

УДК 616.895.87:616.151:616-08-035:303.833.72

Для цитирования: Голыгина С.Е., Терешков П.П., Сахаров А.В. Показатели контрольных точек иммунного ответа в крови у пациентов с первым эпизодом параноидной шизофрении до назначения терапии (предварительные результаты). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 1 (118). С. 82-90. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1\(118\)-82-90](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-82-90)

Показатели контрольных точек иммунного ответа в крови у пациентов с первым эпизодом параноидной шизофрении до назначения терапии (предварительные результаты)

Голыгина С.Е., Терешков П.П., Сахаров А.В.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России
Россия, 672000, Чита, ул. Горького, 39А

РЕЗЮМЕ

Введение. Роль контрольных точек иммунного ответа, участвующих в процессах нейровоспаления, недостаточно изучена при шизофрении, особенно у больных с первым эпизодом заболевания. **Цель исследования:** изучение показателей некоторых иммунологических контрольных точек в плазме крови у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении до назначения терапии. **Материал и методы.** На базе ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского» г. Читы обследовано 18 пациентов с диагнозом «Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года» (код по МКБ-10 F20.x9), контрольная группа включала 35 человек. Определение содержания 12 контрольных точек иммунного ответа в сыворотке крови проводили методом проточной флюориметрии. Забор крови осуществляли до начала терапии. **Результаты.** У пациентов при первом эпизоде шизофренического психоза присутствует повышение в крови относительно контрольных значений уровня sCD25 (IL-2Ra) в 1,4 раза, PD-1 и Galectin-9 – в 1,2 раза, LAG-3 – в 1,1 раза. PD-L2 оказался сниженным в 1,3 раза. **Заключение.** Полученные результаты указывают на значимость нейроиммунопатологических механизмов при дебюте шизофрении, точное значение которых требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: нейровоспаление, шизофрения, первый психотический эпизод, контрольные точки иммунного ответа.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день шизофрения остаётся одним из самых тяжелых психических расстройств ввиду частой инвалидизации и высоких показателей ранней смертности. Данное заболевание, как правило, сопровождается серьезными нарушениями социальной адаптации и профессионального функционирования, что влечет за собой множество психологических проблем (в первую очередь низкую самооценку из-за снижения жизненного статуса) [1, 2], дефицитом социально-когнитивных функций и нарастающей негативной симптоматикой [3, 4], механизмы развития которых по-прежнему полностью не известны [5]. Именно поэтому интерес у отечественных и зарубежных исследователей вызывают проблемы разработки новых подходов к патогенезу шизофрении, поиск биологических маркеров и расширение представлений о терапии заболевания [6, 7, 8, 9, 10].

Из большого числа гипотез, причин и механизмов развития шизофрении [11, 12] нейровоспаление считается одним из ключевых факторов, этот процесс зафиксирован на всем протяжении заболевания, независимо от формы течения и ха-

рактера психопатологической симптоматики [13]. Описаны сдвиги в гуморальной и клеточной системах иммунитета с активацией аутоиммунных механизмов [14, 15, 16], продукцией цитокинов и других провоспалительных пептидов [17], последующее повреждение гематоэнцефалического барьера, миграция иммунных клеток, хроническая активация микроглии [18, 19], следствием чего являются воспаление, нейродеструкция и нарушения нейротрансмиссии [20, 21]. При этом аутоиммунные механизмы, вызванные дисбалансом процессов иммунного ответа при шизофрении, нуждаются в дополнительном изучении [22]. Они могут возникнуть в результате сочетания нарушений регуляции иммунной системы и развития нервной системы [23], в последующем оказывая влияние на нейробиологические цепи, включая изменение метаболизма нейротрансмиттеров, способствуя типичным патофизиологическим изменениям при шизофрении [24].

В этой связи на современном этапе развития науки всё большее внимание уделяется так называемым иммунным контрольным точкам. Это система ингибиторных механизмов, которые регулируют активацию иммунного ответа, препят-

ствуют запуску аутоиммунных процессов, а также моделируют их, уменьшая вызванные иммунными клетками повреждения конкретной мишени или набора мишеней [25]. В норме «контрольные точки» иммунного ответа – это нормальная регуляторная часть иммунной системы, которая необходима для поддержания иммунного гомеостаза, предотвращая аутоиммунное повреждение тканей [26]. Другими словами, иммунологические «контрольные точки» – это рецепторы на поверхности клеток, предназначенные для контроля и смягчения иммунного ответа в организме, они уравнивают первоначальную антиген-зависимую стимуляцию Т-клеток, обеспечивая сосуществование эффективных иммунных ответов и поддержание самотолерантности [27]. Поэтому молекулы иммунных контрольных точек определяются как пары «лиганд-рецептор», которые оказывают ингибирующее или стимулирующее действие на иммунный ответ. В основном они экспрессируются на клетках адаптивной иммунной системы, особенно на Т-клетках [28]. При этом регуляторные Т-клетки осуществляют жесткий контроль над аутореактивными ответами В- и Т-клеток. Отказ любой из контрольных точек может вызвать неконтролируемую экспансию аутореактивных Т-клеток, что приведет к развитию аутоиммунных процессов [29]. Роль В-клеток в описанных механизмах остается малоизученной [30].

