

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.895.87|465*18/35|:612.017.1:616-036.1

Для цитирования: Прохоров А.С., Голыгина С.Е., Сахаров А.В. Прогностическое значение хемокинов при первом эпизоде параноидной шизофрении до начала антипсихотической терапии. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 4 (125). С. 5-16. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4\(125\)-5-16](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-5-16)

Прогностическое значение хемокинов при первом эпизоде параноидной шизофрении до начала антипсихотической терапии

Прохоров А.С.^{1, 2}, Голыгина С.Е.¹, Сахаров А.В.³

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России
Россия, 672000, Чита, ул. Горького, 39А

² ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского»
Россия, 672000, Чита, Окружной проезд, 3

³ Национальный научный центр наркологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России
Россия, 119002, Москва, Малый Могильцевский пер., 3

РЕЗЮМЕ

Введение. Хемокины являются активными участниками нейровоспаления, выполняют нейромодулирующие функции, не исключено их участие в механизмах развития шизофрении. При этом построение прогностических моделей на базе нейронных сетей с использованием показателей хемокинов может быть перспективным для ранней диагностики данного расстройства. **Цель:** изучение показателей некоторых хемокинов в плазме крови у пациентов с первым эпизодом параноидной шизофрении до начала проведения антипсихотической терапии с последующим определением их прогностического значения в манифестации данного расстройства через построение математических моделей. **Материалы и методы.** На базе ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского» обследовано 80 пациентов (49 мужчин и 31 женщина) 18-35 лет с диагнозом «Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года» (F20.09). Определено содержание 13 хемокинов (MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, Eotaxini-1, TARC, MIP-3 α , GRO- α , ENA-78, IL-8, IP-10, MIG, I-TAC) в сыворотке крови у данной группы пациентов до лечения. **Результаты.** При дебюте шизофрении в крови пациентов выявлено повышение содержания IL-8 (CXCL8) – в 3,3 раза, MCP-1 (CCL2) – в 1,4 раза, RANTES (CCL5) – в 1,3 раза, снижение MIG (CXCL9) – в 1,8 раза, I-TAC (CXCL11) и TARC (CCL17) – в 1,6 раза, MIP-1 β (CCL4) и ENA-78 (CXCL5) – в 1,5 раза. Выполненный посредством нейронной сети анализ установил прогностическую ценность хемокинов MIP-1 β , IL-8, RANTES, MCP-1, TARC в оценке риска развития психоза у пациентов с шизофренией. **Заключение.** Установлены существенные сдвиги в содержании некоторых хемокинов в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении ещё до начала проведения антипсихотической терапии, которые свидетельствуют о развитии в период манифестации шизофренического психоза нейроиммуновоспаления с преобладанием звеньев врожденного иммунитета над адаптивным. Специальные математические расчеты подтвердили прогностическую значимость ряда хемокинов для диагностики риска развития психоза при шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, первый эпизод, хемокины, нейроиммуновоспаление, прогностическая модель, нейронная сеть.

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения в большинстве случаев является тяжелым психическим расстройством, в механизмах развития которого весомое значение имеют нейробиологические процессы, определяющие не только нозологическую самостоятельность, но и клиническое разнообразие заболевания [1]. В настоящее время в биологической психиатрии

существует множество патогенетических гипотез шизофрении, среди которых важное место занимает нейроиммунологическая концепция. Считается, что в основе расстройства лежат различные дисфункциональные взаимоотношения между центральной нервной системой (ЦНС) и иммунной системой: на молекулярном, клеточном и органном уровнях. Так, активация периферического

иммунитета оказывает влияние на ЦНС и способствует формированию нейровоспаления и, наоборот, процессы нейровоспаления неотъемлемо отражаются в системном воспалении, что указывает на единство указанных механизмов в патогенезе шизофрении. Следовательно, периферические иммунологические параметры в перспективе можно будет рассматривать в качестве биомаркеров заболевания [2].

До настоящего времени внимание исследователей сосредоточено на роли цитокинов в патогенезе шизофрении, некоторые авторы сообщают о повышении их уровня у пациентов с данным заболеванием; более того, существует мнение, что часть из них может определять ведущие клинические характеристики шизофрении [3, 4].

В свою очередь обособленная группа цитокинов – хемокины – долгое время оставалась вне поля зрения исследователей, лишь относительно недавно им стали уделять меньшую роль в патогенезе шизофрении [5]. Хемокины представляют собой хемотаксические цитокины, которые регулируют активацию и миграцию лейкоцитов в органы и ткани, в частности в ЦНС, где их рецепторы и лиганды широко экспрессируются, выполняя разнообразные функции [6]. Хемокины являются активными участниками процесса нейроиммуновоспаления, привлекая лейкоциты в очаги воспаления в ЦНС [7]. Помимо того, имеются серьезные основания полагать, что хемокины выступают нейромодуляторами и принимают разнообразное участие в процессах нейротрансмиссии [8] и нейроэндокринной регуляции [9]. Литературные данные указывают на увеличение содержания хемокинов в периферическом русле, предполагается, что дисбаланс в хемокимической системе может неблагоприятно сказываться на всех ранее упомянутых биологических процессах, реализуя тем самым патогенез шизофрении [5, 6]. Кроме того, патологические процессы, протекающие в головном мозге, могут отражаться в виде количественных изменений со стороны хемокинов, в том числе и на периферии, это может быть использовано в диагностических и прогностических целях, в том числе при оценке ответа на психофармакотерапию шизофрении.

Таким образом, поиск потенциальных периферических биомаркеров психических расстройств, в том числе при шизофрении, является одной из важных задач современной психиатрии. Соответственно, построение прогностических моделей на базе нейронных сетей с использованием периферических иммунных маркеров для ранней диагностики шизофрении можно считать перспективным направлением в биологической психиатрии, имеющим в том числе практическое применение [10]. Наряду с этим, многие периферические био-

маркеры нейроиммуновоспаления и их прогностическое значение детально не изучались у пациентов с первым эпизодом шизофрении [11], это касается и хемокинов, что придает актуальность и практическую ориентированность настоящему исследованию.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение показателей некоторых хемокинов в плазме крови у пациентов с первым эпизодом параноидной шизофрении до начала проведения антипсихотической терапии с последующим определением их прогностического значения в манифестации данного расстройства через построение математических моделей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского» было обследовано 80 пациентов (49 мужчин и 31 женщина) в возрасте от 18 до 35 лет с диагнозом «Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года» (F20.09) в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10.

Критериями исключения из основной группы исследования послужили: возраст младше 18 лет и старше 35 лет, употребление наркотических веществ и злоупотребление алкоголем, наличие острых и хронических заболеваний любой этиологии, травмы, онкологические заболевания, другая патология ЦНС, беременные и лактирующие женщины. Группа контроля состояла из 35 психически и соматически здоровых людей. Исследуемые группы были полностью сопоставимы между собой по полу и возрасту ($p > 0,05$) (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. Половые и возрастные характеристики обследованных лиц

Показатель	Контроль (n=35)	Пациенты (F20.09) (n=80)
Пол мужской	57,1%	61,2%
Пол женский	42,9%	38,8%
Возраст, лет	23,0 (22,0; 26,0)	23,5 (20,0; 31,0)

Оценка психического состояния и забор крови производились при поступлении пациентов в стационар до назначения антипсихотической терапии.

