

Роль маркеров воспаления в диагностике и оптимизации терапии в психиатрии

Г.И. Копейко, Т.П. Ключник, С.А. Зозуля, Л.В. Андросова, О.А. Борисова
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Григорий Иванович Копейко, gregory_kopeyko@mail.ru

Резюме

Обоснование: результаты изучения роли нейровоспаления в патогенезе хронических психических заболеваний направляют научный поиск возможностей приложения концептуальных представлений к клинической практике. **Цель:** обобщить результаты клинко-биологических исследований, проведенных совместно клиницистами и сотрудниками лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» и направленных на определение значимости иммунных биомаркеров для задач диагностики, прогноза и терапии различных видов психической патологии. **Метод:** методическое оснащение этого пула исследований обеспечено использованием разработанной в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» оригинальной медицинской технологии «Нейро-иммуно-тест» в сопоставлении с клиническими данными. **Результаты и обсуждение:** показано, что различные маркеры воспаления, определяемые в крови пациентов, могут использоваться для оценки уровня воспаления в мозге. Исследованиями на разных группах пациентов обнаружено, что уровень этих маркеров отражает тяжесть и остроту патологического процесса в мозге и коррелирует с особенностями клинической симптоматики больных. Наиболее значимыми для объективной оценки клинического статуса пациентов и прогноза течения заболевания являются не отдельные воспалительные маркеры, а их комбинации и соотношения. Установлено, что количественное изменение иммунологических маркеров опережает изменение показателей клинических, подтверждая их прогностическую значимость. Повышение иммунологических показателей в крови на этапах заболевания, предшествующих развитию выраженной клинической симптоматики, может служить объективным критерием наличия текущего патологического процесса в мозге пациентов с высоким риском манифестации эндогенного психоза. Проведенные иммунологические исследования с применением технологии «Нейро-иммуно-тест» выявили различную активацию иммунной системы у пациентов с когнитивным снижением различной тяжести — от мягкого когнитивного снижения до деменции при болезни Альцгеймера (БА). **Заключение:** обнаруженные с помощью «Нейро-иммуно-теста» различия иммунофенотипов, имеющих определенные количественные и качественные особенности спектра воспалительных и аутоиммунных маркеров, чрезвычайно важны как для диагностических и прогностических целей, так и для оптимизации терапии.

Ключевые слова: воспаление, «Нейро-иммуно-тест», воспалительные и аутоиммунные маркеры, эндогенные психические заболевания, мягкое когнитивное снижение, болезнь Альцгеймера

Для цитирования: Копейко Г.И., Ключник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В., Борисова О.А. Роль маркеров воспаления в диагностике и оптимизации терапии в психиатрии. *Психиатрия*. 2023;21(5):67–76. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-67-76>

RESEARCH OVERVIEW

UDC 616.89; 616-002.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-67-76>

The Role of Inflammatory Markers for Diagnostics and Optimization of Therapy in Psychiatry

G.I. Kopeyko, T.P. Klyushnik, S.A. Zozulya, L.V. Androsova, O.A. Borisova
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Grigoriy I. Kopeyko, gregory_kopeyko@mail.ru

Summary

Background: the results of studying the role of neuroinflammation in the pathogenesis of chronic mental disorders guide the scientific search for ways to apply conceptual notions to clinical practice. **The aim:** to present an overview of clinical and biological studies conducted jointly by clinicians and employees of the Laboratory of Neuroimmunology of the FSBSI "Mental Health Research Centre" and aimed at determination of the significance of immune biomarkers for the diagnosis, prognosis and treatment of various types of mental pathology. **Method:** the methodological equipment of this study is provided by the use of the original "Neuro-

immuno-test" medical technology, developed at the FSBSI "Mental Health Research Centre", in comparison with the clinical data. **Results and discussion:** summarizing the results of many years of research showed that various inflammatory markers, determined in the blood of patients, can be used to assess the level of inflammation in the brain. Studies in various groups of patients showed that the level of these markers reflected the severity and acuteness of the pathological process in the brain and correlated with the characteristics of the clinical symptoms of patients. The most significant for an objective assessment of the clinical status of patients and the prognosis of the course of the disease are not individual inflammatory markers, but their combinations and ratios. It was found that the quantitative change in immunological parameters was ahead of the change in clinical indicators, confirming their prognostic significance. Elevated blood markers at the stages of the disease, preceding the development of pronounced clinical symptoms, can serve as an objective criterion for the presence of a current pathological process in the brain of patients with a high risk of manifestation of endogenous psychosis. The conducted immunological studies using the "Neuro-Immuno-Test" technology revealed different activation of the immune system in patients with cognitive impairment of varying severity, i.e. from mild cognitive impairment to dementia in Alzheimer's disease (AD). **Conclusion:** differences in immunophenotypes, which have certain quantitative and qualitative features of the spectrum of inflammatory and autoimmune markers, found using the "Neuro-Immuno-Test", are extremely important both for diagnosis and prognosis, and for therapy optimization.

Keywords: inflammation, "Neuro-Immuno-Test", inflammatory and autoimmune markers, endogenous mental disorders, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease

For citation: Kopeyko G.I., Klyushnik T.P., Zozulya S.A., Androsova L.V., Borisova O.A. The Role of Inflammatory Markers for Diagnostics and Optimization of Therapy in Psychiatry. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(5):67-76. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-67-76>

ВВЕДЕНИЕ

По современным представлениям ключевую роль в развитии эндогенных психических заболеваний играет процесс воспаления в мозге (нейровоспаление), ассоциированный с системным воспалением (кровеносное русло) [1, 2]. Нейровоспаление/воспаление рассматривается также в качестве важного механизма патогенеза возраст-ассоциированных заболеваний, затрагивающих мозговые структуры и проявляющихся когнитивными нарушениями. При болезни Альцгеймера (БА) нейровоспаление вовлечено в патогенетические пути образования бляшек бета-амилоида и нейрофибриллярных клубков [3, 4].

