

© Коломеец Н.С., 2023

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.89; 615.832.9; 615.851

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-46-64>

Прогениторы олигодендроцитов при шизофрении: патогенетическая роль и потенциальная мишень для терапии

Наталья Степановна Коломеец

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Наталья Степановна Коломеец, ns-kolomeets@mail.ru

Резюме

Обоснование: синдром нарушений межнейронных связей в мозге больных шизофренией тесно связан с выраженными нарушениями миелинизации в мозге пациентов, что подтверждается данными нейровизуализационных исследований. Нарушения миелинизации мозга предполагают патологию клеток семейства олигодендроцитов (ОЛ). Особый интерес представляют прогениторы олигодендроцитов (ОП), осуществляющие миелинизацию аксонов в зрелом мозге на последних этапах дифференцировки. **Цель обзора:** обобщить данные современных исследований, касающихся нарушений клеточного цикла семейства ОЛ при шизофрении и их возможных причин. **Материалы и методы:** по ключевым словам «шизофрения, ОЛ, ОП», «ОП и гены риска шизофрении», «ОП и нейровоспаление», «ОП и антипсихотические препараты», «ОП, дофамин, серотонин» проведен поиск научных публикаций в базах MedLine/PubMed, Google Scholar, eLibrary. Для настоящего обзора отобрано 164 статьи, касающиеся связи перечисленных факторов с нарушениями дифференцировки ОП. **Заключение:** для аутопсийного мозга пациентов характерен дефицит всех клеток семейства ОЛ, а также изменения корреляционных взаимосвязей между числом этих клеток, что может свидетельствовать о нарушениях дифференцировки ОП. Олигодендроцит- и миелин-связанные гены повышенного риска шизофрении играют значимую роль в регуляции дифференцировки ОП. В условиях нейровоспаления — важной составляющей патогенеза шизофрении — провоспалительные цитокины и активированная микроглия способны существенно влиять на пролиферацию и дифференцировку ОП. Атипичные нейрорептины могут корректировать нарушения клеточного цикла семейства ОЛ и влиять на выраженность воспалительного процесса в мозге. Известно, что как ОЛ и ОП, так и микроглия и периферические иммунные клетки экспрессируют рецепторы дофамина и серотонина, основных мишеней этих препаратов. Патология ОП, тесно связанная с другими механизмами в патогенезе при шизофрении, рассматривается в качестве перспективной мишени для разработки новых подходов к фармакотерапии заболевания.

Ключевые слова: шизофрения, олигодендроциты, прогениторы олигодендроцитов, миелин- и олигодендроцит-связанные гены риска шизофрении, нейровоспаление, атипичные антипсихотические препараты, нейромедиаторы

Для цитирования: Коломеец Н.С. Прогениторы олигодендроцитов при шизофрении: патогенетическая роль и потенциальная мишень для терапии. *Психиатрия*. 2023;21(7):46–64. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-46-64>

REVIEW

UDC 616.89; 615.832.9; 615.851

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-46-64>

Oligodendrocyte Progenitors in Schizophrenia: The Role in Pathogenesis and Potential Treatment Target

Natalya S. Kolomeets

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Natalya S. Kolomeets, ns-kolomeets@mail.ru

Resume

Background: schizophrenia is considered as a dysconnectivity disorder supported by neuroimaging studies have revealed altered myelination of white and grey matter. Altered myelination suggests oligodendrocyte (OL) family pathology. Oligodendrocyte progenitors (OP) are of special interest since they myelinate axons in mature brain at the last stage of the differentiation. **The aim of review** — to summarize modern research data concerning altered cell cycle of OL family in schizophrenia and their plausible reason. **Material and methods:** using the keywords "schizophrenia, OL, OP", "OP and schizophrenia risk genes", "OP and neuroinflammation", "OP and antipsychotic drugs", "OP, dopamine, serotonin" 164 studies concerning the influence of listed above factors on OP differentiation were selected the MedLine/PubMed, Google Scholar, eLibrary databases for analysis. **Conclusion:** postmortem studies demonstrated essential deficit of OL family cells as well as altered correlation pattern between the number of these cells suggested altered OP differentiation. Some of OL and myelin-related gene variants caused higher schizophrenia

risk play a critical role in OP differentiation. While neuroinflammation is important component of schizophrenia brain pathology proinflammatory cytokines and activated microglia exert substantial influence on OP proliferation and differentiation. Atypical antipsychotics are able to correct OP maturation and have anti-inflammatory effects. OL and OP as well as microglia and peripheral immune cells express dopamine and serotonin receptors, main therapeutic targets of these drugs. OP pathology as important component of schizophrenia pathogenesis, tightly linked with another abnormalities, and considers as promising target for future therapeutic strategy.

Keywords: schizophrenia, oligodendrocyte, oligodendrocyte progenitors, OL- and myelin-related risk genes, neuroinflammation, atypical antipsychotics, neurotransmitters

For citation: Kolomeets N.S. Oligodendrocyte Progenitors in Schizophrenia: The Role in Pathogenesis and Potential Treatment Target. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(7):46–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-46-64>

ВВЕДЕНИЕ

Согласно одной из основных гипотез патогенеза шизофрении в основе заболевания лежат множественные нарушения межнейронных связей в мозге пациентов [1]. Изначально многочисленные данные подтверждали наличие нарушений в различных нейротрансмиттерных системах мозга: дофаминергической, глутаматергической, ГАМКергической. Развитие метода диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (ДТТ) позволило получить доказательства разрушений структурных связей в мозге больных шизофренией, связанных с нарушениями миелинизации аксонов [2].

Миелинизация белого вещества мозга человека начинается в третьем триместре беременности, и ее динамика тесно связана со становлением когнитивных функций в постнатальном онтогенезе [3]. Пик миелинизации (вторая декада жизни) совпадает по времени с массивным ремоделированием синаптических контактов в коре головного мозга человека [4]. Миелинизация серого вещества коры достигает плато в пятой декаде жизни [5], и объем внутрикорового миелина в различных областях коры ассоциирован с активностью коры по данным функциональной магниторезонансной томографии (фМРТ) [6]. Многочисленные данные о влиянии опыта и обучения на структуру миелина и клетки семейства олигодендроцитов в мозге животных и человека, свидетельствующие о важной роли миелинизации в оптимизации обработки информации в мозге, подробно анализируются в ряде обзоров [4, 7].

При шизофрении нарушения миелинизации описаны в областях мозга, значимых для патогенеза заболевания, таких как префронтальная, височная и теменная области коры, базальные ганглии, а также основные тракты, связывающие эти структуры [8, 9]. Имеются данные о том, что эти отклонения могут быть сопряжены с когнитивными расстройствами, а также с симптомами заболевания у пациентов [8, 9].

Олигодендроциты, предшественники олигодендроцитов и миелинизация мозга

Миелиновые оболочки аксонов образуются отростками ОЛ, образующими участки концентрической намотки на аксонах (так называемые интерноды), разделенные участками без миелиновой оболочки — нодами, или перехватами Ранвье. Значительная разница в электрическом сопротивлении между этими участками аксона делает распространение сигнала по аксону прыжковым, что не только увеличивает его

скорость в десятки раз, но и снижает затраты энергии [10]. На сегодня известно, что скорость проведения по аксону зависит от его диаметра, толщины миелиновых оболочек, числа, распределения и структуры перехватов Ранвье, характеристик ионных каналов аксона [10].

Важно, что в мозге регуляция скорости прохождения потенциалов по аксонам возможна за счет модификаций миелиновых оболочек посредством образования новых интернод и/или увеличения толщины их миелиновых оболочек [10]. Регуляция скорости необходима для синхронизации импульсов, поступающих на постсинаптический нейрон по разным аксонам, что обеспечивает адекватную синаптическую пластичность [10]. Имеются многочисленные данные о связи нарушений миелинизации аксонов при шизофрении с нарушениями синаптической пластичности, а также их роли в изменениях функционирования межнейронных связей в мозге пациентов [11, 12]. Исследования этих процессов на экспериментальных моделях шизофрении показали, что у таких животных снижение скорости проведения по аксону коррелирует с когнитивным дефицитом [13].

Способность зрелого мозга к ремоделированию миелина обеспечена присутствием в нем популяции предшественников олигодендроцитов (ОП), обладающих свойством оперативно отвечать на запросы окружения ускорением пролиферации и дифференцировки. Популяцию ОП в зрелом мозге человека оценивают в 3–9% общего числа клеток в мозге. При этом ОП являются наиболее активно делящимися клетками, так как включают 70–74% бромдезоксидеозина в зрелом мозге [14]. Последовательные стадии клеточного цикла ОП характеризуются экспрессией таких специфических белков-маркеров, как рецептор PDGF α R (platelet-derived growth factor receptor alpha) на стадии ранних предшественников. Дифференцирующиеся ОП и незрелые предмиелинизирующие ОЛ экспрессируют соответственно антигены O4 и O1, а также CNPase (2', 3'-cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase). Свойства этих клеток и их роль в функционально зависимой миелинизации подробно описаны [14–16].

Использование современных методов индуцируемого генетического картирования позволило проследить клеточный цикл меченых ОП в зрелом мозге. Показано, что результатом деления ОП в зрелом мозге млекопитающих являются кластеры или группы из 2–9 клеток, сходных по структуре с ОЛ и представляющих собой

ОП на различных стадиях дифференцировки [16, 17]. Именно эти новообразованные дифференцирующиеся ОП осуществляют модификации миелиновых оболочек аксонов в зрелом мозге [16, 17]. Функционально зависимый характер этой миелинизации подчеркивает тот факт, что пролиферация и дифференцировка ОП до миелинизирующих ОЛ непосредственно зависят от активности нейронов. В значительной мере эта связь обеспечивается наличием глутаматергических синаптических контактов на ОП [18]. Показано, что временная динамика и количество глутамата, высвобождающегося в этих синапсах, а также свойства последующих ионных токов через глутаматные рецепторы на мембранах ОП тесно связаны с уровнями пролиферации и дифференцировки ОП [19]. Другая возможность состоит в том, что дифференцирующиеся ОП обладают высокой чувствительностью к локальным изменениям активности нейронных сетей и предпочтительно миелинизируют электрически активные аксоны [15, 20]. Удалось показать, что фармакогенетическая активация части нейронов коры, проецирующихся в мозолистое тело, приводит к стимуляции пролиферации/дифференцировки ОП и последующей *de novo* миелинизации именно в зонах локализации аксонов этих стимулированных нейронов [20]. Цитологические механизмы выбора аксонов ОП для селективной миелинизации мало изучены на сегодня. Одна из гипотез рассматривает взаимодействия между отростками ОП и расположенными на поверхности аксонов адгезивными молекулами [15]. Так, например, белок L1CAM принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов (кальций-независимых адгезивных молекул), преимущественно экспрессирующихся на аксонах, и его экспрессия зависит от характеристик активности нейронов [21].

Многочисленно показано, что поведенческие реакции, связанные с приобретением сложных моторных или когнитивных навыков, способны влиять на пролиферацию и дифференцировку ОП, а также на их способность к миелинизации в зрелом мозге [22]. Таким образом, есть все основания считать, что миелинизация мозга и ремоделирование миелина тесно связаны с высшей нервной деятельностью у зрелых животных и человека. Данные о патологии ОЛ в мозге при шизофрении, накопленные в последние годы, свидетельствуют о дефиците ОЛ и ОП в мозге пациентов.

Нарушения структуры и числа клеток семейства олигодендроцитов в мозге при шизофрении

Исследования числа и структуры ОЛ в аутопсийном мозге человека касались в основном структур, нарушения функциональных и структурных связей которых наиболее актуальны для патогенеза шизофрении по данным ДТТ и фМРТ: префронтальная, теменная и лимбическая кора, гиппокамп, различные отделы базальных ядер.

По данным электронно-микроскопического анализа олигодендроциты являются наиболее измененными клетками мозга при шизофрении, для них характерны снижение количества и объемной фракции

митохондрий, нарушения их ультраструктуры, увеличение объемной фракции липофусцина и гиперхромия ядра [23, 24]. Описан также целый спектр патологических изменений миелиновых оболочек аксонов в префронтальной коре и хвостом ядра мозга пациентов [25].

Выраженное снижение числа ОЛ описано в сером и белом веществе мозга больных шизофренией, при этом некоторым авторам удалось показать связь этого дефицита с когнитивными нарушениями у пациентов. Так, значимый дефицит ОЛ был обнаружен на разных выборках случаев шизофрении только в области гиппокампа СА4 [26, 27]. Однако выделение подгруппы пациентов с подтвержденным когнитивным дефицитом показало, что у таких пациентов снижение числа ОЛ характерно также для области СА2-СА3, зубчатой извилины и субикулума [28]. Существенное снижение числа ОЛ выявлено также в подлежащем белом веществе префронтальной коры [29]. Однако дефицита ОЛ не обнаружено в поясном пучке, хотя снижение фракционной анизотропии и повышение средней диффузивности в этом тракте характерны для шизофрении [30].

В нашей лаборатории проводились исследования числа всех клеток семейства олигодендроцитов в поле 10 префронтальной коры и полях 39 и 40 нижней теменной коры. Поля 10 и 40 являются ключевыми сайтами лобно-теменной когнитивной сети, поле 39 принимает участие в работе сети пассивного режима работы мозга. Дисфункция этих нейронных сетей является одним из значимых феноменов в патофизиологии шизофрении, она тесно связана с когнитивными расстройствами и симптомами заболевания у пациентов [8, 9].

