pp. 349-353.
48. Sealey L.A., Hughes B.W., Sriskanda A.N., Guest J.R., Gibson A.D., Johnson-Williams L., Pace D.G., Bagasra O. Environmental factors in the development of autism spectrum disorders. *Environment Int.*, 2016, Vol. 88, pp. 288-298.
49. Stefanik L., Erdman L., Ameis S.H., Foussias G., Mulsant B.H., Behdian T., Goldenberg A., O'Donnell L.J., Voineskos A.N. Brain-behavior participant similarity networks among youth and emerging adults with schizophrenia spectrum, autism spectrum, or bipolar disorder and matched controls. *Neuropsychopharmacology*, 2018, Vol. 43, no. 5, pp. 1180-1188.
50. Stilling R.M., Bordenstein S.R., Dinan T.G., Cryan J.F. Friends with social benefits: host-microbe interactions as a driver of brain evolution and development? *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2014, Vol. 4, no. 147, pp. 1-17.
51. Tonhajzerova I., Ondrejka I., Mestanik M., Mikolka P., Hrtánek I. Mestanikova A., Bujnakova I. Mokra D. Inflammatory activity in autism spectrum disorder. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2015, Vol. 861, pp. 93-98.
52. Yirmiya R., Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav. Immun.*, 2011, Vol. 25, no. 2, pp. 181-213.
53. van Lange P.A.M., Rinderu M.I., Bushman B.J. Aggression and violence around the world: A model of CLimate, Aggression, and Self-control in Humans (CLASH). *Behav. Brain Sci.*, 2017, Vol. 40, e75. doi: 10.1017/S0140525X16000406.
54. Veiga-Fernandes H., Freitas A.A. The s(c)ensory immune system theory. *Trends Immunol.*, 2017, Vol. 38, no. 10, pp. 777-788.
55. Vorstman J.A.S., Burbach J.P.H. Autism and schizophrenia: genetic and phenotypic relationships. In: Patel V., Preedy V., Martin C. (eds) *Comprehensive Guide to Autism*. Springer, New York, 2014, pp. 1645-1662.

Авторы:

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

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

Authors:

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

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

Поступила 08.03.2020

Отправлена на доработку 14.03.2020

Принята к печати 06.05.2020

Received 08.03.2020

Revision received 14.03.2020

Accepted 06.05.2020