В последнее десятилетие обнаружено растущее число новых рецепторов и лигандов контрольных точек иммунного ответа, что подтверждает актуальность подхода к изучению их роли в патогенезе разных заболеваний и их потенциальной роли в качестве мишеней для эффективных терапевтических вмешательств [31]. Имеются литературные данные, что иммунная дисрегуляция может предрасполагать к психическим расстройствам. Так, установлено изменение содержания в крови пациентов с аффективными расстройствами фактора стволовых клеток (SCF), белка IGF-BP2, эпидермального фактора роста (EGF), IL-7 и sCD25 [32]. У больных шизофренией выявлено повышение содержания в крови sCD25 [33]. Предполагается, что ген цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA-4) может быть связан с развитием шизофрении и депрессии [34]. Несмотря на доказательность представленных данных, исследования в психиатрии в этом направлении единичны и не систематизированы. Работы по изучению контрольных точек иммунного ответа при первом эпизоде шизофрении в доступной литературе отсутствуют.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение показателей некоторых иммунологических контрольных точек в плазме крови у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении до назначения терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского» было обследовано 18 пациентов (11 женщин и 7 мужчин) с диагнозом «Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года» (МКБ-10 F20.x9), из них была сформирована основная группа. Возраст обследуемых варьировался в диапазоне от 18 до 40 лет (средний возраст составлял $27,2 \pm 1,8$ года). Возрастные ограничения были введены для того, чтобы не включать в исследование поздние и юношеские варианты шизофрении, которые имеют характерные особенности клиники и течения, и исключить возрастное патопластическое влияние на лабораторные показатели.

Контрольную группу составили 35 психически и соматически здоровых добровольцев. Исследуемые группы были полностью сопоставимы между собой по полу и возрасту.

Критериями исключения из исследования послужили: возраст менее 18 лет и старше 40 лет, потребление наркотических веществ и злоупотребление алкоголем, наличие черепно-мозговых травм в анамнезе, острых и хронических заболеваний любой этиологии, беременность и период лактации.

Оценка психического состояния, а также забор крови для проведения лабораторных исследований осуществлялись при поступлении пациентов с первым психотическим эпизодом параноидной шизофрении в стационар до начала терапии.

Оценка психического состояния больных осуществлялась при помощи Шкалы позитивных и негативных синдромов (the Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) с применением структурированного клинического интервью для Шкалы позитивных и негативных синдромов (SCI-PANSS).

При анализе результатов PANSS установлено, что все пациенты на момент включения в исследование находились в остром психотическом состоянии. Общий балл по PANSS составил 118,0 (99,5; 130,0). Полученные нами результаты представлены в таблице 1.

Т а б л и ц а 1. Симптомы шизофрении по Шкале позитивных и негативных синдромов у больных с первым эпизодом шизофрении – Me (25; 75)

Параметры	F20.x9
Позитивные симптомы	34,0 (26,5; 39,5)
Негативные симптомы	26,0 (23,0; 32,0)
Общие симптомы	55,5 (50,0; 63,0)
Общий балл	118,0 (99,5; 130,0)

Лабораторная часть работы осуществлялась в лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Показатели 12 контрольных точек иммунного ответа в сыворотке крови оценивали методом проточной флюориметрии на проточном цитометре Cyto FLEX LX (Beckman Coulter, США) с использованием тест-системы Human Immune Checkpoint Panel 1 (BioLegend, США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Определялись следующие показатели: sCD25 – α -рецептор интерлейкина-2 (IL-2Ra), 4-1BB – лиганд костимулирующей молекулы, sCD27 – растворимая форма молекулы CD27, B7.2 – костимулирующий лиганд, TGF- β 1 – трансформирующий фактор роста β -1, CTLA-4 – цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген-4, PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1, PD-L2 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-2, PD-1 – молекула запрограммированной клеточной гибели-1, Tim-3 – Т-

клеточный иммуноглобулин муцин-3, LAG-3 – ген активации лимфоцитов-3, Galectin-9 – галектин-9.

Статистическая обработка результатов, полученных в ходе исследования, осуществлялась с применением пакета анализа Microsoft Excel и пакета прикладных статистических программ «Statistica-12». Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного (25-й и 75-й перцентили) интервала. Для сравнения двух независимых выборочных совокупностей применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при показателе $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения показателей изучаемых иммунологических контрольных точек в плазме крови здоровых лиц и пациентов с острой шизофренией представлены в таблице 2.

Т а б л и ц а 2. Показатели контрольных точек иммунного ответа в сыворотке крови здоровых и больных острой шизофренией – Me (25; 75)

Показатель (пг/мл)	Контрольная группа (n=35)	Основная группа, до лечения (n=18)	Критерий Манна-Уитни
sCD25 (IL-2Ra)	342,40 (280,70; 498,60)	478,75 (313,50; 601,00)	1,9626; p=0,0497
4-1BB	95,90 (62,10; 141,50)	114,30 (74,80; 138,61)	0,9297; p=0,3525
sCD27	3898,00 (2444,00; 4830,00)	3018,50 (2311,00; 4296,00)	0,8733; p=0,3824
B7.2 (CD86)	136,20 (92,10; 173,80)	138,35 (91,00; 162,70)	0,2348; p=0,8144
FA TGF- β 1	53,12 (50,06; 73,60)	53,60 (49,65; 80,60)	0,2817; p=0,7781
CTLA-4	42,80 (29,81; 48,90)	36,05 (33,00; 51,10)	0,0376; p=0,9700
PD-L1	53,30 (41,40; 80,90)	60,50 (53,60; 97,80)	1,5870; p=0,1125
PD-L2	19061,00 (14782,00; 21559,00)	14849,50 (13427,00; 18765,00)	2,4603; p=0,0138
PD-1	91,40 (64,30; 123,50)	107,95 (101,90; 140,70)	2,1411; p=0,0322
Tim-3	539,80 (311,50; 706,80)	590,00 (355,40; 983,60)	1,2301; p=0,2186
LAG-3	98,50 (78,00; 115,10)	108,85 (94,30; 121,10)	2,0284; p=0,0425
Galectin-9	1136,40 (696,60; 1544,20)	1381,80 (1223,60; 3279,90)	2,6106; p=0,0090

