

Разработка алгоритмов стратификации пациентов с шизофренией на основе иммунных биомаркеров

методом кластерного анализа

Ермаков Евгений,^{1,2} Меламуд М.М.,¹ Бойко А.С.,³ Иванова С.А.,³ Бунева В.Н.¹

¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия; ² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия; ³ Научно-исследовательский институт психического здоровья, ТНИМЦ РАН, Томск, Россия

Введение

При шизофрении обнаружены изменения множества иммунных показателей. В частности, у больных шизофренией показана дисрегуляция про- и противовоспалительных цитокинов, изменения соотношений и функциональных свойств иммунных клеток, аномальная экспрессия генов иммунной системы в различных клетках, а также образование разнообразных аутоантител [1, 2]. Кроме того, среди аутоантител при шизофрении обнаружены антитела с каталитической активностью, что также является признаком иммунных нарушений [3, 4]. Таким образом, накапливается все больше данных об иммунной дисрегуляции при шизофрении.

Растущие знания об участии воспалительных процессов в патогенезе шизофрении обуславливают целесообразность и необходимость разработки комбинированной антипсихотической и противовоспалительной терапии этого заболевания. Поскольку не все пациенты могут иметь выраженные иммунные изменения, для персонализированного назначения противовоспалительной терапии при шизофрении необходимо разработать критерии стратификации больных на основе данных об иммунологических нарушениях.

Цель работы

Цель настоящего исследования заключалась в разработке подходов стратификации больных шизофренией на основе иммунных показателей методом кластерного анализа.

Материалы и методы

- В исследовании принимали участие 90 человек, среди которых были 37 здоровых доноров и 53 больных шизофренией.
- Концентрацию цитокинов и ростовых факторов в сыворотке определяли с помощью мультиплексного анализатора MAGPIX (Luminex, США) с использованием наборов Human Premixed Multi-Analyte Kit Luminex Assay (R&D Systems, США). Анализ выполнен в НИИ ПЗ ТНИМЦ РАН (Томск).
- Проанализированы концентрации следующих цитокинов и ростовых факторов: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-21, TNF α , INF α , BAFF, APRIL, r(GM-CSF), NGF β , NRG1, GDNF. Статистический анализ проводили в программе Statistica 10 (StatSoft, США).