Психическое состояние больных оценивалось с помощью шкалы позитивных и негативных синдромов (The Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS) с применением структурированного клинического интервью для PANSS SCI-PANSS. При анализе результатов PANSS установлено, что все пациенты на момент включения в исследование находились в остром психотическом состоянии: общий балл по шкале PANSS составил 109,0 (104,0; 115,0). Полученные результаты представлены в таблице 2.

Т а б л и ц а 2. Симптомы шизофрении по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) у пациентов с первым эпизодом шизофрении, Me (25; 75)

Параметр PANSS	Основная группа – пациенты (F20.09) (n=80)
Позитивные симптомы	29,0 (27,0; 31,0)
Негативные симптомы	27,0 (25,0; 30,0)
Общие симптомы	52,0 (48,0; 55,0)
Общий балл	109,0 (104,0; 115,0)

Лабораторная часть исследования выполнялась в лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Определение 13 показателей хемокинов проводили в сыворотке крови методом проточной флюориметрии на цитометре CytoFLEX (Beckman Coulter, США) с использованием тест-системы Human Proinflammatory Chemokine Panel 1 (13-plex) (BioLegend, США) согласно инструкции производителя. Изучали следующие показатели хемокинов: CCL2 (MCP-1) – моноцитарный хемоаттрактантный белок; CCL3 (MIP-1 α) – воспалительный белок макрофагов 1 α ; CCL4 (MIP-1 β) – воспалительный белок макрофагов 1 β ; CCL5 (RANTES) – цитокин регулируемый, секретлируемый, экспрессируемый при активации нормальными Т-лимфоцитами; CCL11 (Eotaxin-1) – эотаксин-1, эозинофильный хемотаксический белок; CCL17 (TARC) – хемокин, регулируемый тимусом и активацией; CCL20 (MIP-3 α) – воспалительный белок макрофагов 3 α ; CXCL1 (GRO- α) – связанный с ростом онкоген α ; CXCL5 (ENA-78) – пептид, активирующий нейтрофилы эпителиального происхождения; CXCL8 (IL-8) – интерлейкин-8; CXCL9 (MIG) – монокин, индуцируемый гамма-интерфероном; CXCL10 (IP-10) – гамма-интерферон-индуцируемый белок 10; CXCL11 (I-TAC) – индуцируемый интерфероном Т-клеточный хемоаттрактант.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с применением пакета анализа Microsoft Excel 2016, пакета прикладных статистических программ Statistica-12, пакета анализа SPSS Statistics Version 25,0 (IBM, США; лицензия № Z125-3301-14). Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного (25-й и 75-й перцентили) интервала. Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения двух независимых выборочных совокупностей применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверными при показателе $p < 0,05$. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании развития психоза применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака определялось в точке cut-off. Наиболее значимые параметры включены в тестовую базу данных, которая легла в основу обучения многослойного перцептрона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание некоторых хемокинов в сыворотке крови

В таблице 3 представлены полученные показатели некоторых хемокинов в плазме крови у здоровых лиц группы контроля и у пациентов с первым эпизодом параноидной шизофрении до начала назначения антипсихотической терапии.

Т а б л и ц а 3. Содержание хемокинов в сыворотке крови здоровых и пациентов с первым эпизодом шизофрении до лечения, Me (25; 75)

Показатель, пг/мл	Группа контроля (n=35)	Основная группа – пациенты (F20.09) (n=80), до лечения	Значимость различий между группами (критерий Манна-Уитни)
CCL2 (MCP-1)	405,50 (258,50; 646,70)	582,44 (377,16; 895,00)	2,7170; p=0,0065
CCL3 (MIP-1 α)	40,35 (39,37; 40,90)	38,41 (25,47; 46,90)	0,9117; p=0,3619
CCL4 (MIP-1 β)	27,75 (26,50; 28,89)	19,14 (11,71; 31,00)	3,4919; p=0,0004
CCL5 (RANTES)	64459,40 (62475,68; 68236,10)	82574,73 (63089,23; 113719,70)	3,3278; p=0,0008
CCL11 (Eotaxin)	63,70 (38,60; 82,90)	45,23 (31,35; 91,40)	1,1974; p=0,2311
CCL17 (TARC)	352,10 (233,60; 521,80)	216,54 (120,74; 394,50)	3,1819; p=0,0014
CCL20 (MIP-3 α)	79,10 (23,70; 149,80)	53,98 (24,31; 136,40)	0,6321; p=0,5272
CXCL1 (GRO- α)	91,70 (74,80; 136,10)	123,78 (58,87; 222,40)	1,4922; p=0,1356
CXCL5 (ENA-78)	862,80 (622,0; 1280,50)	571,24 (272,69; 951,70)	3,2367; p=0,0012
CXCL8 (IL-8)	9,75 (8,39; 15,11)	31,68 (12,66; 115,80)	4,4554; p=0,0000
CXCL9 (MIG)	9,10 (6,94; 11,20)	4,94 (2,19; 12,00)	3,3704; p=0,0007
CXCL10 (IP-10)	27,81 (26,48; 60,70)	26,95 (14,14; 44,10)	2,3948; p=0,0166
CXCL11 (I-TAC)	8,70 (5,00; 12,50)	5,59 (3,86; 10,00)	2,0970; p=0,0359

Примечание. p – уровень значимости различий между группами (критерий Манна-Уитни); жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

Было установлено, что у больных с первым эпизодом шизофрении показатели моноцитарного хемоаттрактантного белка – MCP-1 (CCL2) в плазме крови были статистически значимо ($p=0,0065$) в 1,4 раза выше по сравнению с группой контроля, что в целом согласуется с результатами других исследований [11, 12]. Повышенный уровень MCP-1 (CCL2) у лиц с манифестацией заболевания косвенно может указывать на активно протекающие процессы нейровоспаления за счет способности данного хемокина активировать и способствовать миграции моноцитов через гематоэнцефалический барьер в ткани головного мозга [13]. Мигрировавшие моноциты продолжают избыточно секретировать MCP-1, который при взаимодействии с рецептором CCR2 переводит микроглию в провоспалительный фенотип (M1), что запускает нейровоспаление [14]. Более того, MCP-1 при воздействии на дофаминовые нейроны способствует выбросу дофамина, что, вероятно, может вносить свой вклад в патогенез позитивной симптоматики при шизофрении [15].

Показатель макрофагального воспалительного белка 1α – MIP- 1α (CCL3) у больных с дебютом шизофрении не отличался от группы контроля. Уровень макрофагального воспалительного белка 1β – MIP- 1β (CCL4) был статистически значимо ($p=0,0004$) в 1,5 раза ниже контрольных значений. Известно, что эти родственные хемокины, воздействуя на эндотелиоциты, усиливают проницаемость гематоэнцефалического барьера и индуцируют трансмиграцию лейкоцитов, внося свой вклад в нейровоспаление [16]. Снижение содержания MIP- 1β (CCL4) в периферическом русле у пациентов в психозе, по-видимому, связано с тем, что хемокин уже выполнил свою роль – провзаимодействовал с рецепторами. Кроме того, снижение концентрации, возможно, обусловлено способностью MIP- 1α и MIP- 1β образовывать гетеродимеры, затрудняя их идентификацию в плазме крови [17].

