

## Реактивность микроглии в префронтальной коре при шизофрении

Наталья Александровна Уранова, Ольга Васильевна Вихрева  
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Наталья Александровна Уранова, [uranovan@mail.ru](mailto:uranovan@mail.ru)

### Резюме

**Обоснование:** шизофрения связана с нейровоспалением и дисрегуляцией иммунной системы с участием микроглии. Исследования реактивности микроглии при шизофрении находятся на начальном этапе. Результаты нейровизуализационных и постмортальных оценок противоречивы. **Цель исследования:** анализ и обобщение результатов морфометрического изучения реактивности микроглии на ультраструктурном уровне в префронтальной коре аутопсийного мозга при шизофрении по сравнению с контролем без психической патологии. **Материал и методы:** исследован слой 5 префронтальной коры (поле 10 по Бродману) в 21 случае шизофрении и 20 контрольных случаях с помощью трансмиссионной электронной микроскопии и морфометрии. **Результаты и заключение:** установлено, что шизофрения характеризуется сочетанием признаков активации прогрессирующей дистрофии и ускоренного старения микроглии. Реактивность микроглии при шизофрении связана с возрастом, возрастом начала болезни, длительностью болезни и типом течения болезни, что свидетельствует об участии микроглии в патологическом процессе при шизофрении. Повреждение и дефицит митохондрий и нарушения энергетического метаболизма могут играть ведущую роль в дисфункции микроглии при шизофрении.

**Ключевые слова:** микроглия, ультраструктура, морфометрия, префронтальная кора, шизофрения

**Для цитирования:** Уранова Н.А., Вихрева О.В. Реактивность микроглии в префронтальной коре при шизофрении. *Психиатрия*. 2023;21(5):25–39. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-25-39>

### RESEARCH OVERVIEW

UDC 616.89; 615.832.9; 615.851

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-25-39>

## Microglial Reactivity in the Prefrontal Cortex in Schizophrenia

Natalya A. Uranova, Olga V. Vikhreva

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Natalya A. Uranova, [uranovan@mail.ru](mailto:uranovan@mail.ru)

### Summary

**Background:** schizophrenia is associated with neuroinflammation and dysregulation of the immune system involving microglia. The study of microglial reactivity in schizophrenia is at an early stage. The results of neuroimaging and postmortem studies are contradictory. **Aim of the study:** to analyze and summarize the results of morphometric studies of the microglial reactivity at the ultrastructural level in postmortem prefrontal cortex in schizophrenia compared to healthy controls. **Material and methods:** the study was performed in layer 5 of the prefrontal cortex in 21 cases of schizophrenia and 20 control cases using transmission electron microscopy and morphometry. **Results and conclusion:** we found that chronic schizophrenia is characterized by a combination of signs of activation, progressive dystrophy and accelerated aging of microglia. The reactivity of microglia in schizophrenia is associated with age, the age of onset of the disease, the duration of the disease and the type of course of the disease, which indicates the participation of microglia in the pathological process in schizophrenia. Damage and deficit mitochondria and the disturbance of energy metabolism can play a key role in microglial dysfunction in schizophrenia.

**Keywords:** microglia, ultrastructure, morphometry, prefrontal cortex, schizophrenia

**For citation:** Uranova N.A., Vikhreva O.V. Microglial Reactivity in the Prefrontal Cortex in Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(5):25–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-25-39>

## ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения связана с дисфункцией и дисрегуляцией иммунной системы. Одним из наиболее важных звеньев патогенеза шизофрении является наличие хронического умеренного нейровоспаления, связанного с активацией микроглии и нарушением периферических иммунных маркеров [1, 2]. Нейровоспаление — это воспаление нервной ткани с активацией микроглии и астроцитов, которое может быть вызвано в ответ на различные сигналы, такие как инфекции, черепно-мозговая травма, токсичные метаболиты или аутоиммунные заболевания. Микроглия образуется из примитивных макрофагов эмбрионального желточного мешка. Нейровоспаление сопровождается пролиферацией микроглии (микроглиоз) и продукцией провоспалительных цитокинов в мозге. Микроглия активно участвует в нейровоспалении и процессах пластичности мозга. Это представление основано на результатах исследования биомаркеров, таких как повышенный уровень провоспалительных цитокинов при первом эпизоде психоза и при шизофрении [1–3]. Цитокины, проникающие в мозг через нарушенный при шизофрении гематоэнцефалический барьер, активируют микроглию, что приводит к секреции провоспалительных цитокинов, хемокинов и протеаз в головном мозге [2]. Согласно микроглиальной гипотезе шизофрении [4, 5], это заболевание связано с дисфункцией и активацией микроглии в фазе острого психоза и при обострении болезни. Длительная активация микроглии может приводить к избыточной продукции провоспалительных цитокинов, снижению продукции противовоспалительных цитокинов и к дистрофическим и/или деструктивным изменениям в мозге. Пренатальная и перинатальная активация микроглии различными инфекционными или другими стресс-факторами может сделать микроглиальные клетки уязвимыми и приводить в дальнейшем к их последующей гиперактивации под воздействием стресс-факторов (two-hit hypothesis) [6, 7].

Исследования методом позитронно-эмиссионной томографии показали, что первый приступ шизофрении и обострение шизофрении связаны с активацией микроглии [8, 9]. Однако другие авторы не выявили признаков активации микроглии при шизофрении в нейровизуализационных исследованиях [10, 11]. Ранее мы обнаружили в моноцитах, выделенных из крови у молодых больных шизофренией в стадии обострения болезни до начала лечения, повышенную объемную фракцию митохондрий и лизосом, свидетельствующую об их активации, повышенную продукцию интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и положительные корреляции продукции IL-1 $\beta$  с параметрами лизосом при шизофрении [12]. Эти данные свидетельствуют о том, что нейровоспаление участвует в патологическом процессе при шизофрении. Активация микроглии может происходить в разных клинических группах у больных шизофренией, что может отчасти

объяснить противоречивость нейровизуализационных исследований.

Одним из признаков активации микроглии в мозге является повышение численной плотности микроглии (микроглиоз), поскольку активированная микроглия может мигрировать к месту повреждения, пролиферировать и фагоцитировать клетки и их компоненты [13]. Метаанализ посмертных исследований показал повышение плотности микроглии при шизофрении и концентрации провоспалительных цитокинов [14]. В постмортальных иммуногистохимических исследованиях увеличенная численная плотность микроглии обнаружена в сером веществе префронтальной коры (ПФК), теменной коры, поясной извилины и в белом веществе префронтальной и теменной коры при шизофрении [15]. S.J. Fillman и соавт. [16] получили сходные результаты, коррелирующие положительно с экспрессией IL-1 $\beta$  в белом веществе префронтальной коры при шизофрении. И.И. Глезер, Л.И. Сухорукова [17] в ультраструктурном исследовании показали, что реактивность микроглии связана с типом течения шизофрении. По мнению большинства исследователей, изучение роли микроглии при шизофрении, как и при других психических заболеваниях, находится на начальном этапе. Для изучения реактивности микроглии при шизофрении важно проводить исследования не только на гистологическом, но и на ультраструктурном уровне с применением современных морфометрических методов. При этом необходимо учитывать и анализировать влияние возраста, пола, возраста начала болезни, продолжительности болезни, типа течения шизофрении и нейролептической терапии.

Нейровизуализационные исследования подтверждают участие дисфункции ПФК в продукции позитивных, негативных симптомов и когнитивных нарушений при шизофрении [18, 19].

**Цель** — изучить реактивность микроглии при разных типах течения шизофрении по сравнению с контролем без психической патологии. Проведены качественное и морфометрические исследования численной плотности и ультраструктурных параметров микроглии в слое 5 ПФК (поле 10 по Бродману).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОД

В настоящей работе обобщены результаты и проведен анализ собственных исследований реактивности микроглии при шизофрении, частично опубликованных [20, 21] и доложенных на конференции «Нейровоспаление при заболеваниях мозга: фундаментальные и практические аспекты» 31.01.2023.

Изучен слой 5 префронтальной коры в постмортальных образцах в 21 случае шизофрении и 20 контрольных случаях без психической патологии [20] и в 19 случаях (10 случаев приступообразно-прогредиентной шизофрении и 9 случаев непрерывнотекущей шизофрении) [21] по сравнению с 20 контрольными случаями без психической патологии.

**Таблица 1.** Демографическая и клиническая характеристика исследованных случаев (М ± ст. отклонение)  
**Table 1** Demographic and clinical data (M ± SD)

	Пол <sup>а</sup> /Sex <sup>a</sup>	Возраст (лет) <sup>б</sup> / Age (years) <sup>b</sup>	ПМИ (часы) <sup>в</sup> / PMI (hours) <sup>c</sup>	Длительность болезни (годы)/ Illness duration (years)	Возраст начала болезни (годы)/ Age at illness onset	ХПЭ, мг/CPZ, mg
Контроль (n = 20)/ Controls (n = 20)	12 М, 8 Ж	58,25 ± 12,6	6,1 ± 1,0			
Шизофрения (n = 21)/ Schizophrenia (n = 21)	11 М, 10 Ж	56,3 ± 16,8	6,2 ± 1,0	28,2 ± 13,0	28,1 ± 11,3	420,07 ± 309,2
ППШ (n = 10)/ ASch (n = 10)	5 М, 5 Ж	52,7 ± 12,2	5,4 ± 1,5	24,4 ± 13,7	27,6 ± 10,5	459,00 ± 327,1
НТШ (n = 9)/ CSch (n = 10)	6 М, 3 Ж	28,8 ± 17,3	6,1 ± 1,2	32,4 ± 12,3	26,3 ± 12,5	386,00 ± 310,9

Сокращения и примечание: ПМИ — постмортальный интервал; ХПЭ — хлорпромазиновый эквивалент. Контроль/шизофрения: <sup>а</sup> —  $\chi^2$ -тест ( $p = 0,81$ ); <sup>б</sup> — ANOVA ( $p = 0,24$ ); <sup>в</sup> — ANOVA ( $p = 0,24$ ). ППШ — приступообразно-прогредиентная шизофрения; НТШ — непрерывнотекущая шизофрения.

