

Ю.Ю. Филиппова, К.А. Русакова, У.Д. Бирюкова, А.Л. Бурмистрова

УРОВЕНЬ АНТИТЕЛ К S100B В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ТЯЖЕСТИ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У ДЕТЕЙ С АУТИЗМОМ

ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»,
г. Челябинск, Российская Федерация

Резюме. В работе рассмотрены вопросы обнаружения у детей с расстройствами аутистического спектра аутоантител к белку S100B (кальций-связывающий протеин) и оценки их потенциала как возможных маркеров аутизма. **Цель исследования:** провести сравнительный анализ уровня иммуноглобулинов класса G к белку S100B в плазме детей с аутизмом в контексте различий по полу, возрасту, факторам риска и тяжести клинических симптомов. **Материалы и методы.** Проанализированы клинические и лабораторные данные 48 детей с аутизмом в возрасте 3-13 лет и 23 детей в возрасте 6-13 лет с развитием нервной системы в пределах физиологической нормы. Дети обеих групп были разделены на подгруппы в зависимости от возраста: с 3 до 6 лет – дошкольный возраст и с 7 до 13 лет – школьный возраст; а дети с аутизмом – по тяжести клинических симптомов на подгруппы с легкой и умеренной степенью расстройств аутистического спектра и с тяжелой степенью аутизма. IgG к белку S100B определяли в плазме крови иммуноферментным методом. **В результате исследования** установлено, что в плазме крови детей с расстройствами аутистического спектра повышен уровень IgG к белку S100B, имеется позитивная корреляция с тяжестью клинических симптомов и отрицательная – с возрастом. Самые высокие концентрации антител обнаружены в подгруппе детей 3-6 лет с тяжелым аутизмом. **Заключение.** Таким образом, при расширении исследования повышенный уровень IgG к белку S100B в плазме крови может быть использован в качестве эффективного маркера тяжести расстройств аутистического спектра в раннем детском возрасте.

Ключевые слова: аутоантитела, кальций-связывающий протеин S100B, иммуноглобулины класса G к белку S100B, расстройства аутистического спектра, дети, плазма крови

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Филиппова Юлия Юрьевна

julse@rambler.ru

Дата поступления: 01.09.2024

Образец цитирования: Филиппова Ю.Ю., Русакова К.А., Бирюкова У.Д., Бурмистрова А.Л. Уровень антител к S100B в зависимости от возраста и тяжести клинических симптомов у детей с аутизмом. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2024, Том 21, № 3, с. 308–317, DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-3-308-317

Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) относятся к многоступенчатым, прогрессирующим нарушениям пренатального развития центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Эти нарушения включают дисрегуляцию пролиферации, дифференцировки, созревания и миграции нейронов, дефекты синаптогенеза и функций нейронной сети, и могут возникать уже в первом триместре беременности, в том числе, вследствие активации иммунной системы матери (МИА) [1, 2]. Согласно данным литературы, МИА сопровождается увеличением уровня провоспалительных цитокинов, в частности, IL-6, IL-1 β , IL-17 и TNF α в крови матери, плаценте, амниотической жидкости и мозге плода [3]. Эти события могут приводить к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) у плода, активации микроглии и нейровоспалению [3]. В постнатальной жизни, по крайней мере у части детей с РАС, сохраняется состояние хронического нейровоспаления, индикатором которого

могут являться высокие уровни провоспалительных цитокинов в спинномозговой жидкости (СМЖ) [4]. Также известно, что нейровоспаление может выступать в качестве фактора, приводящего к нарушению поддержания функции ГЭБ [5]. Тем не менее, данные об изменении проницаемости ГЭБ при РАС требуют дополнительного изучения, так как получены либо в эксперименте при моделировании аутизма у мышей [6], либо на посмертных образцах мозга [7].

Одним из общепризнанных надежных ранних биомаркеров активации глии и повышения проницаемости ГЭБ является кальций-связывающий белок S100B [8], который при высоких концентрациях в биологических жидкостях выступает как «сигнал опасности» (DAMP, damage-associated molecular-pattern) [9]. Белок S100B экспрессируется, в основном, астроцитами и в норме регулирует метаболические процессы, обеспечивающие механизмы восприятия и интеграции поступающей в нервную систему информации [10]. В высокой (микромольной) концентрации протеин оказывает нейротоксическое действие и выступает периферическим маркером повреждения мозга [9-11]. Данные о концентрации S100B в крови детей с РАС противоречивы. А.Томова с соавт. (2019) и Т.Ф. Golubova с соавт. (2019) выявлена связь высоких концентраций белка S100B в сыворотке крови с аутизмом [12, 13], а S.A. Guloksuz с соавт. (2019) – с тяжестью расстройства [14], тогда как А.Н. Eraslan с соавт. (2021) не обнаружили значимых различий в концентрации белка между детьми с РАС и детьми с типичным нейроразвитием [15]. Такие противоречивые результаты, вероятно, могут быть связаны с тем, что острое нейровоспаление и повреждение ГЭБ при РАС наблюдаются в пренатальном и раннем постнатальном периодах развития, тогда как в детском возрасте происходит хронизация процесса. Поэтому более вероятным маркером активации глии и повреждения ГЭБ, то есть иммунной дисфункции, могут стать уровни не самого белка, а антител к нему.