Результаты

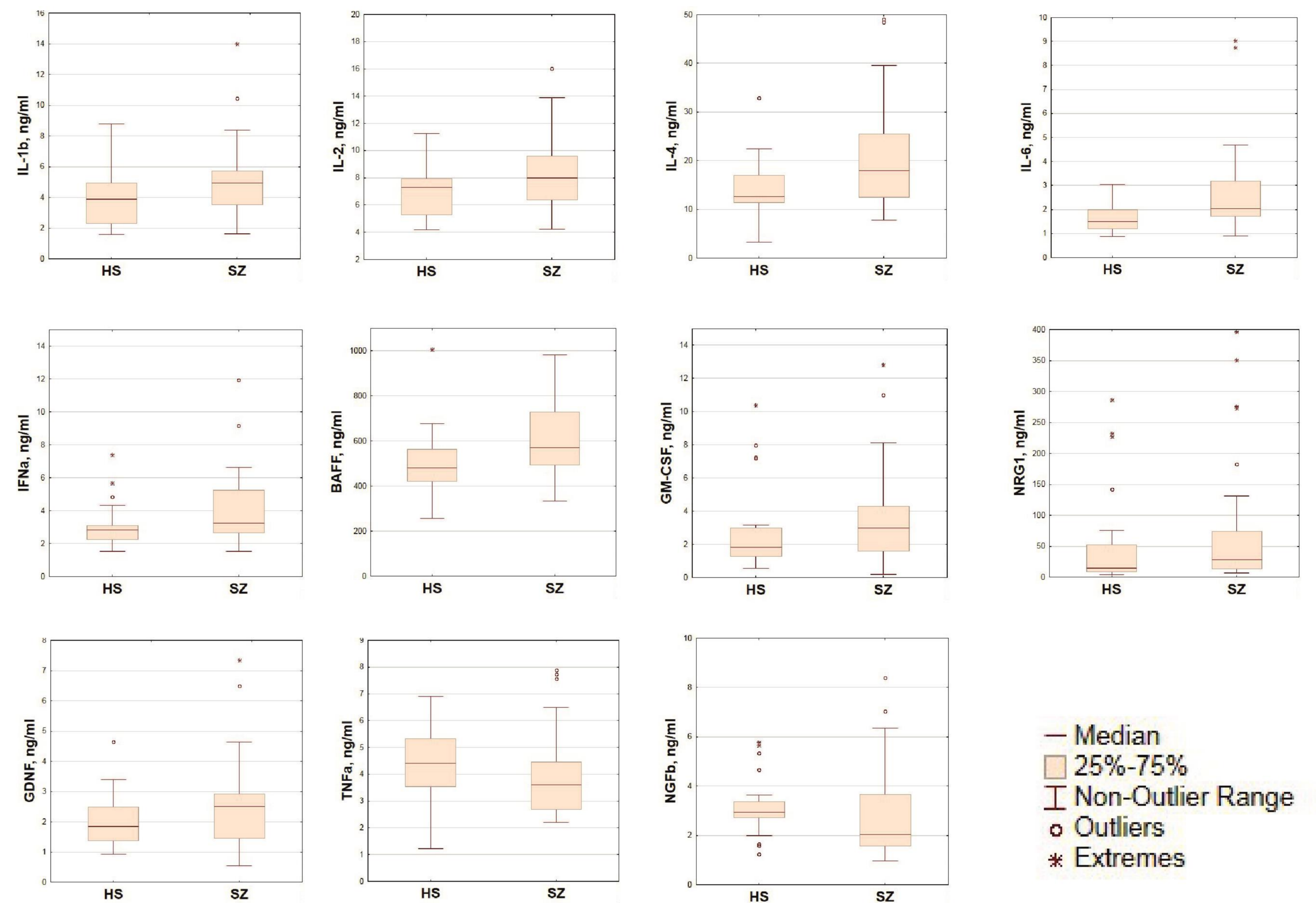


Рис. 1. Статистически значимо ($p < 0,05$) отличающиеся сывороточные концентрации цитокинов и ростовых факторов у больных шизофренией и здоровых доноров.