П р и м е ч а н и е: жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

Как следует из данных таблицы 2, сывороточный уровень sCD-25 (IL-2Ra) в крови первичных пациентов с шизофренией (основная группа) статистически значимо ($p < 0,05$) в 1,4 раза превышал аналогичные значения в контрольной группе здоровых. Обсуждаются данные, что sCD25 (IL-2Ra) – α -рецептор интерлейкина-2 – играет критическую роль в контроле иммунного гомеостаза, регулируя пролиферацию и дифференцировку иммунных клеток, в том числе Т- и В-лимфоцитов [35]. Рецептор этого цитокина (IL-2Ra) представляет собой белковый комплекс с гамма-цепью, общей для интерлейкина-4 и интерлейкина-7. Обнаружено, что содержание данного показателя в крови увеличивается при аутоиммунных заболеваниях [36]. В одном из недавних исследований у пациентов с шизофренией также установлен повышенный уровень sCD-25, что предполагает аутоиммунный характер воспаления при данном заболевании [37].

Содержание в крови 4-1BB (CD-137), sCD-27, B7.2 (CD-86), FA TGF- β 1, CTLA-4 не отличалось между здоровыми и больными шизофренией. Считается, что 4-1BB, так же известный как CD-137, представляет собой интегральный мембранный белок I типа из семейства рецепторов FNO, который экспрессируется на поверхности активированных Т- и В-клеток, НК-клеток, моноцитов и фолликулярных дендритных клеток. CD-137 способен индуцировать продукцию цитокинов, задействован в активации моноцитов, играет определенную роль в индукции апоптоза В-лимфоцитов и костимуляции пролиферации Т-клеток [38].

CD-27 является трансмембранным белком типа II, который экспрессируется на активированных Т-, В-лимфоцитах и на НК-клетках. CD-27L и его рецептор (CD-27) регулируют иммунный ответ, способствуя экспансии и дифференцировке Т-клеток. Увеличение содержания sCD-27 в сыворотке считается признаком опосредованного Т-клетками нейровоспаления [39].

В7.2, так же называемый CD-86, представляет собой гликозилированный мембранный белок типа I, который является членом надсемейства иммуноглобулинов. Он экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках (дендритные клетки, макрофаги и В-клетки) и участвует в контроле иммунного ответа [40, 41].

ФА TGF- β 1 – трансформирующий фактор роста β -1 – белок, оказывающий множественные влияния на большое число типов клеток и участвующих в регуляции роста клеток, их дифференцировки и апоптоза. TGF- β 1 вызывает рост фибробластов в лимфоидных, миелоидных, эпителиальных, эндотелиальных клетках [42]. Публикаций, описывающих роль перечисленных контрольных иммунных точек при шизофрении, нами не найдено.

CTLA-4 – цитотоксический Т-клеточный антиген-4 (или CD-152) – является членом суперсемейства иммуноглобулинов, экспрессируется на активированных В-клетках, Т-клетках и моноцитах, связывается с CD-80 (B7.1) и с CD-86 (B7.2), что приводит к подавлению Т-клеточного ответа [43]. CTLA-4 является важным регулятором гомеостаза [44]. Его концентрация оказалась повышенной у пациентов с болезнью Альцгеймера, при этом была установлена корреляция с выраженностью когнитивных нарушений [45]. Имеется ряд публикаций, предполагающих связь CTLA-4 с риском развития шизофрении, депрессии и биполярного аффективного расстройства [46, 47, 48]. Считается, что полиморфизмы генов CTLA-4 могут не только влиять на иммунную дисрегуляцию, наблюдаемую при шизофрении, но и определять течение болезни, модифицируя предрасположенность к сочетанному возникновению психотических и аффективных симптомов [49]. В нашем исследовании у первичных больных шизофренией уровень цитотоксического Т-клеточного антигена-4 до начала терапии оказался в 1,2 раза сниженным в сравнении с контрольной группой, но разница не была статистически значимой, что, вероятно, связано с недостаточной выборкой.

Содержание в сыворотке крови больных острой шизофренией PD-1 было статистически значимо ($p=0,0322$) в 1,2 раза повышенным относительно значений контрольной группы, PD-L2 – наоборот, было сниженным в 1,3 раза ($p=0,0138$). Уровень показателя PD-L1 имел тенденцию к повышению (в 1,1 раза). Данные молекулы играют ключевую роль в иммунной толерантности.

