

Воспаление как универсальный патофизиологический механизм хронических неинфекционных заболеваний

Татьяна Павловна Ключник

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Татьяна Павловна Ключник, klushnik2004@mail.ru

Обоснование: достижения нейронаук свидетельствуют о значительном вкладе воспаления в патогенез хронических неинфекционных заболеваний мозга. **Цель обзора:** рассмотреть результаты современных исследований механизмов активации воспаления, реализующихся при инфекционной и неинфекционной патологии. **Материалы и метод:** по ключевым словам «воспаление», «нейровоспаление», «хронические заболевания», «маркеры воспаления» проведен поиск научных публикаций в отечественных и международных базах данных с начала XXI в. **Заключение:** результаты исследований позволили раскрыть универсальный механизм активации воспаления инфекционными и неинфекционными «стерильными» агентами (белковые агрегаты, продукты деструкции собственных тканей организма, длительный стресс). Это не только принципиально изменило взгляд на патогенез хронических заболеваний мозга, но также на их раннюю диагностику, профилактику и терапию.

Ключевые слова: воспаление, нейровоспаление, хронические заболевания, маркеры воспаления

Для цитирования: Ключник Т.П. Воспаление как универсальный патофизиологический механизм хронических неинфекционных заболеваний. *Психиатрия*. 2023;21(5):7–16. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-7-16>

RESEARCH OVERVIEW

UDC 616.89; 616-002.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-7-16>

Inflammation as a Universal Pathophysiological Mechanism of Chronic Non-Communicable Diseases

Tatyana P. Klyushnik

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Tatyana P. Klushnik, klushnik2004@mail.ru

Summary

Background: achievements in neuroscience indicate a significant contribution of inflammation to the pathogenesis of chronic non-communicable diseases of the brain. **The aim** of the review was to consider the results of current studies of inflammation activation mechanisms, which realize in infectious and non-infectious pathologies. **Materials and method:** Using the keywords "inflammation", "neuroinflammation", "chronic diseases", "inflammatory markers" a search was made for scientific publications in domestic and international databases from the beginning of the 21st century. **Conclusion:** the results of the studies made it possible to reveal the universal mechanism of inflammation activation by infectious and non-infectious "sterile" agents (protein aggregates, destruction products of the body's own tissues, prolonged stress). This not only fundamentally changed the view on the pathogenesis of chronic brain diseases, but also on their early diagnosis, prevention and therapy.

Keywords: inflammation, neuroinflammation, chronic diseases, inflammatory markers

For citation: Klushnik T.P. Inflammation as a Universal Pathophysiological Mechanism of Chronic Non-Communicable Diseases. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(5):7–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-7-16>

Одно из наиболее важных открытий последних двух десятилетий в области иммунологии, чрезвычайно значимых для медицины, заключается в том, что воспалительные процессы связаны не только с инфекционными заболеваниями, но также с широким спектром хронических неинфекционных заболеваний, как соматических, так и заболеваний мозга — психических и неврологических.

За последнее столетие неинфекционные хронические заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, инсульт, рак, сахарный диабет 2-го типа, хроническая почечная недостаточность, неалкогольная жировая болезнь печени, аутоиммунные и нейродегенеративные состояния и др., резко изменили спектр заболеваний человека, все шире распространяясь во всем мире. Увеличение доли этих заболеваний связывают

с изменениями в экологии человека, включая питание, физическую активность, плотность населения и воздействие неблагоприятных факторов внешней среды. Хронические воспалительные заболевания сегодня признаны наиболее значимой причиной смерти в мире, на них приходится более 50% всех смертей [1].

Открытие в области иммунологии, раскрывающее универсальный механизм активации воспаления инфекционными и неинфекционными «стерильными» агентами (белковые агрегаты, продукты деструкции собственных тканей организма, длительный стресс), не только принципиально изменило взгляд на патогенез перечисленных выше хронических заболеваний, но также на их раннюю диагностику, профилактику и терапию.

Настоящая работа посвящена рассмотрению механизмов активации воспаления, реализующихся при инфекционной и неинфекционной патологии, а также особенностей воспалительных реакций при хронических заболеваниях мозга, в первую очередь психических, а также новых подходов к диагностике этих заболеваний, опирающихся на определение уровня воспалительных маркеров.

Цель обзора — проанализировать достижения нейронаук по результатам современных исследований механизмов активации воспаления, реализующихся при инфекционной и неинфекционной патологии.

Материалы и метод: по ключевым словам «воспаление», «нейровоспаление», «хронические заболевания», «маркеры воспаления» проведен поиск научных публикаций в отечественных и международных базах данных с начала XXI в.

РАЗВИТИЕ КОНЦЕПЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ

С современных позиций воспаление рассматривается как эволюционно консервативный процесс, направленный на восстановление нарушенного гомеостаза вследствие воздействия не только экзогенных, но и эндогенных стимулов, а также неспецифических сигналов. Этот процесс характеризуется активацией иммунных клеток и повышенным синтезом провоспалительных молекул.

Воспаление может быть острым или хроническим. Острое воспаление, связанное преимущественно с инфекционной агрессией, сохраняется в течение короткого времени (несколько дней), является защитной реакцией организма, направленной на устранение повреждающего агента, способствует репарации поврежденных тканей и восстановлению гомеостаза [2, 3]. Вместе с тем наличие определенных социальных, психологических, экологических и биологических факторов связано с предотвращением разрешения острого воспаления, что способствует развитию низкопрогрессивного неинфекционного («стерильного») хронического воспаления, которое характеризуется длительной (недели, месяцы) активацией иммунных клеток и синтезом провоспалительных молекул [3, 4]. С длительным

провоспалительным состоянием сопряжен окислительный стресс, гемодинамическая дисфункция и ишемия, способствующие развитию метаболического синдрома. Как правило, степень и последствия хронического воспаления зависят как от повреждающего фактора, так и от компенсаторных способностей организма. Исследователи относят к факторам риска хронификации воспалительного процесса инфекции, гиподинамию, неправильное питание, висцеральное ожирение, дисбактериоз кишечника, экологические и промышленные токсиканты, социальную изоляцию, физический и психоэмоциональный стресс [5]. Приводятся данные, свидетельствующие о том, что риск хронического воспаления можно установить на этапе раннего развития, он сохраняется на протяжении всей жизни, влияя на здоровье во взрослом возрасте и показатели смертности [6, 7].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ

В начале XXI в. стали накапливаться данные, указывающие, что клетки врожденной иммунной системы, «ответственные» за развитие воспаления, активируются схожим образом на любое нарушение гомеостаза вне зависимости от природы повреждающего фактора (инфекционный, механический, физический, эндогенный и др.), развивая воспалительную реакцию через общие пути [8, 9]. Фундаментальную основу этого положения составляет открытие в конце прошлого столетия Toll-подобных рецепторов (TLR) на иммукомпетентных клетках, играющих ключевую роль в иммунной активации [10]. TLR относятся к семейству рецепторов распознавания образов (PRR, pattern-recognition receptor), которые являются краеугольным камнем врожденного иммунного ответа [11, 12].