Abbreviations and notes: PMI — postmortem interval; CPZ — chlorpromazine equivalent. Control/Schizophrenia: <sup>а</sup> —  $\chi^2$ -тест ( $p = 0,81$ ); <sup>б</sup> — ANOVA ( $p = 0,24$ ); <sup>в</sup> — ANOVA ( $p = 0,24$ ). ASch — attack-like schizophrenia, CSch — continuous schizophrenia.

### Этические аспекты

Родственники умерших пациентов дали информированное согласие на изучение препаратов мозга. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 724 от 18.01.2021) и проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2013 г.

### Ethic approval

All patients' parents signed the informed consent to take part in a study. The Protocol of study was approved by the Ethical Committee of Mental Health Research Centre (protocol #724 from 18.01.2021). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Демографическая и клиническая характеристика исследованных случаев представлены в табл. 1. Методы: трансмиссионная электронная микроскопия и морфометрия, статистические методы — ковариационный анализ ANCOVA, тест Дункана (post-hoc Duncan test), корреляционный анализ Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

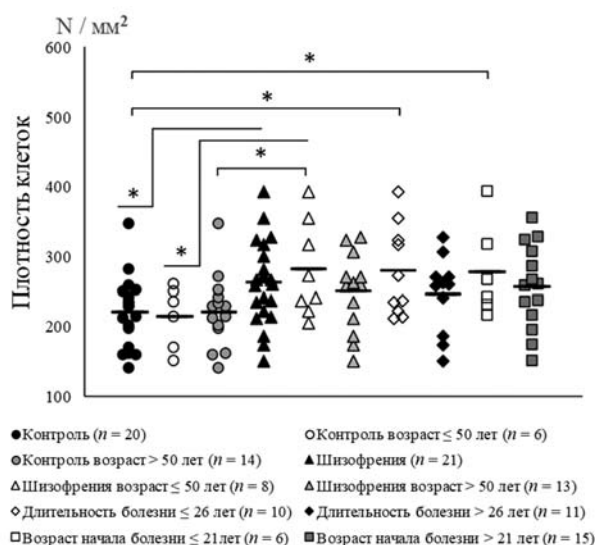
Микроглию можно идентифицировать как клетки небольших размеров, содержащие овальные, округлые или палочковидные ядра и электронно-плотный гетерохроматин, митохондрии, эндоплазматический ретикулум, рибосомы, лизосомы, липофусцин, комплекс Гольджи. Клетки микроглии расположены свободно в нейропиле и в непосредственной близости от нейронов, олигодендроцитов, астроцитов и кровеносных сосудов. Ультраструктура микроглии гетерогенна в контроле и при шизофрении. Наряду с нормальными присутствуют амебоидные клетки, а также клетки с признаками дистрофии и апоптоза. Нормальные клетки чаще всего содержат небольшую цитоплазму, митохондрии и цистерны эндоплазматического ретикулума. Амебоидная («активированная») микроглия имеет признаки гипертрофии, содержит инвагинированное ядро неправильной

формы и многочисленные вакуоли, образованные расширенными цистернами эндоплазматического ретикулума. Дистрофичная микроглия содержит мало нормальных митохондрий и набухшие митохондрии с поврежденными кристами, гранулы липофусцина и вакуоли. Апоптотическая микроглия отличается темным ядром и узкой гиперхромной цитоплазмой с малым количеством или отсутствием органелл. Во всех случаях, особенно в клинических группах, наблюдалось много переходных форм — от нормальных до апоптотических. Проведенные исследования показали более выраженную морфологическую гетерогенность реактивности микроглии при шизофрении по сравнению с контролем.

Морфометрическое исследование обнаружило достоверное повышение численной плотности микроглии в общей группе шизофрении по сравнению с контрольной группой (+20%,  $p < 0,05$ ), в подгруппах молодых больных по сравнению с обеими возрастными контрольными подгруппами, в подгруппах с меньшей длительностью болезни и возрастом начала болезни < 21 года по сравнению с контрольной группой (рис. 1).

Также обнаружено уменьшение площади, объемной фракции (Vv) и количества (N) митохондрий и увеличение площади, Vv и N вакуолей и гранул липофусцина при шизофрении по сравнению с контрольной группой (все  $p < 0,01$ ). Снижение Vv митохондрий и повышение площади липофусцина найдены в обеих возрастных подгруппах шизофрении по сравнению с контрольной подгруппой молодых субъектов (рис. 2, а, б).

Повышенная Vv вакуолей найдена в подгруппе пожилых больных по сравнению с обеими возрастными контрольными подгруппами и с подгруппой молодых больных (рис. 2, в). Важно отметить, что площади липофусцина и Vv вакуолей оказались повышенными в подгруппе пожилых больных по сравнению с подгруппой молодых больных (рис. 2, б, в). Обнаружена отрицательная корреляция между N вакуолей и Vv и N митохондрий в микроглии при шизофрении ( $r = -0,51$ ,



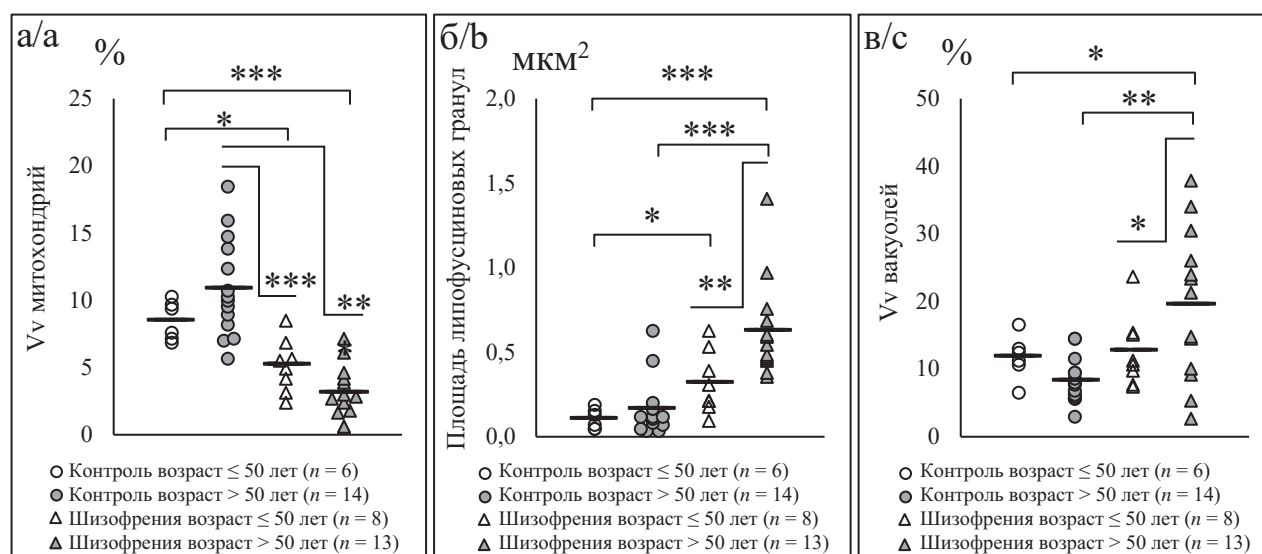
**Рис. 1.** Графики индивидуальных значений плотности микроглии в контрольной группе, группе шизофрении, в молодых ( $\leq 50$  лет) и пожилых ( $> 50$  лет) группах, в группах с более короткой ( $\leq 26$  лет) и более продолжительной ( $> 26$  лет) длительностью болезни, а также в группах раннего и среднего возраста начала болезни ( $\leq 21$  и  $> 21$  года) по сравнению с контрольной группой. Линии представляют собой средние значения.  $*p < 0,05$  [20]

**Fig. 1** Plots of individual values for microglial density in the control group, schizophrenia group, in young ( $\leq 50$  years old) and elderly ( $> 50$  years old) groups, in shorter ( $\leq 26$  years) and longer ( $> 26$  years) duration groups and in age at early onset and middle onset ( $\leq 21$  and  $> 21$  years old) groups as compared to the control group. Lines represent means.  $*p < 0.05$  [20]

$-0,52, p = 0,01$ ), но не в контроле ( $r = -0,1, p = 0,7$ ;  $r = 0,28, p = 0,2$ ).