Как уже упоминалось, ОП могут быть легко идентифицированы на срезах мозга, окрашенных по методу Ниссля, так как результатом их деления в зрелом мозге становятся группы из 2–9 тесно прилегающих клеток (кластеры олигодендроцитов, ОлК), не отличающихся по структуре от ОЛ и содержащие ОП на различных стадиях дифференцировки [16, 17]. Метод оптического диссектора, позволяющий оценить число клеток в единице объема ткани (N_v , численная плотность), использовался для морфометрической оценки численной плотности олигодендроцитов ($N_v\text{ОЛ}$) и N_v кластеров ОЛ ($N_v\text{ОлК}$).

Перинейрональные ОЛ сателлиты (Сат-Ол), так же как и зрелые ОЛ, являются потомством ОП [31], они способны воспринимать активность нейронов-хозяев, а также воздействовать на генерацию ими потенциалов действия [32]. Характеристики потенциалов действия нейронов имеют фундаментальное значение для переноса информации по нейронным цепям и существенно влияют на обработку информации в мозге. По некоторым данным, сателлиты в коре головного мозга животных могут участвовать в миелинизации близлежащих аксонов [32].

Показано, что в поле 10 префронтальной коры достоверно снижались показатели $N_v\text{ОЛ}$ и $N_v\text{ОлК}$, а также

среднее число Сат-Ол на один пирамидный нейрон в подслоях 3а, 3в и 3с слоя 3 и в слое 5 [33–35]. Однако в полях 39 и 40 нижней теменной коры дефицит этих клеток в тех же слоях был достоверным только в подгруппе случаев с выраженным снижением инсайта [36–38]. Можно предположить, что эти различия могут быть связаны с особенностями дисфункции и/или нарушений миелинизации теменной коры при шизофрении. Во-первых, известно, что нарушения инсайта у пациентов связаны с когнитивными расстройствами и изменениями функциональной активности коры нижней теменной доли [39]. Во-вторых, хотя в целом для нейронных сетей, к которым принадлежат исследованные поля, характерно снижение функциональной активности при шизофрении [8, 9], имеются данные о повышении активности некоторых возбуждающих входов в поле 40 и ингибиторных входов в поле 39 (по данным фМРТ) от других узлов лобно-теменной сети [40, 41]. В-третьих, снижение объема внутрикорового миелина при шизофрении наиболее выражено в префронтальной коре [5], тогда как для нижней теменной доли более характерна гипермиелинизация верхних и средних слоев [42].

В лаборатории патоморфологии НЦПЗ также изучали корреляционные связи между клетками семейства олигодендроцитов. Общая особенность всех исследованных подобластей (поле × подслой коры) заключалась в том, что были выявлены только корреляции между численной плотностью (Nv) кластеров ОЛ, содержащих предшественники миелинизирующих ОЛ, и их потомством — миелинизирующими ОЛ либо Сат-Ол. В двух исследованных областях коры, полях 10 и 40, картина корреляций была практически идентичной в плане основных параметров, различий между слоями и групповыми различиями, в поле 39 эта картина была кардинально отличной [34, 35, 38]. В контрольных случаях выявлены достоверные положительные корреляции между NvОЛ и NvОЛК в подслоях слоя 3 и в слое 5 полей 10 (поле 10: $R = 0,5–0,72$) и 40 (поле 40: $R = 0,6–0,79$). В группе шизофрении достоверные корреляции ($R \geq 0,8$; $p \leq 0,00001$) между NvОЛ и NvОЛК обнаружены только в слое 5, тогда как в подслоях слоя 3 корреляции между параметрами отсутствовали. В поле 39 NvОЛК достоверно коррелировали с числом Сат-ОЛ на нейрон как в контроле ($R = 0,72–0,9$), так и при шизофрении ($R = 0,63–0,87$). В слое 5 этого поля коры не выявлено корреляций между числом клеток семейства ОЛ ни в одной из групп сравнения.

Как уже упоминалось, поле 10 и поле 40 Бродмана тесно связаны между собой функционально, так как это ключевые структуры лобно-теменной когнитивной сети. Более того, по мнению некоторых авторов, префронтальная кора может осуществлять прямой контроль над структурами нижней теменной доли [43]. Что касается поля 39, по классическим представлениям оно задействовано в основном в языковых, фонологических и семантических задачах [44], а также входит в дефолтную сеть мозга [45]. Однако на сегодняшний

день имеются данные о более глобальных функциях этой области коры: ее рассматривают как буфер всей входящей внешней и внутренней информации [46] и считают одной из областей мозга с наибольшей плотностью функциональных связей [47]. Можно предположить, что особый «глобальный» характер и высокая интенсивность активности нейронов могут быть связаны с описанными нами корреляционными связями между NvОЛК и числом Сат-ОЛ на нейрон в слое 3 поля 39, а также с сохранением этих связей в мозге больных шизофренией. Как говорилось выше, Сат-ОЛ способны воспринимать активность нейрона-хозяина и даже регулировать параметры потенциалов действия нейрона [32], однако биологический смысл корреляций между числом ОП и Сат-ОЛ требует дальнейшего изучения.

Различия в корреляционных связях между клетками семейства олигодендроцитов выявлены также между слоями. Достоверные положительные корреляции между NvОЛК и NvОЛ обнаружены в слоях 3 и 5 полей 10 и 40 в контрольных случаях, однако при шизофрении они полностью отсутствовали в слое 3, но сохранялись в слое 5. Возможно, что эти различия также могут быть связаны с особенностями функциональной активности пирамидных нейронов слоев 3 и 5 поля 10. Известно, что пирамидные нейроны слоя 3 образуют внутрикоровые и межкоровые ассоциативные связи с аналогичными нейронами в других областях коры. Эти клетки практически не дают коллатералей к низшим моторным и сенсорным центрам и оперируют только с корковой информацией, обеспечивая обработку информации первого порядка [48].

Пирамидные нейроны слоя 5 являются ключевым звеном другого типа межкоровых взаимодействий, в основе которых лежат реципрокные корково-таламические и таламокортикальные связи [48, 49]. Афференты пирамидных клеток слоя 5 иннервируют таламические ядра высшего порядка, которые, в свою очередь, проецируются на верхние слои (1–3а) различных полей ассоциативной коры, где контактируют с апикальными дендритами пирамидных нейронов слоя 5. Трансталамический путь не только связывает области ассоциативной коры, но и обеспечивает поступление информации от сенсорных и моторных центров подкорки через таламус, и эта информация лежит в основе обработки информации высшего порядка [49]. Описаны существенные различия в нейрофизиологии нейронов слоя 3 и 5, и, по мнению авторов, именно глутаматергические связи играют ведущую роль в основе процессов обработки информации в мозге [50]. При этом аксоны пирамидных нейронов, так же как и таламо-кортикальные аксоны, миелинизированы. Следует отметить, что нарушения активности нейронных связей при шизофрении могут быть связаны также с аномалиями в активности ингибиторных нейронов, и значительная часть отростков ГАМКергических нейронов коры также миелинизированы [51]. Важно отметить, что как ассоциативные, так и трансталамические связи коры существенно образом изменяются при шизофрении [52].

Различия в картине корреляций между слоями обнаружены и в поле 39. В слое 5 этого поля не выявлено корреляций между числом различных клеток семейства олигодендроцитов. Важная особенность поля 39 заключается в том, что структурные связи с подкоркой (в частности, с таламусом), характерные для всех областей ассоциативной коры, в поле 39 очень мало выражены [45]. Считают, что связи этого поля в основном опосредованы корково-корковыми контактами пирамидных нейронов слоя 3, а не слоя 5 [45]. Возможно, что эта особенность может определять отсутствие корреляций между числом различных клеток семейства олигодендроцитов в слое 5 поля 39 нижней теменной коры.

Предположения о связи выраженности дефицита клеток семейства олигодендроцитов, а также особенностей корреляционных связей между этими клетками с отличиями в функциональной активности различных областей мозга основаны прежде всего на данных экспериментальных исследований. Согласно этим данным, как пролиферация и дифференцировка ОП, так и процесс функционально зависимой миелинизации во взрослом мозге зависят от характеристик активности соответствующих нейронов [18]. Снижение NvOлK, а также отсутствие корреляций между NvOл и NvOлK могут быть следствием расстройств дифференцировки ОП в мозге пациентов. Одной из причин этого могут быть генетические и эпигенетические нарушения со стороны миелин- и олигодендроцит-связанных генов при шизофрении.

Миелин- и олигодендроцит-связанные гены риска и нарушения дифференцировки ОП при шизофрении

Данные генетического ассоциативного анализа свидетельствуют, что нарушения со стороны миелин- и олигодендроцит-связанных генов являются фактором предрасположенности к шизофрении [53]. Описаны отклонения в экспрессии генов множества маркеров зрелых миелинизирующих ОЛ, таких как MBP (myelin basic protein), MOG (myelin-oligodendrocyte glycoprotein gene), PLP1 (proteolipid protein 1 gene), а также генов и сигнальных каскадов, регулирующих дифференцировку ОП, которые также являются фактором предрасположенности к шизофрении [53]. Одним из наиболее значимых среди них считается ген OLIG2, который кодирует транскрипционный фактор олигодендроцитов, необходимый для их адекватной дифференцировки ОП [54]. OLIG2 считается геном предрасположенности к заболеванию как часть сети генов, вовлеченных в функции ОЛ и дифференцировку их предшественников [54], так как его экспрессия связана экспрессией ряда других миелин- и олигодендроцит-связанных генов в мозге [54]. Показано также, что аллель OLIG2, сопряженная с риском шизофрении, предопределяет низкий уровень экспрессии этого гена в дорсолатеральной коре мозга пациентов [55].

DISC1 (Disrupted-in-schizophrenia1) — еще один известный ген-кандидат предрасположенности

к шизофрении, тесно связанный с нарушениями клеточного цикла ОП [56]. По данным экспериментальных исследований, экспрессия эндогенного DISC1 в клетках семейства олигодендроцитов подавляет их дифференцировку [56]. Повышение экспрессии DISC1 снижает число зрелых ОЛ в мозге животных и подавляет экспрессию маркеров зрелых ОЛ в них, тогда как у животных, лишенных гена DISC1, число миелинизирующих ОЛ и экспрессия соответствующих маркеров возрастает [57].

В мозге больных шизофренией выявлено существенное повышение числа ОЛ, экспрессирующих этот белок [58]. Более того, для шизофрении характерен особый вариант DISC1, возникающий в результате мутации (DISC1-Δ), что приводит к развитию патологического фенотипа ОП, выражающегося морфологически в образовании излишних отростков [59]. Создание линии мышей, экспрессирующих этот вариант гена, показало, что для таких животных характерны нарушения миелинизации мозга и когнитивный дефицит, обнаруживаемые при шизофрении [60].

Белок DBZ (DISC1 binding zinc finger), связывающий DISC1, также экспрессируется в ОЛ *in vivo* и способен стимулировать дифференцировку ОП, при этом экспрессия соответствующей мРНК повышается в течение постнатального онтогенеза [61]. У мышей, генетически лишенных экспрессии этого белка, обнаружено запаздывание миелинизации мозолистого тела, что сопровождается снижением как числа зрелых ОЛ, так и числа нервных волокон, проходящих в этом тракте [62]. Взаимодействия между DISC1 и DBZ регулируют также рост аксонов нейронов при совместном культивировании их с ОЛ [57], что позволяет рассматривать эти белки как важный фактор в регуляции формирования нейронных сетей. В мозге больных шизофренией выявлено множество мутаций гена DBZ [63].

Клеточный цикл ОЛ и миелинизация аксонов контролируются также эпигенетическими факторами. Процесс дифференцировки ОП сопровождается существенным ремоделированием хроматина ядер посредством модификации гистонов и метилирования ДНК, которые координируются эпигенетическими регуляторами и транскрипционными факторами [64]. Нарушения эпигенетической регуляции при шизофрении показаны для ряда ключевых генов, которые связаны с регуляцией клеточного цикла ОЛ (OLIG2, SOX10, CNP) и являются генами повышенного риска заболевания [65].

В пользу существенной роли олигодендроцит- и миелин-связанных генов риска в дисфункции ОЛ и их прогениторов при шизофрении свидетельствуют имеющиеся данные о связи этих генов с изменениями структуры белого вещества в мозге пациентов [66].

Нейровоспаление при шизофрении и иммуннокомпетентность прогениторов олигодендроцитов

По современным представлениям воспаление считается важным фактором патогенеза шизофрении. Теория нейровоспаления тесно связана с гипотезой о роли

нарушений развития мозга в патогенезе шизофрении, что является практически единственным реальным подходом к пониманию этиологии заболевания на сегодня [67]. Данные полногеномных ассоциативных исследований также позволяют связать высокий риск развития шизофрении наличием аллелей риска «иммунных» генов [68]. Что касается собственно нейровоспаления, анализ транскрипционного профиля генов различных «семейств» в аутопсийном мозге пациентов показал, что наиболее выраженные изменения при шизофрении касаются генов, ответственных за воспаление [69]. Эти изменения были тесно связаны с повышенным уровнем транскрипции мРНК и содержания соответствующих белков в ткани мозга [69]. Современные метааналитические исследования свидетельствуют, что в крови больных шизофренией уровни периферических маркеров воспаления изменены [70]. Эти изменения могут быть связаны как с симптомами заболевания, так и с когнитивными расстройствами у пациентов, и уровни по крайней мере части интерлейкинов могут быть скорректированы антипсихотиками [71].

Ключевым фактором воспаления в мозге является микроглия, которая представляет собой резидентные макрофаги мозга миелиоидного происхождения [72]. В физиологических условиях микроглия обладает рамифицированной формой с многочисленными тонкими отростками. Эти отростки постоянно удлиняются и сокращаются, охватывая и инспектируя довольно большую область вокруг тела клетки. Активация микроглии приводит к ее трансформации в провоспалительную форму М1 или в противовоспалительную — М2, что сопряжено с переходом микроглии в амeboидную форму и экспрессией соответственно про- или противовоспалительных цитокинов [73]. М1- и М2-формы микроглии представляют собой крайние точки непрерывного спектра изменений фенотипа микроглии в зависимости от статуса нейровоспаления в мозге (но не самостоятельные типы клеток) и оказываются основным источником иммунных медиаторов в мозге [73].