TLR получили свое название из-за сходства с белком, кодируемым геном *toll*, идентифицированным в 1985 г. Христианой Нюсслейн-Фольхард (Christiane Nüsslein-Volhard) при исследовании мутаций, связанных с эмбриональным развитием и дорсовентральной поляризацией дрозофилы [13]. Она увидела странный фенотип у личинок мух-мутантов и воскликнула: «Das war ja toll!», что по-немецки означает «это замечательно» или «как несуразно, дико!»; это название закрепилось за белком, кодируемым этим геном. Позже было обнаружено, что этот белок является рецептором на клетках, необходимым для защиты взрослых мух против грибковой инфекции [14, 15]. В дальнейших исследованиях был обнаружен гомолог белка *Drosophila toll* у млекопитающих, известный сегодня как Toll-like-receptor (TLR). Впоследствии он был идентифицирован как рецептор, играющий ключевую роль в иммунной активации [16–18].

Таким образом, ранние исследования механизмов, используемых насекомыми для распознавания инфекций и борьбы с ними, имели решающее значение для открытия иммунных функций TLR.

На сегодняшний день у человека идентифицировано 13 подтипов TLR. Они могут распознавать как внешние молекулярные структуры (паттерны), связанные с инфекционными агентами (pathogen-associated molecular patterns — PAMPs) [19], так и внутренние молекулярные паттерны, связанные с повреждением (damage-associated molecular patterns — DAMPs) [20].

PAMPs включают микробные молекулярные структуры — флагеллин из бактериальных жгутиков, липотейхоевую кислоту и пептидогликан из грамположительных бактерий, липополисахарид (LPS) из грамотрицательных бактерий, липоарабиноманнан, липопептиды, липогликаны и липоманнаны из микобактерий, зимозан из дрожжей, двухцепочечную РНК и ДНК вирусов и бактерий.

Эндогенные лиганды, или DAMPs, обычно образуются в результате повреждения и нефизиологической гибели клеток, включая компоненты внеклеточного матрикса (например, гиалуронан и фибриноген), компоненты плазматической мембраны, ядерные и цитозольные белки, например высокочастотные белки блока 1-й группы мобильности (HMGb1) и белки теплового шока (HSP), а также элементы поврежденных/фрагментированных органелл, например митохондриальную ДНК (мтДНК) [21, 22].

TLR экспрессируются на всех клетках врожденного иммунитета, таких как макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки (DCs), естественные киллеры (NK), тучные клетки, базофилы и эозинофилы; на клетках адаптивного иммунитета, таких как Т- и В-лимфоциты; на иммунокомпетентных клетках мозга — микроглии и астроглии, а также на неиммунных клетках — эпителиальных и эндотелиальных, а также фибробластах [23].

Основными характеристиками, которые отличают различные TLR, являются специфичность к лигандам, внутриклеточные молекулярные пути передачи сигнала и локализация [24, 25].

За последнее десятилетие достигнут огромный прогресс в понимании внутриклеточных сигнальных путей TLR, что отражено в ряде обзоров [26, 27].

Установлено, что связывание TLR с лигандами активирует специфические адапторные молекулы MyD88 и TRIF. Эти молекулы через сигнальные внутриклеточные каскады стимулируют активацию факторов транскрипции NF-κB и IRF, которые при перемещении в ядро клетки индуцируют экспрессию генов воспаления. NF-κB считается также основным антиапоптотическим фактором, активирующим экспрессию генов ряда антиапоптотических белков, таких как IAP, Bcl-2, Bcl-XL и др. Присутствие этих белков увеличивает устойчивость клеток к различным стрессовым воздействиям, возникающим в ходе развития воспаления. Итогом связывания TLR с лигандами становится развитие как врожденного иммунного ответа в результате усиления экспрессии ряда провоспалительных цитокинов, антибактериальных белков, так и приобретенного иммунного ответа через созревание дендритных клеток, презентацию антигена и т.д. Повышение уровня

провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α и IL-1β, IL-6, влияет на поведенческие изменения во время инфекции (слабость, вялость, усталость и анорексия — sickness behavior), рассматриваемые физиологами в аспекте энергосбережения для восстановления организма [28].

Процесс воспаления сопровождается индукцией окислительного стресса — причины появления и накопления мутаций, а также генетических перестроек в клетках.

На завершающих этапах воспаления секретируется большое количество противовоспалительных цитокинов и факторов роста, способствующих процессам репарации [29]. При хроническом воспалении процессы репарации и альтерации зачастую происходят одновременно, что заставляет клетки пролиферировать в условиях гипоксии и генотоксического стресса, повышая тем самым риск возникновения мутаций.

В ряде исследований были представлены данные, свидетельствующие о вкладе нарушения регуляции передачи сигналов TLR в развитие и прогрессирование многочисленных хронических и аутоиммунных заболеваний. Хронификации воспаления способствует чрезмерная или длительная активация TLR, связанная с устойчивой выработкой провоспалительных цитокинов и хемокинов [30].

НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ

Воспалительные реакции, локализованные в головном и спинном мозге, называют нейровоспалительными. Интенсивность и продолжительность нейровоспаления определяется физиологическими, биохимическими и генетическими особенностями.

