

© Ключник Т.П. и др., 2024

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК: 616.895.8; 616.89-02-036; 612-017; 616-002.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-14-25>

Иммунология шизофрении: современный взгляд на воспалительные гипотезы заболевания

Татьяна Павловна Ключник, Светлана Александровна Зозуля
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

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

Резюме

Обоснование: иммунологическое направление всегда являлось значимой частью биологических исследований шизофрении и в разные годы опиралось на соответствующие фундаментальные представления о функциях иммунной системы и нейроиммунных взаимодействиях. **Цель обзора:** провести краткий исторический анализ иммунных гипотез шизофрении, отражающих вектор исследований фундаментальной иммунологии, а также представить результаты собственных исследований, подтверждающих ключевую роль хронического воспаления в патогенезе шизофрении, и обосновать возможность использования иммунологических показателей для диагностики и прогноза течения заболевания. **Материал и метод:** по ключевым словам «шизофрения», «иммунные гипотезы шизофрении», «нейровоспаление», «нейроиммунные взаимосвязи» проведен анализ публикаций из баз PubMed/MEDLINE, РИНЦ и других источников за последние десятилетия в сопоставлении с результатами клинических и биологических исследований шизофрении в Научном центре психического здоровья (НЦПЗ). **Заключение:** на основе проведенного анализа публикаций показано, что развитие научных представлений о связи иммунной системы и шизофрении привело к пониманию ключевой роли хронического воспаления в патогенезе данного заболевания. На основе сравнительных исследований ряда иммунных маркеров, относящихся к цитокиновой системе, острофазным белкам, протеолитическим ферментам и др., в НЦПЗ создана лабораторная тест-система «Нейроиммуно-тест», включающая комплексное определение воспалительных и аутоиммунных маркеров в плазме крови. Показано, что уровень активации иммунной системы коррелирует с особенностями психопатологической симптоматики пациентов. Идентификация иммунных профилей больных важна для выделения различных подтипов заболевания в целях диагностики и персонализированной терапии.

Ключевые слова: иммунные гипотезы шизофрении, нейровоспаление, нейроиммунные взаимосвязи

Для цитирования: Ключник Т.П., Зозуля С.А. Иммунология шизофрении: современный взгляд на воспалительные гипотезы заболевания. *Психиатрия*. 2024;22(4):14–25. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-14-25>

REVIEW

UDC 616.895.8; 616.89-02-036; 612-017; 616-002.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-14-25>

Immunology of Schizophrenia: A Modern View on Inflammatory Hypotheses of the Disease

Tatyana P. Klyushnik, Svetlana A. Zozulya
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

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

Summary

Background: the immunological direction has always been a significant part of biological studies of schizophrenia and in different years has been based on the relevant fundamental ideas about the functions of the immune system and neuroimmune relationships. **Objective:** to conduct a brief historical analysis of immune hypotheses of schizophrenia, reflecting the vector of research of fundamental immunology, and also to present the results of our own research, confirming the key role of chronic inflammation in the pathogenesis of schizophrenia and the possibility of using immunological indicators for diagnosis and prognosis of the course of the disease. **Materials and Method:** using the keywords "schizophrenia", "immune hypotheses of schizophrenia", "neuroinflammation", "neuroimmune relationships" we analyzed publications from PubMed/MEDLINE, RSCI databases and other sources of the last decades in comparison with the results of clinical and biological studies of schizophrenia at the Mental Health Research Centre (MHRC). **Conclusion:** based on the analysis of publications, it is shown that the development of scientific ideas about the relationship between the immune system and schizophrenia has led to the understanding of the key role of chronic inflammation in the pathogenesis of this disease. Based on comparative studies of a number of immune markers related to cytokine system, acute phase proteins, proteolytic enzymes, etc., a laboratory test system "Neuroimmuno-test",

which includes complex determination of inflammatory and autoimmune markers in blood plasma, was created at the MHRC. It is shown that the level of immune system activation correlates with the features of psychopathological symptoms of patients. Identification of the immune profiles of patients is important to differentiate disease subtypes for the purpose of diagnosis and personalized therapy.

Keywords: immune hypotheses of schizophrenia, neuroinflammation, neuroimmune relationships

For citation: Klyushnik T.P., Zozulya S.A. Immunology of Schizophrenia: A Modern View on Inflammatory Hypotheses of the Disease. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(4):14–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-14-25>

ВВЕДЕНИЕ

Связь между шизофренией и иммунной системой была постулирована более века назад. Исследования этой связи в разные периоды времени опирались на соответствующие фундаментальные представления о функциях иммунной системы и нейроиммунных взаимодействиях. Первые предположения основывались на обнаружении И.И. Мечниковым (1899) цитотоксического эффекта сыворотки больных шизофренией в отношении мозговой ткани. Позднее это было подкреплено в работах В.К. Хорошко [1], W. Dameshek [2], H. Lehmann-Faciüs [3].

В течение длительного времени считалось, что в отличие от других систем организма центральная нервная система (ЦНС) отделена от иммунной системы гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ), не допускающим проникновения в мозг клеточных и большинства растворимых компонентов крови, а также микробных агентов и других экзогенных соединений. В связи с этим мозг рассматривался в качестве «забарьерного» органа. Возможность контакта периферической иммунной системы с ЦНС допускалась лишь при тяжелых аутоиммунных и инфекционных заболеваниях мозга [4].