Активация воспалительных реакций в тканях мозга может определяться генетическими особенностями пациента. Триггерами служат различные стимулы инфекционного генеза, стресс, нарушения в нейроэндокринной системе и др. Нейровоспаление способствует нарушениям передачи нервного импульса, а также нейродегенеративным изменениям и ассоциировано с развитием когнитивных нарушений [5, 6].

Реализация воспалительного ответа в крови осуществляется преимущественно нейтрофилами и моноцитами, происходит путем презентации антигена, фагоцитоза и опосредована синтезом большого количества медиаторов воспаления — провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода (АФК) и азота, протеолитических ферментов и др. [2, 5].

Вследствие нейроиммунных взаимосвязей различные маркеры воспаления, определяемые в крови пациентов, могут использоваться для оценки уровня воспаления в мозге. Это положение подтверждается выявлением корреляций различной силы между уровнем периферических маркеров воспаления и особенностями психопатологической симптоматики пациентов с психическими заболеваниями [6, 7]. По данным литературы, с этой целью изучаются интерлейкины, хемокины, рецепторы к цитокинам, иммунциты, показатели гемостаза, белки системы комплемента,

протеолитические ферменты, маркеры апоптоза, молекулы клеточной адгезии, нейроантигены и нейроспецифические антитела и др. [3–5].

Исследования свидетельствуют, что наиболее значимыми для объективной оценки клинического статуса пациентов и прогноза течения заболевания являются не отдельные воспалительные маркеры, а их комбинации и соотношения [8–10].

На основе результатов многолетних клинико-биологических исследований в НЦПЗ разработана оригинальная медицинская технология «Нейро-иммуно-тест», включающая в себя комплексное определение ряда воспалительных и аутоиммунных маркеров крови у пациентов с психическими заболеваниями. Исследованиями на различных группах пациентов показано, что уровень этих маркеров отражает тяжесть и остроту патологического процесса в мозге и коррелирует с особенностями клинической симптоматики больных [11–13].

Цель исследования — провести обзор результатов многолетних клинико-биологических исследований в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», посвященных изучению роли воспаления в развитии эндогенных психических и нейродегенеративных заболеваний, а также использованию в клинической практике медицинской технологии «Нейро-иммуно-тест», включающей комплексное определение в крови пациентов воспалительных и аутоиммунных маркеров.

Основными показателями, входящими в технологию «Нейро-иммуно-тест», являются:

- энзиматическая активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ);
- функциональная активность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ);
- уровень аутоантител (аАТ) к астроцитарному белку S100B и основному белку миелину.

ЛЭ — протеолитический фермент нейтрофилов, который выбрасывается в кровь при дегрануляции этих клеток в ходе развития воспаления. Субстратом ЛЭ являются эластиновые волокна сосудистой стенки,

в том числе сосудов гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что способствует увеличению их проницаемости. $\alpha 1$ -ПИ — острофазный белок, синтезируемый клетками печени, являющийся одновременно основным эндогенным ингибитором ЛЭ и ограничивающий ее деструктивный потенциал. Уровень аАТ к белку S100B и основному белку миелина отражает аутоиммунный компонент. Известно, что аутоантитела, синтезируемые в крови, способны мигрировать через нарушенный ГЭБ в мозг, связываться с белками-мишенями и способствовать развитию вторичных метаболических нарушений, в связи с чем повышение уровня аАТ в крови пациентов рассматривается в качестве неблагоприятного фактора, отражающего качественное изменение иммунного воспаления, связанное с утяжелением течения заболевания [14].

По совокупности показателей «Нейро-иммуно-теста» проводится комплексная оценка уровня активации иммунной системы, учитывающая корпоративные взаимодействия между врожденным и приобретенным иммунитетом, а также гуморальные и клеточные составляющие. По соотношению активности ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ оценивается также активность протеолитической системы воспаления [15], которая может существенно изменяться при наиболее тяжелых формах психических заболеваний в связи с критическим нарушением проницаемости ГЭБ и/или функциональной истощенностью нейтрофилов вследствие длительного течения патологических процессов, ассоциированных с воспалением [16].

К преимуществам «Нейро-иммуно-теста» относятся прежде всего высокая концентрация определяемых маркеров воспаления и их относительная стабильность

в крови пациентов. Методы, используемые для определения вышеперечисленных иммунологических показателей, являются достаточно простыми, что позволяет анализировать большое количество образцов крови и создавать репрезентативные базы данных. Важно также, что используемый кинетический спектрофотометрический метод определения энзиматической активности ЛЭ позволяет оценивать общую активность этого фермента (около 70% ЛЭ в крови находится в комплексе с ингибитором $\alpha 1$ -ПИ). Количественная оценка активности $\alpha 1$ -ПИ отражает остроту воспалительного процесса вследствие тесной взаимосвязи этого белка с провоспалительным цитокином IL-6, который является индуктором его синтеза в печени. Выявлены также корреляционные связи средней и высокой силы между активностью ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ с другими острофазными белками, а также с тромбодинамическими показателями [17].