Однако иммунокомпетентными клетками являются и NG2-позитивные ОП, количество и распространенность которых в белом и сером веществе мозга свидетельствуют, что они могут выполнять и другие функции, помимо миелинизации. Известно, что эти клетки осуществляют мониторинг микроокружения с помощью своих ритмично удлиняющихся отростков, способны мигрировать к месту повреждения и реагировать как иммунокомпетентные клетки [74]. ОП экспрессируют множество иммуномодуляторных молекул, таких как интерлейкины, хемокины, комплемент, а также соответствующие рецепторы [75].

В физиологических условиях ОП способны поддерживать иммунный баланс в ЦНС, поскольку являются основным источником цитокина TGF- α_2 в мозге, контролирующего активность микроглии [76]. У животных, генетически лишенных NG2⁺-позитивных ОП (но незрелых ОЛ), происходит сдвиг фенотипа рамифицированной микроглии в сторону активации и повышается

экспрессия TGF- α [76]. ОП также играют важную роль в поддержке функционирования гематоэнцефалического барьера благодаря экспрессии TGF- β -зависимой сигнальной системы [77]. Цитокин TGF- β является также одним из важнейших факторов, обеспечивающих адекватную дифференцировку ОП и переход их в стадию миелинизирующих ОЛ [78].

С другой стороны, иммунные медиаторы способны изменять судьбу ОЛ и их прогениторов, поскольку эти клетки экспрессируют рецепторы к большинству цитокинов [79]. Показано, что интерлейкины могут как ингибировать дифференцировку ОП (IL-9, IFN- γ , TNF- α), так и стимулировать ее (IL-11, IL-17A) [80]. Кроме того, в условиях патологии именно ОП продуцируют белок MMP9, необходимый для деградации внеклеточного матрикса, что приводит к нарушениям гематоэнцефалического барьера и инфильтрации ткани мозга нейтрофилами [81]. ОП играют существенную роль в рекрутировании периферических иммунных клеток, необходимых для репарации мозга в условиях патологии нейровоспалительного характера [82].

Особую роль в развитии патологии мозга играют взаимодействия между ОП и клетками активированной микроглии, в том числе при шизофрении [83, 84]. Известно, что баланс между провоспалительным (М1) и противовоспалительным (М2) фенотипом микроглии в мозге тесно связан с характеристиками олигодендрогенеза и миелинизации/ремиелинизации [84]. Так, М2-микроглия способна стимулировать ремиелинизацию мозга и восстановление нарушенных когнитивных функций у мышей, подвергнутых ишемии мозга, за счет стимуляции пролиферации и дифференцировки ОП [72, 85]. У мышей, генетически лишенных М2-микроглии, экспериментальный аутоиммунный энцефалит (ЗАО) сопровождался значительно более выраженными нарушениями дифференцировки ОП, чем у обычных животных [86]. В экспериментах *in vitro* использовали различные воздействия на микроглию, стимулирующие ее переход в М1- или М2-форму. Показано, что супернатант М2-микроглии (активация фумаровой кислотой) способен стимулировать пролиферацию ОП [87], тогда как супернатант М1-клеток (активация липосахаридом) ее подавлял [88]. Воздействие М2-супернатанта оказывало также выраженный стимулирующий на дифференцировку ОП, тогда как М1-микроглия подавляла созревание ОП [72].

Представления о свойствах ОП и ОЛ как иммунокомпетентных клеток и их взаимодействиях с микроглией сформировались благодаря результатам исследования роли этих клеток в патогенезе демиелинизирующих заболеваний у человека и животных [89]. Использование метода секвенирования индивидуальных клеток позволило установить, что существуют отдельные подгруппы ОП и зрелых ОЛ, экспрессирующие гены белков главного комплекса гистосовместимости типа I и II, способные активировать CD8⁺ Т-клетки [90]. Считают, что сдвиг транскрипционного профиля и возрастание числа «иммунных» ОП и ОЛ может приводить

к функциональным нарушениям дифференцировки ОП, а также повышать их чувствительность к повреждению цитотоксическими CD8+ Т-клетками. Неизвестно, востребованы ли антигенпрезентирующие функции ОП при шизофрении, но ОП в аутопсийном мозге пациентов являются клетками с наиболее измененной ультраструктурой и демонстрируют признаки некроза и апоптоза [23]. К тому же при шизофрении патологически измененные ОП обычно находятся в тесном контакте с активированными микроглиальными клетками [23].

В пользу связи между нейровоспалением и патологией ОП свидетельствуют имеющиеся данные о наличии корреляций между изменениями уровней интерлейкинов в крови больных шизофренией и характеристиками структуры и функциональной активности нейронных сетей мозга пациентов по данным нейровизуалиционных исследований [91]. Однако результаты исследований достаточно противоречивы. Не удалось, например, выявить связи между повышением концентраций таких цитокинов, как CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α и IFN- γ , в плазме крови пациентов и структурой белого вещества поясного пучка в их мозге [92]. Этот тракт, связывающий лобную, теменную и височную кору, является по данным ДТТ одной из областей с наиболее выраженными нарушениями структуры миелина как у больных шизофренией, так и у лиц с высоким риском психоза [93].

Такие противоречия могут быть отчасти обусловлены выраженной гетерогенностью реактивности микроглии в мозге пациентов наряду с возможной ее связью с особенностями нарушений структуры миелина. Как уже говорилось, активация клеток микроглии, ключевого фактора нейровоспаления, представлена целым спектром морфофункциональных изменений. Результаты исследований числа микроглиальных клеток в аутопсийном мозге пациентов свидетельствуют, что плотность клеток не изменяется при использовании таких универсальных маркеров, как IBA-1 (ionized calcium binding adaptor molecule 1), но достоверно повышается при использовании более специфических маркеров, связанных с активацией этих клеток [94]. Следует отметить, что в последние годы представления о фенотипической гетерогенности микроглии значительно расширились благодаря использованию современных молекулярно-генетических методов. Один из наиболее интересных примеров — связанная с болезнью микроглия (DAM, disease-associated microglia), которая, как считают, обладает выраженными нейротекторными функциями и способна корректировать течение болезни Альцгеймера на ранних стадиях заболевания [95].

О некоторой структурной специфичности реактивности микроглии в мозге больных шизофренией свидетельствуют результаты морфологических исследований этих клеток с использованием трехмерной реконструкции. Эти данные говорят о преобладании клеток амебоидной формы в мозге пациентов, хотя при этом обнаружены существенные различия в числе

микроглиальных клеток и степени их активации, оцененной по морфологическому фенотипу, в разных областях мозга [96].

По данным ультраструктурных исследований клетки микроглии при хронической шизофрении могут характеризоваться признаками как активации (амебоидная микроглия), так и дистрофии, которые могут быть связаны с праймингом этих клеток [97]. Обнаружена связь активации микроглии с возрастом начала заболевания, длительностью болезни, а также с типом течения шизофрении [97]. В мозге пациентов обнаружены также микроглиальные клетки, для которых характерны признаки дистрофии и дегенерации с необычной конденсацией хроматина в ядрах [23]. Ранее такие клетки (так называемая dark microglia) были описаны в мозге животных при нейровоспалении и старении мозга. Для этих клеток характерны тесные взаимодействия с капиллярами, синапсами, глиальными клетками [98]. При шизофрении эти клетки, как и амебоидная микроглия, часто находятся в непосредственном контакте с ОП (группами олигодендроцитов) с выраженными дистрофическими изменениями как в сером [25], так и в белом [23] веществе мозга.

Приведенные данные позволяют предположить, что характеристики нейровоспаления в мозге пациентов могут быть важны для понимания особенностей нарушений миелинизации мозга при шизофрении. Однако использование метода позитронно-эмиссионной томографии с радиолигандами белка — транслокатора наружной мембраны митохондрий, выраженное усиление экспрессии которого характерно для активированной микроглии, связано с определенными трудностями [99]. Многие авторы отмечают существенную противоречивость данных, полученных при исследовании мозга больных шизофренией, что связывают с методическими проблемами, включая специфичность и аффинность лигандов, генетическую вариабельность самого белка — транслокатора и т.п. [100]. Возможно, что в этом плане могут оказаться полезными новые подходы к количественной оценке периферических иммунных медиаторов с учетом влияния различных ветвей иммунной системы для разделения пациентов на подгруппы с высоким и низким уровнем воспаления [101]. Между такими подгруппами пациентов выявлены различия в отношении тяжести когнитивных нарушений и изменений структуры коры головного мозга по данным МРТ [101].

Таким образом, клетки семейства ОП являются иммунокомпетентными клетками, они участвуют в поддержании иммунного гомеостаза мозга в физиологических условиях и способны взаимодействовать с медиаторами воспаления и микроглией, что может приводить к нарушениям их клеточного цикла и миелинизации мозга.

Антипсихотические препараты, прогениторы олигодендроцитов и нейровоспаление

В пользу важной роли нарушений клеточного цикла ОП в мозге больных шизофренией свидетельствует тот

факт, что большинство атипичных антипсихотических препаратов (ААП) способны влиять на клеточный цикл ОЛ, а также на процессы нейровоспаления. Эти данные получены благодаря исследованиям эффективности ААП на различных моделях демиелинизации, таких как экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЭАЭ), купризон-зависимая демиелинизация (КЗД) или глобальная ишемия. Интерес к ААП в таком аспекте обусловлен их потенциальной эффективностью в лечении прогрессирующего рассеянного склероза [102]. Клозапин, рисперидон и кветиапин наиболее эффективны в терапии экспериментальной демиелинизации, при этом клозапин считают наиболее мощным агентом [103, 104].

Кветиапин — один из самых исследованных среди ААП в плане способности стимуляции пролиферации и/или дифференцировки ОП [105]. На модели КЗД мозга мышей показано, что стимуляция дифференцировки ОП кветиапином приводит к снижению уровня повреждения миелина, ускорению его регенерации, а также к увеличению числа миелинизирующих ОЛ, что сопровождалось улучшением когнитивных показателей у подопытных животных [106, 107]. Сходные данные были получены на моделях ЭАЭ и глобальной ишемии мозга [108, 109]. Результаты экспериментов *in vitro* также подтверждают, что кветиапин способен стимулировать как пролиферацию, так и дифференцировку ОП из мозга мышей, подвергнутых КЗД [106].

Что касается противовоспалительных свойств кветиапина, показано, что препарат способен подавлять микро- и астроглиоз, а также стимулировать восстановление миелина в мозге животных при КЗД [110] и ЭАЭ [111]. Препарат способен модулировать иммунный ответ у мышей с ЭАЭ посредством подавления пролиферации эффекторных Т-клеток [109]. Кветиапин редуцировал проявления микроглиоза в мозге трансгенных мышей, экспрессирующих предшественник амилоидного белка и пресенилин 1, а также подавлял экспрессию провоспалительных цитокинов в культивируемой микроглии из мозга этих животных [112]. Кветиапин подавлял *in vitro* экспрессию TNF- α клетками активированной воздействием IFN γ микроглии [113], а также снижал продукцию IL-2 and TNF- α (наряду с увеличением уровня IL-17) стимулированными клетками крови человека [114].

Клозапин. Результаты сравнительного исследования воздействия клозапина, кветиапина и галоперидола на мозг мышей с КЗД показали, что только клозапин и галоперидол были способны подавлять нарушения миелинизации в префронтальной коре, тогда как в гиппокампе и полосатом теле эти нарушения редуцировались клозапином и кветиапином [115]. По данным этих авторов, только кветиапин и клозапин были способны нивелировать *in vitro* вызванные купризоном нарушения дифференцировки ОП [115]. Однако, по другим данным, клозапин не способен воздействовать на уменьшение числа зрелых ОЛ, вызванное купризоном в мозге животных [116, 117]. По данным

N. Templeton и соавт., введение клозапина мышам с КЗД, начинавшееся за неделю до отмены купризона, не влияло на выраженность демиелинизации мозга, а также на результаты тестов для исследования моторной координации животных [117]. Наиболее выраженные изменения в мозге этих животных заключались в подавлении активации астроцитов и микроглии [117]. Клозапин существенно редуцировал клинические проявления ЭАЭ у животных на поздних стадиях заболевания, заметно снижал демиелинизацию и микроглиоз в ткани мозга, подавлял активацию микроглии *in vivo* и *in vitro*, а также регулировал экспрессию цитокинов: авторы обнаружили снижение экспрессии IL-6 и повышение TNF- α [103].

Цитокин TNF- α представляет особый интерес, поскольку может оказывать выраженный противовоспалительный эффект и корректировать клеточный цикл ОЛ. TNF- α существует в двух формах, растворимой и трансмембранной, которые взаимодействуют с различными рецепторами [118]. Рецептор TNFR1 экспрессируется в мозге нейронами и глиальными клетками и опосредует мощный провоспалительный эффект растворимого TNF- α , тогда как TNFR2, локализующийся преимущественно на мембранах ОЛ и микроглии, отвечает за противовоспалительные эффекты и репарацию [118]. TNFR2 также играет существенную роль в регуляции дифференцировки ОП, пополнении пула зрелых миелинизирующих ОЛ и ремиелинизации [119].

Клозапин способен редуцировать инфильтрацию ЦНС периферическими иммунными клетками [120]. Этот эффект касается различных популяций иммунных клеток и зависит от способности клозапина подавлять экспрессию хемокинов CCL2 и CCL5 микроглией и макрофагами [120].