Как и в случае системного воспаления, нейровоспаление может быть полезным, связанным с контролем многих физиологических процессов и поддержанием функций ЦНС, или деструктивным, провоцирующим развитие хронических патологических состояний в ЦНС [31]. Так, постоянная скоординированная коммуникация между мозгом и иммунной системой опосредуется провоспалительными цитокинами, синтезирующимися как микроглией, так и иммунными клетками в кровяном русле в физиологических условиях; IL-1 и IL-4 играют важную поддерживающую роль в обучении и памяти; провоспалительные цитокины при инфекционном поражении мозга также индуцируют энергосберегающее болезненное поведение [32].

Хроническое неконтролируемое воспаление в мозге характеризуется повышенной продукцией цитокинов (IL, TNF-α и др.), активных форм кислорода (АФК) и других медиаторов воспаления микроглиальными клетками мозга и сопровождается значительным рекрутированием и трансмиграцией периферических макрофагов и нейтрофилов к месту повреждения.

Ключевую роль в развитии нейровоспаления играет микроглия — врожденные иммунные клетки центральной нервной системы. Микроглия осуществляет

как первичный иммунный надзор, включая продукцию цитокинов и хемокинов, так и макрофагоподобную функцию. Эти клетки являются резидентными клетками ЦНС, которые находятся как в белом, так и в сером веществе головного и спинного мозга. Микроглия составляет 10% популяции клеток в ЦНС, развивается на ранней стадии эмбриогенеза из миелоидных клеток-предшественников в эмбриональном желточном мешке и мигрирует в область ЦНС на самых ранних этапах эмбрионального развития [33].

Активированная микроглия изменяет свой фенотип и транскрипционный профиль [34]. Активированная микроглия продуцирует провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6 и TNF- α), хемокины (CCL2, CCL5, CXCL1), вторичные мессенджеры (NO и простагландины), а также активные формы кислорода (АФК). Эти биологически активные молекулы продуцируются в том числе клетками эндотелия и периваскулярными макрофагами [35]. Медиаторы воспаления действуют на другие клетки мозга, влияя на клеточную биохимию и физиологию. Определенный уровень провоспалительных молекул, как было отмечено выше, необходим для развития и нормального функционирования мозга, а также для осуществления нейроиммунных взаимосвязей. Высокодеструктивное или хроническое нейровоспаление связано с чрезмерной или длительной активацией микроглии, ассоциированной с продукцией цитокинов и хемокинов, инфильтрацией периферических иммунных клеток, отеком, повышенной проницаемостью и разрушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [36, 37]. Такое нейровоспаление может быть связано с первичными и вторичными повреждениями, а также может иметь хроническое течение, ассоциированное с аутоиммунными реакциями, нарушением нейротрансмиссии и нейродегенеративными процессами [38, 39].

Нейротрансмиттерный дисбаланс, связанный с провоспалительным статусом, определяется смещением катаболизма незаменимой аминокислоты триптофана с серотонинового на кинуреновый путь, что приводит к избыточному образованию кинуреновой кислоты (KYNA), которая является единственным эндогенным антагонистом NMDA-глутаматных рецепторов. Повышенный уровень KYNA рассматривается в качестве причины дисбаланса в глутаматергической и дофаминергической системах. Реципрокно снижается активность серотонинового пути катаболизма триптофана, что приводит к снижению уровня серотонина и мелатонина. С активацией кинуренового пути ассоциировано также снижение синтеза мозгового нейротрофического фактора (BDNF), вовлеченного в процессы нейропластичности [40–42].

Нейродегенеративные процессы связаны также с увеличением уровня цитотоксических молекул, таких как активные формы кислорода (АФК), азота (АФА), глутамат, аспартат и др. Избыток нейротоксических метаболитов приводит к изменению структуры ДНК, белков и липидов мембран, следствием чего становится снижение эффективности клеточных механизмов,

эксайтотоксичность, агрегация белков и нейродегенерация. Нейротоксические метаболиты, в частности хинолиновая кислота, образуются также в ходе кинуренового пути катаболизма триптофана [43].

Рассмотренные выше механизмы развития нейровоспаления свидетельствуют, что оно может быть инициировано в ответ на различные сигналы, включая инфекцию, черепно-мозговую травму, токсические метаболиты, а также на молекулы, являющиеся продуктами деструкции собственных тканей организма вследствие эндогенных или нейродегенеративных заболеваний [44]. Вместе с тем клинические и экспериментальные исследования показывают, что нейровоспаление также может быть следствием системного хронического воспаления, способствующего повреждению проницаемости ГЭБ и нарушению деления центральной и периферической систем кровообращения [45]. Важную роль в развитии нейровоспаления, вызванного системным воспалением, играет также двунаправленная взаимосвязь оси кишечник–мозг, включающая нейронную, гормональную и иммунную связь [46].

Таким образом, периферическое воспаление, ассоциированное с патологическими процессами в соматических органах, связанное с увеличением уровня провоспалительных факторов и нарушением защиты ткани мозга, может приводить к развитию нейровоспаления [47].

Различные экспериментальные модели демонстрируют взаимосвязи между воспалительными соматическими заболеваниями и нейровоспалением. Список этих заболеваний постоянно пополняется; его составляют, в частности, такие заболевания, как воспаление пародонта, гастрит, панкреатит, артрит, цистит и атопический дерматит, первичный билиарный холангит (ПБХ), синдром хронической усталости/миалгический энцефаломиелит (CFS/ME), хронические обструктивные заболевания легких.

БИОМАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Вследствие универсальности механизмов воспаления биологические маркеры воспаления являются неспецифическими. Они не способствуют постановке конкретного диагноза и не связаны с его этиологией; однако они могут быть полезны для выявления заболевания, в том числе на доклинической стадии, а также для мониторинга воспалительных состояний, оценки их прогрессирования и эффективности лечения.

Профиль или спектр воспалительных маркеров, наблюдаемый при конкретном воспалительном состоянии, зависит от тяжести, формы течения заболевания и механизмов, вовлеченных в воспалительный процесс, а также от реактивности иммунной системы. Вместе с тем могут быть выделены маркеры воспаления, общие практически для всех воспалительных состояний — это изменения в уровне белков острой фазы воспаления и сывороточных цитокинов. Для

их рутинного определения существуют различные тест-системы. Изменения в сывороточных концентрациях отрицательных и положительных белков острой фазы обусловлены измененным синтезом в печени. Тремя наиболее известными белками острой фазы являются С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоид А и гаптоглобин [48, 49]. СРБ является наиболее чувствительным из воспалительных маркеров, который может повышаться до 1000 раз в ответ на запускающие стимулы. Поскольку СРБ вырабатывается преимущественно в печени, долгое время предполагалось, что он экспрессируется исключительно на периферии. Однако в недавних исследованиях он был обнаружен в мозге пациентов с инсультами и нейродегенеративными заболеваниями, и показано, что этот белок вырабатывается также в микрососудистых эндотелиальных клетках, формирующих гематоэнцефалический барьер [50].