Хемокин, регулируемый активацией, экспрессией и секрецией нормальных Т-клеток – RANTES (CCL5) в нашем исследовании был статистически значимо ($p=0,0008$) повышен в 1,3 раза у пациентов с первым эпизодом шизофрении по сравнению со здоровыми лицами. В настоящее время отсутствуют публикации о содержании RANTES в крови у больных шизофренией. Повышенный уровень RANTES (CCL5) у пациентов с первым эпизодом шизофрении может косвенно свидетельствовать о миграции CD4⁺ Т-клеток через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, индуцируя дальнейшую дифференцировку микроглии в провоспалительный фенотип [18]. Избыточное воздействие RANTES на CCR5-рецептор приводит к активации микроглии и про-

грессированию нейровоспаления [19]. Кроме того, RANTES может участвовать в модуляции выброса глутамата из нейронов, что вносит вклад в клинические проявления шизофрении [20].

Эотаксин-1 (CCL11) – эозинофильный хемотаксический белок 1 – хемокин, участвующий в активации и хемотаксисе эозинофилов, в ЦНС продуцируется микроглией, астроцитами, нейронами, эндотелиоцитами гематоэнцефалического барьера [21]. Известно, что при высоких концентрациях в периферическом русле эотаксин-1 повреждает эндотелий сосудистого сплетения, обладает выраженной эксайтотоксичностью, что запускает процессы преждевременного старения головного мозга, на основании чего некоторые авторы относят этот хемокин к «белкам старости» [22]. Многие исследователи отмечают повышение сывороточного уровня эотаксина-1 (CCL11) у пациентов с длительным течением шизофрении [23], при этом обнаружены положительные корреляционные связи между высоким уровнем данного хемокина и когнитивными нарушениями в рамках шизофрении [24, 25]. Что касается первого психотического эпизода, имеется единственная публикация, согласно которой уровень эотаксина-1 в плазме у пациентов и в контрольной группе не различались [26], это соотносится с полученными нами результатами. Отсутствие отличий между сравниваемыми группами можно объяснить молодым возрастом пациентов и недавним началом шизофренического процесса. При этом можно предположить, что влияние эотаксина-1 (CCL11) реализуется на более поздних этапах течения заболевания, что в дальнейшем клинически проявляется негативной симптоматикой и когнитивным дефицитом, обусловленными цитотоксическими эффектами данного хемокина.

Хемокин, регулируемый тимусом и активацией – TARC (CCL17), является преимущественно гомеостатическим хемокином, который снижает активацию микроглии, переводя её в гомеостатический фенотип (M2) [27, 28]. У пациентов с длительным течением шизофрении было обнаружено повышенное содержание TARC в плазме крови [29], аналогичные результаты получены при обследовании больных с первым психотическим эпизодом [26]. Согласно результатам собственного исследования, содержание TARC (CCL17) в плазме крови у пациентов с первым эпизодом шизофрении до лечения было статистически значимо ($p=0,0014$) в 1,6 раза ниже по сравнению с группой контроля. Учитывая гомеостатические свойства TARC (CCL17), можно предположить, что его снижение у пациентов с манифестацией шизофрении обусловлено превалированием процессов нейровоспаления над нейропластичностью.

Макрофагальный воспалительный белок 3 α – МIP-3 α (CCL20) в ЦНС в основном экспрессируется астроцитами [30, 31]. Имеется предположение, что при шизофрении астроциты значительно меньше секретируют МIP-3 α , что приводит к снижению количества противовоспалительных регуляторных Т-лимфоцитов на периферии и уменьшает их миграцию через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, что приводит к нарушению регуляции нейровоспаления, усугубляя его и потенциально способствуя превалированию воспалительного звена в патогенезе данного расстройства. Таким образом, допускается, что дефектная ось астроглия \rightarrow CCL20 \rightarrow CCR6 \rightarrow регуляторные Т-лимфоциты может представлять собой биологический компонент патогенетического звена в рамках шизофрении [31]. Что касается уровня МIP-3 α в периферическом кровяном русле у пациентов с шизофренией, то литературные данные немногочисленны и носят неоднозначный характер. Согласно одному исследованию, МIP-3 α был значительно повышен у пациентов с шизофренией по сравнению с депрессивными больными и группой контроля [32]. В другом исследовании уровень МIP-3 α не отличался от такового в группе контроля [33]. В нашем исследовании показатель МIP-3 α (CCL20) до назначения антипсихотической терапии у пациентов с дебютом шизофрении был в 1,4 раза ниже значений контроля, однако результат не обладал статистической значимостью.

GRO- α – связанный с ростом онкоген α (CXCL1) и его рецептор CXCR2 экспрессируются в ЦНС, в особенности астроцитами, хемокин способствует миграции нейтрофилов через гематоэнцефалический барьер и их накоплению в ЦНС, запуская процессы нейровоспаления [34] и нейротоксичности [35]. Публикаций о содержании GRO- α в плазме крови встречается немного, к тому же они противоречивы: в одном исследовании данный хемокин был ниже у больных шизофренией, чем в контрольной группе [36], в другом, наоборот, отмечалось значительное его повышение [37]. В нашем исследовании GRO- α (CXCL1) был в 1,5 раза выше у пациентов с манифестацией шизофрении по сравнению с группой контроля, однако результат не был статистически значимым.

ENA-78 (CXCL5) – пептид, активирующий нейтрофилы эпителиального происхождения – проявляет свой эффект за счет взаимодействия с рецептором хемокинов CXCR2, что стимулирует проадгезивную активность и хемотаксис нейтрофилов в ЦНС, приводя к нейровоспалению и нейродегенерации [38]. У пациентов с шизофренией этот хемокин практически не изучался, имеется лишь одна публикация, согласно которой ENA-78 был высоко экспрессирован в тканях головного мозга у пациентов с шизофренией [39].

Публикаций о повышении содержания ENA-78 в плазме крови у пациентов с шизофренией не было найдено. В нашего исследования выявлено, что уровень ENA-78 был статистически значимо ($p=0,0012$) в 1,5 раза ниже, чем в группе контроля. Такое снижение, возможно, обусловлено перекрестным влиянием других родственных хемокинов (GRO- α , IL-8), конкурирующих за рецептор CXCR2, либо за счет того, что ENA-78 уже взаимодействовал с данным рецептором.

Интерлейкин-8 – IL-8 (CXCL8) реализует свои эффекты через рецепторы CXCR1 и CXCR2, иницируя хемотаксис нейтрофилов к очагу воспаления и их дегрануляцию. Различные типы клеток головного мозга, включая астроциты, нейроны, микроглию и эндотелиальные клетки, экспрессируют для него IL-8 и рецепторы [40]. Повышенный уровень IL-8 у пациентов с шизофренией был отмечен во многих метаанализах, он считается одним из основных хемокинов, играющих главную роль в патогенезе шизофрении [5]. Более того, у пациентов с первым эпизодом шизофрении также отмечается повышение содержания IL-8 в плазме крови [41, 42], что соотносится с результатами нашего исследования: уровень IL-8 (CXCL8) был статистически значимо ($p=0,0000$) повышен в 3,3 раза в основной группе относительно контроля. Высокий уровень IL-8 косвенно указывает на излишнюю активацию нейтрофилов и их возможную миграцию через гематоэнцефалический барьер в мозг с последующей дегрануляцией и активацией нейроиммуновоспаления.