Цель: провести сравнительный анализ уровня иммуноглобулинов класса G к белку S 100B в плазме детей с аутизмом в контексте различий по полу, возрасту, факторам риска и тяжести клинических симптомов.

Материалы и методы

В исследование включены 48 детей с РАС (диагноз F84.0 – Ранний детский аутизм): 77,1% мальчиков и 22,9% девочек (в возрасте от 3 до 13 лет, медианный возраст – 6,0 лет). В контрольную группу вошли 23 ребенка с типичным нейроразвитием, соответствующим физиологической норме, в возрасте от 6 до 13 лет (медианный возраст 9,0 лет), с соотношением мальчики/девочки – 78,3/21,7%. Демографические характеристики и некоторые, полученные ретроспективно, клинические данные детей обеих групп представлены в таблице 1.

Группы обследованных были сопоставимы по полу, но дети с РАС были статистически значимо младше детей группы сравнения. Кроме того, при ретроспективном анализе амбулаторных карт обнаружено, что в группе детей с аутизмом распространенность риска внутриутробного инфицирования, а также частота нарушений работы ЖКТ и аллергических реакций была значимо выше, в сравнении с детьми с типичным нейроразвитием (Табл. 1).

Критериями исключения для обеих групп стали: 1) установленные генетические аномалии развития; 2) органические поражения центральной нервной системы (ЦНС); 3) острые респираторные вирусные инфекции и аллергические реакции в стадии обострения; 4) отсутствие подписанного информированного согласия на участие в исследовании [16].

Дополнительно все обследованные были разделены на подгруппы в зависимости от возраста: с 3 до 6 лет – дошкольный возраст и с 7 до 13 лет – школьный возраст; а дети с аутизмом – на подгруппы с легкой и умеренной степенью РАС (диапазон баллов по шкале Childhood Autism Rating Scale, CARS от 30 до 36, медиана – 32,5) и с тяжелой степенью аутизма (баллы от 37 до 54, медиана – 41,0). Получено разрешение Этического комитета Челябинского государственного университета (заседание №2 от 27.08.2019) на проведение исследования.

Иммуноглобулины класса G (IgG) к белку S100B («Cloud-Clone Group», Китай) определяли в плазме крови иммуноферментным методом.

Взятие крови из локтевой вены в пробирку с КЗЭДТА и получение плазмы осуществляли стандартными методами. Плазму крови алиquotировали и хранили при температуре -70°C до проведения анализа. Детекцию результатов осуществляли на планшетном спектрофотометре Multiskan EX (Фин-

ляндия).

Данные подвергали статистической обработке с помощью программы PAST (v.4.03). Сравнение групп по клинико-демографическим характеристикам проводили с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2). Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона (Q_1-Q_3), так как распределение данных было отличным от нормального по данным теста Шапиро-Уилка. Сравнение выборок осуществляли методом Манна – Уитни / методом Данна в рамках теста Краскела-Уоллиса. Для поиска ассоциаций между показателями применяли метод ранговых корреляций Спирмена. Результаты считали статистически значимыми при уровне значимости меньше 0,05 и рассматривали как тенденции при уровне значимости меньше 0,1.

Таблица 1
Клинико-демографические характеристики детей с аутизмом и типичным нейроразвитием
Table 1
Clinical and demographic characteristics of children with autism and typical neurodevelopment

Показатель Indicator	Дети с типичным нейроразвитием Typical developing children	Дети с аутизмом Children with autism	U критерий / χ^2 U test / χ^2	p-значения p-values
Количество человек Number of people	23	48	-	-
Возраст, лет Age, years	9,0 (8,0-10,0)*	6,0 (5,0-8,0)*	274,5	<0,001
Пол (мальчики/девочки) Gender (boys/girls)	18/5	37/11	0,012	0,912
Группа риска по ВУИ (есть/нет) Risk group for IUI (yes/no)	0/23	30/18	24,893	<0,001
Заболевания ЖКТ в анамнезе (есть/нет) History of gastrointestinal diseases (yes/no)	2/21	33/15	22,436	<0,001
Аллергические реакции в анамнезе (есть/нет) History of allergic reactions (yes/no)	3/20	23/25	8,148	0,004

Примечание: * – медиана (Me) и интерквартильный диапазон (Q_1-Q_3); ВУИ – внутриутробное инфицирование; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт. Различия между группами для возраста определены с помощью U-критерия Манна-Уитни, для остальных показателей – критерия χ^2 Пирсона