Рisperидон. Описаны в основном противовоспалительные свойства препарата. Показано, что рисперидон также эффективно снижает тяжесть заболевания у мышей с ЭАЭ. Препарат вызывает увеличение числа рамифицированных микроглиальных клеток в мозге этих животных и существенно влияет на параметры периферического иммунитета, подавляя продукцию IL-17A, IL-2 и IL-4 (но не IFN- γ) клетками селезенки животных [104]. По данным авторов, рисперидон и клозапин с одинаковой эффективностью подавляют экспрессию IL-12 в культивируемых макрофагах, стимулированных IFN- γ или LPS [104]. Рисперидон также существенно угнетает активацию микроглии в мозге взрослых животных, подвергнутых инъекции липосахаридов в область гиппокампа в раннем постнатальном периоде [121].

Показано, что воздействие рисперидона и арипипразола на активированную микроглию в культуре приводит к рамификации изначально активированных амёбоидных клеток [122]. По данным авторов, препараты редуцируют экспрессию провоспалительных цитокинов микроглиальными клетками, тогда как только арипипразол повышает экспрессию противовоспалительных маркеров [122].

Оланзапин. Исследования, посвященные влиянию оланзапина на клеточный цикл ОП, также немногочисленны, а их данные противоречивы, что, вероятно, связано с небольшой активностью препарата в отношении экспериментальной демиелинизации. Тем не менее показано, что этот препарат при введении его мышам, подвергнутым КЗД, редуцирует повреждения миелина и дефицит олигодендроцитов в мозге [123].

По данным исследований *in vitro*, оланзапин, будучи добавлен к культуре ОП, способен стимулировать пролиферацию ОП, но при этом ингибирует их дифференцировку [124]. Однако, по другим данным, оланзапин стимулирует дифференцировку культивируемых ОП [125]. При воздействии ААП на культивируемые ОП, подвергнутые воздействию купризона, только кветиапин и клозапин (но не оланзапин или галоперидол) оказались способны отменить ингибирование дифференцировки этих клеток и снижение уровня CNP и MBP в зрелых ОЛ [115]. Результаты некоторых исследований свидетельствуют также о возможности нивелирования оланзапином проявлений микро- и астроглиоза в мозге мышей, подвергнутых КЗД [126].

Что касается других возможных механизмов действия оланзапина на ОЛ, авторы одного исследования придают большое значение влиянию препарата на экспрессию миелин- и олигодендроцит-связанных генов. Результаты полногеномного анализа экспрессии генов в ткани мозга крыс, получавших оланзапин в течение 8 нед., обнаружили стимуляцию экспрессии на уровне пяти сетов генов, связанных с процессами миелинизации и дифференцировки ОП [127]. Оланзапин и кветиапин повышают экспрессию транскрипционных факторов семейства ОЛ, таких как Olig1 и Olig2, а также CNP (2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase), специфического маркера зрелых ОЛ, нарушения экспрессии которых характерны для шизофрении [125]. Многие ААП также способны стимулировать метилирование ДНК миелин- и олигодендроцит-связанных генов в мозге пациентов, воздействуя таким образом на клеточный цикл ОЛ [128].

Таким образом, антипсихотические препараты могут оказывать прямое воздействие на клеточный цикл ОЛ и/или их действие может быть опосредовано коррекцией иммунного статуса пациентов, включая активность микроглии. При этом обнаружены существенные различия в механизмах влияния ААП на эти процессы у экспериментальных животных, что многие авторы связывают с различной специфичностью препаратов в отношении рецепторов дофамина и серотонина. Результаты имеющихся сравнительных исследований влияния различных нейролептиков на структуру и функциональную активность нейронных цепей в мозге больных шизофренией также свидетельствуют о различиях в действии препаратов.

Данные сравнительного исследования влияния типичного нейролептика флуфеназина и рисперидона на миелинизацию лобной коры у больных шизофренией показали достоверное увеличение объема

миелина (изначально сниженного у пациентов) под воздействием рисперидона, но не флуфеназина [5]. Клозапин оказывал более выраженное влияние в мозге вновь заболевших пациентов на восстановление структуры белого вещества трактов, связывающих лобную кору с подкорковыми структурами, по сравнению с другими типичными и атипичными нейролептиками [129]. Показано также, что рисперидон, в отличие от клозапина, способен воздействовать на топологическую организацию структуры нейронных сетей в белом веществе мозга [130]. ААП могут различаться и по своему воздействию на функциональную активность мозга. Так, монотерапия рисперидоном вызывает усиление функциональной активности в скорлупе полосатого тела мозга пациентов, и такое усиление положительно коррелирует с тяжестью позитивной симптоматики у пациентов [131]. С другой стороны, лечение оланзапином подавляет функциональную активность этой области мозга у пациентов, и это подавление связано со снижением выраженности позитивной симптоматики у пациентов [132]. Различия в действии ААП на структурные и функциональные связи в мозге больных шизофренией, а также на симптомы заболевания многие авторы связывают с особенностями их взаимодействий с рецепторами дофамина (DR) и серотонина (5-HTR) [133].

Так, рисперидон обладает высокой аффинностью как к DR2-рецептору дофамина, так и к рецепторам серотонина (5-HT2A), тогда как оланзапин обнаруживает высокую аффинность к рецепторам серотонина и более низкую к DR2-рецептору дофамина [134]. Что касается различий между действием клозапина и рисперидона на белое вещество, у клозапина показана высокая аффинность к DR4-рецепторам дофамина, но этот препарат также является сильным антагонистом M1 и M4 мускариновых рецепторов [135], что не характерно для других нейролептиков. Рисперидон не демонстрирует аффинность к DR4-рецепторам, но его сродство с DR2-рецепторами превышает таковое у других атипичных нейролептиков [134].

Таким образом, различия терапевтических мишеней между препаратами могут, вероятно, определяться их разным влиянием на дисфункцию ОЛ и нарушения миелинизации.

Дофамин и прогениторы олигодендроцитов

Известно, что клетки семейства олигодендроцитов способны экспрессировать рецепторы практически всех трансмисмиттеров, включая дофамин, серотонин, глутамат, ГАМК, и отвечать на воздействие соответствующих лигандов [136]. По данным экспериментальных исследований дофамин тесно связан с регуляцией клеточного цикла ОЛ и миелинизацией мозга, и этот процесс обеспечен экспрессией рецепторов дофамина как зрелыми миелинизирующими ОЛ, так и ОП.

Показано, что в мозолистом теле мозга взрослых мышей около 30% ОЛ экспрессируют дофаминовые D2-рецепторы (DRD2) [137]. Воздействие хронического стресса вызывало нарушения миелинизации этой

области мозга у мышей, что сопровождалось редукцией объема миелина и снижением числа зрелых ОЛ (~50%) (но не их предшественников), что может свидетельствовать о нарушении дифференцировки ОП [137]. Активация DRD2-рецепторов при введении квинпиrolа (специфический агонист DRD2/DRD3-рецепторов) во время воздействия стресса предотвращает демиелинизацию мозга у подопытных животных [137]. С другой стороны, для мышей, лишенных способности экспрессировать белки DRD2-рецепторов, также характерно нарушение миеленизации и уменьшение количества зрелых ОЛ в мозолистом теле по сравнению с контрольными животными. Важно, что ни стресс, ни квинпиrol не оказывают влияния на параметры миеленизации у таких животных [137]. Известно, что обмен дофамина весьма чувствителен к стрессу, его нарушения вносят существенный вклад в патофизиологию вызванных стрессом депрессивных расстройств, а агонисты дофаминовых рецепторов эффективны в терапии этих расстройств [138]. Приведенные данные подтверждают, что DRD2-рецепторы дофамина могут играть существенную роль как в физиологической миеленизации мозга, так и в ее нарушениях при воздействии патологических факторов.

Данные относительно экспрессии DR3-рецепторов относятся к ОП, полученным из мозга новорожденных мышей на пике миеленизации [139]. Эти рецепторы не выявлены авторами на зрелых ОЛ и не экспрессировались в мозге взрослых животных. *In vitro* добавление квинпиrolа в культуральную среду ОП существенно (50%) повышало в ней число ОП и снижало число миеленизирующих ОЛ, что, по мнению авторов, свидетельствует о нарушении дифференцировки ОП и позволяет предположить, что дофамин или другие агонисты DRD3-рецепторов способны нарушать миеленизацию в раннем онтогенезе [139]. Рецепторы дофамина могут опосредовать и изменения длины аксонов нейронов, что также является важным фактором формирования трактов белого вещества [140].

По данным ДТТ исследований для мозга здорового человека характерна выраженная корреляция между плотностью DR2/DR3-рецепторов и параметрами структуры белого вещества, однако такая связь отсутствовала в мозге больных шизофренией [141].

Известно, что олигодендроциты экспрессируют также рецепторы серотонина [142]. Серотонин подавляет миграцию и пролиферацию культивируемых ОП, увеличивает экспрессию маркера зрелых ОЛ MBP (myelin basic protein) и Olig2, что подразумевает стимуляцию дифференцировки этих клеток [143]. Как уже упоминалось, оланзапин способен стимулировать пролиферацию ОП и подавлять их дифференцировку, что позволило авторам исследования связать терапевтический эффект оланзапина с его высокой аффинностью к рецепторам серотонина [124].

Воздействие серотонина на совместные культуры ОЛ–нейрон может вызывать нарушения пролиферации и/или дифференцировки ОП, а также миеленизации

[144]. Нарушения миеленизации по этим данным могут быть связаны с тем, что серотонин нарушает также и организацию самих миелиновых оболочек, изменяя локализацию и пространственное распределение паранодального контактин-ассоциированного белка, существенного для регуляции прохождения сигнала по аксону [144].

Таким образом, нарушения миеленизации мозга, а также терапевтическая эффективность ААП в условиях дисфункции дофаминергической и серотонинергической систем при шизофрении могут быть отчасти связаны с прямым воздействием медиаторов на клетки семейства олигодендроцитов.

С другой стороны, дофамин в настоящее время рассматривают как полноценный иммунный медиатор [145, 146]. Подробный анализ экспрессии рецепторов дофамина иммунными клетками крови показал, что они экспрессируют все пять подтипов рецепторов дофамина (DR1–DR5) [147]. Наиболее высокий уровень экспрессии характерен для В-лимфоцитов и натуральных киллеров, а наиболее низкий — для Т-лимфоцитов и моноцитов [147, 154]. Микроглия в мозге человека также экспрессирует все подтипы рецепторов дофамина [145].

Стимуляция дофаминовых рецепторов на микроглии может определять доминирующий фенотип микроглии (M1 или M2) и контролировать баланс между про- и противовоспалительным ответом. Показано, что низкоаффинные рецепторы дофамина (DR1 и DR2) задействованы в противовоспалительных механизмах, поскольку связывание дофамина с этими рецепторами микроглии стимулирует ее переход в M2-фенотип [148]. Напротив, стимуляция высокоаффинных рецепторов (DR3 и DR5) усиливала воспалительный процесс [148, 149]. Активация микроглии из мозга мышей, генетически лишенных возможности экспрессировать DR3-рецепторы, оказалась невозможной [149].

Периферические иммунные клетки и микроглия мозга также обладают полноценным аппаратом для синтеза, метаболизма и транспортировки дофамина [145, 146]. Это позволяет некоторым авторам рассматривать дофамин как связующее звено между периферическим и центральным иммунитетом [148, 150]. Важно, что при различных заболеваниях уровень экспрессии рецепторов дофамина на иммунокомпетентных клетках может зависеть от характеристик патологического процесса, что также позволяет считать дофамин медиатором иммунного ответа при заболеваниях, связанных с нарушениями его обмена, включая шизофрению [151]. Некоторые авторы рассматривают усиление экспрессии рецепторов дофамина на Т-клетках при шизофрении как показатель тяжести процесса [152]. Исследования влияния дофамина на иммунный ответ при шизофрении показали, что такие факторы, как биодоступность дофамина и уровень экспрессии некоторых подтипов рецепторов дофамина, определяют, будет ли дофамин инициировать про- или противовоспалительный ответ [153].

С другой стороны, иммунные медиаторы, такие как интерлейкины и цитокины, могут непосредственно влиять на синаптическую нейромедиацию, в том числе дофаминергическую [154]. Такая возможность обеспечивается структурой синаптических контактов, пре- и постсинаптическая часть которых окружена отростками астроцитов и микроглиальных клеток, образуя мультипартитные синапсы. Клетки глии экспрессируют рецепторы множества иммунных медиаторов, стимуляция которых и приводит к изменениям нейромедиации. Показано, например, что хроническое введение IFN- α подавляет активность дофаминергических нейронов и снижает уровень дофамина и его метаболитов в мозге мышей [155]. Поскольку микроглия и астроциты способны синтезировать и метаболизировать дофамин, предполагают, что эти клетки также способны регулировать уровень дофамина в мозге, как в физиологических условиях, так и при патологии [145].

Иммунокомпетентные клетки крови экспрессируют также различные подтипы рецепторов серотонина (5-HTR), в частности 5-HT α -рецептор. Данные о различных эффектах стимуляции или подавления этих рецепторов на дендритных клетках, Т-лимфоцитах, моноцитах, нейтрофилах представлены в обзоре [156], однако системные знания о механизмах и роли этих рецепторов в иммунном ответе пока отсутствуют.