Монокин, индуцируемый гамма-интерфероном (MIG) (CXCL9), индуцируемый гамма-интерфероном белок 10 (IP-10) (CXCL10), хемотрактант альфа индуцируемых интерфероном Т-клеток (I-TAC) (CXCL11) являются родственными хемокинами и воздействуют на рецептор CXCR3. Эффекты данных хемокинов преимущественно направлены на Т-хелперы I типа и естественные клетки-киллеры, что способствует привлечению данных клеток в ЦНС и запускает процессы нейровоспаления [43]. Публикаций касательно содержания MIG и I-TAC у пациентов с шизофренией нами не обнаружено. Согласно результатам единичных исследований, уровень IP-10 в крови при шизофрении не повышался [12, 33]. Также не было выявлено существенных различий содержания IP-10 в плазме крови и ликворе у пациентов с первым эпизодом шизофрении [26]. В нашей работе все указанные хемокины оказались значимо снижены у пациентов с дебютом шизофрении по сравнению с контролем: уровень MIG был статистически значимо ($p=0,0007$) в 1,8 раза ниже, IP-10 – статистически значимо ($p=0,0166$) ниже на 3,0%, в отношении I-TAC выявлена тенденция к снижению в 1,6 раза ($p=0,0359$).

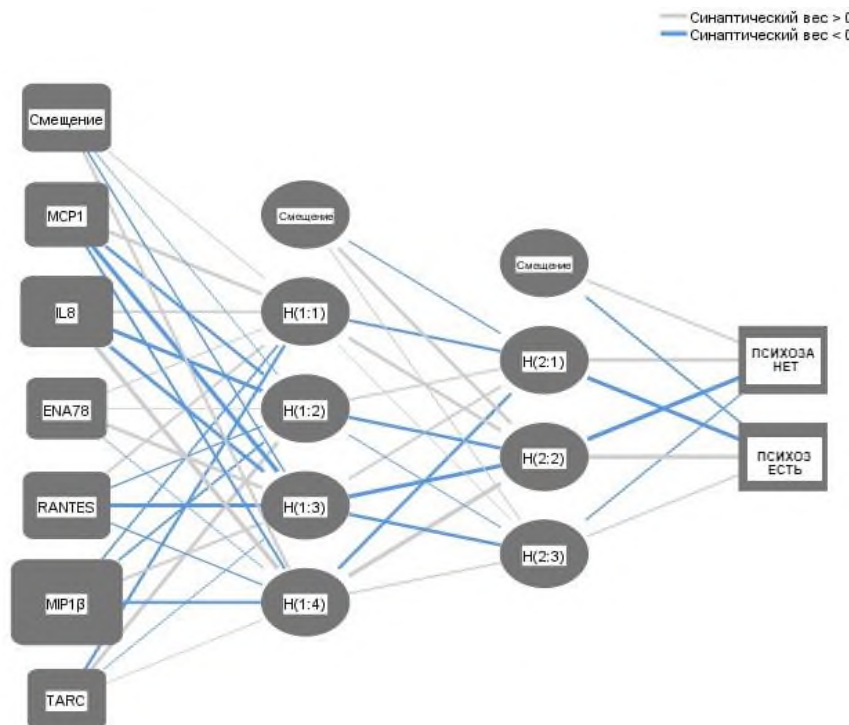
Полученные результаты могут косвенно указывать на более раннее участие или на отсутствие вовлечения клеточного звена адаптивного иммунитета, реализуемого Т-хелперами I типа, при развитии шизофренического психоза. В данный момент, возможно, превалируют звенья врожденного иммунитета. Данное предположение подтверждается повышенными уровнями хемокинов IL-8, MCP-1 и RANTES, которые в основном являются хемоаттрактантами для нейтрофилов и моноцитов, реализующих преобладание звеньев врожденного иммунитета над адаптивным в период манифестации психотических расстройств при шизофрении.

Прогностическое значение показателей хемокинов в плазме крови при манифестации шизофрении

Следующим шагом нашей работы стала оценка прогностической значимости показателей изученных хемокинов в манифестации шизофрении с использованием встроенного модуля Neural Networks программы SPSS Statistics Version 25,0 (IBM, США; лицензия № Z125-3301-14).

С целью создания модели прогноза развития шизофренического психоза у первичных пациентов была выбрана структура многослойного персептрона, состоящего из 6 входных нейронов, которыми выступили показатели 6 статистически значимых хемокинов (MCP-1, IL-8, MIP-1b, ENA-78, RANTES, TARC). Учитывая количество входных нейронов, архитектура многослойного персептрона содержала 2 скрытых слоя. Автоматический выбор архитектуры позволил вычислить оптимальное количество нейронов в указанных скрытых слоях, равное 4 и 3 соответственно, что позволяет более эффективно прогнозировать факт развития шизофренического психоза. В качестве функции активации, в том числе и в выходном слое, выступал сигмоид. Сумма квадратов рассматривалась в качестве функции ошибки. Выходной слой содержал 2 целевые (зависимые) переменные (наличие или отсутствие шизофренического психоза).

Архитектура разработанной нейронной сети представлена на рисунке 1.



Р и с у н о к 1. Структура многослойного персептрона, позволяющего прогнозировать развитие шизофренического психоза у первичных пациентов

Точность прогноза шизофренического психоза для разработанной модели составила 95,7% (чувствительность – 97,5%, специфичность – 91,4%); площадь под кривой ROC-AUC – 0,96 [95% ДИ 0,92-0,97] ($p < 0,001$). Учитывая высокую точность прогноза, близкую к 100%, можно сделать вывод, что разработанная нейронная сеть не испытывает затруднений в прогнозировании шизофренического психоза.

Информативность и качество построения нейросетевой модели подтверждаются данными ROC-анализа, представленными на рисунке 2.

В процессе тестирования нейронной сети частота неверных предсказаний составила 13,3% (4/30), что, по всей видимости, связано с низкой численностью тестовой выборки, использованной для тестирования модели.

В ходе проведения нейросетевого анализа выявлено, что в развитии шизофренического психоза наиболее значимыми хемокинами являются MIP-1 β (33%), IL-8 (19%), RANTES (16%), MCP-1 (13%), ENA-78 (10%), TARC (9%) (рис. 3), полученные результаты согласуются с данными обзорной статьи, посвященной нарушению регуляции хемокинов при шизофрении [5].