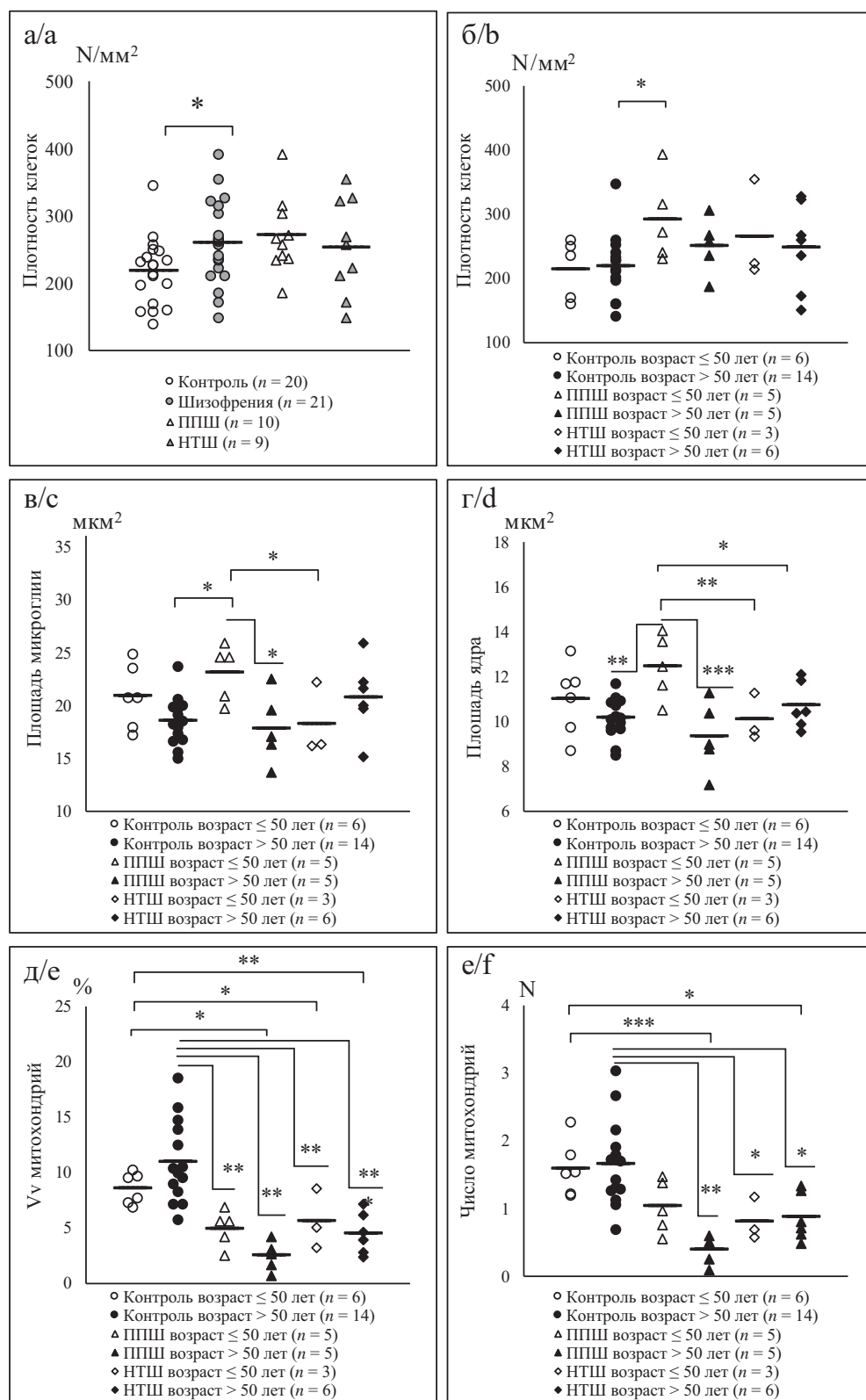
Длительность болезни также влияла на параметры микроглии. Так, сниженные Vv и N митохондрий и повышенные Vv и N липофусциновых гранул обнаружены в обеих подгруппах с меньшей ( $\leq 26$  лет) и большей ( $> 26$  лет) продолжительностью болезни по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ). При этом Vv и N липофусциновых гранул были выше в подгруппе с большей длительностью болезни по сравнению с подгруппой с меньшей длительностью болезни ( $p < 0,01$ ). Следует подчеркнуть, что Vv и N липофусциновых гранул коррелировали положительно с длительностью болезни только в подгруппе молодых больных ( $r = 0,79, p = 0,02$ ;  $r = 0,81, p = 0,01$ ). Выявлены особенности влияния возраста на момент начала заболевания на параметры микроглии. Микроглия в подгруппе с возрастом начала болезни  $\leq 21$  года характеризуется увеличением площади клетки, Vv и N липофусциновых гранул и уменьшением Vv и N митохондрий по сравнению с контрольной группой (все  $p < 0,01$ ). В подгруппе с возрастом начала болезни  $> 21$  года найдены более выраженное снижение показателей Vv и N митохондрий и повышение этих параметров липофусцина, чем при более раннем возрасте начала болезни по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ).

Установлены сходство и особенности реактивности микроглии при разных типах течения шизофрении. Обнаружены сниженные показатели Vv и N митохондрий и повышенные — Vv, N и площади липофусциновых гранул в обеих группах по сравнению с контрольной группой (все  $p < 0,001$ ). При этом площадь вакуолей повышена только в группе приступообразно-прогредиентной



**Рис. 2.** Графики индивидуальных значений для Vv митохондрий (а), площади липофусциновых гранул (б) и Vv вакуолей (в) в группе шизофрении  $\leq 50$  лет,  $> 50$  лет по сравнению с возрастными контрольными группами. Линии представляют собой средние значения.  $*p < 0,05$ ;  $**p < 0,01$ ;  $***p < 0,001$  [20]

**Fig. 2** Plots of individual values for Vv of mitochondria (a), area of lipofuscin granules (b) and Vv of vacuoles (c) in young ( $\leq 50$  years old) and elderly ( $> 50$  years old) schizophrenia groups as compared to age control groups. Lines represent means.  $*p < 0.05$ ;  $**p < 0.01$ ;  $***p < 0.001$  [20]



**Рис. 3.** Графики индивидуальных и средних значений для плотности микроглии в группах контроля, шизофрении, приступообразно-прогредиентной шизофрении (ППШ) и непрерывнотекущей шизофрении (НТШ) (а), для плотности микроглии (б), площади микроглии (в) и площади ядра микроглии (г) в разных возрастных подгруппах в контрольной группе и в группах ППШ и НТШ. Линии представляют собой средние значения. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  [21]

**Fig. 3** Plots of individual case values and means for microglial density in the control group, in the schizophrenia group, in attack-like schizophrenia (ALSh) and in continuous schizophrenia (CSch) (a), for microglial density (b), area of microglia (c) and area of microglial nucleus (d) in different age subgroups in the control group, in attack-like schizophrenia (ALSch) and in continuous schizophrenia (CSch). \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$  [21]



шизофрении по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Повышенная плотность микроглии в общей группе шизофрении по сравнению с контрольной группой (рис. 1, а) найдена только в подгруппе молодых больных приступообразно-прогредиентной шизофренией по сравнению с контрольной подгруппой пожилого возраста ( $p < 0,05$ ) (рис. 3, б).

Площадь микроглии ( $p < 0,05$ ) и ядра микроглии ( $p < 0,01$ ) в подгруппе молодых больных, страдавших приступообразно-прогредиентной шизофренией, увеличена по сравнению с подгруппой молодых больных непрерывнотекущей шизофренией (рис. 3, в, г). Площадь ядра микроглии была достоверно больше в подгруппе молодых больных приступообразно-прогредиентной шизофренией, чем в группе пожилых больных, страдавших непрерывнотекущей шизофренией (рис. 3, г). Обращает на себя внимание, что сниженные показатели Vv и N митохондрий обнаружены в обеих возрастных подгруппах и в группах приступообразно-прогредиентной и непрерывнотекущей шизофрении по сравнению с контрольными подгруппами молодого и пожилого возраста (рис. 3, д, е).

Корреляционный анализ выявил наличие достоверных отрицательных корреляций площади микроглии, ядра микроглии и количества митохондрий с возрастом в группе приступообразно-прогредиентной шизофрении (рис. 4, а–в).

В этой группе площадь микроглии коррелировала отрицательно с возрастом начала болезни ( $r = -0,69$ ,  $p = 0,02$ ). Положительные корреляции обнаружены и между параметрами липофусцина и возрастом только в группе приступообразно-прогредиентной шизофрении (рис. 4, г, д). Площадь липофусциновых гранул в этой группе коррелировала положительно также с длительностью болезни (рис. 4, е). Эти результаты указывают на прогрессирующие дистрофические нарушения микроглии с возрастом при приступообразно-прогредиентной шизофрении в отличие от непрогрессирующих изменений микроглии при непрерывнотекущей шизофрении, что соответствует разной степени прогредиентности этих типов течения болезни.

Обнаруженные изменения не связаны с влиянием таких факторов, как постмортальный интервал и возраст, также не найдено корреляций между ними и исследованными параметрами микроглии. Известно, что клозапин, рисперидон и галоперидол снижают экспрессию IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  [22]. Антибиотик миноциклин имеет противовоспалительные, антиоксидантные и антиапоптотические свойства [23, 24], может способствовать снижению позитивных и негативных симптомов шизофрении [25].

Таким образом, проведенное исследование показало, что реактивность микроглии связана с возрастом, длительностью болезни, возрастом начала болезни и типом течения шизофрении.