И хотя было известно, что в головном мозге есть свои собственные резидентные иммунные клетки, называемые микроглией, описанные Н. Рíо del Рíо еще в 1920-х гг., представления о функциях этих клеток были весьма ограниченными, и мозг характеризовался еще и как орган с ограниченной иммунной реактивностью.

В XX в. классической иммунологией достаточно полно были изучены острые воспалительные реакции организма, запускаемые в ответ на различные инфекционные стимулы. Вместе с тем механизмы активации воспаления инфекционными агентами не распространялись на «стерильные» раздражители, такие как белковые агрегаты, продукты деструкции собственных тканей организма или длительный стресс, в связи с чем считалось, что воспаление в мозге могло развиваться лишь в ответ на инфекцию.

В начале XXI в. стали накапливаться данные, свидетельствующие о том, что врожденная иммунная система активируется схожим образом в ответ на любое нарушение гомеостаза, вне зависимости от природы повреждающего фактора (инфекционного, механического, физического, эндогенного и др.), развивая стерильную (асептическую) воспалительную реакцию через общие метаболические пути [5]. Это важнейшее открытие классической иммунологии сыграло революционную роль и стимулировало начало исследований

воспалительных механизмов психических и неврологических заболеваний [6].

Существенно изменились также представления об изолированности мозга от периферической иммунной системы, а также о его собственной иммунной реактивности. В настоящее время известно, что мозг и периферическая иммунная система находятся в постоянном взаимодействии [7], а ключевыми иммунными сигнальными молекулами, осуществляющими эти взаимодействия, являются цитокины — небольшие пептидные молекулы, синтезирующиеся иммунными клетками как в мозге, так и в сосудистом русле [8].

Главными иммунокомпетентными клетками в мозге являются клетки микроглии, которые осуществляют функции как врожденного, так и приобретенного (специфического) иммунитета. Клетки микроглии, резидентные макрофаги в ЦНС, развиваются из мезодермальных клеток-предшественников и мигрируют в ЦНС до формирования ГЭБ. Микроглия выполняет различные физиологические функции на всех этапах развития нервной системы. Клетки микроглии взаимодействуют практически со всеми типами клеток в головном мозге, опосредуют процессы развития и поддержания гомеостаза ЦНС и обладают рядом важнейших свойств: участвуют в воспалении, иммунном надзоре, экспрессируют и секретируют сигнальные молекулы цитокинов и т.д. [9, 10].

Оказалось, что посредством цитокинов функциональный статус микроглиальных клеток тесно связан с состоянием периферической иммунной системы [11], что делает ее важным фактором в патогенезе заболеваний мозга.

Значимо изменились также представления о ГЭБ. Эта морфофункциональная структура стала рассматриваться как «интерфейс» между сосудистой системой и нервной тканью, который регулирует различные процессы, такие как мозговой кровоток и ангиогенез, развитие нейронов и синаптическая активность. ГЭБ является физическим и метаболическим барьером, который регулирует двунаправленный транспорт веществ и защищает ЦНС от нежелательных соединений, играющих решающую роль в поддержании ее гомеостаза [12].

Цель обзора: провести краткий исторический анализ иммунных гипотез шизофрении, отражающих вектор исследований фундаментальной иммунологии, а также представить результаты собственных исследований, подтверждающих ключевую роль хронического воспаления в патогенезе шизофрении, и обосновать возможность использования иммунологических

показателей для диагностики и прогноза течения заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОД

Осуществлен поиск научных публикаций в базах данных и обобщение результатов отечественных и зарубежных исследований, демонстрирующих эволюцию основных представлений о механизмах активации иммунной системы при шизофрении.

Иммунные гипотезы шизофрении (исторический аспект)

Первые иммунные гипотезы шизофрении связывали развитие заболевания с вирусными и инфекционными агентами, что нашло отражение в **вирусных гипотезах** шизофрении. Впервые вирусная гипотеза шизофрении была сформулирована К. Menninger еще в 1920-х гг. После эпидемии гриппа 1918 г. он описал 200 случаев постгриппозного психоза, треть из которых напоминала *dementia praecox*. Вирусная гипотеза шизофрении активно развивалась в течение последующих десятилетий [13, 14]. Исследователи рассматривали в качестве факторов риска развития шизофрении контакт с вирусной инфекцией в связи с эпидемией, вирусными заболеваниями матери во время беременности, рождением в зимнее время, скученностью проживания семьи и др. [15]. Были предприняты попытки поиска доказательств присутствия вируса в ткани мозга больных шизофренией (М.А. Морозов, 1954; В.М. Морозов, 1954, 1957). В ряде работ данные подтверждались выявлением повышенных титров антител к вирусам в сыворотке и ликворе пациентов с шизофренией [16]. Определенные уникальные характеристики вирусов (их наследование как части генома, длительное нахождение в состоянии покоя, периодическая активация и др.) делали их вероятными кандидатами в «шизовирусы».