Note: * – median (Me) and interquartile range (Q_1-Q_3); IUI – intrauterine infection; GI – gastrointestinal tract. Differences between groups for age were determined using the Mann-Whitney U-test, for other indicators using the Pearson χ^2 test

Результаты

В проведенном нами исследовании у детей с аутизмом уровень IgG к белку S100B в плазме крови был статистически значимо выше, чем у детей с типичным нейроразвитием ($U(23,48)=332,0$; $p=0,007$, Табл. 2). Тем не менее, для обеих групп были характерны большие межиндивидуальные различия в значениях показателя. Поэтому далее мы провели оценку наличия/отсутствия взаимосвязей между концентрацией IgG к белку S100B в плазме крови, демографическими, клиническими характеристиками и некоторыми факторами риска у детей в каждой группе отдельно (Табл. 2).

В группе детей с типичным нейроразвитием статистически значимых корреляций между изученными параметрами не выявлено. В группе детей с аутизмом концентрация IgG к S100B имеет положительную ассоциацию средней силы с тяжестью клинических симптомов РАС (определенных по шкале CARS, $rs=0,388$; $p=0,001$) и отрицательную связь средней силы – с возрастом ($rs=-0,300$; $p=0,039$) (Табл. 2).

В связи с полученными результатами, группы детей были дополнительно разделены по возрасту на подгруппы дошкольников и школьников, а дети с РАС – по тяжести симптомов на подгруппы с аутизмом легкой/умеренной степени и аутизмом тяжелой степени. Данные о концентрации IgG к белку S100B в плазме крови в каждой из подгрупп представлены в таблице 3.

Самые высокие плазменные уровни IgG к белку S100B были обнаружены в подгруппе детей дошколь-

ного возраста с тяжелой степенью аутизма. Значения показателя в этой подгруппе были статистически значимо выше по отношению к обеим подгруппам детей с типичным нейроразвитием ($p=0,048$ и $p<0,001$ для дошкольников и школьников соответственно), подгруппе дошкольников с легкими/умеренными симптомами аутизма ($p=0,031$); и на уровне тенденции повышены в сравнении с аналогичными показателями школьников с легкой умеренной ($p=0,064$) и тяжелой степенью РАС ($p=0,081$) (Табл. 3).

Обсуждение

Согласно данным современных исследований, для РАС, помимо основных поведенческих симптомов, часто характерны коморбидные состояния, включая дисфункцию иммунной системы [17]. Показано, что у детей с аутизмом наблюдается повышенный уровень провоспалительных цитокинов в крови и спинномозговой жидкости, а также аутоантител к антигенам мозга, таким как: рецептор 5-гидрокситриптамина, основной белок миелина, белок филаментов нейронов-аксонов, глиальный фибриллярный кислый белок [17, 18]. Более того, сообщается, что у детей с наличием аутоантител к антигенам мозга, расстройство имеет более тяжелое клиническое течение [17].

Интересно отметить, что в доступной литературе данных о присутствии у детей с РАС антител к белку S100B нами не было обнаружено. Вместе с тем, сам белок является признанным ранним маркером воспаления в ЦНС и нарушения проницаемости ГЭБ [8-11], описываемых у лиц с аутизмом, а титры антител к протеину повышены при таких состояниях, как болезнь Паркинсона [19] и метастазы в мозге рака легких [20]. Поэтому, в этом пилотном исследовании мы оценили концентрацию аутоантител класса IgG к белку S100B в плазме крови у детей с РАС. IgG к белку S100B были обнаружены нами как у детей с типичным нейроразвитием, так и у детей с РАС.

Таблица 2

Концентрация IgG к S100B в плазме крови и структура корреляционных связей между IgG к S100B и вариациями пола, возраста и клинических симптомов у детей с аутизмом

Table 2

The concentration of IgG to S100B in blood plasma and the structure of correlations between IgG to S100B and variations in gender, age and clinical symptoms in children with autism

Группа Group	Концентрация IgG к S100B, нг/мл Concentration of IgG to S100B, ng/ml	Корреляционные взаимосвязи между парами показателей Correlation relationships between pairs of indicators					
		Возраст – IgG к S100B Age – IgG to S100B	Пол – IgG к S100B Sex – IgG to S100B	ВУИ – IgG к S100B IUI – IgG to S100B	ЖКТ – IgG к S100B GI – IgG to S100B	Аллергия – IgG к S100B Allergy – IgG to S100B	CARS – IgG к S100B CARS – IgG to S100B
Дети с типичным нейроразвитием (n=23) Typical developing children (n=23)	383,3 (326,8-440,6)	0,161 (0,463)	0,088 (0,691)	-	-0,070 (0,751)	0,254 (0,243)	-
Дети с аутизмом (n=48) Children with autism (n=48)	475,0* (366,4,0-625,0)	-0,300 (0,039)	0,077 (0,603)	-0,071 (0,629)	0,024 (0,870)	-0,110 (0,457)	0,388 (0,001)