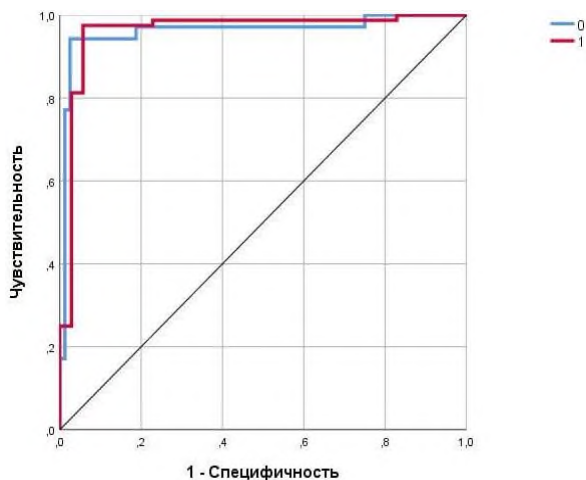


Рисунок 2. Оценка информативности нейронной сети, позволяющей прогнозировать развитие шизофренического психоза

$$Sch = 1 / 1 + e^{0,084 \cdot MIP-1\beta + 0,022 \cdot ENA-78 + 0,022 \cdot TARC - 0,003 \cdot MCP-1 - 0,04 \cdot IL8 - 0,00001 \cdot RANTES - 0,111}$$

где Sch – коэффициент, отражающий вероятность развития шизофренического психоза; MIP-1 β – макрофагальный воспалительный белок 1 β (CCL4); Interleukin-8, IL-8 – хемокин, вызывающий миграцию в зону воспаления различных типов клеток; ENA-78 (CXCL 5) – пептид, активирующий нейтрофилы эпителиального происхождения; TARC (CCL17) – хемокин, регулируемый тимусом и активацией; MCP-1 (CCL2) – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; RANTES (CCL5) – хемокин, регулируемый активацией, экспрессией и секрецией нормальных Т-клеток.

Установлено, что при значении коэффициента, равном $Sch \geq 0,5$, риск развития шизофренического психоза статистически значимо ($p < 0,001$) возрастает в 62 раза ($OR = 62,57$, 95% CI 18,4-212,75). Чувствительность разработанной вычислительной прогностической модели составляет 0,913, специфичность – 0,857, точность – 0,896. Площадь под ROC-кривой равна 0,885 (95% ДИ 0,808-0,961, $p < 0,001$). Стандартная ошибка составляет 0,076, что указывает на высокую эффективность применения нейросетевого анализа для оптимизации прогнозирования и минимизации ошибочных результатов (рис. 4).

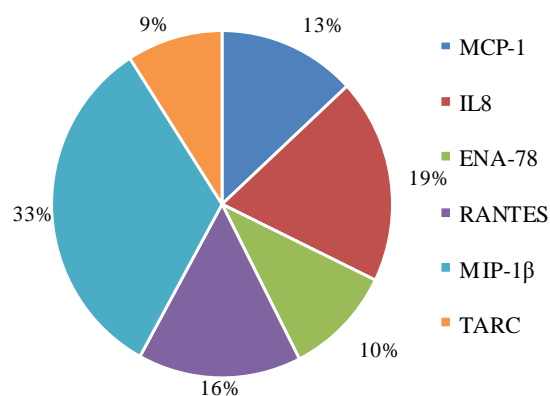


Рисунок 3. Важность хемокинов в структуре прогностической модели манифестации шизофрении

В дальнейшем с помощью построения логистической регрессии с бинарной зависимой переменной нами был разработан способ прогнозирования развития психоза у пациентов с манифестацией шизофрении, который представлен ниже в виде следующей формулы:

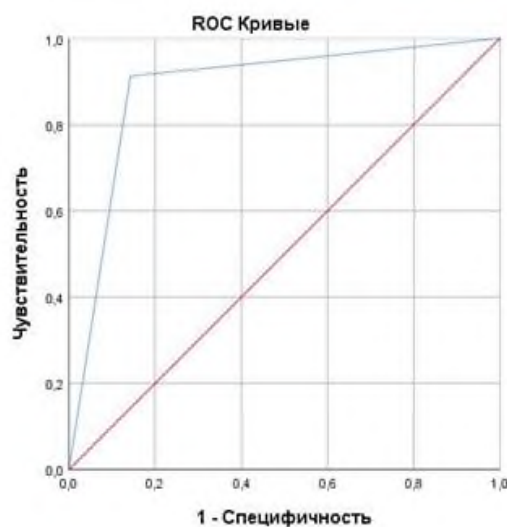


Рисунок 4. Площадь под ROC-кривой для подтверждения вероятности правильного прогноза при наблюдении тестовой переменной

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе нашего исследования получены результаты, демонстрирующие существенные сдвиги в содержании некоторых хемокинов в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении ещё до начала проведения антипсихотической терапии.

Обнаружено, что при дебюте шизофрении в крови пациентов отмечается статистически значимое повышение относительно значений группы контроля следующих хемокинов: IL-8 (CXCL8) – в 3,3 раза, MCP-1 (CCL2) – в 1,4 раза, RANTES (CCL5) – в 1,3 раза. Данные хемокины являются хемоаттрактантами преимущественно для нейтрофилов и моноцитов, что свидетельствует о миграции этих клеток через гематоэнцефалический барьер и их участии в нейроиммуновоспалении, а также о преобладании звеньев врожденного иммунитета над адаптивным в период манифестации шизофренического психоза.

В то же время некоторые хемокины были статистически значимо снижены относительно значений группы контроля: MIG (CXCL9) – в 1,8 раза, I-TAC (CXCL11) и TARC (CCL17) – в 1,6 раза, MIP-1 β (CCL4) и ENA-78 (CXCL5) – в 1,5 раза, незначительно снижен IP-10 (CXCL10). Это может косвенно указывать на более раннее вовлечение данных хемокинов в патологические процессы при шизофрении, ещё до развития шизофренического психоза, с последующим снижением их концентрации в периферической крови. Кроме того, сниженные показатели MIG, IP-10, I-TAC указывают на отсутствие вовлечения клеточного звена адаптивного иммунитета, реализуемого Т-хелперами I типа, при манифестации психотических расстройств, соответственно, на превалирование в указанный период врожденного иммунитета.