Путь запрограммированной гибели PD-1/PD-L1 представляет собой хорошо известную негативную контрольную точку иммунного ответа, которая приводит к функциональному ингибированию Т-клеток. Молекула запрограммированной клеточной гибели 1 (PD-1) и её лиганды (PD-L1 и PD-L2) доставляют ингибирующие сигналы

и выполняют жизненно важную иммуnoreгуляторную роль в активации Т-клеток и иммуноопосредованном повреждении тканей [50]. Установлено, что микроглиальные клетки и астроциты регулируют активность проникающих в мозг Т-клеток как раз посредством усиления экспрессии PD-L1 [51]. В одном исследовании у пациентов с депрессией изучена экспрессия Т-клеточного иммуноглобулина и муцина-3 (TIM-3), PD-1 и его лигандов PD-L1 и PD-L2 на Т-лимфоцитах и моноцитах. Экспрессия TIM-3 на цитотоксических Т-клетках значительно повышалась, экспрессия PD-L2 на моноцитах – значительно снижалась. В результате доля цитотоксических Т-клеток в крови больных значительно снизилась [52]. При расстройствах шизофренического спектра подобных работ нами не обнаружено.

Содержание в кровотоке Tim-3 – Т-клеточного иммуноглобулина муцина-3 – в исследуемой группе имело тенденцию к увеличению в 1,1 раза относительно показателя контрольной группы. Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина 3 (TIM-3) экспрессируются на поверхности клеток Th1, действуя как негативный регулятор. Он связывается с лигандом Galectin-9, опосредуя апоптоз клеток Th1. Недавние исследования показали, что TIM-3 так же экспрессируется на других иммунных клетках (макрофаги, дендритные клетки, моноциты). Он играет важную роль при аутоиммунных заболеваниях, хронических вирусных инфекциях и опухолях [53].

Нами установлено, что у пациентов с первым эпизодом параноидной шизофрении до назначения терапии содержание в крови LAG-3 было статистически значимо ($p<0,05$) повышенным в 1,1 раза в сравнении с контрольной группой. LAG-3 – ген активации лимфоцитов-3 – представляет собой трансмембранный белок I типа, имеющий структурное сходство с CD4. Он является ингибирующим корцептором и играет важную роль в аутоиммунитете, противоопухолевом и противоинфекционном иммунитете [54].

Galectin-9 (Gal-9) у больных основной группы превышал показатель контрольной группы в 1,2 раза ($p=0,0090$). Он участвует во многих физиологических функциях: рост, дифференцировка, адгезия, взаимодействие и гибель клеток. Его уровень возрастает при аутоиммунных заболеваниях, вирусных инфекциях, раке, острой печеночной недостаточности, диабете, ишемической болезни сердца [55]. Галектины, являясь белками, обладающими сродством к β -галактозидам, играют важную роль в нейροпротекции и нейровоспалении. Так, пациенты с нейродегенеративными заболеваниями имеют более высокий уровень экспрессии галектина по сравнению со здоровыми людьми [56]. При шизофрении данный показатель ранее не изучался.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Собственные результаты исследования демонстрируют значимые изменения содержания в плазме крови у пациентов с первым эпизодом шизофрении до назначения терапии многих показателей контрольных иммунных точек, что подтверждает весомую роль нейроиммунного воспаления, в том числе с вовлечением аутоиммунных механизмов с активацией микроглии при данном заболевании. Установлено, что при первом эпизоде шизофренического психоза присутствует повышение в крови относительно контрольных значений: уровня sCD25 (IL-2Ra) – в 1,4 раза, PD-1 и Galectin-9 – в 1,2 раза, LAG-3 – в 1,1 раза. PD-L2 оказался сниженным в 1,3 раза. Таким образом, полученные результаты указывают на значимость нейроиммунопатологических механизмов при дебюте шизофрении, точное значение которых требует дальнейшего и более углубленного изучения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией совместной статьи.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской Декларации ВМА и одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 117 от 10.11.2021 г.).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки, выполнено за счет бюджетного финансирования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Уранова Н.А. Патология олигодендроглии и когнитивные расстройства при шизофрении. Психиатрия. 2017. № 4 (76). С. 77-88. Uranova NA. Pathology of oligodendroglia and cognitive disorders in schizophrenia. Psychiatry. 2017;4(76):77-88 (in Russian).
2. Шмуклер А.Б. Шизофрения. М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2021. 176 с. Shmukler AB. Schizophrenia. Moscow: GEOTAR-Media Publishing House, 2021:176 (in Russian).
3. Velthorst E, Fett AJ, Reichenberg A, Perlman G, van Os J, Bromet EJ, Kotov R. The 20-year longitudinal trajectories of social functioning in individuals with psychotic disorders. Am J Psychiatry. 2017 Nov 1;174(11):1075-1085. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15111419. Epub 2016 Dec 16. PMID: 27978770; PMCID: PMC5474222.
4. Папсуев О.О., Мовина Л.Г., Гладышев И.О., Шмуклер А.Б. Психометрические свойства русскоязычной версии шкалы оценки негативных симптомов (BNSS) у пациентов с шизофренией и расстройствами шизотипического спектра. Социальная и клиническая психиатрия. 2020. Т. 30, № 2. С. 22-30. Papsuev OO, Movina LG, Gladyshev IO, Shmukler AB. Psychometric properties of the Russian version of the Brief Negative Symptom Scale (BNSS) in patients with schizophrenia and schizotypal spectrum disorders. Social and Clinical Psychiatry. 2020;30(2):22-30 (in Russian).
5. Карлсон А., Лекрубьер И. Прогресс дофаминовой теории шизофрении: справочное пособие для врачей. Швеция, 2003. 104 с. Carlson A, Lekruber I. Progress of the dopamine-new theory of schizophrenia: a reference guide for physicians. Sweden, 2003:104 (in Russian).
6. Ключник Т.П., Смулевич А.Б., Зозуля С.А., Воронова Е.И. Нейробиология шизофрении и клинико-психопатологические корреляты (к построению клинико-биологической модели). Психиатрия. 2021. Т. 19, № 1. С. 6-15. Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Voronova EI. Neurobiology of schizophrenia and clinical and psychopathological correlates (to the construction of a clinical and biological model). Psychiatry. 2021;19(1):6-15 (in Russian).
7. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110, № 6. С. 4-12. Mosolov SN. Some actual theoretical problems of diagnostics, classification, neurobiology and therapy of schizophrenia: comparison of foreign and domestic approaches. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2010;110(6): 4-12 (in Russian).
8. Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В., Дутова А.А., Емельянов А.С. Некоторые полиморфные варианты генов аполипопротеинов у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении. Забайкальский медицинский вестник. 2021. № 1. С. 32-38. Ozornin AS, Govorin NV, Sakharov AV, Dutova AA, Emelyanov AS. Some polymorphic variants of apolipoprotein genes in patients with the first episode of paranoid schizophrenia. Transbaikalian Medical Bulletin. 2021;1:32-38 (in Russian).
9. Рачкаускас Г.С., Радионова С.И., Пашченко О.С. Динамика показателей микрогемодинамики у больных параноидной шизофренией. Журнал психиатрии и медицинской психологии. 2017. № 3 (39). С. 14-20. Rachkauskas GS, Radionova SI, Pashchenko OS. Dynamics of microcirculation parameters in patients with paranoid schizophrenia. Journal of Psychiatry and Medical Psychology. 2017;3(39):14-20 (in Russian).
10. Aboul-Fotouh S, Elgayar N. Atypical antipsychotics such as risperidone, but not paliperidone, worsen vascular endothelial function via upregulation of adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in diabetic rats. Can J Physiol Pharmacol. 2013 Dec;91(12):1119-26. doi: 10.1139/cjpp-2013-0185. Epub 2013 Sep 3. PMID: 24289084.