Повышение уровня цитокинов характеризует активацию воспалительных реакций. В крови повышается уровень не только провоспалительных, но также и противовоспалительных цитокинов; значительное повышение уровня цитокинов обозначается как «цитокиновый шторм». *Провоспалительные цитокины* — это общий термин, обозначающий иммунорегуляторные цитокины, способствующие воспалению. IL-1 α , IL-1 β , IL-6 и TNF- α являются основными провоспалительными цитокинами, ответственными за ранние ответы. Эти цитокины ведут себя как эндогенные пирогены, повышают выработку других провоспалительных цитокинов, хемокинов и вторичных медиаторов (LIF, IFN- γ , OSM, CNTF, TGF- β , GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, IL-8) как макрофагами, так и мезенхимальными клетками (включая фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки), а также активируют выработку белков острой фазы [51].

Методы анализа цитокинов варьируются от одноцелевых ИФА до мультиплексных анализов на микрочастицах. Трудности определения цитокинов в биологических жидкостях связаны с тем, что некоторые цитокины невероятно чувствительны к методам обработки образцов, в то время как другие (например, IL-12) существуют во множестве изоформ, что требует строгой проверки специфичности антител, используемых в иммуноанализах. Также может быть трудно найти универсальный коэффициент разведения биологических жидкостей для цитокинов с высоким и низким содержанием при мультиплексных анализах. Многие цитокины проявляют локальные эффекты; кроме того, многие из них являются плеiotропными, т.е. отдельный цитокин может выполнять множество функций и разные цитокины могут выполнять одну и ту же функцию. Все перечисленное существенно затрудняет трактовку результатов анализа.

К универсальным медиаторам воспаления относятся также активные формы кислорода и азота, избыточное образование которых вызывает состояние оксидативного стресса. В нормальных условиях внутриклеточное содержание активных форм кислорода

и азота поддерживается на низком уровне различными ферментными системами, участвующими в редокс-гомеостазе (глутатиона [GSH], супероксиддисмутаза [SOD] и родственных ферментов). Поэтому оксидативный стресс можно рассматривать как дисбаланс между прооксидантами и антиоксидантами. При остром оксидативном стрессе уровень антиоксидантов увеличивается в ответ на присутствие прооксидантных молекул. Длительное воспаление и длительный оксидативный стресс истощает антиоксидантную систему, что приводит к дегенерации клеток и апоптозу [52]. Оксидативный стресс вовлечен в патогенез широко распространенных хронических воспалительных заболеваний, а также старения. Мозг особенно уязвим к его вредным воздействиям из-за его высокой метаболической потребности и высокой плотности чувствительных к окислению клеток [53]. Исследования связывают оксидативный стресс также с нарушениями гематоэнцефалического барьера, искажением паттернов роста нервов и изменениями в морфологии мозга [53, 54].

Ряд биохимических каскадных систем, а именно система комплемента (в основном активируемая бактериями) и системы свертывания и фибринолиза (в основном активируемые некрозом), тесно связаны с воспалительными процессами [55, 56]. Различные компоненты этих систем также используются в качестве маркеров, характеризующих не только уровень воспаления, но и риск неблагоприятных осложнений, связанных, в частности с повышенным тромбообразованием.

Сообщается о разработке комплексного многоуровневого подхода для оценки воспаления, а также исследования связей между системным хроническим воспалением и риском развития заболеваний. Комплексный показатель разработан на основе лонгитюдного сбора медицинской информации большой группы пациентов, а также анализа транскриптома и данных о клеточных подмножествах, таких как CD8⁺- и CD4⁺-Т-клетки, моноциты, естественные киллеры (NK), В-клетки. На основе этих данных исследователями была построена многомерная траектория иммунного старения (IMM-AGE), которая более адекватно описывала иммунное функционирование индивидуумов, чем их хронологический возраст. Предполагается, что разрабатываемый подход будет полезен для выявления группы с высоким риском развития заболеваний, связанных с хроническим воспалением [57].

Исследования свидетельствуют, что для оценки уровня нейровоспаления могут быть использованы различные показатели периферической иммунной системы — маркеры системного воспаления. На основе сравнительных исследований ряда воспалительных маркеров, относящихся к цитокиновой системе, острофазным белкам, протеолитическим ферментам и др., в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» создана лабораторная тест-система «Нейро-иммуно-тест», успешно зарекомендовавшая себя для оценки тяжести и остроты патологического процесса в мозге

пациентов с эндогенными психическими и нейродегенеративными заболеваниями. «Нейро-иммуно-тест» включает комплексное определение воспалительных и аутоиммунных маркеров в сыворотке крови — энзиматической активности протеазы нейтрофилов — лейкоцитарной эластазы, функциональной активности ее ингибитора — α_1 -протеиназного ингибитора, уровня аутоантител к нейроантигенам — нейротрофину S100B и основному белку миелина [58].

Выбор этих иммунологических показателей определяется тем обстоятельством, что они наиболее значимо коррелируют с особенностями психопатологической симптоматики, оцениваемой по формализованным психометрическим шкалам, что свидетельствует о том, что с их помощью можно осуществлять контроль основного патогенетического звена заболеваний мозга — воспаления (врожденный иммунитет) и звена, определяющего вторичные повреждения (приобретенный иммунитет).

Лейкоцитарная эластаза (ЛЭ) — высокоактивная сериновая протеаза с широкой субстратной специфичностью, содержащаяся в азурофильных гранулах нейтрофилов. ЛЭ секретируется во внеклеточное пространство при активации этих клеток в процессе развития неспецифического иммунного ответа на различные стимулы, включая инфекционные агенты, иммунные комплексы, эндотоксины, аутоантигены и т.д. Попадающая во внеклеточное пространство ЛЭ расщепляет основное вещество, эластиновые и коллагеновые волокна сосудистых базальных мембран и соединительной ткани, белки плазмы крови, иммуноглобулины и т.д. Будучи звеном воспалительных реакций, носящих санационный характер, в ряде случаев этот фермент может проявлять значительный деструктивный потенциал в отношении сосудистого эндотелия, в случае заболеваний мозга — эндотелия сосудов гематоэнцефалического барьера, способствуя вторичным метаболическим повреждениям мозга [59, 60].