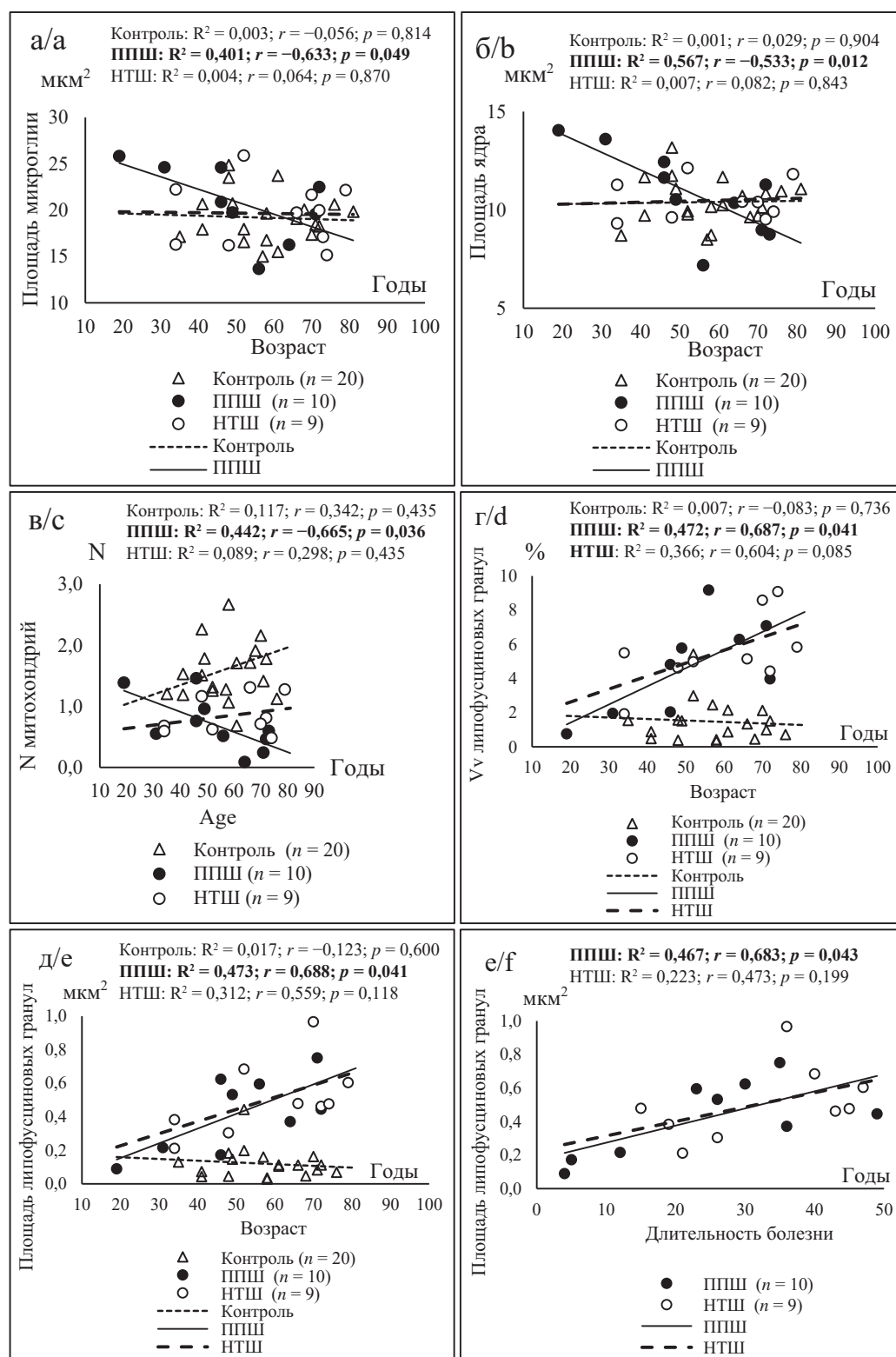
#### *Активация микроглии при шизофрении*

Активация микроглии является ключевой реакцией в ответ на патологические изменения в ЦНС.

Микроглиоз (повышение численной плотности микроглии) включает не только клеточную пролиферацию, но и изменения в синтезе и секреции про- и противовоспалительных цитокинов. Повышенная численная плотность микроглии (микроглиоз) найдена в группе шизофрении по сравнению с контрольной группой (+20%,  $p < 0,05$ ), в подгруппах молодых больных по сравнению с обеими возрастными контрольными подгруппами, в подгруппах с меньшей длительностью болезни и возрастом начала болезни  $< 21$  года по сравнению с контрольной группой и в подгруппе молодых больных приступообразно-прогредиентной шизофренией по сравнению с контрольной подгруппой пожилых субъектов. Эти результаты согласуются с пролиферативно-дистрофическим характером реактивности микроглии при периодическом типе течения шизофрении, наличием дистрофических изменений в микроглии без признаков пролиферации при непрерывном типе течения болезни [17] и с результатами иммуногистохимических исследований, показавших микроглиоз в сером веществе префронтальной коры, теменной коры, поясной извины, в белом веществе префронтальной коры и теменной коры при шизофрении [15]. Однако другие исследователи не обнаружили изменений в численной плотности микроглии при шизофрении, что может быть связано с разными демографическими и клиническими показателями исследованных случаев, с выявляемым микроглиозом лишь в 40% случаев шизофрении и в случаях шизофрении с высоким уровнем транскрипции провоспалительных цитокинов [16].

Микроглия при активации приобретает амебондную форму и увеличивается в размерах. Нами обнаружена увеличенная площадь микроглии ( $p < 0,05$ ) и ядра микроглии ( $p < 0,01$ ) при приступообразно-прогредиентной шизофрении в подгруппе молодых ( $< 50$  лет) больных по сравнению с подгруппой пожилых больных ( $> 50$  лет) и с подгруппой молодых больных непрерывнотекущей шизофренией. В этой группе площадь микроглии коррелировала отрицательно с возрастом начала болезни. R. Guber и соавт. [15] также отмечают увеличение размера сомы микроглии, амебондную форму микроглии и связанную с возрастом сниженную арборизацию отростков в ПФК и теменной коре при шизофрении, что также указывает на активацию микроглии при этом заболевании. В постмортальном исследовании L.J. DePacker и соавт. [26] обнаружили связанное с возрастом увеличение экспрессии Iba1 только у пациентов, умерших во время психоза, по сравнению с пациентами без психоза.

Другой отличительной особенностью приступообразно-прогредиентной шизофрении является увеличение площади вакуолей в микроглии по сравнению с контрольной группой. Вакуолизация цитоплазмы микроглии также может быть обусловлена активацией микроглии. Вакуоли в микроглии представляют собой расширенные цистерны эндоплазматического ретикула, и такие изменения считаются маркером



**Рис. 4.** Отрицательные достоверные корреляции Пирсона между площадью микроглии (а), площадью ядра микроглии (б), числом (N) митохондрий (в) и возрастом в группе приступообразно-прогредиентной шизофрении (ППШ) и положительные достоверные корреляции между объемной фракцией (Vv) липофусциновых гранул (г), площадью липофусциновых гранул (д) и возрастом и между площадью липофусциновых гранул и длительностью болезни (е) в группе ППШ. Отсутствие корреляций в группе непрерывнотекущей шизофрении (НТШ) [21]

**Fig. 4** Significant negative Pearson correlations between area of microglia (a), area of microglial nucleus (b), the number (N) of mitochondria (c), and age in attack-like schizophrenia (ППШ) and significant positive correlations between volume fraction (Vv) of lipofuscin granules (d), area of lipofuscin granules (e) and age and between area of lipofuscin granules and illness duration) (f) in attack-like schizophrenia (ППШ). These parameters were not correlated in continuous schizophrenia (НТШ) [21]

клеточного стресса. Поэтому более высокие показатели Vv и количество вакуолей в микроглии, обнаруженные в нашем исследовании, могут отражать стресс эндоплазматического ретикулума. Стресс связан с воспалением посредством провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, высвобождения кальция из эндоплазматического ретикулума, активации фактора транскрипции ядерного каппа-фактора (NF- $\kappa$ B) [27]. Поскольку провоспалительные цитокины высвобождаются активированной микроглией, а воспаление связано с активацией микроглии, вакуолизация микроглии при шизофрении может быть косвенным маркером этого эффекта. В связи с этим следует отметить, что типичные и атипичные нейролептики снижают стресс эндоплазматического ретикулума [28] и уровень релизинга провоспалительных цитокинов и свободных радикалов из активированной микроглии [29]. Вакуолизация цитоплазмы микроглии может быть компенсаторной реакцией на дефицит митохондрий в микроглии, поскольку нами обнаружена отрицательная корреляция между количеством вакуолей, объемной фракцией и количеством митохондрий в микроглии при шизофрении, но не в контроле.

Нейровизуализационные исследования показали, что активация микроглии при шизофрении связана с фазой психоза [9], тяжестью позитивных симптомов [30] и продолжительностью болезни [8]. Эти результаты согласуются с результатами нашего предыдущего исследования [12], в котором в моноцитах у молодых больных шизофренией в стадии обострения болезни до начала лечения было найдено увеличение объемной фракции митохондрий и лизосом, свидетельствующее об активации моноцитов, достоверное повышение продукции интерлейкина-1 $\beta$  и положительные корреляции продукции интерлейкина-1 $\beta$  с параметрами лизосом при шизофрении. Все эти изменения прямо или косвенно свидетельствуют об участии активации микроглии и моноцитов в стадии обострения шизофрении.

#### *Дистрофические нарушения микроглии при шизофрении*

Морфологические признаки активации микроглии при шизофрении сочетаются с дистрофическими изменениями, которые на субклеточном уровне связаны с нарушением ультраструктурных компонентов. Как показали наши исследования, микроглия при возрасте начала болезни  $\leq 21$  года характеризуется не только микроглиозом, но и сниженными объемной фракцией и количеством митохондрий и повышенными объемной фракцией и количеством липофусциновых гранул, что отражает нарушения энергетического и липидного метаболизма и дисфункцию микроглии при шизофрении. Эти изменения, как и обнаруженная прогрессирующая с возрастом и длительностью болезни дистрофия микроглии при шизофрении, свидетельствуют об ускоренном старении микроглии при шизофрении и подтверждают гипотезу ускоренного старения мозга при шизофрении [31, 32]. Важно отметить, что объемная фракция и количество липофусциновых гранул

коррелировали положительно с длительностью болезни только в подгруппе шизофрении молодого возраста. Кроме того, найденные прогрессирующие с возрастом снижение площади сомы и ядра микроглиальных клеток, количества митохондрий и повышение объемной фракции липофусцина при приступообразно-прогредиентной шизофрении, но не при непрерывнотекущей шизофрении также показывают важное влияние возраста и типа течения на реактивность микроглии при шизофрении. Эти результаты в целом свидетельствуют о сочетании морфологических признаков активации микроглии в молодом возрасте, при раннем возрасте начала болезни, при приступообразно-прогредиентной шизофрении в молодом возрасте с прогрессированием дистрофических нарушениях микроглии с возрастом и длительностью болезни.

#### *Участие микроглии в патологическом процессе при шизофрении*

Относительно участия микроглии в патологическом процессе при шизофрении следует отметить сходство и различия в микроглиальной реактивности при разных типах течения шизофрении. Так, в обеих группах с разными типами течения болезни найдены достоверное снижение объемной фракции и количества митохондрий и повышение объемной фракции, количества и площади липофусциновых гранул по сравнению с контрольной группой, отражающие дистрофический характер изменений микроглии. Повышенная плотность микроглии при шизофрении по сравнению с контрольной группой обнаружена только в подгруппе молодых больных приступообразно-прогредиентной шизофренией по сравнению с контрольной подгруппой пожилого возраста. В группе приступообразно-прогредиентной шизофрении площади клетки и ядра микроглии повышены в подгруппе молодых больных по сравнению с контрольной подгруппой пожилого возраста и с молодыми больными непрерывнотекущей шизофренией.