В соответствии с новой для второй половины XX в. гипотезой патогенеза шизофрении вследствие **нарушения развития нервной системы (neurodevelopmental hypothesis)** [17], особое внимание стали уделять внутриутробной инфекции как возможной причине нарушения развития нервной системы и, соответственно, значимому фактору заболевания шизофренией в более позднем возрасте [18]. Повышенный риск манифестации шизофрении связывали с внутриутробным заражением *Toxoplasma gondii*, вирусом простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2), цитомегаловирусом, вирусом гриппа, краснухи, вирусом Эпштейна–Барр, а также неспецифическими бактериальными инфекциями [19]. Показано, что повышенные уровни С-реактивного белка, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкина-8 (IL-8) в сыворотке крови матери во время беременности также могут быть связаны с развитием шизофрении у потомства [20].

С позиций современной нейроиммунологии связь между внутриутробным вирусным или инфекционным заражением и шизофренией реализуется посредством активации иммунной системы матери, нарушения

цитокиновых сетей с последующей активацией микроглии плода и развитием нейровоспаления как важного патогенетического механизма шизофрении на фоне определенной генетической уязвимости. Таким образом, воспалительная реакция на инфекцию является общим механизмом, лежащим в основе ассоциации внутриутробного заражения и шизофрении. Исследования, направленные на изучение аутоиммунных реакций после инфекции, свидетельствуют также о возможной активации приобретенного иммунитета и потенциальном повышении уровня аутоантител к белкам-мишеням, связанным с шизофренией, включая рецептор N-метил-D-аспартата [21].

Это положение подкрепляется также модельными экспериментами на животных, в которых показано, что активация материнского иммунитета липополисахаридом, «имитирующим» бактериальную инфекцию, либо двухпочечной рибонуклеиновой кислотой, поли(I:C), определяющей противовирусный воспалительный ответ, а также напрямую цитокинами вызывает у экспериментальных животных нарушение поведения и обучаемости, а также изменение морфологии мозга и нейрохимические сдвиги, сходные с шизофренией [22].

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют, что тяжелые инфекции и аутоиммунные расстройства аддитивно повышают риск шизофрении и расстройств шизофренического спектра также и у взрослых [23].

Потенциальная роль инфекций в этиопатогенезе шизофрении подтверждается ассоциациями между риском развития шизофрении и генами, которые кодируют HLA (Human Leukocyte Antigen, главный комплекс гистосовместимости) и другие факторы, контролируемые иммунный ответ на инфекционные агенты [24].

Среди иммунных гипотез шизофрении особого внимания заслуживает сформулированная в 1960-е гг. **аутоиммунная гипотеза**. Основой для этой гипотезы послужили данные отечественных и зарубежных исследователей о выявлении в крови больных шизофренией антител к белкам мозга — противомозговых антител. У больных шизофренией могут быть выявлены повышенные титры антикардиолипиновых иммуноглобулинов G (IgG) и M (IgM), а также антител к фактору роста нервов и др. [25, 26].

В рамках аутоиммунной гипотезы предполагается, что вследствие нарушения проницаемости ГЭБ нейроантигены попадают в системный кровоток, вызывая синтез специфических аутоантител. Эти аутоантитела, проникая в мозг и связываясь с соответствующими мишенями, нарушают функционирование нейронных сетей и/или синаптическую передачу, что на клиническом уровне находит отражение в нарушении когнитивных функций и поведенческих реакций [27].

Отметим, что первые исследования процессов аутоиммунизации к антигенам нервной ткани относятся к началу XX в. Идея о возможной роли аутоиммунитета при психических заболеваниях принадлежит

В.К. Хорошко (1912). На основе изучения антигенных свойств нервной ткани исследователь предположил, что при некоторых условиях (травма, инфекция) компоненты мозговой ткани человека могут стать аутоантигенами и вызвать образование аутоантител, которые он называл «нейроцитотоксинами». Предположения о роли аутоиммунизации в развитии психических болезней высказывали также Е.К. Краснушкин (1920) и П.Е. Снесарев (1934). Аутоиммунную гипотезу шизофрении подтверждают и исследователи, изучавшие токсические свойства сыворотки крови больных шизофренией. Например, R.G. Heath и соавт. [28] назвали выявленный ими токсический фактор тараксеином и отнесли его к иммуноглобулину класса G. Проводились также исследования по изучению взаимосвязи аутоиммунной и дофаминовой гипотез развития шизофрении. На основании анализа накопленных данных Г.И. Коляскина и соавт. (1990) выдвинули предположение о том, что аутоиммунный процесс может касаться непосредственно структур дофаминовой системы на уровне дофаминовых рецепторов с образованием антирецепторных антител со стимулирующим или блокирующим действием [29].

Вместе с тем аутоиммунные маркеры не нашли широкого применения в клинической практике. Это связано с довольно медленным развитием аутоиммунных реакций и достаточно большим временем полужизни этих молекул в крови (30–50 дней). Кроме того, увеличение уровня аутоантител к нейроантигенам наблюдается далеко не у всех пациентов с шизофренией и ассоциировано преимущественно с наиболее тяжелым течением заболевания, отражая, вероятно, их роль в развитии вторичных метаболических нарушений.

Иммунологические исследования прошлого и начала нынешнего столетия были направлены также на изучение клеточного и гуморального иммунитета при шизофрении, анализ количественных соотношений и функциональных особенностей лимфоцитов и их субпопуляций у пациентов. Были выявлены изменения в различных популяциях иммунных клеток (натуральных клеток-киллеров (NK), Т- и В-лимфоцитов) [30, 31]. Более поздние исследования описывали изменение этих параметров в ходе лечения [32].