Выполненный посредством нейронной сети анализ подтвердил ведущее значение в манифестации шизофренического психоза хемокинов MIP-1 β (33%), IL-8 (19%), RANTES (16%), MCP-1 (13%), ENA-78 (10%), TARC (9%). Специальные математические расчеты доказали, что данные хемокины имеют достаточную прогностическую значимость для диагностики риска развития психозов у пациентов с первым эпизодом шизофренической психотической психозом, в перспективе это может иметь важное практическое применение. С помощью бинарной логистической регрессии нами была разработана формула, позволяющая прогнозировать риск развития психоза при шизофрении, на базе которой для удобства использования разработана программа для ЭВМ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки, выполнялось в рамках Госзадания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской Декларации ВМА, «Правилам клинической практики в РФ», утвержденным Приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г., и одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 117 от 10 ноября 2021 г.).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ключник Т.П., Смулевич А.Б., Зозуля С.А., Воронина 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-psychopathological correlates (towards the construction of a clinical-biological model). Psychiatry. 2021;19(1):6-15. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15 (in Russian).
2. Ermakov EA, Melamud MM, Buneva VN, Ivanova SA. Immune system abnormalities in schizophrenia: An integrative view and translational perspectives. Front Psychiatry. 2022 Apr 25;13:880568. doi: 10.3389/fpsy.2022.880568. PMID: 35546942; PMCID: PMC9082498.
3. Ermakov EA, Melamud MM, Boiko AS, Kamaeva DA, Ivanova SA, Nevinsky GA, Buneva VN. Association of peripheral inflammatory biomarkers and growth factors levels with sex, therapy and other clinical factors in schizophrenia and patient stratification based on these data. Brain Sci. 2023 May 22;13(5):836. doi: 10.3390/brainsci13050836. PMID: 37239308; PMCID: PMC10216189.
4. Mednova IA, Boiko AS, Kornetova EG, Semke AV, Bokhan NA, Ivanova SA. Cytokines as potential biomarkers of clinical characteristics of schizophrenia. Life (Basel). 2022 Nov 25;12(12):1972. doi: 10.3390/life12121972. PMID: 36556337; PMCID: PMC9784438.
5. Ermakov EA, Mednova IA, Boiko AS, Buneva VN, Ivanova SA. Chemokine dysregulation and neuroinflammation in schizophrenia: A systematic review. Int J Mol Sci. 2023 Jan 22;24(3):2215. doi: 10.3390/ijms24032215. PMID: 36768537; PMCID: PMC9917146.
6. Прохоров А.С., Гольгина С.Е., Сахаров А.В. Хемокины в центральной нервной системе, возможная патогенетическая роль при шизофрении (обзор литературы). Психическое здоровье. 2022. Т. 17, № 11. С. 100-110. Prokhorov AS, Golygina SE, Sakharov AV. Chemokines in the central nervous system, possible pathogenetic role in schizophrenia (literature review). Mental Health. 2022;17(11):100-110 (in Russian).
7. Jaerve A, Müller HW. Chemokines in CNS injury and repair. Cell Tissue Res. 2012 Jul;349(1):229-48. doi: 10.1007/s00441-012-1427-3. Epub 2012 May 22. PMID: 22700007.

8. Van Steenwinckel J, Reaux-Le Goazigo A, Pommier B, Mauborgne A, Dansereau MA, Kitabgi P, Sarret P, Pohl M, Mélik Parsadaniantz S. CCL2 released from neuronal synaptic vesicles in the spinal cord is a major mediator of local inflammation and pain after peripheral nerve injury. *J Neurosci*. 2011 Apr 13;31(15):5865-75. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5986-10.2011. PMID: 21490228; PMCID: PMC6622829.
9. Rostène W, Guyon A, Kular L, Godefroy D, Barbieri F, Bajetto A, Banisadr G, Callewaere C, Conductier G, Rovère C, Mélik-Parsadaniantz S, Florio T. Chemokines and chemokine receptors: new actors in neuroendocrine regulations. *Front Neuroendocrinol*. 2011 Jan; 32(1):10-24. doi: 10.1016/j.yfrne.2010.07.001. Epub 2010 Jul 17. PMID: 20624414.
10. Kozurev EA, Ermakov EA, Boiko AS, Mednova IA, Kornetova EG, Bokhan NA, Ivanova SA. Building predictive models for schizophrenia diagnosis with peripheral inflammatory biomarkers. *Biomedicines*. 2023 Jul 14;11(7):1990. doi: 10.3390/biomedicines11071990. PMID: 37509629; PMCID: PMC10377576.
11. Сахаров А.В., Мындускин И.В., Гольгина С.Е. Прогностическое значение некоторых нейромаркеров при первом эпизоде параноидной шизофрении до назначения терапии. *Российский психиатрический журнал*. 2023. № 2. С. 38-45. Sakharov AV, Mynduskin IV, Golygina SE. Prognostic value of some neuro-markers in the first episode of paranoid schizophrenia before therapy. *Russian Psychiatric Journal*. 2023;2:38-45 (in Russian).
12. Frydecka D, Krzystek-Korpacka M, Lubeiro A, Stramecki F, Stańczykiewicz B, Beszlej JA, Piotrowski P, Kotowicz K, Szewczuk-Bogusławska M, Pawlak-Adamska E, Misiak B. Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: A cross-sectional and meta-analysis study. *Brain Behav Immun*. 2018 Jul;71:28-36. doi: 10.1016/j.bbi.2018.05.002. Epub 2018 May 3. PMID: 29730395.
13. Dimitrijevic OB, Stamatovic SM, Keep RF, Andjelkovic AV. Effects of the chemokine CCL2 on blood-brain barrier permeability during ischemia-reperfusion injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006 Jun;26(6):797-810. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600229. PMID: 16192992.
14. Klaus F, Mitchell K, Liou SC, Eyler LT, Nguyen TT. Chemokine MCP1 is associated with cognitive flexibility in schizophrenia: A preliminary analysis. *J Psychiatr Res*. 2021 Jun;138:139-145. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.04.007. Epub 2021 Apr 3. PMID: 33852994; PMCID: PMC8192469.
15. Réaux-Le Goazigo A, Van Steenwinckel J, Rostène W, Mélik Parsadaniantz S. Current status of chemokines in the adult CNS. *Prog Neurobiol*. 2013 May;104:67-92. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.02.001. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23454481.
16. Estevao C, Bowers CE, Luo D, Sarker M, Hoeh AE, Frudd K, Turowski P, Greenwood J. CCL4 induces inflammatory signalling and barrier disruption in the neurovascular endothelium. *Brain Behav Immun Health*. 2021 Oct 22;18:100370. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100370. PMID: 34755124; PMCID: PMC8560974.
17. Guan E, Wang J, Norcross MA. Identification of human macrophage inflammatory proteins 1alpha and 1beta as a native secreted heterodimer. *J Biol Chem*. 2001 Apr 13;276(15):12404-9. doi: 10.1074/jbc.M006327200. Epub 2001 Jan 16. PMID: 11278300.
18. Séguin R, Biernacki K, Prat A, Wosik K, Kim HJ, Blain M, McCrea E, Bar-Or A, Antel JP. Differential effects of Th1 and Th2 lymphocyte supernatants on human microglia. *Glia*. 2003 Apr 1;42(1):36-45. doi: 10.1002/glia.10201. PMID: 12594735.
19. Zhang Z, Li Y, Jiang S, Shi FD, Shi K, Jin WN. Targeting CCL5 signaling attenuates neuroinflammation after seizure. *CNS Neurosci Ther*. 2023 Jan;29(1):317-330. doi: 10.1111/cns.14006. Epub 2022 Nov 28. PMID: 36440924; PMCID: PMC9804050.
20. Di Prisco S, Summa M, Chellakudam V, Rossi PI, Pittaluga A. RANTES-mediated control of excitatory amino acid release in mouse spinal cord. *J Neurochem*. 2012 May;121(3):428-37. doi: 10.1111/j.1471-4159.2012.07720.x. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22385043.
21. Baruch K, Ron-Harel N, Gal H, Deczkowska A, Shifrut E, Ndifon W, Mirlas-Neisberg N, Cardon M, Vaknin I, Cahalon L, Berkutzki T, Mattson MP, Gomez-Pinilla F, Friedman N, Schwartz M. CNS-specific immunity at the choroid plexus shifts toward destructive Th2 inflammation in brain aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Feb 5;110(6):2264-9. doi: 10.1073/pnas.1211270110. Epub 2013 Jan 18. PMID: 23335631; PMCID: PMC3568380.
22. Хавинсон В.К., Кузник Б.И., Рыжак Г.А., Линькова Н.С., Козина Л.С., Салль Т.С. «Белок старости» CCL11, «белок юности» GDF11 и их роль в возрастной патологии. *Успехи геронтологии*. 2016. Т. 29, № 5. С. 722-731. Khavinson VK, Kuznik BI, Ryzhak GA, Lin'kova NS, Kozina LS, Sall TS. "Protein of old age" CCL11, "protein of youth" GDF11 and their role in age-related pathology. *Advances in Gerontology*. 2016;29(5):722-731 (in Russian).
23. Teixeira AL, Reis HJ, Nicolato R, Brito-Melo G, Correa H, Teixeira MM, Romano-Silva MA. Increased serum levels of CCL11/eotaxin in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Apr 1;32(3):710-4. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.11.019. Epub 2007 Nov 23. PMID: 18096286.
24. Al-Hakeim HK, Almulla AF, Maes M. The neuroimmune and neurotoxic fingerprint of major neurocognitive psychosis or deficit schizophrenia: a supervised machine learning study. *Neurotox Res*. 2020 Mar;37(3):753-771. doi: 10.1007/s12640-019-00112-z. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31916129.
25. Ivanovska M, Abdi Z, Murdjeva M, Macedo D, Maes A, Maes M. CCL-11 or Eotaxin-1: An immune marker for ageing and accelerated ageing in neuro-psychiatric disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 Sep 2;13(9):230. doi: 10.3390/ph13090230. PMID: 32887304; PMCID: PMC7558796.
26. Malmqvist A, Schwieler L, Orhan F, Fatouros-Bergman H, Bauer M, Flyckt L, Cervenka S, Engberg G, Piehl F; Karolinska Schizophrenia Project (KaSP) consortium; Erhardt S. Increased peripheral levels of TARC/CCL17 in first episode psychosis patients. *Schizophr Res*. 2019 Aug;210:221-227. doi: 10.1016/j.schres.2018.12.033. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30612841.