Основным эндогенным регулятором активности фермента является α_1 -протеиназный ингибитор (α_1 -ПИ), отвечающий за 90% антипротеолитической активности плазмы крови (ингибирует активность трипсина, плазмина, некоторых факторов свертывания крови и т.д.) и подавляющий активность ЛЭ с высокой константой ассоциации ($> 10^7 \text{ M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$) [61]. Функциональная активность α_1 -ПИ определяет течение многих воспалительных и/или деструктивных процессов. Этот ингибитор, контролируя протеолитическую активность ЛЭ, создает условия для ограничения очага воспаления и/или деструкции.

Нормальными компонентами иммунной системы любого здорового человека являются естественные аутоантитела практически ко всем антигенам организма, в том числе к белкам нервной ткани. Естественное содержание антител в сыворотке крови колеблется в определенных пределах, характерных для каждого возраста, и может резко изменяться при различных заболеваниях [62].

В рамках технологии «Нейро-иммуно-тест» определяют уровни аутоантител к двум белкам нервной ткани: белку S100B и основному белку миелина (ОБМ). S100B — Ca^{2+} -связывающий белок нервной ткани, является трофическим фактором для серотонинергических нейронов, влияет на миграционную активность нейробластов [63]. ОБМ участвует в организации сборки и поддержания целостности миелина нервных волокон [64].

Комплексное определение вышеперечисленных маркеров позволяет оценить уровень активации иммунной системы (УАИС) с учетом взаимодействия клеточных и гуморальных иммунных факторов в ходе воспаления.

При патологических состояниях, ассоциированных с воспалительным процессом, направленным на восстановление нарушенного гомеостаза и разрешение воспаления, наблюдается повышение активности как ЛЭ, так и α_1 -ПИ, отражающее повышение протеолитической активности воспаления. Исследования свидетельствуют, что в ряде случаев, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом и развитием вторичных нарушений, в крови выявляется невысокая активность ЛЭ (в пределах контрольного диапазона или ниже) на фоне высокой активности α_1 -ПИ. Эти состояния могут быть связаны как с функциональным истощением нейтрофилов, так и с их трансмиграцией в паренхиму мозга через нарушенный гематоэнцефалический барьер, что может быть следствием чрезвычайно острого или длительно текущего хронического заболевания [65–67].

Таким образом, несмотря на то что воспалительные маркеры не являются специфичными для отдельных патологических состояний и причин, вызывающих гомеостатические нарушения, комплексная оценка профиля ряда маркеров при данном воспалительном состоянии может давать ценную информацию о тяжести, хронификации и прогнозе состояния пациента, а также о механизмах, участвующих в воспалительном процессе и адаптационных возможностях иммунной системы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, Ferrucci L, Gilroy DW, Fasano A, Miller GW, Miller AH, Mantovani A, Weyand CM, Barzilai N, Goronzy JJ, Rando TA, Effros RB, Lucia A, Kleinstreuer N, Slavich GM. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822–1832. doi: [10.1038/s41591-019-0675-0](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0) Epub 2019 Dec 5. PMID: 31806905; PMCID: PMC7147972.
2. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*. 2015;160(5):816–827. doi: [10.1016/j.cell.2015.02.010](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.010) PMID: 25723161; PMCID: PMC4369762.
3. Straub RH. The brain and immune system prompt energy shortage in chronic inflammation and