На основе данных об измененных иммунных параметрах клеточного и гуморального иммунитета при шизофрении была предложена **иммунная гипотеза шизофрении**, которая в общем виде постулировала роль иммунного дисбаланса в патогенезе заболевания [33].

Интерпретация данных была затруднена в связи с недостаточной изученностью фундаментальных основ нейроиммунных взаимосвязей и представлениями о мозге как «забарьерном» органе. Помимо этого, методология клиничко-биологических исследований и существующие в то время диагностические подходы не предполагали сопоставления биологических показателей с психопатологическими особенностями состояния пациентов (выраженность расстройств, стадия,

длительность заболевания, сопутствующие факторы и др.). Предполагая роль иммунного дисбаланса в развитии шизофрении, эта гипотеза не могла объяснить происхождение этих нарушений и их связь с особенностями клинической симптоматики, а также не имела каких-либо приложений для практической деятельности.

Фокус иммунологических исследований последних десятилетий направлен на исследование роли хронического воспаления в патогенезе психических заболеваний. На основе данных этих исследований предложен ряд **воспалительных гипотез** шизофрении, связывающих развитие и прогрессирование этого заболевания с различными событиями воспаления: активацией микроглии — **микроглиальная гипотеза** [34], нарушением цитокиновых сетей — **цитокиновая гипотеза** [35, 36], влиянием цитокинов на катаболизм триптофана — **кинуриновая гипотеза** [37] и др.

Воспалительные гипотезы шизофрении опираются на многочисленные свидетельства, такие как:

- повышение уровня воспалительных маркеров в биологических жидкостях и мозге пациентов с шизофренией, провоспалительный статус иммунных клеток [38–40];
- повышенные титры аутоантител [41];
- данные нейровизуализационных и постмортальных морфологических исследований, выявляющих потерю объема мозга [42, 43] и активацию микроглии [44];
- результаты модельных экспериментов на животных, свидетельствующие о том, что с активацией воспаления ассоциированы поведенческие нарушения, отклонения в эмоциональной и когнитивной сферах [45].

Фундаментальную основу воспалительных гипотез шизофрении составляет открытие в конце прошлого столетия Толл-подобных рецепторов (Toll-like receptor, TLR) на иммунокомпетентных клетках крови и мозга, играющих ключевую роль в активации воспаления [46]. TLR представляют собой так называемые *образ-распознающие* рецепторы, или *рецепторы опознавания паттерна* (Pattern recognition receptors, PRR), связывающие молекулы, общие для патогенов, но отличающиеся от молекул хозяина; их совокупности называют патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs). В дополнение к распознаванию экзогенных PAMPs, TLR могут также связываться с эндогенными молекулярными структурами, ассоциированными с повреждением (damage-associated molecular patterns, DAMPs), такими как белки теплового шока или компоненты плазматической мембраны, белковые агрегаты и др. [47].

Дальнейшими исследованиями были раскрыты механизмы влияния воспаления на нейротрансмиссию, нейродегенерацию, сосудистую сеть мозга. Установлено, что активированная иммунная система (мозг и периферическая иммунная система) продуцирует провоспалительные цитокины, активирующие фермент

индоламин-2,3-диоксигеназу (ИДО) метаболизма триптофана/кинурина, который влияет на серотонинергическую и глутаматергическую нейротрансмиссию через нейроактивные метаболиты, такие как кинуреновая кислота [48].

Воспалительные гипотезы шизофрении поддерживаются также наблюдаемым терапевтическим эффектом противовоспалительных препаратов, используемых в качестве аугментации к основному лечению [49]. Показано, что противовоспалительными и иммуномодулирующими эффектами обладают также антипсихотические препараты [45].

Вместе с тем следует отметить, что данные разных авторов о воспалении при шизофрении отличаются, включая отрицательные результаты исследований и наличие слабых корреляционных связей. Возможным объяснением таких расхождений могут быть малые размеры выборки отдельных исследований, различные фазы заболевания и потенциальное влияние смешанных факторов (например, курение, ожирение, действие лекарств, сопутствующие заболевания и др.). Можно предположить, что воспаление присутствует не у всех пациентов с шизофренией [50].

Заслуживает внимание также модель шизофрении «**уязвимость–стресс–воспаление**», впервые выдвинутая более 50 лет назад [51] и постулирующая роль стресса в патогенезе шизофрении. Эта модель рассматривает стресс как дополнительный риск возникновения шизофрении у генетически уязвимых лиц. Это положение поддерживается более поздними исследованиями, свидетельствующими о том, что стресс связан с увеличением уровня провоспалительных цитокинов и способствует длительному провоспалительному состоянию [52].

Клинико-иммунологические исследования шизофрении

Иммунологические исследования в последние десятилетия направлены на разработку проблемы воспалительных механизмов шизофрении и расстройств шизофренического спектра посредством изучения взаимосвязей воспалительных и аутоиммунных маркеров крови с особенностями психопатологической симптоматики пациентов [53–55].

На основе сравнительных исследований ряда иммунных маркеров, относящихся к цитокиновой системе, острофазным белкам, протеолитическим ферментам и др., в Научном центре психического здоровья создана лабораторная тест-система — «Нейроиммуно-тест», включающая комплексное определение воспалительных и аутоиммунных маркеров в сыворотке крови — энзиматической активности протеолитического фермента нейтрофилов — лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональной активности ее ингибитора — α 1-протеиназного ингибитора, уровня аутоантител к нейроантигенам: нейротрофину S100B и основному белку миелина [38].