«Нейро-иммуно-тест» хорошо зарекомендовал себя как в научных исследованиях, так и в клинической практике. Практические вопросы, которые позволяет решить «Нейро-иммуно-тест», касаются диагностики, включая раннюю диагностику, мониторинга, прогноза, оценки качества ремиссий и эффективности терапии. Подробные результаты клинко-иммунологических сопоставлений, проведенных на выборках пациентов различных возрастных групп с основными психическими заболеваниями, отражены в соответствующих публикациях [11–13, 18–21]. В настоящей обзорной работе приводятся основные положения и закономерности, которые важны с позиции применения этой лабораторной технологии для клинической психиатрической практики.



Рис. 1. Взаимосвязь психопатологических синдромов с иммунологическими показателями

Fig. 1 Correlation of psychopathological syndromes and immunological parameters

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ «НЕЙРО-ИММУНО-ТЕСТА» ПРИ ЭНДОГЕННЫХ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Исследования свидетельствуют, что увеличение тяжести патологического процесса в мозге в ряду нозологических состояний — от аффективных психозов к шизоаффективным психозам и далее к шизофрении — сопровождается нарастанием уровня активации иммунной системы. В крови пациентов наблюдается увеличение активности ЛЭ и α 1-ПИ от умеренного до значительного по сравнению с контрольными значениями, а также повышение уровня аутоантител к нейроантигенам. Отметим, что появление в крови аутоантител к белкам нервной ткани сопровождается преимущественно необратимыми патологическими процессами в нервной ткани головного мозга, наиболее характерные для тяжелых форм психических заболеваний (рис. 1).

Схожая тенденция наблюдается у пациентов детского возраста с расстройствами аутистического спектра (РАС) и шизофренией. Показано, что эволютивный аутизм (синдром Аспергера) сопровождается лишь незначительной активацией иммунной системы. Напротив, у пациентов с психотическими формами расстройств аутистического спектра (РАС) уровень активации нарастает от детского психоза к атипичному детскому психозу, достигая максимальных значений при детской шизофрении, что отражает большую тяжесть психопатологических расстройств у таких пациентов (рис. 2).

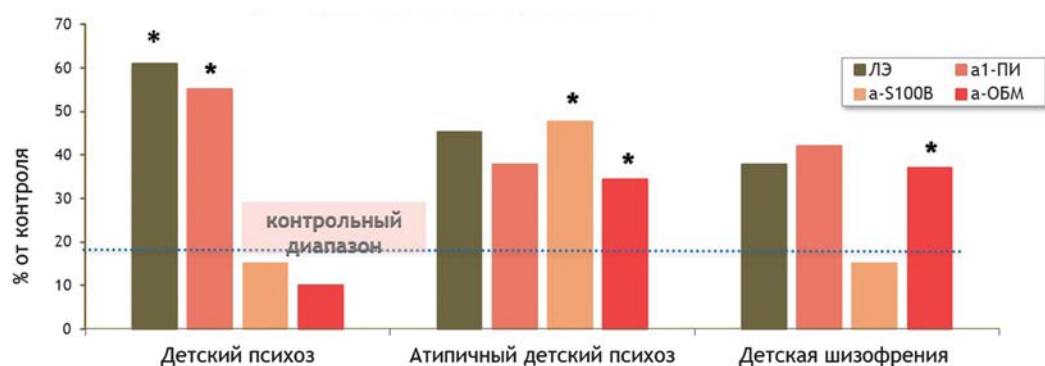
Показано также, что изменение вышеперечисленных иммунологических показателей по сравнению с контрольными значениями не только отражает особенности психического состояния пациента, в том числе и в динамике заболевания, но может опережать его оценку методом клинического наблюдения [11–13].

Результаты, иллюстрирующие применение «Нейро-иммуно-теста» для мониторинга состояния пациентов с шизофренией, представлены на рис. 2. Можно видеть, что при наблюдении пациента в течение нескольких лет клинические (по шкале позитивных и негативных симптомов шизофрении, PANSS) и иммунологические маркеры демонстрируют схожую динамику. Изменение иммунологических показателей опережает изменение клинических показателей, подтверждая прогностическую значимость биомаркеров (рис. 3).

Данные исследований последних лет свидетельствуют, что повышение вышеперечисленных иммунологических показателей в крови наблюдается также на этапах заболевания, предшествующих развитию выраженной клинической симптоматики, что может служить объективным критерием наличия текущего патологического процесса в мозге. «Нейро-иммуно-тест» хорошо зарекомендовал себя, что позволяет использовать этот инструмент для выявления пациентов с высоким риском манифестации эндогенного психоза [18].

Обнаружение динамического изменения (повышения) уровня маркеров воспаления на начальных этапах развития психотического состояния, когда внешне отсутствуют или минимально выражены клинические признаки остроты патологического процесса, позволяет также заблаговременно производить коррекцию психотропной терапии, тем самым предупреждая обострение психоза.

Следует отметить, что группы пациентов со сходными клиническими признаками и синдромокомплексами могут иметь значительный количественный разброс анализируемых иммунологических показателей, и, напротив, сходные спектры иммунных маркеров могут выявляться в группах пациентов с различными синдромокомплексами. На рис. 4 приведено сравнение активности ЛЭ и уровня аАТ к белку S100B у больных шизофренией с различными психопатологическими синдромами.



* Статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$)

Simashkova N.V., Boksha I.S., Klyushnik T.P., Iakupova L.P., Ivanov M.V., Mukaetova-Ladinska E.B.