27. Deng S, Jin P, Sherchan P, Liu S, Cui Y, Huang L, Zhang JH, Gong Y, Tang J. Recombinant CCL17-dependent CCR4 activation alleviates neuroinflammation and neuronal apoptosis through the PI3K/AKT/Foxo1 signaling pathway after ICH in mice. *J Neuroinflammation*. 2021 Mar 1;18(1):62. doi: 10.1186/s12974-021-02112-3. PMID: 33648537; PMCID: PMC7923481.
28. Zhang A, Liu Y, Xu H, Zhang Z, Wang X, Yuan L, Lenahan C, Zhang C, Jiang J, Fang C, Fang Y, Zhang J, Chen S. CCL17 exerts neuroprotection through activation of CCR4/mTORC2 axis in microglia after subarachnoid haemorrhage in rats. *Stroke Vasc Neurol*. 2022 Jul 26;8(1):4-16. doi: 10.1136/svn-2022-001659. Epub ahead of print. PMID: 35882433; PMCID: PMC9985806.
29. Hong S, Lee EE, Martin AS, Soontornniyomkij B, Soontornniyomkij V, Achim CL, Reuter C, Irwin MR, Eyler LT, Jeste DV. Abnormalities in chemokine levels in schizophrenia and their clinical correlates. *Schizophr Res*. 2017 Mar;181:63-69. doi: 10.1016/j.schres.2016.09.019. Epub 2016 Sep 17. PMID: 27650194; PMCID: PMC5357211.
30. Rothhammer V, Quintana FJ. Control of autoimmune CNS inflammation by astrocytes. *Semin Immunopathol*. 2015 Nov;37(6):625-38. doi: 10.1007/s00281-015-0515-3. Epub 2015 Jul 30. PMID: 26223505; PMCID: PMC4618768.
31. Akkouh IA, Ueland T, Hansson L, Inderhaug E, Hughes T, Steen NE, Aukrust P, Andreassen OA, Szabo A, Djurovic S. Decreased IL-1 β -induced CCL20 response in human iPSC-astrocytes in schizophrenia: Potential attenuating effects on recruitment of regulatory T cells. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:634-644. doi: 10.1016/j.bbi.2020.02.008. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32109548.
32. Klaus F, Guetter K, Schlegel R, Spiller TR, Seifritz E, Cathomas F, Kaiser S. Common and disorder-specific upregulation of the inflammatory markers TRAIL and CCL20 in depression and schizophrenia. *Sci Rep*. 2021 Sep 28;11(1):19204. doi: 10.1038/s41598-021-98769-0. PMID: 34584171; PMCID: PMC8479067.
33. Duan F, Zhao S, Xia C, Ren Z, Yuan N, Xie L, Wang L, Xiong Y, Yu P, Chen Y, Tian J, Dai J, Lu J, Xia Y, Liu X, Chen C, Liu C. Changes of immune-related factors in the blood of schizophrenia and bipolar disorder patients receiving monotherapy. *Transl Psychiatry*. 2022 May 26;12(1):212. doi: 10.1038/s41398-022-01968-0. PMID: 35618730; PMCID: PMC9135722.
34. Wu F, Zhao Y, Jiao T, Shi D, Zhu X, Zhang M, Shi M, Zhou H. CXCR2 is essential for cerebral endothelial activation and leukocyte recruitment during neuroinflammation. *J Neuroinflammation*. 2015 May 21;12:98. doi: 10.1186/s12974-015-0316-6. PMID: 25990934; PMCID: PMC4438521.
35. Perez-Nievas BG, Johnson L, Beltran-Lobo P, Hughes MM, Gammallieri L, Tarsitano F, Myszczyńska MA, Vazquez-Villasenor I, Jimenez-Sanchez M, Troakes C, Wharton SB, Ferraiuolo L, Noble W. Astrocytic C-X-C motif chemokine ligand-1 mediates β -amyloid-induced synaptotoxicity. *J Neuroinflammation*. 2021 Dec 28;18(1):306. doi: 10.1186/s12974-021-02371-0. PMID: 34963475; PMCID: PMC8715604.
36. Mäntylä T, Mantere O, Raji TT, Kiesepä T, Laitinen H, Leiviskä J, Tornainen M, Tuominen L, Vaarala O, Suvisaari J. Altered activation of innate immunity associates with white matter volume and diffusion in first-episode psychosis. *PLoS One*. 2015 May 13;10(5):e0125112. doi: 10.1371/journal.pone.0125112. PMID: 25970596; PMCID: PMC4430522.
37. Dimitrov DH, Lee S, Yantis J, Valdez C, Paredes RM, Braidia N, Velligan D, Walss-Bass C. Differential correlations between inflammatory cytokines and psychopathology in veterans with schizophrenia: potential role for IL-17 pathway. *Schizophr Res*. 2013 Dec;151(1-3):29-35. doi: 10.1016/j.schres.2013.10.019. Epub 2013 Nov 5. PMID: 24210870.
38. Li Z, Wang Z, Zhang C, Chen J, Su Y, Huang J, Yi Z, Yuan C, Hong W, Wang Y, Wu Z, Hu Y, Cao L, Peng D, Guan Y, Zou Y, Yu S, Cui D, Fang Y. Reduced ENA78 levels as novel biomarker for major depressive disorder and venlafaxine efficiency: Result from a prospective longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Jul;81:113-121. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.03.015. Epub 2017 Mar 18. PMID: 28441588.
39. Xu L, Qi X, Zhu C, Wan L. Activation of IL-8 and its participation in cancer in schizophrenia patients: new evidence for the autoimmune hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Dec 13;14:3393-3403. doi: 10.2147/NDT.S188210. PMID: 30587991; PMCID: PMC6298395.
40. Robinson KF, Narasipura SD, Wallace J, Ritz EM, Al-Harthi L. Negative regulation of IL-8 in human astrocytes depends on β -catenin while positive regulation is mediated by TCFs/LEF/ATF2 interaction. *Cytokine*. 2020 Dec;136:155252. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155252. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32818703; PMCID: PMC7554258.
41. Говорин Н.В., Озорнина Н.В., Озорнин А.С. Изменения уровня некоторых цитокинов сыворотки крови у больных с первым психотическим эпизодом шизофрении при психофармакотерапии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2011. Т. 21, № 1. С. 20-24. Govorin NV, Ozornina NV, Ozornin AS. Changes in the level of some serum cytokines in patients with the first psychotic episode of schizophrenia during psychopharmacotherapy. *Social and Clinical Psychiatry*. 2011;21(1):20-24 (in Russian).
42. Çakici N, Sutterland AL, Penninx BWJH, Dalm VA, de Haan L, van Beveren NJM. Altered peripheral blood compounds in drug-naïve first-episode patients with either schizophrenia or major depressive disorder: a meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2020 Aug;88:547-558. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.039. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32330592.
43. Koper OM, Kamińska J, Sawicki K, Kemonia H. CXCL9, CXCL10, CXCL11, and their receptor (CXCR3) in neuroinflammation and neurodegeneration. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Jun;27(6):849-856. doi: 10.17219/acem/68846. PMID: 29893515.