Примечание: ВУИ – группа риска по внутриутробному инфицированию; ЖКТ – заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе; Аллергия – аллергические реакции в анамнезе; CARS – рейтинговая шкала детского аутизма. Данные представлены в виде: Me (Q_1-Q_3) – медиана (интерквартильный диапазон) для концентрации антител, в формате: rs (p) – коэффициент ранговой корреляции Спирмена (уровень статистической значимости) для корреляций; * – значимые различия между показателями детей с типичным нейроразвитием и детей с аутизмом в рамках теста Манна-Уитни ($p\leq 0,05$)

Note: IUI – intrauterine infection risk group; GI – history of gastrointestinal tract disease; Allergy – history of allergic reactions; CARS – childhood autism rating scale. The data are presented as: Me (Q_1-Q_3) – median (interquartile range) for antibody concentration, in the format: rs (p) – Spearman rank correlation coefficient (level of statistical significance) for correlations; * – significant differences between the indicators of children with typical neurodevelopment and children with autism in the Mann-Whitney test ($p\leq 0,05$)

Вероятно, эти антитела, по крайней мере у детей с типичным нейроразвитием, могут относиться к естественным аутореактивным антителам, участвующим в поддержании тканевого гомеостаза [21]. Тем не менее, уровни антител к белку S100B в группе детей с аутизмом были в 1,2 раза выше, а также положительно коррелировали с тяжестью клинических симптомов и отрицательно – с возрастом. Самые высокие концентрации антител обнаружены в подгруппе детей в возрасте от 3 до 6 лет с аутизмом тяжелой степени.

Таблица 3

Концентрация IgG к S100B в плазме крови детей дошкольного и школьного возраста с аутизмом легкой и тяжелой степени

Table 3

Concentration of IgG to S100B in the blood plasma of preschool and school-age children with mild and severe autism

Показатель Indicator	Дети с типичным нейроразвитием Typical developing children		Дети с аутизмом легкой и умеренной степени Children with mild to moderate autism		Дети с аутизмом тяжелой степени Children with severe autism	
	Дошкольники (n=5) Preschoolers (n=5)	Школьники (n=18) Schoolchildren (n=18)	Дошкольники (n=11) Preschoolers (n=11)	Школьники (n=13) Schoolchildren (n=13)	Дошкольники (n=16) Preschoolers (n=16)	Школьники (n=8) Schoolchildren (n=8)
IgG к S100B, нг/мл IgG to S100B, ng/ml	407,2 (339,7-519,7)	383,3 (319,4-430,2)	400,0 (341,4-576,9)	430,4 (346,9-594,0)	500,0 (471,6-724,0) */**/##	399,1 (350,9-606,0)

Примечание: данные представлены в формате: Me (Q₁-Q₃) – медиана (интерквартильный диапазон); Значимые различия между показателями детей дошкольного возраста с тяжелой степенью аутизма и групп: */** – детей с типичным нейроразвитием дошкольного и школьного возраста; # – детей с аутизмом легкой и умеренной степени дошкольного возраста, при попарном сравнении методом Данна в рамках теста Краскела-Уоллиса (p≤0,05)

Note: the data are presented in the format: Me (Q₁-Q₃) – median (interquartile range); Significant differences between the indicators of preschool-aged children with severe autism and groups: */** – children with typical neurodevelopment of preschool and school age; # – children with mild and moderate autism of preschool age, with pairwise comparison by Dunn's method within the Kruskal-Wallis test (p≤0,05)

Наши результаты согласуются с данными А. Mesleh с соавт. (2023), касающимися наличия отрицательных ассоциаций между возрастом и уровнями 25 из 29 специфичных для РАС аутоантител [22]. Исследователи предположили, что высокие концентрации аутоантител могут выполнять защитную роль, а их снижение с возрастом у детей с РАС, а также их низкая реактивность свидетельствуют о дисфункции иммунной системы [22]. Тем не менее, как в нашем исследовании антител к белку S100B, так и рядом других авторов показано, что с тяжестью клинических симптомов РАС ассоциированы высокие, а не низкие уровни аутоантител к антигенам мозга [23, 24]. Можно предположить, что высокие уровни антител к белку S100B – маркеру острого воспаления, при тяжелой степени РАС и снижение их концентрации с возрастом, могут отражать события, происходящие в ранние периоды онтогенеза, а именно – в период активации иммунной системы матери, приводящей к нейровоспалению и нарушению развития ЦНС у плода. Наконец, авторами показано, что аутоиммунная реакция на антигены мозга может быть вызвана дисбалансом соотношения Т-хелперов в сторону Т-хелперов второго типа и наличием перекрестно реагирующих антигенов (инфекционных агентов, пищевых аллергенов) в окружающей среде, которые могут вызывать индукцию аутоиммунитета у генетически восприимчивых лиц с РАС [24].