Выбор этих иммунологических показателей определяется тем обстоятельством, что они наиболее значимо

коррелируют с особенностями и динамикой психопатологической симптоматики по оценкам формализованных психометрических шкал (Шкала позитивных и негативных синдромов — Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS; Шкала общего клинического улучшения — Clinical Global Impression, CGI) [57–60]. Это свидетельствует о том, что с помощью иммунных маркеров можно осуществлять контроль основного патогенетического звена заболеваний мозга — воспаления (врожденный иммунитет) и звена, определяющего вторичные повреждения (приобретенный иммунитет).

Лейкоцитарная эластаза (ЛЭ) — высокоактивная сериновая протеаза с широкой субстратной специфичностью, содержащаяся в азурофильных гранулах нейтрофилов. ЛЭ секретируется во внеклеточное пространство при активации этих клеток в процессе развития неспецифического иммунного ответа на различные стимулы, включая инфекционные агенты, иммунные комплексы, эндотоксины, аутоантигены и т.д. Попадающая во внеклеточное пространство ЛЭ расщепляет основное вещество, эластиновые и коллагеновые волокна сосудистых базальных мембран и соединительной ткани, белки плазмы крови, иммуноглобулины и т.д. Будучи звеном воспалительных реакций, носящих санационный характер, в ряде случаев этот фермент может проявлять значительный деструктивный потенциал в отношении сосудистого эндотелия, в случае заболеваний мозга — эндотелия сосудов ГЭБ, способствуя вторичным метаболическим повреждениям [61].

Основным эндогенным регулятором активности фермента является α 1-протеиназный ингибитор (α 1-ПИ), отвечающий за 90% антипротеолитической активности плазмы крови (ингибирует активность трипсина, плазмина, некоторых факторов свертывания крови и т.д.) и подавляющий активность ЛЭ с высокой константой ассоциации ($> 10^7 \text{ M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$) [62]. Функциональная активность α 1-ПИ определяет течение многих воспалительных и/или деструктивных процессов. Контролируя протеолитическую активность ЛЭ, этот ингибитор создает условия для ограничения очага воспаления и/или деструкции.

Нормальными компонентами иммунной системы любого здорового человека являются естественные аутоантитела практически ко всем антигенам организма, в том числе к белкам нервной ткани. Естественное содержание антител в сыворотке крови колеблется в определенных пределах, характерных для каждого возраста, и может резко изменяться при различных заболеваниях [63]. В рамках технологии «Нейроиммуно-тест» определяют уровни аутоантител к двум белкам нервной ткани: *белку S100B и основному белку миелина (ОБМ)*. S100B — Ca^{2+} -связывающий белок нервной ткани — является трофическим фактором для серотонинергических нейронов, влияет на миграторную активность нейробластов [64, 65]. ОБМ участвует в организации сборки и поддержания целостности миелина нервных волокон [66].

Комплексное определение вышеперечисленных маркеров позволяет оценить уровень активации иммунной системы (УАИС) с учетом взаимодействия клеточных и гуморальных иммунных факторов в ходе воспаления [67].

При патологических состояниях, ассоциированных с воспалительным процессом, направленным на восстановление нарушенного гомеостаза и разрешение воспаления, наблюдается повышение активности как ЛЭ, так и α 1-ПИ, отражающее повышение протеолитической активности. Исследования свидетельствуют, что в ряде случаев с неблагоприятным прогнозом и развитием вторичных нарушений, в крови выявляется невысокая активность ЛЭ (в пределах контрольного диапазона или ниже) на фоне высокой активности α 1-ПИ. Эти состояния могут быть связаны как с функциональным истощением нейтрофилов, так и с их трансмиграцией в паренхиму мозга через нарушенный ГЭБ, что может быть следствием чрезвычайно острого или длительно текущего хронического заболевания [61].

Многочисленными исследованиями с использованием «Нейроиммуно-теста» показано, что развитие психоза сопровождается повышением активности как ЛЭ, так и α 1-ПИ [38, 58]. Помимо этого, получены данные, свидетельствующие о том, что активация приобретенного иммунитета (появление в крови аутоантител) сопровождается преимущественно необратимые патологические процессы в нервной ткани, наиболее характерные для тяжелых и высокопрогредиентных форм психических заболеваний [59]. Установлено, что уровень активации воспалительных реакций коррелирует с тяжестью патологического процесса в мозге при шизофрении, интенсивность которого связана с выраженностью психопатологической симптоматики в соответствии с регистрами тяжести психической патологии — от невротического до галлюцинаторно-бредового [57]. Вместе с тем в рамках отдельных регистров тяжести психопатологических расстройств выявлена большая иммунологическая гетерогенность. Усложнение психопатологической структуры характеризуется количественными и качественными особенностями спектра иммунных маркеров [67, 68].

На этапе ремиссии заболевания или ее становления уровень активации иммунной системы снижается, не достигая, однако, контрольного уровня, что свидетельствует о продолжающемся течении патологического процесса в мозге, несмотря на улучшение психического состояния пациентов по психометрическим шкалам [38].