11. Anderson M, Guy TD. Guidelines for choice of selective serotonin reuptake inhibitor in depressive illness. *Adv. in Psych. Treatment*. 2001 May; 7: 170-180. DOI:10.1192/apt.7.3.170
12. Орлова В.А. Клинико-генетические исследования шизофрении (современное состояние и перспективы развития). *Российский психиатрический журнал*. 2003. № 1. С. 31-35. Orlova VA. Clinical and genetic studies of schizophrenia (state-of-the-art and development prospects). *Russian Journal of Psychiatry*. 2003;1:31-35 (in Russian).
13. Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы. *Современная терапия психических расстройств*. 2013. № 4. С. 8-17. Kostyukova AB, Mosolov SN. Neuroinflammatory hypothesis of schizophrenia and some new therapeutic approaches. *Modern Therapy of Mental Disorders*. 2013;4:8-17 (in Russian).
14. Khandaker GM, Dantzer R, Jones PB. Immunopsychiatry: important facts. *Psychol Med*. 2017 Oct; 47(13):2229-2237. doi: 10.1017/S0033291717000745. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28418288; PMCID: PMC5817424.
15. Smith RS. A comprehensive macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia. *Med Hypotheses*. 1992 Nov;39(3):248-57. doi: 10.1016/0306-9877(92)90117-u. PMID: 1361959.
16. Nikkilä HV, Müller K, Ahokas A, Miettinen K, Rimón R, Andersson LC. Accumulation of macrophages in the CSF of schizophrenic patients during acute psychotic episodes. *Am J Psychiatry*. 1999 Nov;156(11):1725-9. doi: 10.1176/ajp.156.11.1725. PMID: 10553735.
17. Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Jun;63(3):257-65. doi: 10.1111/j.1440-1819.2009.01945.x. PMID: 19579286.
18. Hafizi S, Tseng HH, Rao N, Selvanathan T, Kenk M, Bazinet RP, Suridjan I, Wilson AA, Meyer JH, Remington G, Houle S, Rusjan PM, Mizrahi R. Imaging Microglial Activation in Untreated First-Episode Psychosis: A PET Study With [¹⁸F]FEPPA. *Am J Psychiatry*. 2017 Feb 1;174(2):118-124. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16020171. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27609240; PMCID: PMC5342628.
19. Takahashi Y, Yu Z, Sakai M, Tomita H. Linking Activation of Microglia and Peripheral Monocytic Cells to the Pathophysiology of Psychiatric Disorders. *Front Cell Neurosci*. 2016 Jun 3;10:144. doi: 10.3389/fncel.2016.00144. PMID: 27375431; PMCID: PMC4891983.
20. Голимбет В.Е., Митюшина З.Г., Носиков В.В. Молекулярно-генетический полиморфизм генов нейротрансмиттерных систем у больных шизофренией с манифестацией заболевания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2001. Т. 101, № 54. С. 48-50. Golimbet VE, Mitushina ZG, Nosikov VV. Molecular-genetic polymorphism of genes of neurotransmitter systems in patients with schizophrenia with disease manifestation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2001;101(54):48-50 (in Russian).
21. Васильева Е.Ф., Брусов О.С. Роль моноцитов в клеточно-молекулярных механизмах развития системного иммунного воспаления. *Психиатрия*. 2020. Т. 18, № 3. С. 76-85. Vasilieva EF, Brusov OS. The role of monocytes in the cellular and molecular mechanisms of the development of systemic immune inflammation. *Psychiatry*. 2020;18(3):76-85. doi:10.30629/2618-6667-2020-18-3-76-85 (in Russian).
22. Mayorova MA, Butoma BG, Churilov LP, Gilburd B, Petrova NN, Shoenfeld Y. Autoimmune Concept of Schizophrenia: Historical Roots and Current Facets. *Psychiatr Danub*. 2021 Spring;33(1):3-17. doi: 10.24869/psyd.2021.3. PMID: 33857035.
23. Severance EG, Yolken RH. Role of Immune and Autoimmune Dysfunction in Schizophrenia. *Handb Behav Neurosci*. 2016;23:501-516. doi: 10.1016/B978-0-12-800981-9.00029-8. Epub 2015 Nov 10. PMID: 33456427; PMCID: PMC7173552.
24. Sperner-Unterweger B, Fuchs D. Schizophrenia and psychoneuroimmunology: an integrative view. *Curr Opin Psychiatry*. 2015 May;28(3):201-6. doi: 10.1097/YCO.000000000000153. PMID: 25768084.
25. Sharon E, Streicher H, Goncalves P, Chen HX. Immune checkpoint inhibitors in clinical trials. *Chin J Cancer*. 2014 Sep;33(9):434-44. doi: 10.5732/cjc.014.10122. PMID: 25189716; PMCID: PMC4190433.
26. Канунова Т.А., Макарова Ю.А., Белова Л.А., Шамрова Е.А. Патофизиологические механизмы использования ингибиторов контрольных точек в регуляции противоопухолевого иммунного ответа. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2020. № 4. С. 33-37. Kanunova TA, Makarova YUA, Belova LA, Shamrova EA. Pathophysiological mechanisms of the use of checkpoint inhibitors in the regulation of the antitumor immune response. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2020;4:33-37 (in Russian).
27. Bonnefoy N, Olive D, Vanhove B. Les futures générations d'anticorps modulateurs des points de contrôle de la réponse immunitaire [Next generation of anti-immune checkpoints antibodies]. *Med Sci (Paris)*. 2019 Dec;35(12):966-974. French. doi: 10.1051/medsci/2019193. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31903901.
28. Zhang Y, Zheng J. Functions of Immune Checkpoint Molecules Beyond Immune Evasion. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1248:201-226. doi: 10.1007/978-981-15-3266-5_9. PMID: 32185712.
29. Khan U, Ghazanfar H. T Lymphocytes and Autoimmunity. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2018;341:125-168. doi: 10.1016/bs.ircmb.2018.05.008. Epub 2018 Jun 22. PMID: 30262031.