Эти результаты указывают на повышенную реактивность и активацию микроглии, связанные, по-видимому, с обострением патологического процесса у молодых больных приступообразно-прогредиентной шизофренией, и на отсутствие остроты патологического процесса у пожилых больных и у больных непрерывнотекущей шизофренией в исследованных случаях. Такое предположение согласуется с активацией врожденного и приобретенного иммунитета при эндогенных приступообразных психозах в острой стадии заболевания у больных среднего возраста и наличием связи между иммунологическими показателями и клинической оценкой состояния пациентов по шкале PANSS [33], а также с отсутствием достоверных изменений иммунологических показателей у пациентов пожилого возраста в стадии обострения болезни по сравнению с пациентами без обострения [34]. Таким образом, приступообразно-прогредиентная шизофрения характеризуется повышенной реактивностью в молодом возрасте и дистрофическими нарушениями



микроглии, прогрессирующими с возрастом. Непрерывно текущая шизофрения связана со сниженной реактивностью микроглии, обусловленной ее дистрофическими и непрогрессирующими изменениями. Следовательно, реактивность микроглии может влиять на возникновение, обострение, прогрессирование шизофрении и сниженную нейронную пластичность, связанную с нарушением процесса старения микроглии. Этот вывод согласуется с существующим представлением о влиянии воспаления на возникновение и прогрессирование шизофрении [35].

#### *Повреждения митохондрий связаны с патогенезом шизофрении*

Митохондрии играют ключевую роль в энергетическом потенциале клетки, буферизации кальция, выработке активных форм кислорода, участвуют в регуляции апоптоза, активации эндоплазматического ретикула в ответ на стресс [36]. Снижение размеров и количества митохондрий в микроглии, связанное с возрастом, возрастом начала болезни, длительностью болезни и найденное при разных типах течения шизофрении, позволяет предполагать ведущую роль нарушения митохондриального метаболизма в микроглии при шизофрении. Полученные результаты согласуются с изменениями в ультраструктуре и снижении количества митохондрий при шизофрении [37] и с нарушениями энергетического метаболизма и функций митохондрий в мозге при шизофрении. Так, снижение уровня мозговой изоформы креатинфосфокиназы в мозге больных шизофренией может приводить к резкому нарушению энергетического метаболизма мозга [38]. Показаны сниженная экспрессия субъединиц митохондриального комплекса I (MKI) и функции MKI в аутопсийном мозге при шизофрении [39]. Нарушения функций митохондрий обнаружены у индивидуумов с высоким риском развития психоза, а функция митохондриального комплекса III и уровень лактата связаны с тяжестью продромальных негативных симптомов [40]. Авторы также обнаружили отрицательную корреляционную связь между функцией митохондриального комплекса IV и активацией микроглии в гиппокампе при шизофрении [40]. При шизофрении сообщалось о дефекте окислительного фосфорилирования (сниженной активности комплекса IV) в лобной коре головного мозга [41], измененной экспрессии генов, связанных с митохондриями, включая кодирующие компоненты дыхательной цепи [42]. По данным магнитно-резонансной спектроскопии нарушен энергетический и мембранный фосфолипидный метаболизм связан с гиперактивностью глутаматергической системы при шизофрении. Об этом свидетельствует отрицательная корреляция между уровнем глутамата и высокоэнергетического аденозинтрифосфата (АТФ) в префронтальной коре у больных шизофренией при первом эпизоде психоза без терапии нейролептиками [43]. Взаимодействие между дофамином и митохондриями также играет важную роль в патогенезе шизофрении [36]. Данные показывают, что нарушения

ультраструктуры и функции митохондрий могут возникать до начала психоза, в продромальной стадии, при разных типах течения шизофрении и приводить к нарушению обмена нейротрансмиттеров при шизофрении.

Нами не отмечено влияния терапии нейролептиками на параметры микроглии. L. Kung, R.C. Roberts [44] показали снижение количества митохондрий в аксонных терминалах у больных шизофренией, не получавших антипсихотическую терапию, по сравнению с больными на терапии и с контрольной группой, что также указывает на нарушения митохондрий, связанные с шизофренией. Однако нельзя исключить эффект антипсихотических препаратов, поскольку антипсихотические препараты могут изменять структуру и функцию митохондрий [45].

Митохондрии имеют контакты с эндоплазматическим ретикуломом, и поток  $\text{Ca}^{2+}$  из эндоплазматического ретикула в митохондрии поддерживает цикл Кребса [46]. Стресс-стимулы нарушают гомеостаз эндоплазматического ретикула и неправильно свернутые белки могут вызывать его стресс [46]. У млекопитающих некоторые вирусы, инвазивные бактерии и паразиты вызывают стрессовые реакции эндоплазматического ретикула [47]. Стресс эндоплазматического ретикула и увеличение выработки активных форм кислорода митохондриями активируют аутофагию, разрушающую подвергшиеся стрессу клеточные органеллы для восстановления гомеостаза [46, 48].

Ультраструктурные повреждения митохондрий в виде набухания крист и снижения количества митохондрий в микроглии при шизофрении, обнаруженные в настоящем исследовании, могут быть связаны с нарушенной экспрессией митохондриальных генов, найденной в префронтальной коре у больных шизофренией, не принимавших нейролептики [49, 50], мутациями митохондриальной ДНК [51, 52]. Эти данные показывают, что дефицит митохондрий в микроглии, по-видимому, не связан с влиянием антипсихотической терапии. Изменения митохондрий при шизофрении могут быть также связаны с дисфункцией системы окислительного фосфорилирования и повышенной продукцией активных форм кислорода, гипоплазией митохондрий [53, 54]. Митохондриальная аутофагия, или митофагопатия, играет важную роль в митохондриальном гомеостазе, дисфункции и старении [55]. H.G. Bernstein и соавт. [56] высказали предположение, что дефицит митохондрий при шизофрении может быть связан с повышенной митофагией. Таким образом, дефекты митохондрий, нарушающие их ультраструктуру и количество в микроглии, могут играть важную и/или ключевую роль в патогенезе шизофрении.

#### *Возможные причины и механизмы нарушенной реактивности микроглии при шизофрении*

В настоящее время наиболее вероятными причинами и механизмами измененной реактивности и дистрофических нарушений микроглии при шизофрении считаются сочетание влияния генетических факторов

и факторов окружающей среды. Известно, что на реактивность микроглии при шизофрении могут влиять генетические факторы, пренатальная гипоксия, инфекции, травмы, пре- и постнатальные стресс-факторы [57]. Аутоиммунные механизмы также участвуют в патогенезе шизофрении [58]. Ассоциированные с шизофренией гены, кодирующие главный комплекс гистосовместимости, экспрессируются микроглией. Повышенная экспрессия ассоциированного с шизофренией гена C4 системы комплемента, участвующая в повышенном прунинге синапсов, найдена в ассоциативных корковых структурах и в стриатуме при шизофрении [59]. При шизофрении показана повышенная экспрессия иммунных генов в префронтальной коре [60]. Обнаружена связь негативных симптомов шизофрении с генами иммунной системы, в том числе с IL-6, IL-28B, фактором некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ) и геном IGSF9B [61].

Одним из важных компонентов патогенеза шизофрении является окислительный стресс, который связан с окислительно-восстановительным дисбалансом, ослаблением митохондриальной антиоксидантной защиты и ускоренным процессом старения [62]. Хронический стресс провоцирует клеточное старение, усиливает окислительный стресс и нейровоспаление, а также предрасполагает к различным заболеваниям на протяжении всей жизни [63]. Инфекция у матери с последующими иммуновоспалительными реакциями также связана с окислительным стрессом, влияя на уровень антиоксидантов, таких как глутатион [64]. Снижение уровня антиоксидантного глутатиона обнаружено в префронтальной коре у больных шизофренией в прижизненном [65] и постмортальном [66] исследованиях. Нарушение гомеостаза и дефицит глутатиона найдены в префронтальной коре у больных при раннем психозе [67]. В ответ на окислительный стресс поврежденные митохондрии в микроглии могут активировать иммуновоспалительные пути путем активации ядерного фактора карра В, который индуцирует экспрессию воспалительных генов [68]. У больных шизофренией воспаление и окислительный стресс могут влиять друг на друга, приводя к повреждению клеток [69].

Одной из основных причин нарушенной реактивности микроглии при шизофрении может быть хронический стресс из-за повышенной чувствительности к стрессовым факторам по сравнению с реактивностью микроглии при нормальном старении. В настоящее время признанным механизмом измененной реактивности микроглии при шизофрении считается «сенситизация» — процесс, в котором первичный иммунный ответ на стресс-стимулы, инфекционные или другие агенты повышает чувствительность к ответу на последующие сходные стимулы [6, 7]. Как пре-, так и постнатальный стресс в раннем возрасте может повышать реактивность микроглии, приводя к изменениям в поведении в более позднем возрасте [70, 71]. Длительная активация микроглии у экспериментальных животных на 5–7-й постнатальный день сопровождалась

дефицитом рабочей памяти только во взрослой жизни, что устранялось клозапином [72].