Diagnosis and Management of Autism Spectrum Disorders in Russia: Clinical-Biological Approaches.

Journal of Autism and Developmental Disorders. 2019, Vol. 49, Issue 9, pp. 3906–3914. Q1

Уточнение диагноза, прогноза, персонализированного подхода к терапии

Рис. 2. Дифференциация РАС и шизофрении у детей по иммунологическим показателям

Fig. 2 The differentiation of Autism spectrum disorders (ASD) and schizophrenia in children using immunological parameters

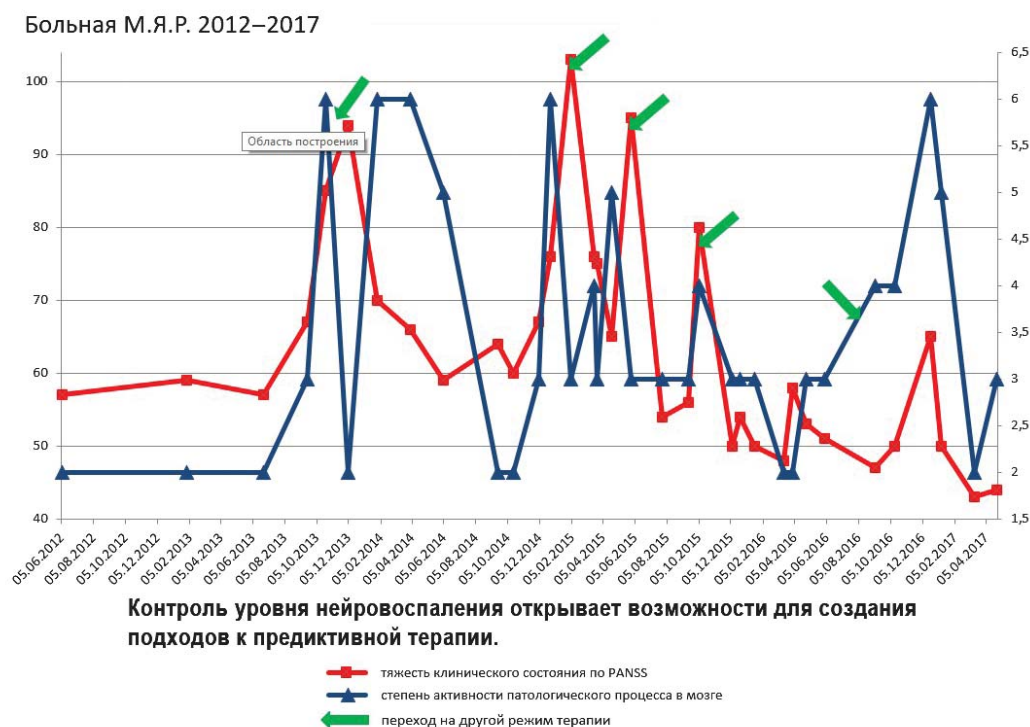


Рис. 3. Мониторинг иммунологических показателей и динамики эффективности терапии при шизофрении
Fig. 3 Monitoring of immunological parameters and dynamics of treatment effectiveness in schizophrenia

В связи с вышесказанным с целью персонализированного подхода представляется целесообразным выделение различных иммунофенотипов, характеризующих иммунологический статус конкретного пациента, и анализ изменения этого иммунофенотипа в динамике заболевания. Исследования свидетельствуют, что некоторые иммунофенотипы, имеющие определенные количественные и качественные особенности спектра анализируемых воспалительных и аутоиммунных маркеров, чрезвычайно важны как для диагностических и прогностических целей, так и для оптимизации терапии.

Особый интерес представляет иммунофенотип с низкой активностью ЛЭ. Показатель ЛЭ в пределах контрольного диапазона или выходящий за его нижнюю границу сочетается со значительным повышением активности α 1-ПИ и уровня других маркеров воспаления (IL-6, С-реактивного белка и др.), а в ряде случаев сопровождается также повышением уровня аутоантител.

Такой профиль иммунных маркеров отражает развитие астении при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра, атипичное течение депрессий с преобладанием апатоадинамической



Рис. 4. Иммунологическая гетерогенность синдромокомплексов шизофрении

* Статистически значимые различия с контролем ($p < 0,05$)

Fig. 4 The immunological variations of syndromes in schizophrenia

* Significant differences vs control ($p < 0.05$)

и дисфорической симптоматики в присутствии негативных расстройств, а также такие наиболее тяжелые психопатологические состояния, как паракинети́ческая кататония и параноидная шизофрения с бредом воздействия и явлениями психического автоматизма [19–23]. Показано, что этот иммунофенотип является неблагоприятным для развития патологического процесса и ассоциирован с терапевтической резистентностью. Как правило, пациенты с таким иммунофенотипом отличаются наибольшей длительностью заболевания, а также большей отягощенностью соматической патологией. Предположительно, такой иммунный профиль может быть связан с функциональной истощенностью нейтрофилов вследствие длительно текущего патологического процесса и/или отражением критического нарушения проницаемости ГЭБ и трансмиграции нейтрофилов из крови в мозг.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ «НЕЙРО-ИММУНО-ТЕСТА» У ПАЦИЕНТОВ С МЯГКИМ КОГНИТИВНЫМ СНИЖЕНИЕМ И БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Проведенные иммунологические исследования с применением технологии «Нейро-иммуно-тест» выявили активацию иммунной системы у пациентов с БА различной тяжести: для пациентов характерно

повышение активности острофазного белка $\alpha 1$ -ПИ, а также уровня аутоантител к нейроантигенам. При использовании расширенного варианта «Нейро-иммуно-теста», включающего также другие маркеры воспаления, выявлено увеличение уровня провоспалительных цитокинов и острофазных белков, например IL-6 и СРБ, что согласуется с результатами других авторов и подтверждает вовлеченность воспаления в патогенез этого заболевания. Вместе с тем в этой группе пациентов наблюдалась особенность спектра иммунных маркеров, связанная с низкой активностью в крови лейкоцитарной эластазы, отрицательно коррелирующей с тяжестью БА [24, 25]. Результаты этих исследований отражены на рис. 5.