Заключение

Таким образом, при расширении исследования, высокий уровень IgG к белку S100B в плазме крови может быть использован в качестве эффективного маркера тяжести РАС в раннем детском возрасте. Кроме того, полученные нами данные могут быть применены для апробации и обоснования тера-

пептических стратегий применения внутривенных иммуноглобулинов как дополнительного метода лечения подтипов РАС, опосредованных аутоиммунными нарушениями.

Благодарности

Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда (проект № 24-25-20072).

ЛИТЕРАТУРА

1. Courchesne E., Pramparo T., Gazestani V.H., Lombardo M.V., Pierce K., Lewis N.E. The ASD Living Biology: from cell proliferation to clinical phenotype. *Mol. Psychiatry*. 2019; 24(1):88-107. doi:10.1038/s41380-018-0056-y.
2. Wegiel J., Kuchna I., Nowicki K., Imaki H., Wegiel J., Marchi E., Ma S.Y., Chauhan A., Chauhan V., Bobrowicz T.W., de Leon M., Louis L.A., Cohen I.L., London E., Brown W.T., Wisniewski T. The neuropathology of autism: defects of neurogenesis and neuronal migration, and dysplastic changes. *Acta Neuropathol*. 2010; 119(6):755-70. doi:10.1007/s00401-010-0655-4.
3. Pearson C.A., Iadecola C. When the BBB goes MIA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2022; 119(19): e2204159119. doi:10.1073/pnas.2204159119.
4. Than U.T.T., Nguyen L.T., Nguyen P.H., Nguyen X.H., Trinh D.P., Hoang D.H., Nguyen P.A.T., Dang V.D. Inflammatory mediators drive neuroinflammation in autism spectrum disorder and cerebral palsy. *Sci Rep*. 2023; 13(1):22587. doi:10.1038/s41598-023-49902-8.
5. Zhao Y., Gan L., Ren L., Lin Y., Ma C., Lin X. Factors influencing the blood-brain barrier permeability. *Brain Res*. 2022; 1788:147937. doi:10.1016/j.brainres.2022.147937.
6. Memis I., Mittal R., Furar E., White I., Eshraghi R.S., Mittal J., Eshraghi A.A. Altered Blood Brain Barrier Permeability and Oxidative Stress in Cntnap2 Knockout Rat Model. *J. Clin. Med*. 2022; 11(10):2725. doi:10.3390/jcm11102725.
7. Fiorentino M., Sapone A., Senger S., Camhi S.S., Kadzielski S.M., Buie T.M. et al. Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Mol. Autism*. 2016; 7:49. doi:10.1186/s13229-016-0110-z.
8. Janigro D., Bailey D.M., Lehmann S., Badaut J., O'Flynn R., Hirtz C., Marchi N. Peripheral Blood and Salivary Biomarkers of Blood-Brain Barrier Permeability and Neuronal Damage: Clinical and Applied Concepts. *Front. Neurol*. 2021; 11:577312. doi:10.3389/fneur.2020.577312.
9. Michetti F., Clementi M.E., Di Liddo R., Valeriani F., Ria F., Rende M., Di Sante G., Romano Spica V. The S100B Protein: A Multifaceted Pathogenic Factor More Than a Biomarker. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(11):9605. doi:10.3390/ijms24119605.
10. Белобородова Н.В., Дмитриева И.Б., Черневская Е.А. Диагностическая значимость белка S100B при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2011; 7(6):72. doi:10.15360/1813-9779-2011-6-72.
11. Симхес Ю.В., Карпов С.М., Батулин В.А., Вышлова И.А. Роль белка S100 в патогенезе болевых синдромов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016; 8(4):62-64. doi:10.14412/2074-2711-2016-4-62-64.
12. Tomova A., Keményová P., Filčíková D., Szaruová Ž., Kováč A., Babinská K., Ostatníková D. Plasma levels of glial cell marker S100B in children with autism. *Physiol. Res*. 2019; 68:S315-S323. doi:10.33549/physiolres.934350.
13. Голубова Т.Ф., Цукурова Л.А., Корсунская Л.Л., Осипян Р.Р., Власенко С.В., Савчук Е.А. Белок S100B в крови детей с расстройствами аутистического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2019; 119(12):76-83. doi:10.17116/jnevro201911912176.
14. Guloksuz S.A., Abali O., Aktas Cetin E., Bilgic Gazioglu S., Deniz G., Yildirim A., Kawikova I., Guloksuz S., Leckman J.F. Elevated plasma concentrations of S100 calcium-binding protein B and tumor necrosis factor alpha in children with autism spectrum disorders. *Braz J Psychiatry*. 2017; 39(3):195-200. doi:10.1590/1516-4446-2015-1843.
15. Eraslan A.N., Durukan İ., Bodur Ş., Demircan Ö. Evaluation of Serum S100B Levels in Male Children Younger than 6 Years Old with Autism Spectrum Disorder: A Psychiatric and Biochemical Perspective. *Duzce Med. J*. 2021; 23:263-269. doi:10.18678/dtfd.976021.
16. Филиппова Ю.Ю., Алексеева А.С., Бурмистрова А.Л. Экспрессия цитокинов лейкоцитами в

ассоциации с тяжестью аутизма у детей. Российский иммунологический журнал. 2023; 26(4):593-598. doi:10.46235/1028-7221-13911-LCE.