#### *Участие микроглии в структурных нарушениях в мозге при шизофрении*

Нейровоспаление через активацию микроглии вовлечено в патогенез шизофрении и связано со структурными изменениями в мозге. Так, в префронтальной коре дисрегуляция кинуренинового метаболизма при шизофрении, в котором участвует микроглия, обнаружена в подгруппе больных с повышенным уровнем цитокинов в плазме, коррелирующим отрицательно с объемом префронтальной коры [73]. Сниженный объем оперкулярной области (зона Брока) найден у больных шизофренией с повышенным уровнем цитокинов [74]. Микроглия регулирует процесс миелинизации и связанной с ним когнитивной функции для сохранения целостности миелина путем предотвращения его дегенерации [75]. Нейровоспаление и активация микроглии участвуют в повреждении белого вещества мозга при шизофрении, что может привести к структурным и функциональным нарушениям нейронных связей даже при первом эпизоде психоза [76]. Исследование методом диффузионно-тензорной визуализации показало, что нарушения целостности миелина при шизофрении связаны с активным воспалительным процессом в ЦНС во время обострения психоза [77]. Наши исследования выявили активированную микроглию, контактирующую с поврежденными миелиновыми волокнами [78], дистрофические нарушения олигодендроцитов, контактирующих с микроглией в белом веществе префронтальной коры, и их особенности при непрерывнотекущей и приступообразно-прогредиентной шизофрении [79]. Было показано, что микроглия в сером и белом веществе мозга при шизофрении не способна модулировать нормальную функцию мозга и участвует в снижении его пластичности при шизофрении.

Дефекты митохондриального метаболизма могут стать новой мишенью для стратегии лечения шизофрении. В недавнем исследовании на модели шизофрении у животных было показано, что трансплантация нормальных митохондрий в префронтальную кору предотвращает нарушение функции митохондрий в нейронах префронтальной коры и возникновение дефицита внимания [80]. Дальнейшее изучение взаимоотношений микроглии с нейронами и глией, оценка состояния гематоэнцефалического барьера, взаимосвязи реактивности микроглии с иммунологическими маркерами иммунитета на разных стадиях болезни и при разных типах течения шизофрении, влияние антипсихотических и противовоспалительных препаратов на микроглию будут способствовать развитию нового подхода к лечению шизофрении.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Реактивность микроглии при шизофрении связана с возрастом, возрастом начала, длительностью и типом

течения болезни. Приступообразно-прогредиентная шизофрения характеризуется повышенной реактивностью (микроглиоз) в молодом возрасте и дистрофическими нарушениями микроглии, прогрессирующими с возрастом и длительностью болезни. Непрерывно-текущая шизофрения связана со сниженной реактивностью микроглии, обусловленной ее дистрофическими и непрогрессирующими изменениями. Снижение размеров и количества митохондрий в микроглии при разных типах течения шизофрении свидетельствует о ведущей роли нарушения митохондриального метаболизма в микроглии при шизофрении. Дефекты митохондриального метаболизма могут стать новой мишенью для терапии шизофрении.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Müller N. Inflammation in schizophrenia: Pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr Bull.* 2018;44(5):973–982. doi: [10.1093/schbul/sby024](https://doi.org/10.1093/schbul/sby024)
- Mongan D, Ramesar M, Föcking M, Cannon M, Cotter D. Role of inflammation in the pathogenesis of schizophrenia: A review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment. *Early Interv Psychiatry.* 2020;14(4):385–397. doi: [10.1111/eip.12859](https://doi.org/10.1111/eip.12859)
- Laskaris LE, Di Biase MA, Everall I, Chana G, Christopoulos A, Skafidas E, Cropley VL, Pantelis C. Microglial activation and progressive brain changes in schizophrenia. *Br J Pharmacol.* 2016;173(4):666–680. doi: [10.1111/bph.13364](https://doi.org/10.1111/bph.13364)
- Munn NA. Microglia dysfunction in schizophrenia: an integrative theory. *Med Hypotheses.* 2000 54(2):198–202. doi: [10.1054/mehy.1999.0018](https://doi.org/10.1054/mehy.1999.0018)
- Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;63(3):257–265. doi: [10.1111/j.1440-1819.2009.01945.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.01945.x)
- Bayer TA, Falkai P, Maier W. Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the “two hit hypothesis”. *J Psychiatr Res.* 1999;33(6):543–548. doi: [10.1016/S0022-3956\(99\)00039-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(99)00039-4)
- Feigenson KA, Kusnecov AW, Silverstein SM. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;38:72–93. doi: [10.1016/j.neubiorev.2013.11.006](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.11.006)
- van Berckel BN, Bossong MG, Boellaard R, Kloet R, Schuitmaker A, Caspers E, Luurtsema G, Windhorst AD, Cahn W, Lammertsma AA, Kahn RS. Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry.* 2008;64(9):820–822. doi: [10.1016/j.biopsych.2008.04.025](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.025)
- Doorduyn J, de Vries EF, Willemsen AT, de Groot JC, Dierckx RA, Klein HC. Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J Nucl Med.* 2009;50(11):1801–1807. doi: [10.2967/jnumed.109.066647](https://doi.org/10.2967/jnumed.109.066647)
- van der Doef TF, de Witte LD, Sutherland AL, Jobse E, Yaqub M, Boellaard R, de Haan L, Eriksson J, Lammertsma AA, Kahn RS, van Berckel BN. *In vivo* (R)-[(11C)PK11195 PET imaging of 18kDa translocator protein in recent onset psychosis. *NPJ Schizophr.* 2016;31(2):16031. doi: [10.1038/npjschz.2016.31](https://doi.org/10.1038/npjschz.2016.31)
- Di Biase MA, Zalesky A, O’keefe G, Laskaris L, Baune BT, Weickert CS, Olver J, McGorry PD, Amminger GP, Nelson B, Scott AM, Hickie I, Banati R, Turkheimer F, Yaqub M, Everall IP, Pantelis C, Cropley V. PET imaging of putative microglial activation in individuals at ultra-high risk for psychosis, recently diagnosed and chronically ill with schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2017;7(8):e1225. doi: [10.1038/tp.2017.193](https://doi.org/10.1038/tp.2017.193)
- Uranova NA, Bonartsev PD, Androsova LV, Rakhmanova VI, Kaleda VG. Impaired monocyte activation in schizophrenia: ultrastructural abnormalities and increased IL-1 $\beta$  production. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2017;267(5):417–426. doi: [10.1007/s00406-017-0782-1](https://doi.org/10.1007/s00406-017-0782-1)
- Kettenmann H, Hanisch UK, Noda M, Verkhratsky A. Physiology of Microglia. *Physiol Rev.* 2011;91(2):461–553. doi: [10.1152/physrev.00011.2010](https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2010)
- van Kesteren CF, Gremmels H, de Witte LD, Hol EM, Van Gool AR, Falkai P.G., Kahn RS, Sommer IE. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies. *Transl Psychiatry.* 2017;7(3):e1075. doi: [10.1038/tp.2017.4](https://doi.org/10.1038/tp.2017.4)
- Gober R, Ardalani M, Shiadeh SMJ, Duque L, Garamszegi SP, Ascona M, Barreda A, Sun X, Mallard C, Vontell RT. Microglia activation in postmortem brains with schizophrenia demonstrates distinct morphological changes between brain regions. *Brain Pathol.* 2022;32(1):e13003. doi: [10.1111/bpa.13003](https://doi.org/10.1111/bpa.13003)
- Fillman SG, Cloonan N, Catts VS, Miller LC, Wong J, McCrossin T, Cairns M, Weickert CS. Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2013;18(2):206–214. doi: [10.1038/mp.2012.110](https://doi.org/10.1038/mp.2012.110)
- Глезер ИИ, Сухорукова ЛИ. Структурные особенности нейроглии при шизофрении с периодическим и непрерывным типами течения (гистологическое и электронно-микроскопическое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 1966;66(10):1529–1537. PMID: 6000316. Glezer II, Sukhorukova LI. Structural features of neuroglia in schizophrenia of the periodic and uninterrupted types (histological and electron microscopic study). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 1966;66(10):1529–1537 (In Russ.). PMID: 6000316.
- Limongi R, Mackinley M, Dempster K, Khan AR, Gati JS, Palaniyappan L. Frontal-striatal connectivity and positive symptoms of schizophrenia: implications for the mechanistic basis of prefrontal rTMS.



- Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021;271(1):3–15. doi: [10.1007/s00406-020-01163-6](https://doi.org/10.1007/s00406-020-01163-6)
19. Fuentes-Claramonte P, Ramiro N, Torres L, Argila-Plaza I, Salgado-Pineda P, Soler-Vidal J, García-León MÁ, Albacete A, Bosque C, Panicali F, Boix E, Munuera J, Tristany J, Sarró S, Bernardo M, Salvador R, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E. Negative schizophrenic symptoms as prefrontal cortex dysfunction: Examination using a task measuring goal neglect. *Neuroimage Clin.* 2022;35:103119. doi: [10.1016/j.nicl.2022.103119](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103119)
  20. Uranova NA, Vikhreva OV, Rakhmanova VI. Abnormal microglial reactivity in gray matter of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Asian J Psychiatry.* 2021;63:102752. doi: [10.1016/j.ajp.2021.102752](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2021.102752)
  21. Вихрева ОВ, Уранова НА. Реактивность микроглии в префронтальной коре при разных типах течения шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова* 2021;121(12):77–83. doi: [10.17116/jnevro202112112177](https://doi.org/10.17116/jnevro202112112177)  
Vikhreva OV, Uranova NA. Microglial reactivity in the prefrontal cortex in different types of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(12):77–83. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202112112177](https://doi.org/10.17116/jnevro202112112177)
  22. Giridharan VV, Scaini G, Colpo GD, Doifode T, Pinjari OF, Teixeira AL, Petronilho F, Macêdo D, Quevedo J, Barichello T. Clozapine Prevents Poly (I:C) Induced Inflammation by Modulating NLRP3 Pathway in Microglial Cells. *Cells.* 2020;9(3):577. doi: [10.3390/cells9030577](https://doi.org/10.3390/cells9030577)
  23. Zhang L, Zhao J. Profile of minocycline and its potential in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:1103–1111. doi: [10.2147/NDT.S64236](https://doi.org/10.2147/NDT.S64236)
  24. Lu Y, Zhou M, Li Y, Li Y, Hua Y, Fan Y. Minocycline promotes functional recovery in ischemic stroke by modulating microglia polarization through STAT1/STAT6 pathways. *Biochem Pharmacol.* 2021;186:114464. doi: [10.1016/j.bcp.2021.114464](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114464)
  25. Zheng W, Zhu XM, Zhang QE, Cheng G, Cai DB, He J, Ng CH, Ungvari GS, Peng XJ, Ning YP, Xiang YT. Adjunctive minocycline for major mental disorders: A systematic review. *J Psychopharmacol.* 2019;33(10):1215–1226. doi: [10.1177/0269881119858286](https://doi.org/10.1177/0269881119858286)
  26. De Picker LJ, Victoriano GM, Richards R, Gorvett AJ, Lyons S, Buckland GR, Tofani T, Norman JL, Chatelet DS, Nicoll JAR, Boche D. Immune environment of the brain in schizophrenia and during the psychotic episode: A human post-mortem study. *Brain Behav Immun.* 2021;97:319–327. doi: [10.1016/j.bbi.2021.07.017](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.017)
  27. Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature.* 2008;454(7203):455–462. doi: [10.1038/nature07203](https://doi.org/10.1038/nature07203)
  28. Patel S, Sharma D, Kalia K, Tiwari V. Crosstalk between endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in schizophrenia: The dawn of new therapeutic approaches. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;83:589–603. doi: [10.1016/j.neubiorev.2017.08.025](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.025)
  29. Monji A, Kato TA, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, Yamauchi Y, Yamada S, Kanba S. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;42:115–121. doi: [10.1016/j.pnpbp.2011.12.002](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.12.002)
  30. Takano A, Arakawa R, Ito H, Tateno A, Takahashi H, Matsumoto R, Okubo Y, Suhara T. Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia: a PET study with [<sup>11</sup>C]DAA1106. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(7):943–950. doi: [10.1017/S1461145710000313](https://doi.org/10.1017/S1461145710000313)
  31. Kirkpatrick B, Kennedy BK. Accelerated aging in schizophrenia and related disorders: future research. *Schizophr. Res.* 2018;196:4–8. doi: [10.1016/j.schres.2017.06.034](https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.034)
  32. Kochunov P, Glahn DC, Rowland LM, Olvera RL, Winkler A, Yang YH, Sampath H, Carpenter WT, Duggirala R, Curran J, Blangero J, Hong LE. Testing the hypothesis of accelerated cerebral white matter aging in schizophrenia and major depression. *Biol Psychiatry.* 2013;73(5):482–491. doi: [10.1016/j.biopsych.2012.10.002](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.002)
  33. Ключник ТП, Зозуля СА, Андросова ЛВ, Отман ИН, Дупин АМ, Пантелеева ГП, Олейчик ИВ, Абрамова ЛИ, Столяров СА, Шипилова ЕС, Борисова ОА. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2014;114(2):37–41.  
Klyushnik TP, Zozulya SA, Androsova LV, Sarmanova ZV, Otman IN, Dupin AM, Panteleeva GP, Abramova LI, Stoliarov SA, Shipilova ES, Borisova OA. Immunological monitoring of endogenous attack-like psychoses. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(2):37–41. (In Russ.).
  34. Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Зозуля СА, Дупин АМ, Ключник ТП. Маркеры воспаления при шизофрении позднего возраста. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2014;114(12):60–64. doi: [10.1016/j.schres.2015.07.018](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.018)  
Androsova LV, Mikhaylova NM, Zozulia SA, Dupin AM, Klyushnik TP. Inflammatory markers in schizophrenia in aged. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(12):60–64. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201411412160-64](https://doi.org/10.17116/jnevro201411412160-64)
  35. Watkins CC, Andrews SR. Clinical studies of neuroinflammatory mechanisms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016;176(1):14–22. doi: [10.1016/j.schres.2015.07.018](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.018)
  36. Xu H, Yang F. The interplay of dopamine metabolism abnormalities and mitochondrial defects in the pathogenesis of schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):464. doi: [10.1038/s41398-022-02233-0](https://doi.org/10.1038/s41398-022-02233-0)

37. Roberts RC. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: with a focus on postmortem studies. *Mitochondrion*. 2021;56:91–101. doi: [10.1016/j.mito.2020.11.009](https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.11.009)
38. Савушкина ОК, Терешкина ЕБ, Прохорова ТА, Воробьева ЕА, Бокша ИС, Бурбаева ГШ. Распределение изоформы креатинкиназы Б в мозге при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2016;116(9):62–68. doi: [10.17116/jnevro20161169162-68](https://doi.org/10.17116/jnevro20161169162-68)  
Savushkina OK, Tereshkina EB, Prokhorova TA, Vorobeva EA, Boksha IS, Burbaeva GSh. Creatine kinase isoform B distribution in the brain in schizophrenia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(9):62–68. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20161169162-68](https://doi.org/10.17116/jnevro20161169162-68)
39. Whitehurst T, Howes O. The role of mitochondria in the pathophysiology of schizophrenia: A critical review of the evidence focusing on mitochondrial complex one. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;132:449–464. doi: [10.1016/j.neubiorev.2021.11.047](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.047)
40. Da Silva T, Wu A, Laksono I, Prce I, Maheandiran M, Kiang M, Andreadza AC, Mizrahi R. Mitochondrial function in individuals at clinical high risk for psychosis. *Sci Rep*. 2018;18;8(1):6216. doi: [10.1038/s41598-018-24355-6](https://doi.org/10.1038/s41598-018-24355-6)
41. Maurer I, Zierz S, Moller H. Evidence for a mitochondrial oxidative phosphorylation defect in brains from patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;48(1):125–136. doi: [10.1016/s0920-9964\(00\)00075-x](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(00)00075-x)
42. Iwamoto K, Bundo M, Kato T. Altered expression of mitochondria-related genes in postmortem brains of patients with bipolar disorder or schizophrenia, as revealed by large-scale DNA microarray analysis. *Hum Mol Genet*. 2005;14(2):241–253. doi: [10.1093/hmg/ddi022](https://doi.org/10.1093/hmg/ddi022)
43. Smesny S, Gussew A, Biesel NJ, Schack S, Walther M, Rzanny R, Milleit B, Gaser C, Sobanski T, Schultz CC, Amminger P, Hipler UC, Sauer H, Reichenbach JR. Glutamatergic dysfunction linked to energy and membrane lipid metabolism in frontal and anterior cingulate cortices of never treated first-episode schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2015;168(1–2):322–329. doi: [10.1016/j.schres.2015.07.013](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.013)
44. Kung L, Roberts RC. Mitochondrial pathology in human schizophrenic striatum: a postmortem ultrastructural study. *Synapse*. 1999;31:67–75. doi: [10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199901\)31:1<67::AID-SYN9>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199901)31:1<67::AID-SYN9>3.0.CO;2-#)
45. Chan ST, McCarthy MJ, Vawter MP. Psychiatric drugs impact mitochondrial function in brain and other tissues. *Schizophr Res*. 2020;217:136–147. doi: [10.1016/j.schres.2019.09.007](https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.09.007)
46. Fan Y, Simmen T. Mechanistic Connections between Endoplasmic Reticulum (ER) Redox Control and Mitochondrial Metabolism. *Cells*. 2019;8(9):1071. doi: [10.3390/cells8091071](https://doi.org/10.3390/cells8091071)
47. He B. Viruses, endoplasmic reticulum stress, and interferon responses. *Cell Death Differ*. 2006;13(3):393–403. doi: [10.1038/sj.cdd.4401833](https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401833)
48. Ogata M, Hino S, Saito A, Morikawa K, Kondo S, Kanemoto S, Murakami T, Taniguchi M, Tanii I, Yoshinaga K, Shiosaka S, Hammarback JA, Urano F, Imaizumi K. Autophagy is activated for cell survival after endoplasmic reticulum stress. *Mol Cell Biol*. 2006;26(24):9220–9231. doi: [10.1128/MCB.01453-06](https://doi.org/10.1128/MCB.01453-06) Epub 2006 Oct 9. PMID: 17030611; PMCID: PMC1698520.
49. Prabakaran S, Swatton JE, Ryan MM, Huffaker SJ, Huang JT, Griffin JL, Wayland M, Freeman T, Dudgeon F, Lilley KS, Karp NA, Hester S, Tkachev D, Mimmack ML, Yolken RH, Webster MJ, Torrey EF, Bahn S. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. *Mol Psychiatry*. 2004;9(7):684–697,643. doi: [10.1038/sj.mp.4001511](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001511)
50. Schulmann A, Ryu E, Goncalves V, Rollins B, Christiansen M, Frye MA, Biernacka J, Vawter MP. Novel Complex Interactions between Mitochondrial and Nuclear DNA in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Mol Neuropsychiatry*. 2019;5(1):13–27. doi: [10.1159/000495658](https://doi.org/10.1159/000495658)
51. Ross T, Szczepanek K, Bowler E, Hu Y, Larner A, Lesnefsky EJ, Chen Q. Reverse electron flow-mediated ROS generation in ischemia-damaged mitochondria: role of complex I inhibition vs. depolarization of inner mitochondrial membrane. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(10):4537–4542. doi: [10.1016/j.bbagen.2013.05.035](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.05.035)
52. Suárez-Méndez S, García-de la Cruz DD, Tovilla-Zárate CA, Genis-Mendoza AD, Ramón-Torres RA, González-Castro TB, Juárez-Rojop IE. Diverse roles of mtDNA in schizophrenia: Implications in its pathophysiology and as biomarker for cognitive impairment. *Prog Biophys Mol Biol*. 2020;155:36–41. doi: [10.1016/j.pbiomolbio.2020.04.004](https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2020.04.004)
53. Ben-Shachar D. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: a possible linkage to dopamine. *J Neurochem*. 2002;83(6):1241–1251. doi: [10.1046/j.1471-4159.2002.01263.x](https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.01263.x)
54. Karry R, Klein E, Ben Shachar D. Mitochondrial complex I subunits expression is altered in schizophrenia: a postmortem study. *Biol Psychiatry*. 2004;55(7):676–684. doi: [10.1016/j.biopsych.2003.12.012](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.12.012)
55. Lemasters JJ. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction and aging. *Rejuvenation Res*. 2005;8(1):3–5. doi: [10.1089/rej.2005.8.3](https://doi.org/10.1089/rej.2005.8.3)
56. Bernstein HG, Keilhoff G, Dobrowolny H, Steiner J. Enhanced mitochondrial autophagy (mitophagy) in oligodendrocytes might play a role in white matter pathology in schizophrenia. *Med Hypotheses*. 2020;134:109443. doi: [10.1016/j.mehy.2019.109443](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109443)
57. Comer AL, Carrier M, Tremblay M-È, Cruz-Martín A. The inflamed brain in schizophrenia: the convergence of genetic and environmental risk factors that lead to