В крови пациентов с мягким когнитивным снижением (МКС) выявляется широкий диапазон активности ЛЭ — от высоких значений, соответствующих уровню других воспалительных маркеров, до значений, находящихся в диапазоне контрольной группы или выходящих за его нижнюю границу, что характерно для пациентов с БА [26, 27].

Катамнестическое клиническое обследование этих пациентов показало, что иммунофенотип, связанный со сниженной активностью ЛЭ на фоне высокого уровня других маркеров воспаления, является иммунологическим предиктором дальнейшего ухудшения когнитивного функционирования пациентов с МКС или развития у них деменции. Когнитивное функционирование

Результаты Дисбаланс уровня воспалительных медиаторов и дегрануляционной активности нейтрофилов при БА

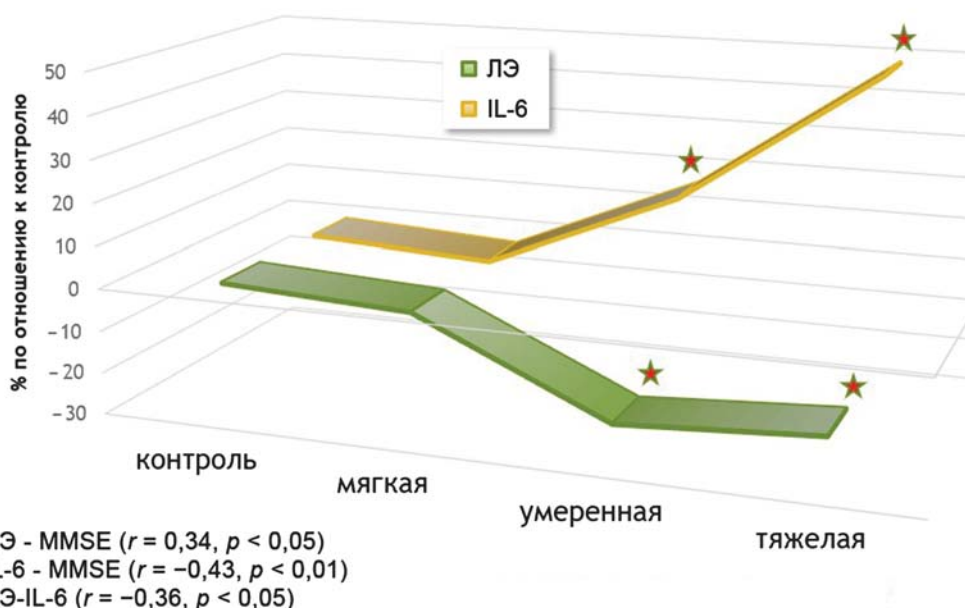


Рис. 5. Соотношение уровня иммунных маркеров (ЛЭ и IL-6) и тяжести когнитивного снижения при БА

*Статистически значимые отличия от контроля

Fig. 5 Immune markers (LE and IL-6) level ratio and the severity of cognitive decline in Alzheimer disease

*Significant difference vs control

пациентов с МКС, иммунофенотип которых характеризовался умеренным повышением всех анализируемых маркеров, оставалось на прежнем уровне, или наблюдалось небольшое улучшение. Отметим, что все пациенты получали схожую терапию [28].

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные результаты серии многолетних клинико-иммунологических исследований подтвердили роль нейровоспаления в патогенезе хронических психических заболеваний. Использование инновационной медицинской технологии «Нейро-иммуно-тест» на современном этапе развития нейронаук обеспечило современный дизайн исследований и позволило получить новые представления о фундаментальных основах наиболее частых форм психической патологии. Результаты во многом совпадают с данными других исследований роли нейровоспаления при нейродегенеративной патологии [7–9, 14, 16]. Преимущество проведенных в НЦПЗ исследований состоит в особенностях дизайна, обеспечивающего комплексную оценку целой панели иммунных маркеров и детальное клиническое определение психического состояния и этапа заболевания у обследованных пациентов.

В целом на основе совокупности результатов многолетнего применения «Нейро-иммуно-теста» в различных группах пациентов с эндогенными психическими заболеваниями можно заключить, что:

- уровень активации иммунной системы отражает тяжесть и остроту патологического процесса в мозге;
- ремиссия заболевания ассоциирована со снижением уровня иммунных маркеров и уровня активации иммунной системы;
- высокий уровень антител к нейроантигенам — маркер наиболее тяжелых (необратимых) патологических состояний мозга;
- повышение/снижение уровня воспалительных маркеров предшествует изменению психического состояния пациентов;
- клинически схожие группы пациентов могут иметь качественные и количественные различия спектра иммунных маркеров, и, напротив, схожие спектры иммунных маркеров могут выявляться в группах пациентов с различными синдромокомплексами;
- иммунофенотип, связанный с низкой активностью ЛЭ на фоне высокого уровня активации иммунной системы, является наиболее неблагоприятным в плане дальнейшего прогноза течения заболевания.