Поступила в редакцию 31.05.2024
Утверждена к печати 02.12.2024

Прохоров Анатолий Сергеевич, ассистент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, врач-психиатр ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского» (Чита). Author ID РИНЦ 1185258. ResearcherID HHZ-4746-2022. sa2719017@yandex.ru

Гольгина Светлана Евгеньевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Author ID РИНЦ 847556. Author ID Scopus 57201322291. ResearcherID HDN-9381-2022. svetagolygina@yandex.ru

Сахаров Анатолий Васильевич, д.м.н., доцент, заслуженный врач Забайкальского края, руководитель отдела клинической наркологии Национального научного центра наркологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, главный внештатный детский специалист психиатр Минздрава России в Дальневосточном федеральном округе (Москва). Author ID РИНЦ 556868. Author ID Scopus 57201327574. ResearcherID N-4261-2016.

✉ Сахаров Анатолий Васильевич, sakharov-chita@yandex.ru

UDC 616.895.87|465*18/*35|:612.017.1:616-036.1

For citation: Prokhorov A.S., Golygina S.E., Sakharov A.V. Prognostic value of chemokines in the first episode of paranoid schizophrenia before the start of antipsychotic therapy. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2024; 4 (125): 5-16. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4\(125\)-5-16](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-5-16)

Prognostic value of chemokines in the first episode of paranoid schizophrenia before the start of antipsychotic therapy

Prokhorov A.S.^{1,2}, Golygina S.E.¹, Sakharov A.V.³

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chita State Medical Academy” of the Ministry of Health of the Russian Federation
Gorky Street 39A, 672000, Chita, Russian Federation

² State-Funded Healthcare Institution “Regional Clinical Psychiatric Hospital named after V.Kh. Kandinsky”
Okruzhnoy Passage 3, 672000, Chita, Russian Federation

³ National Scientific Center for Narcology – Branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation
Malyy Mogiltsevsky Lane 3, 119002, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Chemokines are active participants in neuroinflammation, perform neuromodulatory functions, and their involvement in the mechanisms of schizophrenia development cannot be ruled out. At the same time, the construction of prognostic models based on neural networks using chemokine indices can be promising for early diagnosis of this disorder. **Objective:** to study the indices of some chemokines in the blood plasma of patients with the first episode of paranoid schizophrenia before the start of antipsychotic therapy, followed by determination of their prognostic value in the manifestation of this disorder through the construction of mathematical models. **Materials and Methods.** A total of 80 patients (49 men and 31 women) aged 18-35 years with a diagnosis of “Paranoid schizophrenia, observation period less than a year” (F20.09) were examined at the Kandinsky Regional Clinical Psychiatric Hospital. The content of 13 chemokines (MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, Eotaxin-1, TARC, MIP-3 α , GRO- α , ENA-78, IL-8, IP-10, MIG, I-TAC) in the blood serum of this group of patients before treatment was determined. **Results.** At the debut of schizophrenia, the content of IL-8 (CXCL8) in the blood of patients increased by 3.3 times, MCP-1 (CCL2) by 1.4 times, RANTES (CCL5) by 1.3 times, with a decrease in MIG (CXCL9) by 1.8 times, I-TAC (CXCL11) and TARC (CCL17) by 1.6 times, MIP-1 β (CCL4) and ENA-78 (CXCL5) by 1.5 times. The analysis performed using a neural network established the prognostic value of the chemokines MIP-1 β , IL-8, RANTES, MCP-1, TARC in assessing the risk of developing psychosis in patients with schizophrenia. **Conclusion.** Significant shifts in the content of some chemokines in the blood serum of patients with the first episode of schizophrenia were established even before the start of antipsychotic therapy, which indicate the development of neuroimmunoinflammation with a predominance of innate immunity over adaptive immunity during the manifestation of schizophrenic psychosis. Special mathematical calculations confirmed the prognostic significance of a number of chemokines for diagnosing the risk of developing psychosis in schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, first episode, chemokines, neuroinflammation, prognostic model, neural network.

Received May 31, 2024

Accepted December 02, 2024

Prokhorov Anatoly S., assistant 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; psychiatrist of State-Funded Healthcare Institution “Regional Clinical Psychiatric Hospital named after V.Kh. Kandinsky”, Chita, Russian Federation. Author ID RSCI 1185258. ResearcherID HHZ-4746-2022. sa2719017@yandex.ru

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. Author ID RSCI 847556. Author ID Scopus 57201322291. ResearcherID HDN-9381-2022. svetagolygina@yandex.ru

Sakharov Anatoly V., D. Sc. (Medicine), associate professor, Honored Doctor of the Transbaikal Territory, head of the Department of Clinical Narcology, National Scientific Center for Narcology – Branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; chief freelance child psychiatrist of the Russian Ministry of Health in the Far Eastern Federal District, Moscow, Russian Federation. Author ID RSCI 556868. Author ID Scopus 57201327574. ResearcherID N-4261-2016.

✉ Sakharov Anatoly V., sakharov-chita@yandex.ru