30. Meffre E, O'Connor KC. Impaired B-cell tolerance checkpoints promote the development of autoimmune diseases and pathogenic autoantibodies. *Immunol Rev.* 2019 Nov;292(1):90-101. doi: 10.1111/imr.12821. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31721234; PMCID: PMC9145185.
31. Huang C, Zhu HX, Yao Y, Bian ZH, Zheng YJ, Li L, Moutsopoulos HM, Gershwin ME, Lian ZX. Immune checkpoint molecules. Possible future therapeutic implications in autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2019 Nov;104:102333. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102333. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31564474.
32. Snijders G, Mesman E, de Wit H, Wijkhuijs A, Nolen WA, Drexhage HA, Hillegers MHJ. Immune dysregulation in offspring of a bipolar parent. Altered serum levels of immune growth factors at adolescent age. *Brain Behav Immun.* 2017 Aug;64:116-123. doi: 10.1016/j.bbi.2017.04.004. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28392427.
33. Drexhage RC, Hoogenboezem TA, Cohen D, Versnel MA, Nolen WA, van Beveren NJ, Drexhage HA. An activated set point of T-cell and monocyte inflammatory networks in recent-onset schizophrenia patients involves both pro- and anti-inflammatory forces. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011 Jul;14(6):746-55. doi: 10.1017/S1461145710001653. Epub 2011 Jan 24. PMID: 21255481.
34. Liu J, Li J, Li T, Wang T, Li Y, Zeng Z, Li Z, Chen P, Hu Z, Zheng L, Ji J, Lin H, Feng G, Shi Y. CTLA-4 confers a risk of recurrent schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder in the Chinese Han population. *Brain Behav Immun.* 2011 Mar;25(3):429-33. doi: 10.1016/j.bbi.2010.10.024. Epub 2010 Oct 30. PMID: 21040781.
35. Kirschke S, Ogunsulire I, Selvakumar B, Schumacher N, Sezin T, Rose-John S, Scheffold A, Garbers C, Lokau J. The metalloprotease ADAM10 generates soluble interleukin-2 receptor alpha (sCD25) in vivo. *J Biol Chem.* 2022 Jun;298(6):101910. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101910. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35398356; PMCID: PMC9127578.
36. Russell SE, Moore AC, Fallon PG, Walsh PT. Soluble IL-2R α (sCD25) exacerbates autoimmunity and enhances the development of Th17 responses in mice. *PLoS One.* 2012;7(10):e47748. doi: 10.1371/journal.pone.0047748. Epub 2012 Oct 15. PMID: 23077668; PMCID: PMC3471880.
37. Scheiber C, Schulz T, Schneider J, Bechter K, Schneider M. Old and New Biomarkers for Infection, Inflammation, and Autoimmunity in Treatment-Resistant Affective and Schizophrenic Spectrum Disorders. *Pharmaceuticals.* 2022;15(3):299. doi: 10.3390/ph15030299
38. Zhang GB, Dong QM, Hou JQ, Ge Y, Ju SG, Lu BF, Zhang XG. Characterization and application of three novel monoclonal antibodies against human 4-1BB: distinct epitopes of human 4-1BB on lung tumor cells and immune cells. *Tissue Antigens.* 2007 Dec;70(6):470-9. doi: 10.1111/j.1399-0039.2007.00943.x. PMID: 17990986.
39. Niemelä V, Burman J, Blennow K, Zetterberg H, Larsson A, Sundblom J. Cerebrospinal fluid sCD27 levels indicate active T cell-mediated inflammation in premanifest Huntington's disease. *PLoS One.* 2018 Feb 23;13(2):e0193492. doi: 10.1371/journal.pone.0193492. PMID: 29474427; PMCID: PMC5825143.
40. Collins M, Ling V, Carreno BM. The B7 family of immune-regulatory ligands. *Genome Biol.* 2005;6(6):223. doi: 10.1186/gb-2005-6-6-223. Epub 2005 May 31. PMID: 15960813; PMCID: PMC1175965.
41. Greaves P, Gribben JG. The role of B7 family molecules in hematologic malignancy. *Blood.* 2013 Jan 31;121(5):734-44. doi: 10.1182/blood-2012-10-385591. Epub 2012 Dec 6. PMID: 23223433; PMCID: PMC3563361.
42. Turner JA, Stephen-Victor E, Wang S, Rivas MN, Abdel-Gadir A, Harb H, Cui Y, Fanny M, Charbonnier LM, Fong JJH, Benamar M, Wang L, Burton OT, Bansal K, Bry L, Zhu C, Li QZ, Clement RL, Oettgen HC, Crestani E, Rachid R, Sage PT, Chatila TA. Regulatory T Cell-Derived TGF- β 1 Controls Multiple Checkpoints Governing Allergy and Autoimmunity. *Immunity.* 2020 Dec 15;53(6):1202-1214.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2020.10.002. Epub 2020 Oct 20. Erratum in: *Immunity.* 2020 Dec 15;53(6):1331-1332. PMID: 33086036; PMCID: PMC7744401.
43. Thompson CB, Allison JP. The emerging role of CTLA-4 as an immune attenuator. *Immunity.* 1997 Oct;7(4):445-50. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80366-0. PMID: 9354465.
44. Van Coillie S, Wiernicki B, Xu J. Molecular and Cellular Functions of CTLA-4. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1248:7-32. doi: 10.1007/978-981-15-3266-5_2. PMID: 32185705.
45. Busse S, von Hoff F, Michler E, Hartig R, Bogerts B, Busse M. Altered expression of costimulatory molecules in dementias. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2022 Aug;272(5):807-815. doi: 10.1007/s00406-021-01297-1. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34427746; PMCID: PMC9279221.
46. Jones AL, Holliday EG, Mowry BJ, McLean DE, McGrath JJ, Pender MP, Greer JM. CTLA-4 single-nucleotide polymorphisms in a Caucasian population with schizophrenia. *Brain Behav Immun.* 2009 Mar;23(3):347-50. doi: 10.1016/j.bbi.2008.09.008. Epub 2008 Sep 26. PMID: 18848621.
47. Liu J, Li J, Li T, Wang T, Li Y, Zeng Z, Li Z, Chen P, Hu Z, Zheng L, Ji J, Lin H, Feng G, Shi Y. CTLA-4 confers a risk of recurrent schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder in the Chinese Han population. *Brain Behav Immun.* 2011 Mar;25(3):429-33. doi: 10.1016/j.bbi.2010.10.024. Epub 2010 Oct 30. PMID: 21040781.