Результаты длительного применения «Нейро-иммуно-теста» для обследования пациентов с мягким когнитивным снижением амнестического типа и болезнью Альцгеймера позволяют заключить, что:

- активация иммунной системы, связанная с повышением уровня воспалительных и аутоиммунных

маркеров, может быть выявлена на самых ранних стадиях развития когнитивного снижения, что делает правомерным использование «Нейро-иммуно-теста» для прогнозирования развертывания картины заболевания и своевременного назначения адекватной терапии;

- иммунологическим предиктором неблагоприятного течения МКС является иммунофенотип, связанный с низкой активностью ЛЭ на фоне высокого уровня активации иммунной системы. Наличие такого иммунофенотипа у пациентов с МКС позволяет отнести их к группе высокого риска развития деменции и, возможно, предполагает проведение превентивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многолетних клинико-биологических исследований по изучению роли воспаления в патогенезе эндогенных психических и нейродегенеративных заболеваний положены в основу создания лабораторной технологии «Нейро-иммуно-тест». Эта технология предназначена для комплексного определения в крови пациентов воспалительных и аутоиммунных маркеров. «Нейро-иммуно-тест» хорошо зарекомендовал себя в психиатрической практике, существенно дополняя клиническое и психопатологическое обследование пациентов, способствуя решению диагностических задач, таких как оценка остроты и тяжести состояния, а также определению вероятностного прогноза дальнейшей траектории заболевания. Уровень иммунных биомаркеров подлежит рассмотрению при персонализированном подходе к терапии и оценке ее эффективности, при формировании групп высокого риска манифестации эндогенного психоза и другой патологии, в частности болезни Альцгеймера. Использование технологии «Нейро-иммуно-тест» расширяет возможности научного поиска в фундаментальном изучении психической патологии и оптимизации практической помощи пациентам.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Barichello T, Simoes LR, Quevedo J, Zhang XY. Microglial activation and psychotic disorders: evidence from pre-clinical and clinical studies. *Curr Top Behav Neurosci*. 2020;44:161–205. doi: [10.1007/7854_2018_81](https://doi.org/10.1007/7854_2018_81)
2. Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation*. 2013;10:43. doi: [10.1186/1742-2094-10-43](https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-43) PMID: 23547920; PMCID: PMC3626880.
3. Dionisio-Santos DA, Olschowka JA, O'Banion MK. Exploiting microglial and peripheral immune cell crosstalk to treat Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):74. doi: [10.1186/s12974-019-1453-0](https://doi.org/10.1186/s12974-019-1453-0) PMID: 30953557; PMCID: PMC6449993.
4. Schram MT, Euser SM, de Craen AJ, Witteman JC, Frölich M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM,