- ageing. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(12):743–751. doi: [10.1038/nrrheum.2017.172](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.172) Epub 2017 Oct 12. PMID: 29021568.
4. Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D, Holgate ST, Jönsson LS, Latulippe ME, Marcos A, Moreines J, M'Rini C, Müller M, Pawelec G, van Neerven RJ, Watzl B, Zhao J. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr.* 2013;109 Suppl 1:S1–34. doi: [10.1017/S0007114512005119](https://doi.org/10.1017/S0007114512005119) PMID: 23343744.
 5. Silveira Rossi JL, Barbalho SM, Reverete de Araujo R, Bechara MD, Sloan KP, Sloan LA. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(3):e3502. doi: [10.1002/dmrr.3502](https://doi.org/10.1002/dmrr.3502) Epub 2021 Oct 15. PMID: 34614543.
 6. Miller GE, Chen E, Parker KJ. Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: moving toward a model of behavioral and biological mechanisms. *Psychol Bull.* 2011;137(6):959–997. doi: [10.1037/a0024768](https://doi.org/10.1037/a0024768) PMID: 21787044; PMCID: PMC3202072.
 7. Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA, Mathers JC, Prentice AM, Stephenson J, Barker M, Saffery R, Yajnik CS, Eckert JJ, Hanson MA, Forrester T, Gluckman PD, Godfrey KM. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet.* 2018;391(10132):1842–1852. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)30312-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30312-X) Epub 2018 Apr 16. PMID: 29673874; PMCID: PMC5975952.
 8. Rock KL, Latz E, Ontiveros F, Kono H. The sterile inflammatory response. *Annu Rev Immunol.* 2010;28:321–342. doi: [10.1146/annurev-immunol-030409-101311](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101311) PMID: 20307211; PMCID: PMC4315152.
 9. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(12):826–837. doi: [10.1038/nri2873](https://doi.org/10.1038/nri2873) Epub 2010 Nov 19. PMID: 21088683; PMCID: PMC3114424.
 10. Delneste Y, Beauvillain C, Jeannin P. Immunité naturelle: structure et fonction des Toll-like receptors [Innate immunity: structure and function of TLRs]. *Med Sci (Paris).* 2007;23(1):67–73. (French). doi: [10.1051/medsci/200723167](https://doi.org/10.1051/medsci/200723167) PMID: 17212934.
 11. Sadik NA, Shaker OG, Ghanem HZ, Hassan HA, Abdel-Hamid AH. Single-nucleotide polymorphism of Toll-like receptor 4 and interleukin-10 in response to interferon-based therapy in Egyptian chronic hepatitis C patients. *Arch Virol.* 2015;160(9):2181–2195. doi: [10.1007/s00705-015-2493-0](https://doi.org/10.1007/s00705-015-2493-0) Epub 2015 Jun 23. PMID: 26095186.
 12. Nie L, Cai SY, Shao JZ, Chen J. Toll-Like Receptors, Associated Biological Roles, and Signaling Networks in Non-Mammals. *Front Immunol.* 2018;9:1523. doi: [10.3389/fimmu.2018.01523](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01523) PMID: 30034391; PMCID: PMC6043800.
 13. Nüsslein-Volhard C, Wieschaus E. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature.* 1980;287(5785):795–801. doi: [10.1038/287795a0](https://doi.org/10.1038/287795a0) PMID: 6776413.
 14. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette spätzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell.* 1996;86(6):973–983. doi: [10.1016/s0092-8674\(00\)80172-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80172-5) PMID: 8808632.
 15. El-Zayat SR, Sibaii H, Mannaa FA. Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: an overview. *Bull Natl Res Cent.* 2019;43:187. doi: [10.1186/s42269-019-0227-2](https://doi.org/10.1186/s42269-019-0227-2)
 16. Gay NJ, Keith FJ. *Drosophila* Toll and IL-1 receptor. *Nature.* 1991;351(6325):355–356. doi: [10.1038/351355b0](https://doi.org/10.1038/351355b0) PMID: 1851964.
 17. Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol.* 1997;9(1):4–9. doi: [10.1016/s0952-7915\(97\)80152-5](https://doi.org/10.1016/s0952-7915(97)80152-5) PMID: 9039775.
 18. Fitzgerald KA, Kagan JC. Toll-like Receptors and the Control of Immunity. *Cell.* 2020;180(6):1044–1066. doi: [10.1016/j.cell.2020.02.041](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.041) Epub 2020 Mar 11. PMID: 32164908; PMCID: PMC9358771.
 19. Zhang Y, Liang C. Innate recognition of microbial-derived signals in immunity and inflammation. *Sci China Life Sci.* 2016;59(12):1210–1217. doi: [10.1007/s11427-016-0325-6](https://doi.org/10.1007/s11427-016-0325-6) Epub 2016 Nov 23. PMID: 27888386.
 20. Yu L, Feng Z. The Role of Toll-Like Receptor Signaling in the Progression of Heart Failure. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:9874109. doi: [10.1155/2018/9874109](https://doi.org/10.1155/2018/9874109) PMID: 29576748; PMCID: PMC5822798.
 21. Tsan MF, Gao B. Endogenous ligands of Toll-like receptors. *J Leukoc Biol.* 2004;76(3):514–519. doi: [10.1189/jlb.0304127](https://doi.org/10.1189/jlb.0304127) Epub 2004 Jun 3. PMID: 15178705.
 22. Murad S. Toll-like receptor 4 in inflammation and angiogenesis: a double-edged sword. *Front Immunol.* 2014;5:313. doi: [10.3389/fimmu.2014.00313](https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00313) PMID: 25071774; PMCID: PMC4083339.
 23. Saini M, Das DK, Dhara A, Gupta PK. Recent developments in patents targeting Toll-like receptor genes. *Recent Pat DNA Gene Seq.* 2007;1(3):227–239. doi: [10.2174/187221507782360263](https://doi.org/10.2174/187221507782360263) PMID: 19075937.
 24. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 2006;124(4):783–801. doi: [10.1016/j.cell.2006.02.015](https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.015) PMID: 16497588.
 25. Singh K, Kant S, Singh VK, Agrawal NK, Gupta SK, Singh K. Toll-like receptor 4 polymorphisms and their haplotypes modulate the risk of developing diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. *Mol Vis.* 2014;20:704–713. PMID: 24883015; PMCID: PMC4037533.
 26. Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol.* 2014;5:461. doi: [10.3389/fimmu.2014.00461](https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00461) PMID: 25309543; PMCID: PMC4174766.
 27. Yu L, Wang L, Chen S. Endogenous toll-like receptor ligands and their biological significance. *J Cell Mol Med.* 2010;14(11):2592–2603.