48. Mak M, Misiak B, Frydecka D, Pełka-Wysiecka J, Kucharska-Mazur J, Samochowiec A, Bieńkowski P, Pawlak-Adamska E, Karabon L, Szmida E, Skiba P, Kotowicz K, Piotrowski P, Beszlej JA, Samochowiec J. Polymorphisms in immune-inflammatory response genes and the risk of deficit schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018 Mar;193:359-363. doi: 10.1016/j.schres.2017.06.050. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28673752.
49. Frydecka D, Beszlej JA, Pawlak-Adamska E, Misiak B, Karabon L, Tomkiewicz A, Partyka A, Jonkisz A, Szewczuk-Bogusławska M, Zawadzki M, Kiejna A. CTLA4 and CD28 Gene Polymorphisms with Respect to Affective Symptom Domain in Schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2015;71(3):158-67. doi: 10.1159/000379751. Epub 2015 May 13. PMID: 25998553.
50. Saresella M, Rainone V, Al-Daghri NM, Clerici M, Trabattoni D. The PD-1/PD-L1 pathway in human pathology. *Curr Mol Med*. 2012 Mar;12(3):259-67. doi: 10.2174/156652412799218903. PMID: 22300137.
51. Chauhan P, Lokensgard JR. Glial Cell Expression of PD-L1. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 4;20(7):1677. doi: 10.3390/ijms20071677. PMID: 30987269; PMCID: PMC6479336.
52. Wu W, Zheng YL, Tian LP, Lai JB, Hu CC, Zhang P, Chen JK, Hu JB, Huang ML, Wei N, Xu WJ, Zhou WH, Lu SJ, Lu J, Qi HL, Wang DD, Zhou XY, Duan JF, Xu Y, Hu SH. Circulating T lymphocyte subsets, cytokines, and immune checkpoint inhibitors in patients with bipolar II or major depression: a preliminary study. *Sci Rep*. 2017 Jan 11;7:40530. doi: 10.1038/srep40530. PMID: 28074937; PMCID: PMC5225421.
53. Zhao L, Cheng S, Fan L, Zhang B, Xu S. TIM-3: An update on immunotherapy. *Int Immunopharmacol*. 2021 Oct;99:107933. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107933. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34224993.
54. Maruhashi T, Sugiura D, Okazaki IM, Okazaki T. LAG-3: from molecular functions to clinical applications. *J Immunother Cancer*. 2020 Sep;8(2):e001014. doi: 10.1136/jitc-2020-001014. PMID: 32929051; PMCID: PMC7488795.
55. Moar P, Tandon R. Galectin-9 as a biomarker of disease severity. *Cell Immunol*. 2021 Mar; 361:104287. doi: 10.1016/j.cellimm.2021.104287. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33494007.
56. Ramos-Martínez E, Ramos-Martínez I, Sánchez-Betancourt I, Ramos-Martínez JC, Peña-Corona SI, Valencia J, Saucedo R, Almeida-Aguirre EKP, Cerbón M. Association between Galectin Levels and Neurodegenerative Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomolecules*. 2022 Jul 31;12(8):1062. doi: 10.3390/biom12081062. PMID: 36008956; PMCID: PMC9406080.