Было установлено, что изменение вышеперечисленных иммунологических показателей по сравнению с контрольными не только отражает существенные особенности клинического психического состояния, но и может опережать его оценку методом клинического наблюдения [38]. Повышение иммунологических показателей в крови выявляется на этапах заболевания, предшествующих развитию выраженной клинической симптоматики, что может служить объективным

критерием наличия текущего патологического процесса в мозге, а также отражением его особенностей. Показано, что высокий уровень воспалительных, а в ряде случаев и аутоиммунных маркеров, может быть предиктором манифестации психоза у пациентов молодого возраста с депрессией и аттенуированной психотической симптоматикой [69].

Важнейшим направлением исследований стало установление особенностей спектра иммунных маркеров при наиболее тяжелых синдромах шизофрении и расстройств шизофренического спектра — кататонических расстройствах, а также бредовых расстройствах при параноидной шизофрении. Установлено, что эти симптомокомплексы являются клинически и иммунологически гетерогенными [67, 68].

При сопоставлении иммунологических показателей с клинически выделенными психопатологическими формами кататонических (стереотипная и паракинети́ческая кататония) и бредовых расстройств (бред преследования и бред воздействия) было показано, что выделенные психопатологические формы как кататонических, так и бредовых расстройств различаются по уровню активации иммунной системы.

Максимально высокий уровень активации иммунной системы соответствовал наиболее тяжелым формам этих расстройств — паракинети́ческой кататонии и бреду воздействия. Отличительной особенностью этих состояний оказалась недостаточно высокая активность ЛЭ, которая находилась в диапазоне контрольных значений или даже за пределами нижней границы этого диапазона, на фоне высокого уровня других иммунных маркеров [67, 68].

Эта особенность спектра иммунных маркеров может быть объяснена трансмиграцией нейтрофилов из крови в ткани мозга вследствие критического увеличения проницаемости ГЭБ, которая в значительной степени контролируется лейкоцитарной эластазой [61], а миграция нейтрофилов и других иммуноцитов в мозг определяется повышенным уровнем хемокинов, синтезируемых активированной микроглией [70]. Косвенным подтверждением этого предположения могут служить данные исследований последних лет, свидетельствующие о том, что хроническое системное воспаление ассоциировано с нарушением проницаемости ГЭБ [71]. Отметим, что ранее нарушение ГЭБ рассматривалось только в связи с патологическими процессами в мозге [32]. Следует признать, что феномен проникновения форменных элементов крови, в первую очередь нейтрофилов, в ткани мозга, не описан при эндогенных психических заболеваниях. Вместе с тем в научной литературе приводятся документированные свидетельства проникновения нейтрофилов в мозг, полученные на экспериментальных моделях, а также на пациентах с ишемическим инсультом и такими нейродегенеративными заболеваниями как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз [72, 73].

Исследования авторов показывают прямую связь между притоком нейтрофилов в мозг и тяжестью его

повреждения, что позволяет рассматривать нейтрофилы в связи с вторичными необратимыми повреждениями головного мозга [74]. В пользу высказанного предположения могут свидетельствовать также результаты собственных исследований, демонстрирующих снижение количества нейтрофилов и низкую активность ЛЭ у пациентов с эндогенными психозами, развившимися на протяжении первых двух месяцев после перенесенного COVID-19. Наличие такого иммунологического профиля было ассоциировано с преобладанием в структуре депрессивно-бредовых состояний проявлений негативной аффективности (апатия, астения, адинамия) и относительно неразвернутым характером бредовых расстройств, что, предположительно, может быть связано с токсическим влиянием периферических нейтрофилов и их протеаз на функционирование мозга пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции [75].

Наши исследования свидетельствуют, что значительная доля пациентов с длительным течением болезни Альцгеймера или болезни Паркинсона характеризуется аналогичным спектром иммунных маркеров — низкой активностью ЛЭ на фоне высокого уровня активации иммунной системы [76, 77].

Очевидно, что для уточнения природы наблюдаемого в крови снижения уровня ЛЭ в динамике воспалительного процесса при развитии паракинетиических кататонических расстройств или бреда воздействия при параноидной шизофрении необходимы дополнительные исследования. Вместе с тем полученные данные позволяют существенно дополнить представления о патогенезе психопатологически неоднородных кататонических и бредовых расстройств и предположить, что наиболее тяжелые формы этих расстройств определяются единым патофизиологическим механизмом, особенности которого связаны с чрезмерным напряжением иммунитета, гиперактивацией нейтрофилов, критическим нарушением проницаемости ГЭБ и, возможно, трансмиграцией нейтрофилов в паренхиму мозга. В развитии этих расстройств, вероятно, ключевую роль играет взаимодействие неспецифических воспалительных механизмов с определенной генетической предрасположенностью, определяющей риск развития этих тяжелых расстройств [78].

Таким образом, выявленные клиничко-биологические закономерности не только подтверждают патогенетическую роль иммунных механизмов и в первую очередь воспаления в развитии шизофрении и расстройств шизофренического спектра, но также вносят значительный вклад в понимание природы этих расстройств.

Важным аспектом является также использование новых знаний об иммунных механизмах шизофрении в клинической практике.