Микроглиальные клетки также экспрессируют множество рецепторов серотонина, включая 5-HT α , 5-HT β , 5-HT γ и 5-HT δ их подтипы [157]. Данные о влиянии серотонина на морфофункциональный фенотип микроглии получены преимущественно при исследованиях *in vitro*. Показано, что воздействие серотонином на микроглию может приводить к ее воспалительному праймингу и экспрессии IL-6 [158]. Известно, что нейровоспаление и нарушения серотониновой нейромедиации имеют существенное значение в патогенезе депрессивных расстройств [159]. Данные многочисленных исследований свидетельствуют, что антидепрессивные препараты (включая ингибиторы обратного захвата серотонина) подавляют вызванную липосахаридом или IFN- α активацию микроглии *in vitro* [159].

Эти данные позволяют предположить, что ААП могут также воздействовать на функциональное состояние ОП посредством коррекции нейровоспалительных процессов в мозге при шизофрении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дефицит клеток семейства олигодендроцитов и нарушения их структуры в мозге больных шизофренией являются одним из ключевых факторов нарушений межнейронных связей при этом заболевании. Один из важнейших феноменов — нарушение клеточного цикла олигодендроцитов, проявляющееся в подавлении дифференцировки их прогениторов, что делает невозможной адекватную функционально зависимую миелинизацию мозга пациентов. Нарушение

дифференцировки прогениторов олигодендроцитов тесно связано с нейровоспалением и дисфункцией медиаторных систем в мозге пациентов, что также подтверждает ее существенную роль в патогенезе шизофрении. Олигодендроциты и их прогениторы считаются одними из перспективных мишеней антипсихотических препаратов, что может найти применение в поиске новых подходов к лечению шизофрении.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Schmitt A, Hasan A, Gruber O, Falkai P. Schizophrenia as a disorder of disconnectivity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;261(2):150–154. doi: [10.1007/s00406-011-0242-2](https://doi.org/10.1007/s00406-011-0242-2)
- Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Morita K, Nemoto K, Usui K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Kudo N, Azechi H, Watanabe Y, Hashimoto N, Narita H, Kusumi I, Ohi K, Shimada T, Kataoka Y, Yamamoto M, Ozaki N, Okada G, Okamoto Y, Harada K, Matsuo K, Yamasue H, Abe O, Hashimoto R, Takahashi T, Hori T, Nakataki M, Onitsuka T, Holleran L, Jahanshad N, van Erp TGM, Turner J, Donohoe G, Thompson PM, Kasai K, Hashimoto R; COCRO. White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders: mega-analysis study in 2937 individuals. *Mol Psychiatry*. 2020;25(4):883–895. doi: [10.1038/s41380-019-0553-7](https://doi.org/10.1038/s41380-019-0553-7) Epub 2019 Nov 29. PMID: 31780770; PMCID: PMC7156346.
- Bells S, Lefebvre J, Longoni G, Narayanan S, Arnold DL, Yeh EA, Mabbott DJ. White matter plasticity and maturation in human cognition. *Glia*. 2019;67(11):2020–2037. doi: [10.1002/glia.23661](https://doi.org/10.1002/glia.23661)
- Fields RD, Araque A, Johansen-Berg H, Lim SS, Lynch G, Nave KA, Nedergaard M, Perez R, Sejnowski T, Wake H. Glial biology in learning and cognition. *Neuroscientist*. 2014;20(5):426–431. doi: [10.1177/1073858413504465](https://doi.org/10.1177/1073858413504465) Epub 2013 Oct 11. PMID: 24122821; PMCID: PMC4161624.
- Bartzokis G. Neuroglialpharmacology: myelination as a shared mechanism of action of psychotropic treatments. *Neuropharmacology*. 2012;62(7):2137–2153. doi: [10.1016/j.neuropharm.2012.01.015](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.01.015)
- Huntenburg JM, Bazin PL, Goulas A, Tardif CL, Villringer A, Margulies DS. A Systematic Relationship Between Functional Connectivity and Intracortical Myelin in the Human Cerebral Cortex. *Cereb Cortex*. 2017;27(2):981–997. doi: [10.1093/cercor/bhx030](https://doi.org/10.1093/cercor/bhx030)
- Forkel SJ, Friedrich P, Thiebaut de Schotten M, Howells H. White matter variability, cognition, and disorders: a systematic review. *Brain Struct Funct*. 2022;227(2):529–544. doi: [10.1007/s00429-021-02382-w](https://doi.org/10.1007/s00429-021-02382-w)
- Sakurai T, Gamo NJ, Hikida T, Kim SH, Murai T, Tomoda T, Sawa A. Converging models of schizophrenia — Network alterations of prefrontal cortex underlying cognitive impairments. *Prog Neurobiol*. 2015;134:178–201. doi: [10.1016/j.pneurobio.2015.09.010](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.09.010)

9. Whitfield-Gabrieli S, Ford JM. Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol.* 2012;8:49–76. doi: [10.1146/annurev-clinpsy-032511-143049](https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032511-143049)
10. Suminaite D, Lyons DA, Livesey MR. Myelinated axon physiology and regulation of neural circuit function. *Glia.* 2019;67(11):2050–2062. doi: [10.1002/glia.23665](https://doi.org/10.1002/glia.23665)
11. Takahashi N, Sakurai T, Davis KL, Buxbaum JD. Linking oligodendrocyte and myelin dysfunction to neurocircuitry abnormalities in schizophrenia. *Prog Neurobiol.* 2011;93(1):13–24. doi: [10.1016/j.pneurobio.2010.09.004](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.09.004)
12. Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull.* 2009;35(3):509–527. doi: [10.1093/schbul/sbn176](https://doi.org/10.1093/schbul/sbn176)
13. Tanaka H, Ma J, Tanaka KF, Takao K, Komada M, Tanda K, Suzuki A, Ishibashi T, Baba H, Isa T, Shigemoto R, Ono K, Miyakawa T, Ikenaka K. Mice with altered myelin proteolipid protein gene expression display cognitive deficits accompanied by abnormal neuron-glia interactions and decreased conduction velocities. *J Neurosci.* 2009;29(26):8363–8371. doi: [10.1523/JNEUROSCI.3216-08.2009](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3216-08.2009)
14. Dawson MR, Polito A, Levine JM, Reynolds R. NG2-expressing glial progenitor cells: an abundant and widespread population of cycling cells in the adult rat CNS. *Mol Cell Neurosci.* 2003;24(2):476–488. doi: [10.1016/s1044-7431\(03\)00210-0](https://doi.org/10.1016/s1044-7431(03)00210-0)
15. Fekete CD, Nishiyama A. Presentation and integration of multiple signals that modulate oligodendrocyte lineage progression and myelination. *Front Cell Neurosci.* 2022;16:1041853. doi: [10.3389/fn-cel.2022.1041853](https://doi.org/10.3389/fn-cel.2022.1041853)
16. Zhu X, Hill RA, Dietrich D, Komitova M, Suzuki R, Nishiyama A. Age-dependent fate and lineage restriction of single NG2 cells. *Development.* 2011;138(4):745–753. doi: [10.1242/dev.047951](https://doi.org/10.1242/dev.047951)
17. Kang SH, Fukaya M, Yang JK, Rothstein JD, Bergles DE. NG2 + CNS glial progenitors remain committed to the oligodendrocyte lineage in postnatal life and following neurodegeneration. *Neuron.* 2010;68(4):668–681. doi: [10.1016/j.neuron.2010.09.009](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.09.009)
18. Bergles DE, Richardson WD. Oligodendrocyte Development and Plasticity. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;8(2):a020453. doi: [10.1101/cshperspect.a020453](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020453)
19. Nagy B, Hovhannisyan A, Barzan R, Chen TJ, Kukley M. Different patterns of neuronal activity trigger distinct responses of oligodendrocyte precursor cells in the corpus callosum. *PLoS Biol.* 2017;15(8):e2001993. doi: [10.1371/journal.pbio.2001993](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2001993)
20. Mitew S, Gobius I, Fenlon LR, McDougall SJ, Hawkes D, Xing YL, Bujalka H, Gundlach AL, Richards LJ, Kilpatrick TJ, Merson TD, Emery B. Pharmacogenetic stimulation of neuronal activity increases myelination in an axon-specific manner. *Nat Commun.* 2018;9(1):306. doi: [10.1038/s41467-017-02719-2](https://doi.org/10.1038/s41467-017-02719-2)
21. Linneberg C, Toft CLF, Kjaer-Sorensen K, Laursen LS. L1cam-mediated developmental processes of the nervous system are differentially regulated by proteolytic processing. *Sci Rep.* 2019;9(1):3716. doi: [10.1038/s41598-019-39884-x](https://doi.org/10.1038/s41598-019-39884-x)
22. Clayton BLJ, Paul J, Tesar PJ. Oligodendrocyte progenitor cell fate and function in development and disease. *Curr Opin Cell Biol.* 2021;73:35–40. doi: [10.1016/j.ceb.2021.05.003](https://doi.org/10.1016/j.ceb.2021.05.003)
23. Uranova NA, Vikhrevva 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)
24. Vikhrevva OV, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD, Uranova NA. Ultrastructural alterations of oligodendrocytes in prefrontal white matter in schizophrenia: A post-mortem morphometric study. *Schizophr Res.* 2016;177(1–3):28–36. doi: [10.1016/j.schres.2016.04.023](https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.023)
25. Uranova NA, Vikhrevva OV, Rachmanova VI, Orlovskaya DD. Ultrastructural alterations of myelinated fibers and oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia: a postmortem morphometric study. *Schizophr Res Treatment.* 2011;2011:325789. doi: [10.1155/2011/325789](https://doi.org/10.1155/2011/325789)
26. Schmitt A, Tatsch L, Vollhardt A, Schneider-Axmann T, Raabe FJ, Roell L, Heinsen H, Hof PR, Falkai P, Schmitz C. Decreased Oligodendrocyte Number in Hippocampal Subfield CA4 in Schizophrenia: A Replication Study. *Cells.* 2022;11(20):3242. doi: [10.3390/cells11203242](https://doi.org/10.3390/cells11203242)
27. Falkai P, Raabe F, Bogerts B, Schneider-Axmann T, Malchow B, Tatsch L, Huber V, Slapakova L, Dobrowolny H, Schmitz C, Cantuti-Castelvetri L, Simons M, Steiner J, Schmitt A. Association between altered hippocampal oligodendrocyte number and neuronal circuit structures in schizophrenia: a post-mortem analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2020;270(4):413–424. doi: [10.1007/s00406-019-01067-0](https://doi.org/10.1007/s00406-019-01067-0)
28. Falkai P, Steiner J, Malchow B, Shariati J, Knaus A, Bernstein HG, Schneider-Axmann T, Kraus T, Hasan A, Bogerts B, Schmitt A. Oligodendrocyte and Interneuron Density in Hippocampal Subfields in Schizophrenia and Association of Oligodendrocyte Number with Cognitive Deficits. *Front Cell Neurosci.* 2016;10:78. doi: [10.3389/fncel.2016.00078](https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00078)
29. Востриков ВМ, Уранова НА, Рахманова ВИ, Орловская ДД. Сниженная численная плотность олигодендроглиоцитов в префронтальной коре при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2004;104(1):47–51. Vostrikov VM, Uranova NA, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD. Lowered oligodendroglial cell density in the prefrontal cortex in schizophrenia.

- Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2004;104(1):47–51. (In Russ.).
30. Segal D, Schmitz C, Hof PR. Spatial distribution and density of oligodendrocytes in the cingulum bundle are unaltered in schizophrenia. *Acta Neuropathol*. 2009;117(4):385–394. doi: [10.1007/s00401-008-0379-x](https://doi.org/10.1007/s00401-008-0379-x)
 31. Szuchet S, Nielsen JA, Lovas G, Domowicz MS, de Velasco JM, Maric D, Hudson LD. The genetic signature of perineuronal oligodendrocytes reveals their unique phenotype. *Eur J Neurosci*. 2011;34(12):1906–1922. doi: [10.1111/j.1460-9568.2011.07922.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07922.x)
 32. Battefeld A, Klooster J, Kole MH. Myelinating satellite oligodendrocytes are integrated in a glial syncytium constraining neuronal high-frequency activity. *Nat Commun*. 2016;7:11298. doi: [10.1038/ncomms11298](https://doi.org/10.1038/ncomms11298)
 33. Kolomeets NS, Uranova NA. Reduced oligodendrocyte density in layer 5 of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;23:1–8. doi: [10.1007/s00406-018-0888-0](https://doi.org/10.1007/s00406-018-0888-0)
 34. Коломеец НС, Востриков ВМ. Нарушения кластеризации олигодендроцитов в супра- и инфрагранулярных слоях поля 10 префронтальной коры при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019;119(12):62–68. doi: [10.17116/jnevro201911912162](https://doi.org/10.17116/jnevro201911912162)
 - Kolomeets NS, Vostrikov VM. Abnormalities of oligodendrocyte clusters in supra- and infragranular layers of the prefrontal cortex in schizophrenia S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry/ Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(12):62–68. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201911912162](https://doi.org/10.17116/jnevro201911912162)
 35. Kolomeets NS, Uranova NA. Reduced number of satellite oligodendrocytes of pyramidal neurons in layer 5 of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021;272(6):947–955. doi: [10.1007/s00406-021-01353-w](https://doi.org/10.1007/s00406-021-01353-w)
 36. Kolomeets NS, Vostrikov VM, Uranova NA. Abnormalities in oligodendrocyte clusters in the inferior parietal cortex in schizophrenia are associated with insight. *Eur J Psychiat*. 2013;27(4):248–258. doi: [10.4321/S0213-61632013000400003](https://doi.org/10.4321/S0213-61632013000400003)
 37. Uranova NA, Vostrikov VM, Kolomeets NS. Oligodendrocyte abnormalities in layer 5 in the inferior parietal lobule are associated with lack of insight: a postmortem morphometric study. *Eur J Psychiat*. 2015;29(3):215–222. doi: [10.4321/S0213-61632015000300006](https://doi.org/10.4321/S0213-61632015000300006)
 38. Vostrikov VM, Kolomeets NS, Uranova NA. Deficit of perineuronal oligodendrocytes in the inferior parietal lobule is associated with lack of insight in schizophrenia. *Eur J Psychiat*. 2014;28(2):114–123. doi: [10.4321/S0213-61632014000200005](https://doi.org/10.4321/S0213-61632014000200005)
 39. van den Heuvel MP, Fornito A. Brain networks in schizophrenia. *Neuropsychol Rev*. 2014;24(1):32–48. doi: [10.1007/s11065-014-9248-7](https://doi.org/10.1007/s11065-014-9248-7)
 40. Chahine G, Richter A, Wolter S, Goya-Maldonado R, Gruber O. Disruptions in the left frontoparietal network underlie resting state endophenotypic markers in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2017;38(4):1741–1750. doi: [10.1002/hbm.23477](https://doi.org/10.1002/hbm.23477)
 41. Liu X, Zhuo C, Qin W, Zhu J, Xu L, Xu Y, Yu C. Selective functional connectivity abnormality of the transition zone of the inferior parietal lobule in schizophrenia. *Neuroimage Clin*. 2016;11:789–795. doi: [10.1016/j.nicl.2016.05.021](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.05.021)
 42. Wei W, Zhang Y, Li Y, Meng Y, Li M, Wang Q, Deng W, Ma X, Palaniyappan L, Zhang N, Li T. Depth-dependent abnormal cortical myelination in first-episode treatment-naïve schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2020;41(10):2782–2793. doi: [10.1002/hbm.24977](https://doi.org/10.1002/hbm.24977)
 43. Vartanian O, Beatty EL, Smith I, Blackler K, Lam Q, Forbes S. One-way traffic: The inferior frontal gyrus controls brain activation in the middle temporal gyrus and inferior parietal lobule during divergent thinking. *Neuropsychologia*. 2018;118:68–78. doi: [10.1016/j.neuropsychologia.2018.02.024](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.02.024)
 44. Price CJ. The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat*. 2000;197 Pt 3(Pt 3):335–359. doi: [10.1046/j.1469-7580.2000.19730335.x](https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.2000.19730335.x)
 45. Cunningham SI, Tomasi D, Volkow ND. Structural and functional connectivity of the precuneus and thalamus to the default mode network. *Hum Brain Mapp*. 2017;38(2):938–956. doi: [10.1002/hbm.23429](https://doi.org/10.1002/hbm.23429)
 46. Humphreys GF, Lambon Ralph MA. Fusion and Fission of Cognitive Functions in the Human Parietal Cortex. *Cereb Cortex*. 2015;25(10):3547–3560. doi: [10.1093/cercor/bhu198](https://doi.org/10.1093/cercor/bhu198)
 47. van Kemenade BM, Arikan BE, Kircher T, Straube B. The angular gyrus is a supramodal comparator area in action-outcome monitoring. *Brain Struct Funct*. 2017;222(8):3691–3703. doi: [10.1007/s00429-017-1428-9](https://doi.org/10.1007/s00429-017-1428-9)
 48. Hilgetag CC, Grant S. Uniformity, specificity and variability of corticocortical connectivity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2000;355(1393):7–20. doi: [10.1098/rstb.2000.0546](https://doi.org/10.1098/rstb.2000.0546)
 49. Theyel BB, Llano DA, Sherman SM. The corticothalamic circuit drives higher-order cortex in the mouse. *Nat Neurosci*. 2010;13(1):84–88. doi: [10.1038/nn.2449](https://doi.org/10.1038/nn.2449)
 50. Sherman SM, Guillery RW. Distinct functions for direct and transthalamic corticocortical connections. *J Neurophysiol*. 2011;106(3):1068–1077. doi: [10.1152/jn.00429.2011](https://doi.org/10.1152/jn.00429.2011) Epub 2011 Jun 15. PMID: 21676936.
 51. Micheva KD, Wolman D, Mensh BD, Pax E, Buchanan J, Smith SJ, Bock DD. A large fraction of neocortical myelin ensheathes axons of local inhibitory neurons. *Elife*. 2016;5:e15784. doi: [10.7554/eLife.15784](https://doi.org/10.7554/eLife.15784)
 52. Yao B, Neggers SFW, Kahn RS, Thakkar KN. Altered thalamocortical structural connectivity in persons with schizophrenia and healthy siblings. *Neuroimage Clin*. 2020;28:102370. doi: [10.1016/j.nicl.2020.102370](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102370)

53. Roussos P, Haroutunian V. Schizophrenia: susceptibility genes and oligodendroglial and myelin related abnormalities. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:5. doi: [10.3389/fncel.2014.00005](https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00005)
54. Georgieva L, Moskvina V, Peirce T, Norton N, Bray NJ, Jones L, Holmans P, Macgregor S, Zammit S, Wilkinson J, Williams H, Nikolov I, Williams N, Ivanov D, Davis KL, Haroutunian V, Buxbaum JD, Craddock N, Kirov G, Owen MJ, O'Donovan MC. Convergent evidence that oligodendrocyte lineage transcription factor 2 (OLIG2) and interacting genes influence susceptibility to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(33):12469–12474. doi: [10.1073/pnas.0603029103](https://doi.org/10.1073/pnas.0603029103)
55. Komatsu H, Takeuchi H, Kikuchi Y, Ono C, Yu Z, Iizuka K, Takano Y, Kakuto Y, Funakoshi S, Ono T, Ito J, Kunii Y, Hino M, Nagaoka A, Iwasaki Y, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Azechi H, Kudo N, Hashimoto R, Yabe H, Yoshida M, Saito Y, Kakita A, Fuse N, Kawashima R, Taki Y, Tomita H. Ethnicity-Dependent Effects of Schizophrenia Risk Variants of the OLIG2 Gene on OLIG2 Transcription and White Matter Integrity. *Schizophr Bull.* 2020;46(6):1619–1628. doi: [10.1093/schbul/sbaa049](https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa049)
56. Chubb JE, Bradshaw NJ, Soares DC, Porteous DJ, Millar JK. The DISC locus in psychiatric illness. *Mol Psychiatry.* 2008;13(1):36–64. doi: [10.1038/sj.mp.4002106](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002106)
57. Hattori T, Shimizu S, Koyama Y, Emoto H, Matsumoto Y, Kumamoto N, Yamada K, Takamura H, Matsuzaki S, Katayama T, Tohyama M, Ito A. DISC1 (disrupted-in-schizophrenia-1) regulates differentiation of oligodendrocytes. *PLoS One.* 2014;9(2):e88506. doi: [10.1371/journal.pone.0088506](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088506)
58. Bernstein HG, Jauch E, Dobrowolny H, Mawrin C, Steiner J, Bogerts B. Increased density of DISC1-immunoreactive oligodendroglial cells in fronto-parietal white matter of patients with paranoid schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016;266(6):495–504. doi: [10.1007/s00406-015-0640-y](https://doi.org/10.1007/s00406-015-0640-y) Epub 2015 Aug 28. PMID: 26315603.
59. Millar JK. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet.* 2000;9:1415–1423. doi: [10.1093/hmg/9.9.1415](https://doi.org/10.1093/hmg/9.9.1415)
60. Yu G, Su Y, Guo C, Yi C, Yu B, Chen H, Cui Y, Wang X, Wang Y, Chen X, Wang S, Wang Q, Chen X, Hu X, Mei F, Verkhatsky A, Xiao L, Niu J. Pathological oligodendrocyte precursor cells revealed in human schizophrenic brains and trigger schizophrenia-like behaviors and synaptic defects in genetic animal model. *Mol Psychiatry.* 2022;27(12):5154–5166. doi: [10.1038/s41380-022-01777-3](https://doi.org/10.1038/s41380-022-01777-3)
61. Shimizu S, Koyama Y, Hattori T, Tachibana T, Yoshimi T, Emoto H, Matsumoto Y, Miyata S, Katayama T, Ito A, Tohyama M. DBZ, a CNS-specific DISC1 binding protein, positively regulates oligodendrocyte differentiation. *Glia.* 2014;62(5):709–724. doi: [10.1002/glia.22636](https://doi.org/10.1002/glia.22636)
62. Yamamuro K, Kimoto S, Rosen KM, Kishimoto T, Makinodan M. Potential primary roles of glial cells in the mechanisms of psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:154. doi: [10.3389/fncel.2015.00154](https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00154)
63. Anitha A, Nakamura K, Yamada K, Iwayama Y, Toyota T, Takei N, Iwata Y, Suzuki K, Sekine Y, Matsuzaki H, Kawai M, Thanseem I, Miyoshi K, Katayama T, Matsuzaki S, Baba K, Honda A, Hattori T, Shimizu S, Kumamoto N, Kikuchi M, Tohyama M, Yoshikawa T, Mori N. Association studies and gene expression analyses of the DISC1-interacting molecules, pericentrin 2 (PCNT2) and DISC1-binding zinc finger protein (DBZ), with schizophrenia and with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009;150B(7):967–976. doi: [10.1002/ajmg.b.30926](https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30926)
64. Nielsen JA, Hudson LD, Armstrong RC. Nuclear organization in differentiating oligodendrocytes. *J Cell Sci.* 2002;115:4071–4079. doi: [10.1242/jcs.00103](https://doi.org/10.1242/jcs.00103)
65. Li M, Xiao L, Chen X. Histone Acetylation and Methylation Underlie Oligodendroglial and Myelin Susceptibility in Schizophrenia. *Front Cell Neurosci.* 2022;16:823708. doi: [10.3389/fncel.2022.823708](https://doi.org/10.3389/fncel.2022.823708)
66. Chen X, Duan H, Xiao L, Gan J. Genetic and Epigenetic Alterations Underlie Oligodendroglia Susceptibility and White Matter Etiology in Psychiatric Disorders. *Front Genet.* 2018;9:565. doi: [10.3389/fgene.2018.00565](https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00565)
67. Solek CM, Farooqi N, Verly M, Lim TK, Ruthazer ES. Maternal immune activation in neurodevelopmental disorders. *Developmental Dynamics.* 2018;247(4):588–619. doi: [10.1002/dvdy.24612](https://doi.org/10.1002/dvdy.24612)
68. Smigielski L, Jagannath V, Rössler W, Walitza S, Grünblatt E. Epigenetic mechanisms in schizophrenia and other psychotic disorders: a systematic review of empirical human findings. *Mol Psychiatry.* 2020;25(8):1718–1748. doi: [10.1038/s41380-019-0601-3](https://doi.org/10.1038/s41380-019-0601-3)
69. Lanz TA, Reinhart V, Sheehan MJ, Rizzo SJS, Bove SE, James LC, Volfson D, Lewis DA, Kleiman RJ. Postmortem transcriptional profiling reveals widespread increase in inflammation in schizophrenia: a comparison of prefrontal cortex, striatum, and hippocampus among matched tetrads of controls with subjects diagnosed with schizophrenia, bipolar or major depressive disorder. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):151. doi: [10.1038/s41398-019-0492-8](https://doi.org/10.1038/s41398-019-0492-8)
70. Momtazmanesh S, Zare-Shahabadi A, Rezaei N. Cytokine Alterations in Schizophrenia: An Updated Review. *Front Psychiatry.* 2019;10:892. doi: [10.3389/fpsy.2019.00892](https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00892)
71. Müller N. Immunological aspects of the treatment of depression and schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(1):55–63. doi: [10.31887/DCNS.2017.19.1/nmueller](https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.1/nmueller)
72. Zhang Z, Li X, Zhou H, Zhou J. NG2-glia crosstalk with microglia in health and disease. *CNS Neurosci Ther.* 2022;28(11):1663–1674. doi: [10.1111/cns.13948](https://doi.org/10.1111/cns.13948)