17. Connery K., Tippett M., Delhey L.M., Rose S., Slattery J.C., Kahler S.G., Hahn J., Kruger U., Cunningham M.W., Shimasaki C., Frye R.E. Intravenous immunoglobulin for the treatment of autoimmune encephalopathy in children with autism. *Transl Psychiatry*. 2018; 8(1):148. doi:10.1038/s41398-018-0214-7.

18. Mazón-Cabrera R., Vandormael P., Somers V. Antigenic Targets of Patient and Maternal Autoantibodies in Autism Spectrum Disorder. *Front. Immunol*. 2019; 10:1474. doi:10.3389/fimmu.2019.01474.

19. Gruden M.A., Sewell R.D., Yanamandra K., Davidova T.V., Kucheryanu V.G., Bocharov E.V., Bocharova O.A., Polyschuk V.V., Sherstnev V.V., Morozova-Roche L.A. Immunoprotection against toxic biomarkers is retained during Parkinson's disease progression. *J Neuroimmunol*. 2011; 233(1-2):221-7. doi:10.1016/j.jneuroim.2010.12.001.

20. Choi H., Puvenna V., Brennan C., Mahmoud S., Wang X.F., Phillips M., Janigro D., Mazzone P. S100B and S100B autoantibody as biomarkers for early detection of brain metastases in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2016; 5(4):413-9. doi:10.21037/tlcr.2016.07.08.

21. Nagele E.P., Han M., Acharya N.K., DeMarshall C., Kosciuk M.C., Nagele R.G. Natural IgG autoantibodies are abundant and ubiquitous in human sera, and their number is influenced by age, gender, and disease. *PLoS One*. 2013; 8(4):e60726. doi:10.1371/journal.pone.0060726.

22. Mesleh A., Ehtewish H., Lennard K., Abdesselem H.B., Al-Shaban F., Decock J., Alajezi N.M., Arredouani A., Emara M.M., Albagha O., Stanton L.W., Abdulla S.A., Blackburnand J.M., El-Agnaf O.M.A. High-throughput autoantibody screening identifies differentially abundant autoantibodies in autism spectrum disorder. *Front Mol Neurosci*. 2023; 16:1222506. doi: 10.3389/fnmol.2023.1222506.

23. Goines P., Haapanen L., Boyce R., Duncanson P., Braunschweig D., Delwiche L., Hansen R., Hertz-Picciotto I., Ashwood P., Van de Water J. Autoantibodies to cerebellum in children with autism associate with behavior. *Brain Behav Immun*. 2011; 25(3):514-23. doi:10.1016/j.bbi.2010.11.017.

24. Mostafa G.A., Al-Ayadhi L.Y. The possible relationship between allergic manifestations and elevated serum levels of brain specific auto-antibodies in autistic children. *J. Neuroimmunol*. 2013; 261:77–81. doi:10.1016/j.jneuroim.2013.04.003.

Авторы

Филиппова Юлия Юрьевна

Д.б.н., доцент, профессор кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета

julse@rambler.ru

Русакова Ксения Андреевна

Аспирант, ассистент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета

ksenya.antipina.97@mail.ru

Бирюкова Ульяна Дмитриевна

Аспирант, ассистент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета

iulyabka@bk.ru

Бурмистрова Александра Леонидовна

Д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета

burmal@csu.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Челябинский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ЧелГУ»)

Челябинск, Российская Федерация

Yu. Yu. Filippova, K.A. Rusakova, U.D. Biryukova, A.L. Burmistrova

S100B ANTIBODY LEVELS IN RELATION TO AGE AND SEVERITY OF CLINICAL SYMPTOMS IN CHILDREN WITH AUTISM

Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. The paper examines the issues of detecting autoantibodies to calcium-binding protein (S100B) in children with autism spectrum disorders (ASD) and assessing their potential as possible markers of autism. **The aim of the study** was to conduct a comparative analysis of the levels of immunoglobulins G to protein S100B in the plasma of children with autism, depending on gender, age, presence of risk factors and severity of clinical symptoms. **Materials and methods.** Clinical and laboratory data of 48 children with autism aged 3-13 years and 23 children aged 6-13 years with nervous system development within the physiological norm were analyzed. Children of both groups were divided into subgroups depending on age: from 3 to 6 years old - preschool age and from 7 to 13 years old - school age; and children with autism - according to the severity of clinical symptoms into subgroups with mild and moderate ASD and with severe autism. IgG to protein S100B was determined in blood plasma by the enzyme immunoassay. The study found that in the blood plasma of children with ASD, the levels of IgG to protein S100B were elevated, which had a positive correlation with the severity of clinical symptoms and a negative correlation with age. The highest concentrations of antibodies were found in the subgroup of children aged 3 to 6 years with severe autism. **Conclusion.** Thus, when expanding the study, high plasma levels of IgG to protein S100B can be used as effective markers of ASD severity in early childhood.