- Westendorp RG. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(5):708–716. doi: [10.1111/j.1532-5415.2007.01159.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01159.x)
5. Martos D, Tuka B, Tanaka M, Vécsei L, Telegdy G. Memory enhancement with kynurenic acid and its mechanisms in neurotransmission. *Biomedicines.* 2022;10(4):849. doi: [10.3390/biomedicines10040849](https://doi.org/10.3390/biomedicines10040849)
 6. Ermakov EA, Mednova IA, Boiko AS, Buneva VN, Ivanova SA. Chemokine Dysregulation and Neuroinflammation in Schizophrenia: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2215. doi: [10.3390/ijms24032215](https://doi.org/10.3390/ijms24032215) PMID: 36768537; PMCID: PMC9917146.
 7. Jeppesen R, Orlovska-Waast S, Sørensen NV, Christensen RHB, Benros ME. Cerebrospinal Fluid and Blood Biomarkers of Neuroinflammation and Blood-Brain Barrier in Psychotic Disorders and Individually Matched Healthy Controls. *Schizophr Bull.* 2022;48(6):1206–1216. doi: [10.1093/schbul/sbac098](https://doi.org/10.1093/schbul/sbac098) PMID: 35939296; PMCID: PMC9673272.
 8. Lee EE, Ancoli-Israel S, Eyler LT, Tu XM, Palmer BW, Irwin MR, Jeste DV. Sleep Disturbances and Inflammatory Biomarkers in Schizophrenia: Focus on Sex Differences. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2019;27(1):21–31. doi: [10.1016/j.jagp.2018.09.017](https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.09.017) Epub 2018 Oct 11. PMID: 30442531; PMCID: PMC6489497.
 9. Adamowicz DH, Shilling PD, Palmer BW, Nguyen TT, Wang E, Liu C, Tu X, Jeste DV, Irwin MR, Lee EE. Associations between inflammatory marker profiles and neurocognitive functioning in people with schizophrenia and non-psychiatric comparison subjects. *J Psychiatr Res.* 2022;149:106–113. doi: [10.1016/j.jpsychires.2022.02.029](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.02.029) Epub 2022 Mar 2. PMID: 35259663; PMCID: PMC9933244.
 10. Zhu X, Zhou J, Zhu Y, Yan F, Han X, Tan Y, Li R. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in schizophrenia. *Australas Psychiatry.* 2022;30(1):95–99. doi: [10.1177/10398562211022753](https://doi.org/10.1177/10398562211022753) Epub 2021 Jun 16. PMID: 34134532.
 11. Ключник ТП, Зозуля СА, Андросова ЛВ, Сарманова ЗВ, Отман ИН, Дупин АМ, Пантелеева ГП, 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 Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(2):37–41. (In Russ.).
 12. Ключник ТП, Зозуля СА, Олейчик ИВ. Маркеры активации иммунной системы в мониторинге течения эндогенных психических заболеваний. В кн.: Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение. Под ред. академика РАН Н.А. Бохана, профессора С.А. Ивановой. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2017:34–46.
Klyushnik TP, Zozulya SA, Olejchik IV. Markery aktivatsii immunoj sistemy v monitoringe techenija jendogennyh psichicheskikh zabolevanij. V kn.: Biologicheskie markery shizofrenii: poisk i klinicheskoe primenenie. Pod red. akademika RAN N.A. Bohana, professora S.A. Ivanovoj. Novosibirsk: Izd-vo SO RAN, 2017:34–46. (In Russ.).
 13. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммунно-тест»): Медицинская технология. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016.
Laboratornaja diagnostika v monitoringe pacientov s jendogennymi psihozami («Nejro-immuno-test»): Medicinskaja tehnologija. 2-e izd., ispr. i dop. M.: ООО Medical Informational Agency, 2016.
 14. Endres D, von Zedtwitz K, Matteit I, Bünger I, Foverskov-Rasmussen H, Runge K, Feige B, Schlump A, Maier S, Nickel K, Berger B, Schiele MA, Cunningham JL, Domschke K, Prüss H, Tebartz van Elst L. Spectrum of Novel Anti-Central Nervous System Autoantibodies in the Cerebrospinal Fluid of 119 Patients With Schizophreniform and Affective Disorders. *Biol Psychiatry.* 2022;92(4):261–274. doi: [10.1016/j.biopsych.2022.02.010](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.02.010) Epub 2022 Feb 19. PMID: 35606187.
 15. Парамонова НС, Карчевский АА, Шулика ВР. Диагностика и прогнозирование течения деструктивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки на основе определения протеолитически-антипротеолитической системы сыворотки крови у детей с дисплазией соединительной ткани. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2017;2:210–215.
Paramonova NS, Karchevski AA, Shulika VR. Diagnostic and prognosis of destrutive ulcerative mucosial lesions of the stomach and duodenum on the basis of assessment of elastase inhibitor system in children with connective tissue displasia. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2017;2:210–215. (In Russ.).
 16. Santos-Lima B, Pietronigro EC, Terrabuo E, Zenaro E, Constantin G. The role of neutrophils in the dysfunction of central nervous system barriers. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:965169. doi: [10.3389/fnagi.2022.965169](https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.965169) PMID: 36034148; PMCID: PMC9404376.
 17. Брусов ОС, Матвеев ИА, Кириллов ПС, Фактор МИ, Карпова НС, Васильева ЕФ, Катаонов АБ, Зозуля СА, Ключник ТП. Оценка риска тромботических нарушений у больных шизофренией и шизоаффективными расстройствами в остром периоде болезни с использованием технологии «фибринодинамика». *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2017;117(11):91–100. doi: [10.17116/jnevro20171171191-100](https://doi.org/10.17116/jnevro20171171191-100)