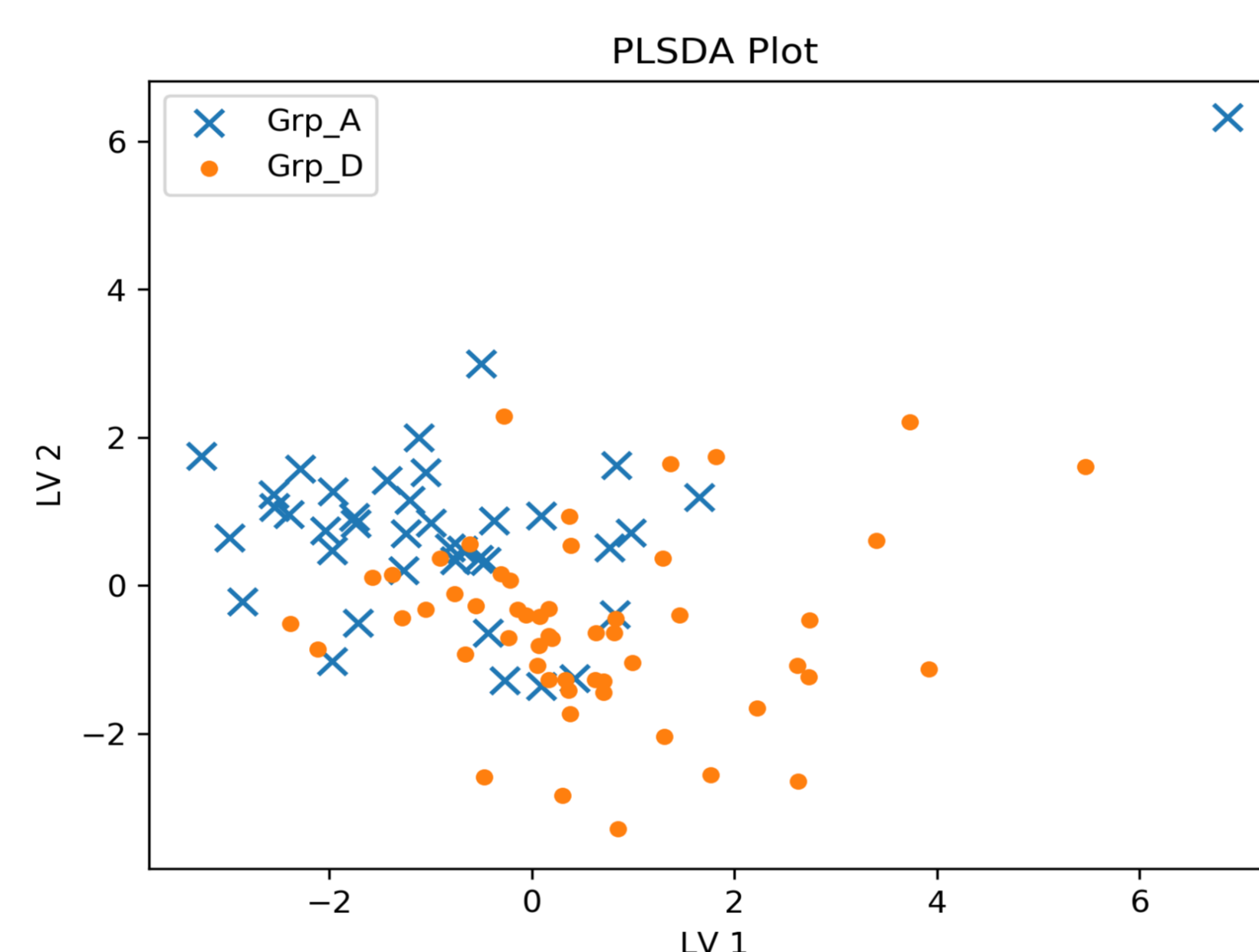


Рис. 2. Результаты анализа мультицитокиновых профилей больных шизофренией и здоровых доноров дискриминантным анализом методом наименьших квадратов