Keywords: autoantibodies, calcium-binding protein S100B, immunoglobulins class G to protein S100B, autism spectrum disorders, children, blood plasma

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Yulia Yu. Filippova

julse@rambler.ru

Received: 01.09.2024

For citation: Filippova Yu.Yu., Rusakova K.A., Biryukova U.D., Burmistrova A.L. S100B antibody levels in relation to age and severity of clinical symptoms in children with autism. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2024, Vol. 21, no. 3, pp. 308–317. DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-3-308-317 (In Russ)

REFERENCES

1. Courchesne E., Pramparo T., Gazestani V.H., Lombardo M.V., Pierce K., Lewis N.E. The ASD Living Biology: from cell proliferation to clinical phenotype. *Mol. Psychiatry*. 2019; 24(1):88-107. doi:10.1038/s41380-018-0056-y.
2. Wegiel J., Kuchna I., Nowicki K., Imaki H., Wegiel J., Marchi E., Ma S.Y., Chauhan A., Chauhan V., Bobrowicz T.W., de Leon M., Louis L.A., Cohen I.L., London E., Brown W.T., Wisniewski T. The neuropathology of autism: defects of neurogenesis and neuronal migration, and dysplastic changes. *Acta Neuropathol*. 2010; 119(6):755-70. doi:10.1007/s00401-010-0655-4.
3. Pearson C.A., Iadecola C. When the BBB goes MIA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2022; 119(19): e2204159119. doi:10.1073/pnas.2204159119.
4. Than U.T.T., Nguyen L.T., Nguyen P.H., Nguyen X.H., Trinh D.P., Hoang D.H., Nguyen P.A.T., Dang V.D. Inflammatory mediators drive neuroinflammation in autism spectrum disorder and cerebral palsy. *Sci Rep*. 2023; 13(1):22587. doi:10.1038/s41598-023-49902-8.
5. Zhao Y., Gan L., Ren L., Lin Y., Ma C., Lin X. Factors influencing the blood-brain barrier permeability. *Brain Res*. 2022; 1788:147937. doi:10.1016/j.brainres.2022.147937.
6. Memis I., Mittal R., Furar E., White I., Eshraghi R.S., Mittal J., Eshraghi A.A. Altered Blood Brain

Barrier Permeability and Oxidative Stress in Cntnap2 Knockout Rat Model. *J. Clin. Med.* 2022; 11(10):2725. doi:10.3390/jcm11102725.

7. Fiorentino M., Sapone A., Senger S., Camhi S.S., Kadzielski S.M., Buie T.M. et al. Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Mol. Autism.* 2016; 7:49. doi:10.1186/s13229-016-0110-z.

8. Janigro D., Bailey D.M., Lehmann S., Badaut J., O'Flynn R., Hirtz C., Marchi N. Peripheral Blood and Salivary Biomarkers of Blood-Brain Barrier Permeability and Neuronal Damage: Clinical and Applied Concepts. *Front. Neurol.* 2021; 11:577312. doi:10.3389/fneur.2020.577312.

9. Michetti F., Clementi M.E., Di Liddo R., Valeriani F., Ria F., Rende M., Di Sante G., Romano Spica V. The S100B Protein: A Multifaceted Pathogenic Factor More Than a Biomarker. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(11):9605. doi:10.3390/ijms24119605.

10. Beloborodova N.V., Dmitriyeva I.B., Chernevskaya E.A. Diagnostic Value of S100B Protein in Critical Conditions [Diagnosticheskaja znachimost' belka S100B pri kriticheskikh sostojanijah]. *General Reanimatology= Obshhaja reanimatologija.* 2011; 7(6):72. (In Russ). doi:10.15360/1813-9779-2011-6-72.

11. Simkhes Y.V., Karpov S.M., Baturin V.A., Vyshlova A. Role of S100 protein in the pathogenesis of pain syndromes [Rol' belka S100 v patogeneze bolevyh sindromov]. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics=Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2016; 8(4):62-64. (In Russ). doi:10.14412/2074-2711-2016-4-62-64.

12. Tomova A., Keményová P., Filčíková D., Szapuová Ž., Kováč A., Babinská K., Ostatníková D. Plasma levels of glial cell marker S100B in children with autism. *Physiol. Res.* 2019; 68:S315-S323. doi:10.33549/physiolres.934350.