73. Guo S, Wang H, Yin Y. Microglia Polarization From M1 to M2 in Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:815347. doi: [10.3389/fnagi.2022.815347](https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.815347)
74. Hughes EG, Kang SH, Fukaya M, Bergles DE. Oligodendrocyte progenitors balance growth with self-repulsion to achieve homeostasis in the adult brain. *Nat Neurosci.* 2013;16(6):668–676. doi: [10.1038/nn.3390](https://doi.org/10.1038/nn.3390)
75. Kuhn S, Gritti L, Crooks D, Dombrowski Y. Oligodendrocytes in Development, Myelin Generation and Beyond. *Cells.* 2019;8(11):1424. doi: [10.3390/cells8111424](https://doi.org/10.3390/cells8111424)
76. Zhang SZ, Wang QQ, Yang QQ, Gu HY, Yin YQ, Li YD, Hou JC, Chen R, Sun QQ, Sun YF, Hu G, Zhou JW. NG2 glia regulate brain innate immunity via TGF- β 2/TG-FBR2 axis. *BMC Med.* 2019;17(1):204. doi: [10.1186/s12916-019-1439-x](https://doi.org/10.1186/s12916-019-1439-x)
77. Seo JH, Maki T, Maeda M, Miyamoto N, Liang AC, Hayakawa K, Pham LD, Suwa F, Taguchi A, Matsuyama T, Ihara M, Kim KW, Lo EH, Arai K. Oligodendrocyte precursor cells support blood-brain barrier integrity via TGF- β signaling. *PLoS One.* 2014;9(7):e103174. doi: [10.1371/journal.pone.0103174](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103174)
78. Palazuelos J, Klingener M, Aguirre A. TGF β signaling regulates the timing of CNS myelination by modulating oligodendrocyte progenitor cell cycle exit through SMAD3/4/FoxO1/Sp1. *J Neurosci.* 2014;34(23):7917–7930. doi: [10.1523/JNEUROSCI.0363-14.2014](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0363-14.2014)
79. Vela JM, Molina-Holgado E, Arévalo-Martín A, Almazán G, Guaza C. Interleukin-1 regulates proliferation and differentiation of oligodendrocyte progenitor cells. *Mol Cell Neurosci.* 2002;20(3):489–502. doi: [10.1006/mcne.2002.1127](https://doi.org/10.1006/mcne.2002.1127)
80. Matejuk A, Vandenbark AA, Offner H. Cross-Talk of the CNS With Immune Cells and Functions in Health and Disease. *Front Neurol.* 2021;12:672455. doi: [10.3389/fneur.2021.672455](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.672455) PMID: 34135852; PMCID: PMC8200536.
81. Seo JH, Miyamoto N, Hayakawa K, Pham LD, Maki T, Ayata C, Kim KW, Lo EH, Arai K. Oligodendrocyte precursors induce early blood-brain barrier opening after white matter injury. *J Clin Invest.* 2013;123(2):782–786. doi: [10.1172/JCI65863](https://doi.org/10.1172/JCI65863)
82. Gadani SP, Walsh JT, Smirnov I, Zheng J, Kipnis J. The glia-derived alarmin IL-33 orchestrates the immune response and promotes recovery following CNS injury. *Neuron.* 2015;85(4):703–709. doi: [10.1016/j.neuron.2015.01.01](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.01.01)
83. 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)
84. Chu T, Zhang YP, Tian Z, Ye C, Zhu M, Shields LBE, Kong M, Barnes GN, Shields CB, Cai J. Dynamic response of microglia/macrophage polarization following demyelination in mice. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):188. doi: [10.1186/s12974-019-1586-1](https://doi.org/10.1186/s12974-019-1586-1)
85. Li Y, Liu Z, Song Y, Pan JJ, Jiang Y, Shi X, Liu C, Ma Y, Luo L, Mamtilahun M, Shi Z, Khan H, Xie Q, Wang Y, Tang Y, Zhang Z, Yang GY. M2 microglia-derived extracellular vesicles promote white matter repair and functional recovery via miR-23a-5p after cerebral ischemia in mice. *Theranostics.* 2022;12(7):3553–3573. doi: [10.7150/thno.68895](https://doi.org/10.7150/thno.68895)
86. Miron VE, Boyd A, Zhao JW, Yuen TJ, Ruckh JM, Shadrach JL, van Wijngaarden P, Wagers AJ, Williams A, Franklin RJM, Ffrench-Constant C. M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination. *Nat Neurosci.* 2013;16(9):1211–1218. doi: [10.1038/nn.3469](https://doi.org/10.1038/nn.3469)
87. Kronenberg J, Pars K, Brieskorn M, Prajeeth CK, Heckers S, Schwenkenbecher P, Skripuletz T, Pul R, Pavlou A, Stangel M. Fumaric Acids Directly Influence Gene Expression of Neuroprotective Factors in Rodent Microglia. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):325. doi: [10.3390/ijms20020325](https://doi.org/10.3390/ijms20020325)
88. Taylor DL, Pirianov G, Holland S, McGinnity CJ, Norman AL, Reali C, Diemel LT, Gveric D, Yeung D, Mehmet H. Attenuation of proliferation in oligodendrocyte precursor cells by activated microglia. *J Neurosci Res.* 2010;88(8):1632–1644. doi: [10.1002/jnr.22335](https://doi.org/10.1002/jnr.22335)
89. Plastini MJ, HL, Brambilla R. Dynamic Responses of Microglia in Animal Models of Multiple Sclerosis. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:269. doi: [10.3389/fn-cel.2020.00269](https://doi.org/10.3389/fn-cel.2020.00269)
90. Kirby L, Jin J, Cardona JG, Smith MD, Martin KA, Wang J, Strasburger H, Herbst L, Alexis M, Karnell J, Davidson T, Dutta R, Goverman J, Bergles D, Calabresi PA. Oligodendrocyte precursor cells present antigen and are cytotoxic targets in inflammatory demyelination. *Nat Commun.* 2019;10(1):3887. doi: [10.1038/s41467-019-11638-3](https://doi.org/10.1038/s41467-019-11638-3)
91. Goldsmith DR, Bekhbat M, Mehta ND, Felger JC. Inflammation-Related Functional and Structural Dysconnectivity as a Pathway to Psychopathology. *Biol Psychiatry.* 2023;93(5):405–418. doi: [10.1016/j.biopsych.2022.11.003](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.11.003) Epub 2022 Nov 9. PMID: 36725140; PMCID: PMC9895884.
92. Michalczyk A, Tyburski E, Podwalski P, Waszczuk K, Rudkowski K, Kucharska-Mazur J, Mak M, Rek-Owodziń K, Plichta P, Bielecki M, Andrusewicz W, Czerska-Heryć E, Samochowiec A, Misiak B, Sagan L, Samochowiec J. Serum Inflammatory Markers and Their Associations with the Integrity of the Cingulum Bundle in Schizophrenia, from Prodromal Stages to Chronic Psychosis. *J Clin Med.* 2022;11(21):6352. doi: [10.3390/jcm11216352](https://doi.org/10.3390/jcm11216352)
93. Waszczuk K, Rek-Owodziń K, Tyburski E, Mak M, Misiak B, Samochowiec J. Disturbances in White Matter Integrity in the Ultra-High-Risk Psychosis State — A Systematic Review. *J Clin Med.* 2021;10:2515. doi: [10.3390/jcm10112515](https://doi.org/10.3390/jcm10112515)

94. Howes D, McCutcheon R. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a re-conceptualization. *Transl Psychiatry*. 2017;7(2):e1024. doi: [10.1038/tp.2016.278](https://doi.org/10.1038/tp.2016.278)
95. Deczkowska A, Keren-Shaul H, Weiner A, Colonna M, Schwartz M, Amit I. Disease-Associated Microglia: A Universal Immune Sensor of Neurodegeneration. *Cell*. 2018;173(5):1073–1081. doi: [10.1016/j.cell.2018.05.003](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.003)
96. Gober R, Ardalán 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)
97. Uranova NA, Vikhrevá OV, Rakhmanova VI. Abnormal microglial reactivity in gray matter of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Asian J Psychiatr*. 2021;3:102752. doi: [10.1016/j.ajp.2021.102752](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2021.102752)
98. St-Pierre MK, Šimončíčová E, Bögi E, Tremblay MÈ. Shedding Light on the Dark Side of the Microglia. *ASN Neuro*. 2020;12:1759091420925335. doi: [10.1177/1759091420925335](https://doi.org/10.1177/1759091420925335)
99. Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, Gunn RN, Myers R, Turkheimer FE, Jones T, Banati RB. In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet*. 2001;358(9280):461–467. doi: [10.1016/S0140-6736\(01\)05625-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05625-2)
100. Pasternak O, Kubicki M, Shenton ME. In vivo imaging of neuroinflammation in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016;173(3):200–212. doi: [10.1016/j.schres.2015.05.034](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.05.034) Epub 2015 Jun 3. PMID: 26048294; PMCID: PMC4668243.
101. Bishop JR, Zhang L, Lizano P. Inflammation Subtypes and Translating Inflammation-Related Genetic Findings in Schizophrenia and Related Psychoses: A Perspective on Pathways for Treatment Stratification and Novel Therapies. *Harv Rev Psychiatry*. 2022;30(1):59–70. doi: [10.1097/HRP.0000000000000321](https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000321)
102. Stamoula E, Ainaizoglou A, Stamatellos VP, Dardalas I, Siafis S, Matsas A, Stamoulas K, Papazisis G. Atypical antipsychotics in multiple sclerosis: A review of their in vivo immunomodulatory effects. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;58:103522. doi: [10.1016/j.msard.2022.103522](https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103522)
103. Ceylan U, Hauptelshofer S, Kämper L, Dann J, Ambrosius B, Gold R, Faissner S. Clozapine Regulates Microglia and Is Effective in Chronic Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Front Immunol*. 2021;12:656941. doi: [10.3389/fimmu.2021.656941](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.656941)
104. O'Sullivan D, Green L, Stone S, Zareie P, Kharrang M, Fong D, Connor B, La Flamme AC. Treatment with the antipsychotic agent, risperidone, reduces disease severity in experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One*. 2014;9(8):e104430. doi: [10.1371/journal.pone.0104430](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104430)
105. Zhornitsky S, Yong VW, Koch MW, Mackie A, Potvin S, Patten SB, Metz LM. Quetiapine Fumarate for the Treatment of Multiple Sclerosis: Focus on Myelin Repair. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(10):737–744. doi: [10.1111/cns.12154](https://doi.org/10.1111/cns.12154)
106. Xiao L, Xu H, Zhang Y, Wei Z, He J, Jiang W, Li X, Dyck LE, Devon RM, Deng Y, Li XM. Quetiapine facilitates oligodendrocyte development and prevents mice from myelin breakdown and behavioral changes. *Mol Psychiatry*. 2008;13(7):697–708. doi: [10.1038/sj.mp.4002064](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002064)
107. Zhang Y, Zhang H, Wang L, Jiang W, Xu H, Xiao L, Bi X, Wang J, Zhu S, Zhang R, He J, Tan Q, Zhang D, Kong J, Li XM. Quetiapine enhances oligodendrocyte regeneration and myelin repair after cuprizone-induced demyelination. *Schizophr Res*. 2012;138(1):8–17. doi: [10.1016/j.schres.2012.04.006](https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.04.006)
108. Bi X, Zhang Y, Yan B, Fang S, He J, Zhang D, Zhang Z, Kong J, Tan Q, Li XM. Quetiapine prevents oligodendrocyte and myelin loss and promotes maturation of oligodendrocyte progenitors in the hippocampus of global cerebral ischemia mice. *J Neurochem*. 2012;123(1):14–20. doi: [10.1111/j.1471-4159.2012.07883.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07883.x)
109. Mei F, Guo S, He Y, Wang L, Wang H, Niu J, Kong J, Li X, Wu Y, Xiao L. Quetiapine, an atypical antipsychotic, is protective against autoimmune-mediated demyelination by inhibiting effector T cell proliferation. *PLoS One*. 2012;7(8):e42746. doi: [10.1371/journal.pone.0042746](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042746)
110. Shao Y, Peng H, Huang Q, Kong J, Xu H. Quetiapine mitigates the neuroinflammation and oligodendrocyte loss in the brain of C57BL/6 mouse following cuprizone exposure for one week. *Eur J Pharmacol*. 2015;765:249–257. doi: [10.1016/j.ejphar.2015.08.046](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.08.046)
111. Wang H, Liu S, Tian Y, Wu X, He Y, Li C, Namaka M, Kong J, Li H, Xiao L. Quetiapine Inhibits Microglial Activation by Neutralizing Abnormal STIM1-Mediated Intercellular Calcium Homeostasis and Promotes Myelin Repair in a Cuprizone-Induced Mouse Model of Demyelination. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:492. doi: [10.3389/fncel.2015.0049](https://doi.org/10.3389/fncel.2015.0049)
112. Zhu S, Shi R, Li V, Wang J, Zhang R, Tempier A, He J, Kong J, Wang JF, Li XM. Quetiapine attenuates glial activation and proinflammatory cytokines in APP/PS1 transgenic mice via inhibition of nuclear factor-κB pathway. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;18(3):pyu022. doi: [10.1093/ijnp/pyu022](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu022) PMID: 25618401; PMCID: PMC4360237.
113. Bian Q, Kato T, Monji A, Hashioka S, Mizoguchi Y, Horikawa H, Kanba S. The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon-gamma. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(1):42–58. doi: [10.1016/j.pnpbp.2007.06.031](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.06.031)
114. Himmerich H, Schönherr J, Fulda S, Sheldrick AJ, Bauer K, Sack U. Impact of antipsychotics on cytokine production in vitro. *J Psychiatr Res*. 2011;45(10):1358–1365. doi: [10.1016/j.jpsychires.2011.04.009](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.04.009)