Выявленные взаимосвязи между уровнем активации иммунной системы (по показателям «Нейроиммуно-теста») и тяжестью психопатологической симптоматики позволяют проводить иммунологический

мониторинг состояния пациентов с целью прогнозирования вероятностной траектории течения заболевания, оптимизации терапии, оценки качества ремиссии, фиксации окончания/продолжения активного течения на отдаленных этапах заболевания [79]. Определение динамики иммунных показателей на доклинических этапах заболевания позволяет выделить группу высокого риска манифестации психоза для своевременного начала терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенного анализа данных литературы показано, что развитие научных представлений о связи иммунной системы и шизофрении привело к пониманию ключевой роли хронического воспаления в патогенезе данного заболевания. Об этом свидетельствует появление различных воспалительных гипотез шизофрении, сформулированных на основе результатов ряда клинических и экспериментальных исследований. Показано, что активация рецепторов врожденного и приобретенного иммунитета — Toll-рецепторов — различными факторами может приводить к развитию в мозге нейровоспаления, ассоциированного с повышением уровня воспалительных маркеров в крови пациентов. Показано, что такие изменения связаны с особенностями клинической симптоматики пациентов и тяжестью течения шизофрении, что подтверждает вовлеченность воспалительных механизмов в развитие заболевания.

Результаты многолетних клиничко-биологических исследований ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» свидетельствуют, что уровень воспалительных и аутоиммунных маркеров, входящих в медицинскую технологию «Нейроиммуно-тест», коррелирует с тяжестью патологического процесса в мозге при шизофрении, интенсивность которого определяется выраженностью психопатологической симптоматики. Выявлена значительная иммунологическая гетерогенность синдромов шизофрении (в том числе наиболее тяжелых — кататонии и бредовых расстройств при параноидной шизофрении), определяемая количественными и качественными особенностями спектра иммунных маркеров. Идентификация иммунного профиля пациентов важна для выделения биологически различных подтипов заболевания в целях диагностики и персонализированной терапии.

Будущие исследования будут направлены на углубленное изучение связи иммунофенотипов шизофрении с динамикой течения заболевания, ответом пациентов на фармакотерапию и прогнозом, а также на поиск свидетельств, подтверждающих гипотезу трансмиграции нейтрофилов в мозг при развитии психоза. Помимо этого, важными представляются вопросы о возможной аугментации психофармакотерапии противовоспалительными препаратами. Для решения этих вопросов, вероятно, необходимо не только выделение групп пациентов, для которых такая терапия может оказаться

эффективной, но также разработка способов доставки таких препаратов в мозг.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Хорошко ВК. Реакции животного организма на введение нервной ткани (невротоксины, анафилаксия, эндотоксины). М.: Типография МГУ, 1912:273. Horoshko VK. Reakcii zhivotnogo organizma na vvedenie nervnoj tkani (nevrotoksiny, anafilaksiya, endotoksiny). M.: Tipografiya MGU, 1912:273. (In Russ.).
2. Dameshek W. White blood cells in dementia praecox and dementia paralytica. *Arch Neurol Psychiatry*. 1930;24:855.
3. Lehmann-Facijs H. Über die Liquordiagnose der Schizophrenien. *Klinische Wochenschrift*. 1937;16:1646–1648.
4. Малашиха ЮА. Иммунный барьер мозга (иммунология и иммунопатология спинномозговой жидкости). М.: Медицина, 1986:160. Malashkhiya YuA. Immunnyj bar'er mozga (immunologiya i immunopatologiya spinnomozgovoju zhidkosti). M.: Medicina, 1986:160. (In Russ.).
5. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(12):826–837. doi: 10.1038/nri2873 Epub 2010 Nov 19. PMID: 21088683; PMCID: PMC3114424.
6. Ratajczak MZ, Pedziwiatr D, Cymer M, Kucia M, Kucharska-Mazur J, Samochowiec J. Sterile Inflammation of Brain, due to Activation of Innate Immunity, as a Culprit in Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry*. 2018;9:60. doi: 10.3389/fpsy.2018.00060 PMID: 29541038; PMCID: PMC5835766.
7. Корнева ЕА. Пути взаимодействия нервной и иммунной систем: история современность, клиническое применение. *Медицинская иммунология*. 2020;22(3):405–418. doi: 10.15789/1563-0625-PON-1974 Korneva EA. Pathways of neuro-immune communication: past and present time, clinical application. *Medical Immunology (Russia)*. 2020;22(3):405–418. (In Russ.). doi: 10.15789/1563-0625-PON-1974
8. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety*. 2013;30(4):297–306. doi: 10.1002/da.22084
9. Гоголева ВС, Друцкая МС, Атретханы КС-Н. Микроглия в гомеостазе центральной нервной системы и нейровоспалении. *Молекулярная биология*. 2019;53(5):790–798. doi: 10.1134/S0026898419050057 Gogoleva VS, Drutskaya MS, Atrekhany KS. The role of microglia in the homeostasis of the central nervous system and neuroinflammation *Molecular Biology*. 2019;53(5):790–798. (In Russ.). doi: 10.1134/S0026898419050057
10. Сиякин ИА, Баталова ТА. Микроглия как ключевой компонент регуляции синаптической активности. *Научное обозрение. Биологические науки*. 2020;4:53–58. doi: 10.17513/srbs.1215 Sinyakin IA, Batalova TA. Microglia as a key component of synaptic activity regulation *Scientific Review. Biological science* 2020;4:53–58. (In Russ.). doi: 10.17513/srbs.1215
11. Frost JL, Schafer DP. Microglia: Architects of the Developing Nervous System. *Trends Cell Biol*. 2016;26(8):587–597. doi: 10.1016/j.tcb.2016.02.006
12. Pandit R, Chen L, Götz J. The blood-brain barrier: Physiology and strategies for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;165–166:1–14. doi: 10.1016/j.addr.2019.11.009
13. Torrey EF. Functional psychoses and viral encephalitis. *Integrative Psychiatry*. 1986;4:224–236.
14. Ойфа АИ. Мозг и вирусы: Вирусогенетическая гипотеза происхождения психических заболеваний. М.: Русский мир, 1999:191. ISBN 5-85810-046-5. Oifa AI. Mozg i virusy: Virusogeneticheskaia gipoteza proiskhozhdeniia psikhicheskikh zabolevanii. M.: Russkii mir, 1999:191; ISBN 5-85810-046-5. (In Russ.).
15. DeLisi LE, Crow TJ. Is schizophrenia a viral or immunologic disorder? *Psychiatr Clin North Am*. 1986;9:115–132. doi: 10.1016/S0193-953X(18)30638-5
16. Bártová L, Rajcáni J, Pogády J. Herpes simplex virus antibodies in the cerebrospinal fluid of schizophrenic patients. *Acta Virol*. 1987;31(5):443–446.
17. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(7):660–669. doi: 10.1001/archpsyc.1987.01800190080012
18. Khandaker GM, Zimbron J, Dalman C, Lewis G, Jones PB. Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. *Schizophr Res*. 2012;139(1–3):161–168. doi: 10.1016/j.schres.2012.05.023
19. Blomström A, Karlsson H, Wicks S, Yang S, Yolken RH, Dalman C. Maternal antibodies to infectious agents and risk for non-affective psychoses in the offspring — a matched case-control study. *Schizophr Res*. 2012;140(1–3):25–30. doi: 10.1016/j.schres.2012.06.035
20. Canetta S, Sourander A, Surcel HM, Hinkka-Yli-Salomäki S, Leiviskä J, Kellendonk C, McKeague IW, Brown AS. Elevated maternal C-reactive protein and increased risk of schizophrenia in a national birth cohort. *Am J Psychiatry*. 2014;171(9):960–968. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13121579
21. Cartisano T, Kicker J. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in 7-month old infant following influenza vaccination. *Neurology*. 2016;86(16 Supplement):5–136.
22. Bao M, Hofsink N, Plösch T. LPS versus Poly I:C model: comparison of long-term effects of bacterial and viral maternal immune activation on the offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2022;322(2):99–111. doi: 10.1152/ajpregu.00087.2021