- uncontrolled neuroinflammation. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:274. doi: [10.3389/fncel.2020.00274](https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00274)
58. Bergink V, Gibney SM, Drexhage HA. Autoimmunity, inflammation, and psychosis: a search for peripheral markers. *Biol Psychiatry.* 2014;75:324–331. doi: [10.1016/j.biopsych.2013.09.037](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.09.037)
  59. Rey R, Suaud-Chagny MF, Bohec AL, Dorey JM, d'Amato T, Tamouza R, Leboyer M. Overexpression of complement component C4 in the dorsolateral prefrontal cortex, parietal cortex, superior temporal gyrus and associative striatum of patients with schizophrenia. *Brain Behav Immun.* 2020;90:216–225. doi: [10.1016/j.bbi.2020.08.019](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.08.019)
  60. Arion D, Unger T, Lewis DA, Levitt P, Mirnics K. Molecular evidence for increased expression of genes related to immune and chaperone function in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2007;62(7):711–721. doi: [10.1016/j.biopsych.2006.12.021](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.12.021)
  61. Голимбет ВЕ, Ключник ТП. Молекулярно-генетический и иммунологический аспекты формирования психопатологических симптомов при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2022;122(10):66–71. doi: [10.17116/jnevro202212210166](https://doi.org/10.17116/jnevro202212210166)
  62. Golimbet VE, Kliushnik TP. Molecular-genetic and immunological aspects of the formation of psychopathological symptoms in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/ Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(10):66–71. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202212210166](https://doi.org/10.17116/jnevro202212210166)
  63. Okusaga OO. Accelerated aging in schizophrenia patients: the potential role of oxidative stress. *Aging Dis.* 2013;5(4):256–262. doi: [10.14336/AD.2014.0500256](https://doi.org/10.14336/AD.2014.0500256)
  64. Miller BJ, Goldsmith DR. Towards an Immunophenotype of Schizophrenia: Progress, Potential Mechanisms, and Future Directions. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(1):299–317. doi: [10.1038/npp.2016.211](https://doi.org/10.1038/npp.2016.211)
  65. Anderson G, Maes M. Schizophrenia: linking prenatal infection to cytokines, the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, NMDA receptor hypofunction, neurodevelopment and neuroprogression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;42:5–19. doi: [10.1016/j.pnpbp.2012.06.014](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.06.014)
  66. Do KQ, Trabesinger AH, Kirsten-Krüger M, Lauer CJ, Dydak U, Hell D, Holsboer F, Boesiger P, Cuenod M. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *Eur J Neurosci.* 2000;12(10):3721–3728. doi: [10.1046/j.1460-9568.2000.00229.x](https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00229.x)
  67. Gawryluk JW, Wang JF, Andreatza AC, Shao L, Young LT. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14(1):123–130. doi: [10.1017/S1461145710000805](https://doi.org/10.1017/S1461145710000805)
  68. Xin L, Mekle R, Fournier M, Baumann PS, Ferrari C, Alameda L, Jenni R, Lu H, Schaller B, Cuenod M, Conus P, Gruetter R, Do KQ. Genetic Polymorphism Associated Prefrontal Glutathione and Its Coupling with Brain Glutamate and Peripheral Redox Status in Early Psychosis. *Schizophr Bull.* 2016;42(5):1185–1196. doi: [10.1093/schbul/sbw038](https://doi.org/10.1093/schbul/sbw038)
  69. Nakanishi H, Wu Z. Microglia-aging: roles of microglial lysosome- and mitochondria-derived reactive oxygen species in brain aging. *Behav Brain Res.* 2009;201(1):1–7. doi: [10.1016/j.bbr.2009.02.001](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.02.001)
  70. Peferoen L, Kipp M, van der Valk P, van Noort JM, Amor S. Oligodendrocyte-microglia cross-talk in the central nervous system. *Immunology.* 2014;141(3):302–313. doi: [10.1111/imm.12163](https://doi.org/10.1111/imm.12163)
  71. Catale C, Girona S, Lo Iacono L, Carola V. Microglial Function in the Effects of Early-Life Stress on Brain and Behavioral Development. *J Clin Med.* 2020;9(2):468. doi: [10.3390/jcm9020468](https://doi.org/10.3390/jcm9020468)
  72. Ferle V, Repouskou A, Aspiotis G, Raftogianni A, Chrousos G, Stylianopoulou F, Stamatakis A. Synergistic effects of early life mild adversity and chronic social defeat on rat brain microglia and cytokines. *Physiol Behav.* 2020;215:112791. doi: [10.1016/j.physbeh.2019.112791](https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112791)
  73. Ribeiro BM, do Carmo MR, Freire RS, Rocha NF, Borella VC, de Menezes AT, Monte AS, Gomes PX, de Sousa FC, Vale ML, de Lucena DF, Gama CS, Macêdo D. Evidences for a progressive microglial activation and increase in iNOS expression in rats submitted to a neurodevelopmental model of schizophrenia: reversal by clozapine. *Schizophr Res.* 2013;151(1–3):12–19. doi: [10.1016/j.schres.2013.10.040](https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.040)
  74. Kindler J, Lim CK, Weickert CS, Boerrigter D, Galletly C, Liu D, Jacobs KR, Balzan R, Bruggemann J, O'Donnell M, Lenroot R, Guillemin GJ, Weickert TW. Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2020;25(11):2860–2872. doi: [10.1038/s41380-019-0401-9](https://doi.org/10.1038/s41380-019-0401-9)
  75. Fillman SG, Weickert TW, Lenroot RK, Catts SV, Bruggemann JM, Catts VS, Weickert CS. Elevated peripheral cytokines characterize a subgroup of people with schizophrenia displaying poor verbal fluency and reduced Broca's area volume. *Mol Psychiatry.* 2016;21(8):1090–1098. doi: [10.1038/mp.2015.90](https://doi.org/10.1038/mp.2015.90)
  76. McNamara NB, Munro DAD, Bestard-Cuche N, Uyeda A, Bogie JFJ, Hoffmann A, Holloway RK, Molina-Gonzalez I, Askew KE, Mitchell S, Mungall W, Dodds M, Dittmayer C, Moss J, Rose J, Szymkowiak S, Amann L, McColl BW, Prinz M, Spires-Jones TL, Stenzel W, Horsburgh K, Hendriks JJA, Pridans C, Muramatsu R, Williams A, Priller J, Miron VE. Microglia regulate central nervous system myelin growth and integrity. *Nature.* 2023;613(7942):120–129. doi: [10.1038/s41586-022-05534-y](https://doi.org/10.1038/s41586-022-05534-y)

76. Uranova N. The Neuropathology of white matter in schizophrenia. In: The Neuropathology of schizophrenia. Springer Nature. 2021:179–219. doi: [10.1007/978-3-030-68308-5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-68308-5)
77. Garver DL, Holcomb JA, Christensen JD. Compromised myelin integrity during psychosis with repair during remission in drug-responding schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11(1):49–61. doi: [10.1017/S1461145707007730](https://doi.org/10.1017/S1461145707007730)
78. Uranova NA, Vikhreva OV, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD. Ultrastructural pathology of oligodendrocytes adjacent to microglia in prefrontal white matter in schizophrenia. *NPJ Schizophr*. 2018;4(1):26. doi: [10.1038/s41537-018-0068-2](https://doi.org/10.1038/s41537-018-0068-2)
79. Уранова НА, Вихрева ОВ, Романова ВИ. Особенности взаимодействия микроглии и олигодендроцитов в белом веществе при непрерывнотекущей шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2022;122(12):128–137. doi: [10.17116/jnevro2022122121128](https://doi.org/10.17116/jnevro2022122121128)
80. Robicsek O, Ene HM, Karry R, Ytzhaki O, Asor E, McPhie D, Cohen BM, Ben-Yehuda R, Weiner I, Ben-Shachar D. Isolated Mitochondria Transfer Improves Neuronal Differentiation of Schizophrenia-Derived Induced Pluripotent Stem Cells and Rescues Deficits in a Rat Model of the Disorder. *Schizophr Bull*. 2018;44(2):432–442. doi: [10.1093/schbul/sbx077](https://doi.org/10.1093/schbul/sbx077)

#### Сведения об авторах

Наталья Александровна Уранова, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией, лаборатория клинической нейроморфологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9543-7421>  
uranovan@mail.ru

Ольга Васильевна Вихрева, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория клинической нейроморфологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6920-316X>  
volgavasil@yandex.ru

#### Information about the authors

Natalya A. Uranova, Dr. of Sci. (Med.), Head of Laboratory, Laboratory of Clinical Neuropathology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4485-2785>  
uranovan@mail.ru

Olga V. Vikhreva, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Neuropathology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6920-316X>  
volgavasil@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления 16.05.2023  
Received 16.05.2023

Дата рецензии 01.06.2023  
Revised 01.06.2023

Дата принятия 05.09.2023  
Accepted for publication 05.09.2023