- Brusov OS, Matveev K, Kirillov PS, Faktor MI, Karpova NS, Vasil'eva EF, Katasonov AB, Zozulya SA, Klyushnik TP. Risk assessment of thrombotic events in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder in the acute state: the "fibrinodynamics" technology. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(11):91–100. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20171171191-100](https://doi.org/10.17116/jnevro20171171191-100)
18. Ключник ТП, Зозуля СА, Каледа ВГ, Омелченко МА, Сарманова ЗВ, Отман ИН. Клинико-иммунологические предикторы манифестации эндогенных психозов. Медицинская технология. М., 2022. Klyushnik TP, Zozulya SA, Kaleda VG, Omelchenko MA, Sarmanova ZV, Otman IN. Clinical and immunological predictors of manifestations of endogenous psychoses. Medical technology. M., 2022. (In Russ.).
 19. Ключник ТП, Смулевич АБ, Зозуля СА, Борисова ПО, Лобанова ВМ. Кататония: иммунологический аспект (на модели двигательных симптомокомплексов в клинике шизофрении и расстройств шизофренического спектра). *Психиатрия*. 2022;20(1):17–25. doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-1-17-25](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-17-25) Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Borisova PO, Lobanova VM. Catatonia: immunological aspect (on the model of motor symptom complexes in the clinic of schizophrenia and schizophrenic spectrum disorders). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(1):17–25. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-1-17-25](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-17-25)
 20. Ключник ТП, Смулевич АБ, Зозуля СА, Романов ДВ., Лобанова ВМ. Бредовые расстройства при параноидной шизофрении (иммунологические аспекты). *Психиатрия*. 2023;2:6–17. doi: [10.30629/2618-6667-2023-21-2-6-16](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-2-6-16) Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Romanov DV, Lobanova VM. Delusional disorders in paranoid schizophrenia (immunological aspects). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;2:6–17. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2023-21-2-6-16](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-2-6-16)
 21. Якимец АВ, Зозуля СА, Олейчик ИВ, Ключник ТП. Особенности динамики клинико-биологических показателей астенического симптомокомплекса у больных шизофренией в процессе имунотропной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(3):70–76. doi: [10.17116/jnevro20181183170-76](https://doi.org/10.17116/jnevro20181183170-76) Yakimets AV, Zozulya SA, Olejchik IV, Klyushnik TP. Dynamics of clinical and biological indices of the asthenic symptom-complex during immunotropic therapy of patients with schizophrenia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(3):70–76. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20181183170-76](https://doi.org/10.17116/jnevro20181183170-76)
 22. Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Андросова ЛВ, Симонов АН, Ключник ТП. Некоторые факторы воспаления и иммунофенотипы при депрессии у пожилых больных. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2020;120(2):53–58. doi: [10.17116/jnevro202012002153](https://doi.org/10.17116/jnevro202012002153) Safarova TP, Yakovleva OB, Androsova LV, Simonov AN, Klyushnik TP. Some inflammation factors and immunophenotypes of depression in elderly patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/ Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(2):53–58. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202012002153](https://doi.org/10.17116/jnevro202012002153)
 23. Ключник ТП, Зозуля СА, Олейчик ИВ, Левченко НС, Субботская НВ, Бархатова АН, Сафарова ТП, Омелченко МА, Андросова ЛВ. Статус лейкоцитарно-ингибиторной системы воспаления при эндогенных депрессиях у пациентов разных возрастных групп. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(5-2):67–74. doi: [10.17116/jnevro202112105267](https://doi.org/10.17116/jnevro202112105267) Klyushnik TP, Zozulya SA, Oleichik IV, Levchenko NS, Subbotskaya NV, Barkhatova AN, Safarova TP, Omelchenko MA, Androsova LV. The status of leukocyte-inhibitory system of inflammation in different age groups of patients with endogenous depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/ Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. Special issues*. 2021;121(5-2):67–74. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202112105267](https://doi.org/10.17116/jnevro202112105267)
 24. Ключник ТП, Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Колыхалов ИВ, Зозуля СА, Дупин АМ. Системные воспалительные маркеры при возрастном когнитивном снижении и болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017;117(7):74–79. doi: [10.17116/jnevro20171177174-79](https://doi.org/10.17116/jnevro20171177174-79) Klyushnik TP, Androsova LV, Mikhaylova NM, Kolykhalov IV, Zozulya SA, Dupin AM. Systemic inflammatory markers in age-associated cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(7):74–79. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20171177174-79](https://doi.org/10.17116/jnevro20171177174-79)
 25. Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Зозуля СА, Дупин АМ, Ключник ТП. Иммунобиохимические маркеры воспаления при деменциях, ассоциированных с возрастом. *Российский психиатрический журнал*. 2017;4:61–66. Androsova LV, Mikhaylova NM, Zozulya SA, Dupin AM, Klyushnik TP. Immunobiochemical markers of inflammation in development of age-associated dementia. *Russian psychiatric journal*. 2017;4:61–66. (In Russ.).
 26. Симонов АН, Ключник ТП, Андросова ЛВ, Михайлова НМ. Использование кластерного анализа и логистической регрессии для оценки риска болезни Альцгеймера у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(12):40–43. doi: [10.17116/jnevro201811812140](https://doi.org/10.17116/jnevro201811812140) Simonov AN, Klyushnik TP, Androsova LV, Mikhailova NM. The use of cluster analysis and logistic regression for assessing the risk of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment, amnestic

type. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(12):40–43. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201811812140](https://doi.org/10.17116/jnevro201811812140)

27. Курмышев МВ, Зозуля СА, Захарова НВ, Бархатова АН, Никифорова ИЮ, Ключник ТП. Маркеры системного воспаления в оценке эффективности нейрокогнитивной реабилитации у пожилых пациентов с мягким когнитивным снижением. *Психиатрия*. 2022;20(3):47–56. doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-3-47-56](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-47-56)

Kurmyshev MV, Zozulya SA, Zakharova NV, Barkhatova AN, Nikiforova IYu, Klyushnik TP. Markers of Systemic Inflammation in Assessing the Effectiveness of Neurocognitive Rehabilitation in Aged Patients with Mild Cognitive Impairment. *Psychiatry*

(Moscow) (*Psikhiatriya*). 2022;20(3):47–56. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-3-47-56](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-47-56)

28. Пономарева ЕВ, Крынский СА, Гаврилова СИ. Прогноз синдрома мягкого когнитивного снижения амнестического типа: клинко-иммунологические корреляции. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(10–2):16–22. doi: [10.17116/jnevro202112110216](https://doi.org/10.17116/jnevro202112110216)

Ponomareva EV, Krynskiy SA, Gavrilova SI. Prognosis of amnestic mild cognitive impairment: clinical and immunological correlations. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. Special issues*. 2021;121(10–2):16–22. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202112110216](https://doi.org/10.17116/jnevro202112110216)

Сведения об авторах

Григорий Иванович Копейко, кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной части, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8580-9890>
gregory_kopeyko@mail.ru

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

Светлана Александровна Зозуля, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>
s.ermakova@mail.ru

Любовь Васильевна Андросова, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2433-8810>
androsL@mail.ru

Ольга Александровна Борисова, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отдел юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7429-7244>
olga.borisova@gmail.com

Information about the authors

Grigori I. Kopeyko, Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for the Scientific Part, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8580-9890>
gregory_kopeyko@mail.ru

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

Svetlana A. Zozulya, Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>
s.ermakova@mail.ru

Lubov V. Androsova, Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2433-8810>
androsL@mail.ru

Olga A. Borisova, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Youth Psychiatry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7429-7244>
olga.borisova@gmail.com

Дата поступления 28.08.2023
Received 28.08.2023

Дата рецензии 04.09.2023
Revised 04.09.2023

Дата принятия 05.09.2023
Accepted for publication 05.09.2023