13. Golubova T.F., Tsukurova L.A., Korsunskaya L.L., Osipyan R.R., Vlasenko S.V., Savchuk E.A. S100B protein in the blood of children with autism spectrum disorders [Belok S100V v krovi detej s rasstrojstvami autisticheskogo spektra]. *S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry= Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S.Korsakova.* 2019; 119(12):76-83. (In Russ). doi:10.17116/jnevro201911912176.

14. Guloksuz S.A., Abali O., Aktas Cetin E., Bilgic Gazioglu S., Deniz G., Yildirim A., Kawikova I., Guloksuz S., Leckman J.F. Elevated plasma concentrations of S100 calcium-binding protein B and tumor necrosis factor alpha in children with autism spectrum disorders. *Braz J Psychiatry.* 2017; 39(3):195-200. doi:10.1590/1516-4446-2015-1843.

15. Eraslan A.N., Durukan İ., Bodur Ş., Demircan Ö. Evaluation of Serum S100B Levels in Male Children Younger than 6 Years Old with Autism Spectrum Disorder: A Psychiatric and Biochemical Perspective. *Duzce Med. J.* 2021; 23:263-269. doi:10.18678/dtfd.976021.

16. Filippova Y.Y., Alekseeva A.S., Burmistrova A.L. Leukocyte cytokine expression is associated with severity of autism in children [Jekspressija citokinov lejkocitami v asociacii s tjazhest'ju autizma u detej]. *Russian Journal of Immunology= Rossijskij immunologicheskij zhurnal.* 2023; 26(4):593-598. (In Russ). doi:10.46235/1028-7221-13911-LCE.

17. Connery K., Tippett M., Delhey L.M., Rose S., Slattery J.C., Kahler S.G., Hahn J., Kruger U., Cunningham M.W., Shimasaki C., Frye R.E. Intravenous immunoglobulin for the treatment of autoimmune encephalopathy in children with autism. *Transl Psychiatry.* 2018; 8(1):148. doi:10.1038/s41398-018-0214-7.

18. Mazón-Cabrera R., Vandormael P., Somers V. Antigenic Targets of Patient and Maternal Autoantibodies in Autism Spectrum Disorder. *Front. Immunol.* 2019; 10:1474. doi:10.3389/fimmu.2019.01474.

19. Gruden M.A., Sewell R.D., Yanamandra K., Davidova T.V., Kucheryanu V.G., Bocharov E.V., Bocharova O.A., Polyschuk V.V., Sherstnev V.V., Morozova-Roche L.A. Immunoprotection against toxic biomarkers is retained during Parkinson's disease progression. *J Neuroimmunol.* 2011; 233(1-2):221-7. doi:10.1016/j.jneuroim.2010.12.001.

20. Choi H., Puvenna V., Brennan C., Mahmoud S., Wang X.F., Phillips M., Janigro D., Mazzone P. S100B and S100B autoantibody as biomarkers for early detection of brain metastases in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2016; 5(4):413-9. doi:10.21037/tlcr.2016.07.08.

21. Nagele E.P., Han M., Acharya N.K., DeMarshall C., Kosciuk M.C., Nagele R.G. Natural IgG autoantibodies are abundant and ubiquitous in human sera, and their number is influenced by age, gender, and disease. *PLoS One.* 2013; 8(4):e60726. doi:10.1371/journal.pone.0060726.

22. Mesleh A., Ehtewish H., Lennard K., Abdesselem H.B., Al-Shaban F., Decock J., Alajez N.M., Arredouani A., Emara M.M., Albagha O., Stanton L.W., Abdulla S.A., Blackburnand J.M., El-Agnaf

O.M.A. High-throughput autoantibody screening identifies differentially abundant autoantibodies in autism spectrum disorder. *Front Mol Neurosci.* 2023; 16:1222506. doi: 10.3389/fnmol.2023.1222506.

23. Goines P., Haapanen L., Boyce R., Duncanson P., Braunschweig D., Delwiche L., Hansen R., Hertz-Picciotto I., Ashwood P., Van de Water J. Autoantibodies to cerebellum in children with autism associate with behavior. *Brain Behav Immun.* 2011; 25(3):514-23. doi:10.1016/j.bbi.2010.11.017.

24. Mostafa G.A., Al-Ayadhi L.Y. The possible relationship between allergic manifestations and elevated serum levels of brain specific auto-antibodies in autistic children. *J. Neuroimmunol.* 2013; 261:77–81. doi:10.1016/j.jneuroim.2013.04.003.

Authors

Yulia Yu. Filippova

PhD, professor (Department of microbiology, immunology and general biology)

julse@rambler.ru

Kseniya A. Rusakova,

PhD student, assistant (Department of microbiology, immunology and general biology)

ksenya.antipina.97@mail.ru

Ul'yana D. Biryukova,

PhD student, assistant (Department of microbiology, immunology and general biology)

iulya6ka@bk.ru

Alexandra L. Burmistrova

MD, professor, head of Department of microbiology, immunology and general biology)

burmal@csu.ru

Chelyabinsk State University

Chelyabinsk, Russian Federation