Поступила в редакцию 09.12.2022
Утверждена к печати 24.02.2023

Голыгина Светлана Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. AuthorID РИНЦ 847556. AuthorID Scopus 57201322291. ResearcherID HDN-9381-2022.

Терешков Павел Петрович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. AuthorID РИНЦ 520402. tpp6915@mail.ru

Сахаров Анатолий Васильевич – доктор медицинских наук, доцент, первый проректор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, главный внештатный детский специалист психиатр Минздрава России в Дальневосточном федеральном округе. AuthorID РИНЦ 556868. AuthorID Scopus 57201327574. ResearcherID N-4261-2016.

✉ Сахаров Анатолий Васильевич, sakharov-chita@yandex.ru
Голыгина Светлана Евгеньевна, svetagolygina@yandex.ru

UDC 616.895.87:616.151:616-08-035:303.833.72

For citation: Golygina S.E., Tereshkov P.P., Sakharov A.V. Blood immune response checkpoints in patients with the first episode of paranoid schizophrenia before therapy (preliminary results). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2023; 1 (118): 82-90. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1\(118\)-82-90](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-82-90)

Blood immune response checkpoints in patients with the first episode of paranoid schizophrenia before therapy (preliminary results)

Golygina S.E., Tereshkov P.P., Sakharov A.V.

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Gorky Street 39A, 672090, Chita, Russian Federation*

ABSTRACT

Introduction. The role of immune response checkpoints involved in the processes of neuroinflammation is not well understood in schizophrenia, especially in patients with the first episode of the disease. **Objective:** to study the parameters of some immunological checkpoints in blood plasma in patients with the first episode of paranoid schizophrenia before the administration of therapy. **Material and Methods.** Based on the Regional Clinical Psychiatric Hospital named after V.Kh. Kandinsky, Chita, 18 patients with the diagnosis of paranoid schizophrenia, observation period less than a year (ICD-10 code F20.x9) were examined, the control group included 35 subjects. Determination of the content of 12 control points of the immune response in the blood serum was carried out by flow fluorometry. Blood sampling was carried out before the start of therapy. **Results.** In patients with the first episode of schizophrenic psychosis, there is an increase in blood levels relative to the control values of sCD25 (IL-2Ra) by 1.4 times, PD-1 and Galectin-9 – by 1.2 times, LAG-3 – by 1.1 times. PD-L2 was reduced by 1.3 times. **Conclusion.** The findings indicate the significance of neuroimmunopathological mechanisms in the onset of schizophrenia, the exact significance of which requires further study.

Keywords: neuroinflammation, schizophrenia, first psychotic episode, immune response checkpoints.

Received December 09.2022

Accepted February 24.2023

Golygina Svetlana E., Cand.Sc. (Medicine), associate professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation. AuthorID RSCI 847556. AuthorID Scopus 57201322291. ResearcherID HDN-9381-2022.

Tereshkov Pavel P., Cand.Sc. (Medicine), Head of the Laboratory of Experimental and Clinical Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation. AuthorID RSCI 520402. tpp6915@mail.ru

Sakharov Anatoly V., D.Sc. (Medicine), associate professor, first vice-rector, Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, chief freelance pediatric specialist-psychiatrist of the Ministry of Health of Russia in the Far Eastern Federal District Chita, Russian Federation. Author ID RSCI 556868. Author ID Scopus 57201327574. ResearcherID N-4261-2016.



Sakharov Anatoly V., sakharov-chita@yandex.ru
Golygina Svetlana E., svetagolygina@yandex.ru