115. Xu H, Yang HJ, McConomy B, Browning R, Li XM. Behavioral and neurobiological changes in C57BL/6 mouse exposed to cuprizone: effects of antipsychotics. *Front Behav Neurosci.* 2010;4:8. doi: [10.3389/fnbeh.2010.00008](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2010.00008)
116. Matsushima GK, Morell P. The neurotoxicant, cuprizone, as a model to study demyelination and remyelination in the central nervous system. *Brain Pathol.* 2001;11(1):107–116. doi: [10.1111/j.1750-3639.2001.tb00385.x](https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2001.tb00385.x)
117. Templeton N, Kivell B, McCaughey-Chapman A, Connor B, La Flamme AC. Clozapine administration enhanced functional recovery after cuprizone demyelination. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216113. doi: [10.1371/journal.pone.0216113](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216113) PMID: 31071102; PMCID: PMC6508663.
118. Madsen PM, Desu HL, de Rivero Vaccari JP, Florimon Y, Ellman DG, Keane RW, Clausen BH, Lambertsen KL, Brambilla R. Oligodendrocytes modulate the immune-inflammatory response in EAE via TNFR2 signaling. *Brain Behav Immun.* 2020;84:132–146. doi: [10.1016/j.bbi.2019.11.017](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.11.017)
119. Arnett HA, Mason J, Marino M, Suzuki K, Matsushima GK, Ting JP. TNF alpha promotes proliferation of oligodendrocyte progenitors and remyelination. *Nat Neurosci.* 2001;4(11):1116–1122. doi: [10.1038/nn738](https://doi.org/10.1038/nn738) PMID: 11600888.
120. Robichon K, Patel V, Connor B, La Flamme AC. Clozapine reduces infiltration into the CNS by targeting migration in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):53. doi: [10.1186/s12974-020-01733-4](https://doi.org/10.1186/s12974-020-01733-4)
121. Zhu F, Zheng Y, Ding YQ, Liu Y, Zhang X, Wu R, Guo X, Zhao J. Minocycline and risperidone prevent microglia activation and rescue behavioral deficits induced by neonatal intrahippocampal injection of lipopolysaccharide in rats. *PLoS One.* 2014;9(4):e93966. doi: [10.1371/journal.pone.0093966](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093966)
122. Racki V, Marcelic M, Stimac I, Petric D, Kucic N. Effects of Haloperidol, Risperidone, and Aripiprazole on the Immunometabolic Properties of BV-2 Microglial Cells. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4399. doi: [10.3390/ijms22094399](https://doi.org/10.3390/ijms22094399)
123. Zhang H, Zhang Y, Xu H, Wang L, Adilijiang A, Wang J, Hartle K, Zhang Z, Zhang D, Tan Q, Kong J, Huang Q, Li XM. Olanzapine ameliorates neuropathological changes and increases IGF-1 expression in frontal cortex of C57BL/6 mice exposed to cuprizone. *Psychiatry Res.* 2014;216(3):438–445. doi: [10.1016/j.psychres.2014.02.019](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.02.019)
124. Kimoto S, Okuda A, Toritsuka M, Yamauchi T, Makinodan M, Okuda H, Tatsumi K, Nakamura Y, Wanaka A, Kishimoto T. Olanzapine stimulates proliferation but inhibits differentiation in rat oligodendrocyte precursor cell cultures. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(8):1950–1956. doi: [10.1016/j.pnpbp.2011.07.011](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.07.011)
125. Fang F, Zhang H, Zhang Y, Xu H, Huang Q, Adilijiang A, Wang J, Zhang Z, Zhang D, Tan Q, He J, Kong L, Liu Y, Li XM. Antipsychotics promote the differentiation of oligodendrocyte progenitor cells by regulating oligodendrocyte lineage transcription factors 1 and 2. *Life Sci.* 2013;93(12–14):429–434. doi: [10.1016/j.lfs.2013.08.004](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.08.004)
126. Zhang H, Zhang Y, Xu H, Wang L, Adilijiang A, Wang J, Hartle K, Zhang Z, Zhang D, Tan Q, Kong J, Huang Q, Li XM. Olanzapine ameliorates neuropathological changes and increases IGF-1 expression in frontal cortex of C57BL/6 mice exposed to cuprizone. *Psychiatry Res.* 2014;216(3):438–445. doi: [10.1016/j.psychres.2014.02.019](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.02.019)
127. Ersland KM, Skrede S, Stansberg C, Steen VM. Subchronic olanzapine exposure leads to increased expression of myelination-related genes in rat fronto-medial cortex. *Transl Psychiatry.* 2017;7(11):1262. doi: [10.1038/s41398-017-0008-3](https://doi.org/10.1038/s41398-017-0008-3)
128. Burghardt KJ, Khoury AS, Msallaty Z, Yi Z, Seyoum B. Antipsychotic Medications and DNA Methylation in Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Pharmacotherapy.* 2020;40(4):331–342. doi: [10.1002/phar.2375](https://doi.org/10.1002/phar.2375)
129. Leroux E, Vandeveld A, Tréhout M, Dollfus S. Abnormalities of fronto-subcortical pathways in schizophrenia and the differential impacts of antipsychotic treatment: a DTI-based tractography study. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2018;280:22–29. doi: [10.1016/j.pscychresns.2018.08.008](https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2018.08.008)
130. Luo C, Lencer R, Hu N, Xiao Y, Zhang W, Li S, Lui S, Gong Q. Characteristics of White Matter Structural Networks in Chronic Schizophrenia Treated with Clozapine or Risperidone and Those Never Treated. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2020;23(12):799–810. doi: [10.1093/ijnp/pyaa061](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa061)
131. Hu ML, Zong XF, Zheng JJ, Pantazatos SP, Miller JM, Li ZC, Liao YH, He Y, Zhou J, Sang DE, Zhao HZ, Lv LX, Tang JS, Mann JJ, Chen XG. Short-term Effects of Risperidone Monotherapy on Spontaneous Brain Activity in First-episode Treatment-naïve Schizophrenia Patients: A Longitudinal fMRI Study. *Sci Rep.* 2016;6:34287. doi: [10.1038/srep34287](https://doi.org/10.1038/srep34287)
132. Wu R, Ou Y, Liu F, Chen J, Li H, Zhao J, Guo W, Fan X. Reduced Brain Activity in the Right Putamen as an Early Predictor for Treatment Response in Drug-Native, First-Episode Schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2019;10:741. doi: [10.3389/fpsy.2019.00741](https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00741)
133. Aringhieri S, Carli M, Kolachalam S, Verdesca V, Cini E, Rossi M, McCormick PJ, Corsini GU, Maggio R, Scarselli M. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences. *Pharmacol Ther.* 2018;192:20–41. doi: [10.1016/j.pharmthera.2018.06.012](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.012)
134. Arnt J, Skarsfeldt T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology.* 1998;18(2):63–101. doi: [10.1016/S0893-133X\(97\)00112-7](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(97)00112-7)

135. Bymaster FP, Felder CC, Tzavara E, Nomikos GG, Caligaro DO, McKinzie DL. Muscarinic mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(7):1125–1143. doi: [10.1016/j.pnpbp.2003.09.008](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2003.09.008) PMID: 14642972
136. Marinelli C, Bertalot T, Zusso M, Skaper SD, Giusti P. Systematic Review of Pharmacological Properties of the Oligodendrocyte Lineage. *Front Cell Neurosci*. 2016;10:27. doi: [10.3389/fncel.2016.00027](https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00027)
137. Choi MH, Na JE, Yoon YR, Lee HJ, Yoon S, Rhyu IJ, Baik JH. Role of Dopamine D2 Receptor in Stress-Induced Myelin Loss. *Sci Rep*. 2017;7(1):11654. doi: [10.1038/s41598-017-10173-9](https://doi.org/10.1038/s41598-017-10173-9) Erratum in: *Sci Rep*. 2018;8(1):6055.
138. Pani L, Porcella A, Gessa GL. The role of stress in the pathophysiology of the dopaminergic system. *Mol Psychiatry*. 2000;5(1):14–21. doi: [10.1038/sj.mp.4000589](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000589)
139. Bongarzone ER, Howard SG, Schonmann V, Campagnoni AT. Identification of the dopamine D3 receptor in oligodendrocyte precursors: potential role in regulating differentiation and myelin formation. *J Neurosci*. 1998;18(14):5344–5353. doi: [10.1523/JNEUROSCI.18-14-05344.1998](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-14-05344.1998)
140. Todd RD. Neural development is regulated by classical neurotransmitters: dopamine D2 receptor stimulation enhances neurite outgrowth. *Biol Psychiatry*. 1992;31(8):794–807. doi: [10.1016/0006-3223\(92\)90311-m](https://doi.org/10.1016/0006-3223(92)90311-m)
141. Mitelman SA, Buchsbaum MS, Christian BT, Merrill BM, Buchsbaum BR, Mukherjee J, Lehrer DS. Dopamine receptor density and white matter integrity: F-fallypride positron emission tomography and diffusion tensor imaging study in healthy and schizophrenia subjects. *Brain Imaging Behav*. 2020;14(3):736–752. doi: [10.1007/s11682-018-0012-0](https://doi.org/10.1007/s11682-018-0012-0)
142. Hrvatin S, Hochbaum DR, Nagy MA, Cicconet M, Robertson K, Cheadle L, Zilionis R, Ratner A, Borges-Monroy R, Klein AM, Sabatini BL, Greenberg ME. Single-cell analysis of experience-dependent transcriptomic states in the mouse visual cortex. *Nat Neurosci*. 2018;21(1):120–129. doi: [10.1038/s41593-017-0029-5](https://doi.org/10.1038/s41593-017-0029-5)
143. Damiano S, La Rosa G, Sozio C, Cavaliere G, Trinchese G, Raia M, Paternò R, Mollica MP, Avvedimento VE, Santillo M. 5-Hydroxytryptamine Modulates Maturation and Mitochondria Function of Human Oligodendrocyte Progenitor M03-13 Cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2621. doi: [10.3390/ijms22052621](https://doi.org/10.3390/ijms22052621)
144. Fan LW, Bhatt A, Tien LT, Zheng B, Simpson KL, Lin RC, Cai Z, Kumar P, Pang Y. Exposure to serotonin adversely affects oligodendrocyte development and myelination in vitro. *J Neurochem*. 2015;133(4):532–543. doi: [10.1111/jnc.12988](https://doi.org/10.1111/jnc.12988)
145. Thomas Broome S, Louangaphay K, Keay KA, Leggio GM, Musumeci G, Castorina A. Dopamine: an immune transmitter. *Neural Regen Res*. 2020;15(12):2173–2185. doi: [10.4103/1673-5374.284976](https://doi.org/10.4103/1673-5374.284976)
146. Channer B, Matt SM, Nickoloff-Bybel EA, Pappa V, Agarwal Y, Wickman J, Gaskill PJ. Dopamine, Immunity, and Disease. *Pharmacol Rev*. 2023;75(1):62–158. doi: [10.1124/pharmrev.122.000618](https://doi.org/10.1124/pharmrev.122.000618)
147. McKenna F, McLaughlin PJ, Lewis BJ, Sibbring GC, Cummmerson JA, Bowen-Jones D, Moots RJ. Dopamine receptor expression on human T- and B-lymphocytes, monocytes, neutrophils, eosinophils and NK cells: a flow cytometric study. *J Neuroimmunol*. 2002;132(1–2):34–40. doi: [10.1016/s0165-5728\(02\)00280-1](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(02)00280-1)
148. Pacheco R. Targeting dopamine receptor D3 signaling in inflammation. *Oncotarget*. 2017;8(5):7224–7225. doi: [10.18632/oncotarget.14601](https://doi.org/10.18632/oncotarget.14601)
149. Elgueta D, Aymerich MS, Contreras F, Montoya A, Celorio M, Rojo-Bustamante E, Riquelme E, González H, Vázquez M, Franco R, Pacheco R. Pharmacologic antagonism of dopamine receptor D3 attenuates neurodegeneration and motor impairment in a mouse model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*. 2017;113(PtA):110–123. doi: [10.1016/j.neuropharm.2016.09.028](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.09.028)
150. Hodo TW, Prudente de Aquino MT, Shimamoto A, Shanker A. Critical Neurotransmitters in the Neuroimmune Network. *Front Immunol*. 2020;11:1869. doi: [10.3389/fimmu.2020.01869](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01869)
151. Vidal PM, Pacheco R. The Cross-Talk Between the Dopaminergic and the Immune System Involved in Schizophrenia. *Front Pharmacol*. 2020;11:394. doi: [10.3389/fphar.2020.00394](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00394)
152. Brito-Melo GE, Nicolato R, de Oliveira AC, Menezes GB, Lélis FJ, Avelar RS, Sá J, Bauer ME, Souza BR, Teixeira AL, Reis HJ. Increase in dopaminergic, but not serotonergic, receptors in T-cells as a marker for schizophrenia severity. *J Psychiatr Res*. 2012;46(6):738–742. doi: [10.1016/j.jpsychires.2012.03.004](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.03.004)
153. Boneberg EM, von Seydlitz E, Pröpster K, Watzl H, Rockstroh B, Illges H. D3 dopamine receptor mRNA is elevated in T cells of schizophrenic patients whereas D4 dopamine receptor mRNA is reduced in CD4 + T cells. *J Neuroimmunol*. 2006;173(1–2):180–187. doi: [10.1016/j.jneuroim.2005.11.018](https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2005.11.018)
154. Mancini M, Natoli S, Gardoni F, Di Luca M, Pisani A. Dopamine Transmission Imbalance in Neuroinflammation: Perspectives on Long-Term COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5618. doi: [10.3390/ijms24065618](https://doi.org/10.3390/ijms24065618)
155. Felger JC, Miller AH. Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: The subcortical source of inflammatory malaise. *Front. Neuroendocrinol*. 2012;33:315–327. doi: [10.1016/j.yfrne.2012.09.003](https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.09.003)
156. Quintero-Villegas A, Valdés-Ferrer SI. Role of 5-HT₇ receptors in the immune system in health and disease. *Mol Med*. 2019;26(1):2. doi: [10.1186/s10020-019-0126-x](https://doi.org/10.1186/s10020-019-0126-x)
157. Krabbe G, Matyash V, Pannasch U, Mamer L, Boddeke HW, Kettenmann H. Activation of serotonin receptors promotes microglial injury-induced motility but attenuates phagocytic activity. *Brain Behav Immun*. 2012;26(3):419–428. doi: [10.1016/j.bbi.2011.12.002](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.12.002)

158. Mahé C, Loetscher E, Dev KK, Bobirnac I, Otten U, Schoeffter P. Serotonin 5-HT₇ receptors coupled to induction of interleukin-6 in human microglial MC-3 cells. *Neuropharmacology*. 2005;49(1):40–47. doi: [10.1016/j.neuropharm.2005.01.025](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.01.025)
159. Turkin A, Tuchina O, Klempin F. Microglia Function on Precursor Cells in the Adult Hippocampus and Their Responsiveness to Serotonin Signaling. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:665739. doi: [10.3389/fcell.2021.665739](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.665739)

Сведения об авторе

Наталья Степановна Коломеец, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория клинической нейроморфологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3710-8456>
ns-kolomeets@mail.ru

Information about the author

Natalya S. Kolomeets, Dr. of Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neuropathology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3710-8456>
ns-kolomeets@mail.ru

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
There is no conflict of interests.

Дата поступления 30.05.2023
Received 30.05.2023

Дата рецензирования 06.09.2023
Revised 06.09.2023

Дата принятия 25.09.2023
Accepted for publication 25.09.2023