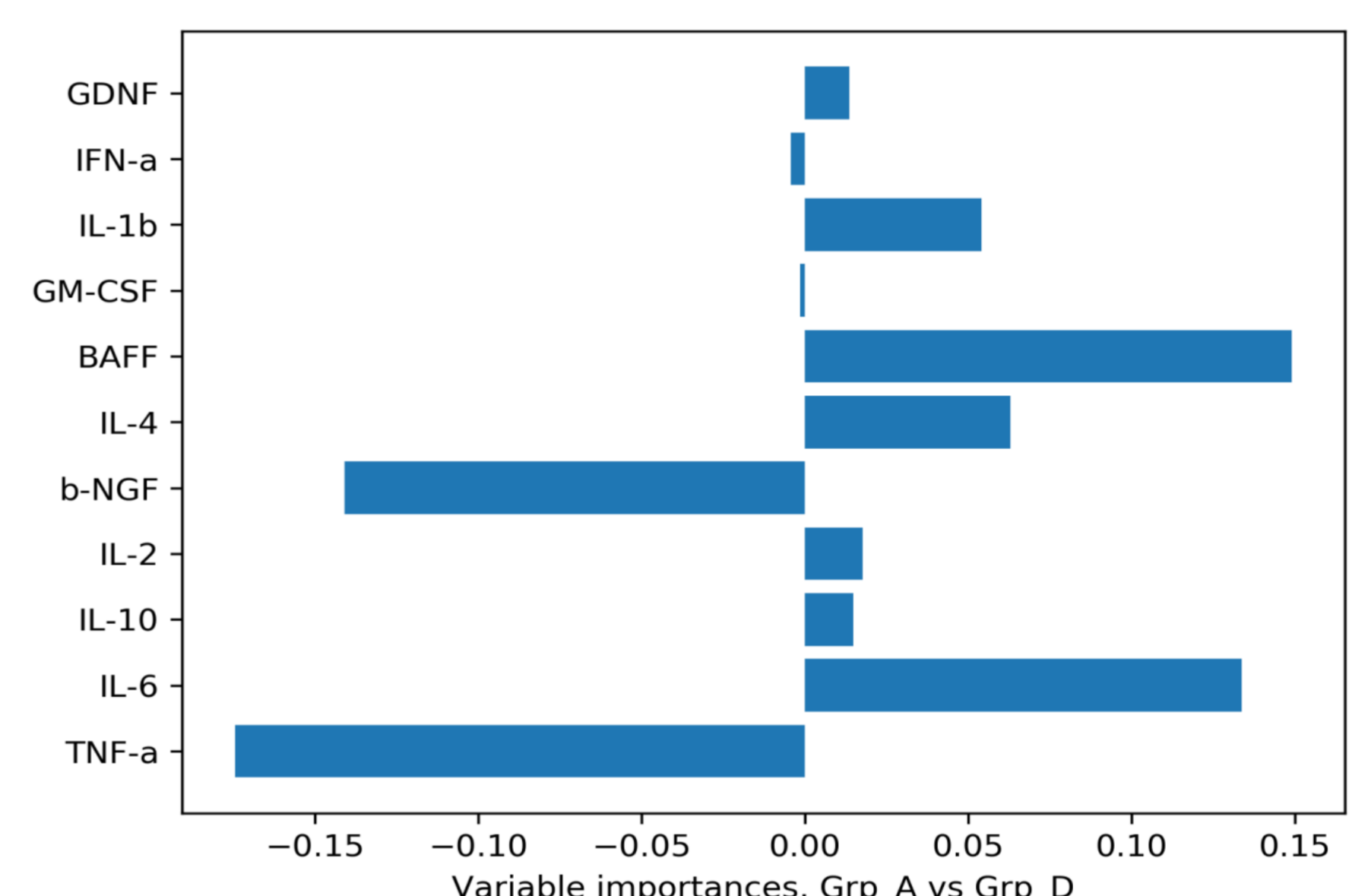


Рис. 3. Значимость различных иммунных показателей для классификации

- Проведенный кластерный анализ методом k-средних показал, что наиболее эффективно использование 4-х показателей (IL-1 β , IL-4, BAFF, GDNF) для разделения пациентов на 2 группы: с низкой (1 группа) и высокой (2 группа) концентрацией цитокинов.

Таблица 1. Процент лиц, отнесенных к разным кластерам, в зависимости от количества параметров, используемых для классификации.

Число переменных для классификации	Здоровые доноры		Больные шизофренией	
	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 1	Кластер 2
10 переменных	5,4	94,6	26,4	73,6
4 переменных	0	100	11,1	88,9
3 переменных	2,7	97,3	29,6	70,4
2 переменных	8,1	91,9	20,4	79,6

Заключение

В данной работе показана принципиальная возможность использования иммунных показателей для стратификации больных шизофренией. Использование 4-х иммунных показателей (IL-1 β , IL-4, BAFF, GDNF) позволило выделить среди больных шизофренией подгруппу людей с высокими показателями концентрации цитокинов и ростовых факторов, которым может быть рекомендована противовоспалительная терапия.

Контакты

Евгений Ермаков
к.б.н., н.с. лаборатории ферментов репарации ИХБФМ СО РАН
ст. преп. кафедры молекулярной биологии и биотехнологии ФЕН НГУ
+7 923 403 15 02
evgeny_ermakov@mail.ru

Источники литературы

- Horváth S., Mirnic K. Immune system disturbances in schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2014; 75(4): 316-323.
- Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophrenia Bulletin*. 2018; 44(5): 973-982.
- Ermakov E. A., Smirnova L. P., Parkhomenko T. A., Dmitrenko P. S., Krotchenko N. M., Fattakhov N. S., Bokhan N. A., Semke A. V., Ivanova S. A., Buneva V. N., Nevinsky G. A. DNA-hydrolyzing activity of IgG antibodies from the sera of patients with schizophrenia. *Open biology*. 2015; 5(9): 150064.
- Ermakov E. A., Parshukova D. A., Nevinsky G. A., Buneva V. N. Natural Catalytic IgGs Hydrolyzing Histones in Schizophrenia: Are They the Link between Humoral Immunity and Inflammation? *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(19): 7238.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке грантов РФФ № 20-15-00162 (анализ цитокинов) и РФФИ № 20-015-00156 (анализ ростовых факторов).