- doi: [10.1111/j.1582-4934.2010.01127.x](https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01127.x) PMID: 20629986; PMCID: PMC4373479.
28. Jaffer U, Wade RG, Gourlay T. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2010;2(3):161–175. PMID: 23441054; PMCID: PMC3484588.
 29. Moser B, Willmann K. Chemokines: role in inflammation and immune surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2004;63 Suppl 2(Suppl 2):ii84–ii89. doi: [10.1136/ard.2004.028316](https://doi.org/10.1136/ard.2004.028316) PMID: 15479880; PMCID: PMC1766778.
 30. Komurcu HF, Kilic N, Demirbilek ME, Akin KO. Plasma levels of vitamin B12, epidermal growth factor and tumor necrosis factor alpha in patients with alzheimer dementia. *IJRMS.* 2016;4(3):734–738. doi: [10.18203/2320-6012.ijrms20160509](https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20160509)
 31. DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem.* 2016;139 Suppl 2(Suppl 2):136–153. doi: [10.1111/jnc.13607](https://doi.org/10.1111/jnc.13607) Epub 2016 May 4. PMID: 26990767; PMCID: PMC5025335.
 32. Farrar JD. Neuro-immune interactions. *Semin Immunopathol.* 2020;42(6):667–668. doi: [10.1007/s00281-020-00825-w](https://doi.org/10.1007/s00281-020-00825-w) Epub 2020 Nov 30. PMID: 33252709.
 33. Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, Nandi S, See P, Gokhan S, Mehler MF, Conway SJ, Ng LG, Stanley ER, Samokhvalov IM, Merad M. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science.* 2010;330(6005):841–845. doi: [10.1126/science.1194637](https://doi.org/10.1126/science.1194637) Epub 2010 Oct 21. PMID: 20966214; PMCID: PMC3719181.
 34. Norden DM, Godbout JP. Review: microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013;39(1):19–34. doi: [10.1111/j.1365-2990.2012.01306.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2012.01306.x) PMID: 23039106; PMCID: PMC3553257.
 35. Norden DM, Trojanowski PJ, Villanueva E, Navarro E, Godbout JP. Sequential activation of microglia and astrocyte cytokine expression precedes increased Iba-1 or GFAP immunoreactivity following systemic immune challenge. *Glia.* 2016;64(2):300–316. doi: [10.1002/glia.22930](https://doi.org/10.1002/glia.22930) Epub 2015 Oct 15. PMID: 26470014; PMCID: PMC4707977.
 36. Michael BD, Griffiths MJ, Granerod J, Brown D, Keir G, Wnęk M, Cox DJ, Vidyasagar R, Borrow R, Parkes LM, Solomon T. The Interleukin-1 Balance During Encephalitis is Associated with Clinical Severity, Blood-Brain Barrier Permeability, Neuroimaging Changes, and Disease Outcome. *J Infect Dis.* 2016;213(10):1651–1660. doi: [10.1093/infdis/jiv771](https://doi.org/10.1093/infdis/jiv771) Epub 2015 Dec 27. Erratum in: *J Infect Dis.* 2017;215(11):1774. PMID: 26712949; PMCID: PMC4837908.
 37. Monahan AJ, Warren M, Carvey PM. Neuroinflammation and peripheral immune infiltration in Parkinson's disease: an autoimmune hypothesis. *Cell Transplant.* 2008;17(4):363–72. PMID: 18522239.
 38. Lovas G, Szilágyi N, Majtényi K, Palkovits M, Komoly S. Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques. *Brain.* 2000;123(Pt 2):308–317. doi: [10.1093/brain/123.2.308](https://doi.org/10.1093/brain/123.2.308) PMID: 10648438.
 39. Tansey MG, Goldberg MS. Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiol Dis.* 2010;37(3):510–518. doi: [10.1016/j.nbd.2009.11.004](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.11.004) Epub 2009 Nov 10. PMID: 19913097; PMCID: PMC2823829.
 40. Stone TW, Mackay GM, Forrest CM, Clark CJ, Darlington LG. Tryptophan metabolites and brain disorders. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41(7):852–859. doi: [10.1515/CCLM.2003.129](https://doi.org/10.1515/CCLM.2003.129) PMID: 12940508.
 41. Colabroy KL, Begley TP. Tryptophan catabolism: identification and characterization of a new degradative pathway. *J Bacteriol.* 2005;187(22):7866–7869. doi: [10.1128/JB.187.22.7866-7869.2005](https://doi.org/10.1128/JB.187.22.7866-7869.2005) PMID: 16267312; PMCID: PMC1280306.
 42. Davis I, Liu A. What is the tryptophan kynurenine pathway and why is it important to neurotherapeutics? *Expert Rev Neurother.* 2015;15(7):719–721. doi: [10.1586/14737175.2015.1049999](https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1049999) Epub 2015 May 24. PMID: 26004930; PMCID: PMC4482796.
 43. Davidson M, Rashidi N, Nurgali K, Apostolopoulos V. The Role of Tryptophan Metabolites in Neuropsychiatric Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):9968. doi: [10.3390/ijms23179968](https://doi.org/10.3390/ijms23179968) PMID: 36077360; PMCID: PMC9456464.
 44. Ebert SE, Jensen P, Ozenne B, Armand S, Svarer C, Stenbaek DS, Moeller K, Dyssegaard A, Thomsen G, Steinmetz J, Forchhammer BH, Knudsen GM, Pinborg LH. Molecular imaging of neuroinflammation in patients after mild traumatic brain injury: a longitudinal ¹²³I-CLINDE single photon emission computed tomography study. *Eur J Neurol.* 2019;26(12):1426–1432. doi: [10.1111/ene.13971](https://doi.org/10.1111/ene.13971) Epub 2019 May 21. PMID: 31002206.
 45. Hoogland IC, Houbolt C, van Westerloo DJ, van Gool WA, van de Beek D. Systemic inflammation and microglial activation: systematic review of animal experiments. *J Neuroinflammation.* 2015;12:114. doi: [10.1186/s12974-015-0332-6](https://doi.org/10.1186/s12974-015-0332-6) PMID: 26048578; PMCID: PMC4470063.
 46. Abautret-Daly Á, Dempsey E, Parra-Blanco A, Medina C, Harkin A. Gut-brain actions underlying comorbid anxiety and depression associated with inflammatory bowel disease. *Acta Neuropsychiatr.* 2018;30(5):275–296. doi: [10.1017/neu.2017.3](https://doi.org/10.1017/neu.2017.3) Epub 2017 Mar 8. PMID: 28270247.
 47. Sun Y, Koyama Y, Shimada S. Inflammation from Peripheral Organs to the Brain: How Does Systemic Inflammation Cause Neuroinflammation? *Front Aging Neurosci.* 2022;14:903455. doi: [10.3389/fnagi.2022.903455](https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.903455) PMID: 35783147; PMCID: PMC9244793.
 48. Browning LM, Krebs JD, Jebb SA. Discrimination ratio analysis of inflammatory markers: implications for the study of inflammation in chronic disease. *Metabolism.* 2004;53(7):899–903. doi: [10.1016/j.metabol.2004.01.013](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2004.01.013) PMID: 15254884.

49. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of Inflammation. *Methods Mol Biol.* 2018;1803:57–79. doi: [10.1007/978-1-4939-8549-4_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4_5) PMID: 29882133.
50. Alexandrov PN, Kruck TP, Lukiw WJ. Nanomolar aluminum induces expression of the inflammatory systemic biomarker C-reactive protein (CRP) in human brain microvessel endothelial cells (hBMECs). *J Inorg Biochem.* 2015;152:210–213. doi: [10.1016/j.jinorgbio.2015.07.013](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.07.013) Epub 2015 Aug 1. PMID: 26265215.
51. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev.* 2007;65(12 Pt 2):S140–146. doi: [10.1111/j.1753-4887.2007.tb00352.x](https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00352.x) PMID: 18240538.
52. Aquilano K, Baldelli S, Ciriolo MR. Glutathione: new roles in redox signaling for an old antioxidant. *Front Pharmacol.* 2014;5:196. doi: [10.3389/fphar.2014.00196](https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00196) PMID: 25206336; PMCID: PMC4144092.
53. Miller MW, Lin AP, Wolf EJ, Miller DR. Oxidative Stress, Inflammation, and Neuroprogression in Chronic PTSD. *Harv Rev Psychiatry.* 2018;26(2):57–69. doi: [10.1097/HRP.0000000000000167](https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000167) PMID: 29016379; PMCID: PMC5843493.
54. Schiavone S, Jaquet V, Trabace L, Krause KH. Severe life stress and oxidative stress in the brain: from animal models to human pathology. *Antioxid Redox Signal.* 2013;18(12):1475–1490. doi: [10.1089/ars.2012.4720](https://doi.org/10.1089/ars.2012.4720) Epub 2012 Aug 6. PMID: 22746161; PMCID: PMC3603496.
55. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost.* 2018;16(2):231–241. doi: [10.1111/jth.13911](https://doi.org/10.1111/jth.13911) Epub 2017 Dec 21. PMID: 29193703.
56. Ma Y, Zhou Y, Wu F, Ji W, Zhang J, Wang X. The Bidirectional Interactions Between Inflammation and Coagulation in Fracture Hematoma. *Tissue Eng Part B Rev.* 2019;25(1):46–54. doi: [10.1089/ten.TEB.2018.0157](https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2018.0157) Epub 2018 Oct 9. PMID: 30129875.
57. Alpert A, Pickman Y, Leipold M, Rosenberg-Hasson Y, Ji X, Gaujoux R, Rabani H, Starosvetsky E, Kveler K, Schaffert S, Furman D, Caspi O, Rosenschein U, Khatri P, Dekker CL, Maecker HT, Davis MM, Shen-Orr SS. A clinically meaningful metric of immune age derived from high-dimensional longitudinal monitoring. *Nat Med.* 2019;25(3):487–495. doi: [10.1038/s41591-019-0381-y](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0381-y) Epub 2019 Mar 6. PMID: 30842675; PMCID: PMC6686855.
58. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммуно-тест»): Медицинская технология. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016:32 с. ISBN 978-5-9986-0279-5
Laboratornaja diagnostika v monitoringe pacientov s jendogennymi psihozami («Nejro-immuno-test»): Medicinskaja tehnologija. 2-e izd., ispr. i dop. M.: Medical Informational Agency, 2016:32 s. (In Russ.). ISBN 978-5-9986-0279-5
59. Shimakura A, Kamanaka Y, Ikeda Y, Kondo K, Suzuki Y, Umemura K. Neutrophil elastase inhibition reduces cerebral ischemic damage in the middle cerebral artery occlusion. *Brain Res.* 2000;858(1):55–60. doi: [10.1016/S0006-8993\(99\)02431-2](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02431-2) PMID: 10700596.
60. Ushakumari CJ, Zhou QL, Wang YH, Na S, Rigor MC, Zhou CY, Kroll MK, Lin BD, Jiang ZY. Neutrophil Elastase increases vascular permeability and leukocyte transmigration in cultured endothelial cells and obese mice. *Cells.* 2022;11(15):2288. doi: [10.3390/cells11152288](https://doi.org/10.3390/cells11152288) PMID: 35892585; PMCID: PMC9332277.
61. Ferrarotti I, Thun GA, Probst-Hensch NM, Luisetti M. α_1 -Antitrypsin level and pheno/genotypes. *Chest.* 2013;144(5):1732–1733. doi: [10.1378/chest.13-1464](https://doi.org/10.1378/chest.13-1464) PMID: 24189872.
62. Palma J, Tokarz-Deptuła B, Deptuła J, Deptuła W. Natural antibodies — facts known and unknown. *Cent Eur J Immunol.* 2018;43(4):466–475. doi: [10.5114/ceji.2018.81354](https://doi.org/10.5114/ceji.2018.81354) Epub 2018 Dec 31. PMID: 30799995; PMCID: PMC6384419.
63. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, Geczy CL. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med.* 2013;13(1):24–57. PMID: 22834835 PMCID: PMC3707951.
64. Janković BD, Djordjijević D. Differential appearance of autoantibodies to human brain S100 protein, neuron specific enolase and myelin basic protein in psychiatric patients. *Int J Neurosci.* 1991;60(1–2):119–127. doi: [10.3109/00207459109082042](https://doi.org/10.3109/00207459109082042) PMID: 1723060.
65. Stalder AK, Ermini F, Bondolfi L, Krenger W, Burbach GJ, Deller T, Coomaraswamy J, Staufenbiel M, Landmann R, Jucker M. Invasion of hematopoietic cells into the brain of amyloid precursor protein transgenic mice. *J Neurosci.* 2005;25(48):11125–11132. doi: [10.1523/JNEUROSCI.2545-05.2005](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2545-05.2005) PMID: 16319312; PMCID: PMC6725647.
66. Baik SH, Cha MY, Hyun YM, Cho H, Hamza B, Kim DK, Han SH, Choi H, Kim KH, Moon M, Lee J, Kim M, Irimia D, Mook-Jung I. Migration of neutrophils targeting amyloid plaques in Alzheimer's disease mouse model. *Neurobiol Aging.* 2014;35(6):1286–1292. doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.003](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.003) Epub 2014 Jan 8. PMID: 24485508; PMCID: PMC4248665.
67. Smyth LCD, Murray HC, Hill M, van Leeuwen E, Highet B, Magon NJ, Osanlouy M, Mathiesen SN, Mockett B, Singh-Bains MK, Morris VK, Clarkson AN, Curtis MA, Abraham WC, Hughes SM, Faull RLM, Kettle AJ, Dragunow M, Hampton MB. Neutrophil-vascular interactions drive myeloperoxidase accumulation in the brain in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2022;10(1):38. doi: [10.1186/s40478-022-01347-2](https://doi.org/10.1186/s40478-022-01347-2) PMID: 35331340; PMCID: PMC8944147).

Сведения об авторе

Татьяна Павловна Ключник, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией, лаборатория нейроиммунологии, директор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>
klushnik2004@mail.ru

Information about the author

Tatyana P. Klyushnik, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory, laboratory of Neuroimmunology, Director, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>
klushnik2004@mail.ru

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author declares no conflicts of interest.

Дата поступления 27.03.2023
Received 27.03.2023

Дата рецензии 12.04.2023
Revised 12.04.2023

Дата принятия 05.09.2023
Accepted for publication 05.09.2023