23. Benros ME, Mortensen PB, Eaton WW. Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia. *Ann. NY Acad. Sci.* 2012;1262:56–66.
24. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, Tooley K, Presumey J, Baum M, Van Doren V, Genovese G, Rose SA, Handsaker RE; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Daly MJ, Carroll MC, Stevens B, McCarroll SA. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature.* 2016;530(7589):177–183. doi: 10.1038/nature16549
25. Вартанян МЕ. Этиология и патогенез шизофрении. В кн.: Руководство по психиатрии / под ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина, 1983;1:390–394. Vartanyan ME. Etiologiya i patogenez shizofrenii. V kn.: Rukovodstvo po psikiatrii / pod red. A.V. Snezhnevskogo. M.: Medicina, 1983;1:390–394. (In Russ.).
26. Коляскина ГИ, Кушнер СГ. О некоторых закономерностях появления противомозговых антител в сыворотке крови больных шизофренией. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1969;69(2):1679–1683. Kolyaskina GI, Kushner SG. O nekotorykh zakonmernostiakh poiyavleniya protivomozgovykh antitel v syvorotke krovi bol'nykh shizofreniei. *Zhurnal Nevropatologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 1969;69(2):1679–1683. (In Russ.).
27. Pathmanandavel K, Starling J, Dale RC, Brilot F. Autoantibodies and the immune hypothesis in psychotic brain diseases: challenges and perspectives. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:257184. doi: 10.1155/2013/257184
28. Heath RG, Krupp IM, Byers LW, Liljekvist JI. Schizophrenia as an immunologic disorder. Effects of serum protein fraction on brain function. *Arch Gen Psychiatry.* 1967;16:10–23.
29. Коляскина ГИ, Секирина ТП. Иммунология шизофрении. Современные проблемы и перспективы (Обзор). *Медицинский реферативный журнал. Раздел 14, Психиатрия.* 1990;3:6–9. Kolyaskina GI, Sekirina TP. Immunologiya shizofrenii. Sovremennye problemy i perspektivy (Obzor). *Meditsinskij referativnyj zhurnal. Razdel 14, Psikiatriia.* 1990;3:6–9. (In Russ.).
30. Vartanyan ME, Kolyaskina GI, Lozovsky DV, Burbueva GS, Ignatov SA. Humoral and cellular immunity in schizophrenia. In: *Neurochemical and cellular components in schizophrenia.* N.Y., 1978:339–364.
31. Smith RS. A comprehensive macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia. *Med Hypotheses.* 1992;39(3):248–257. doi: 10.1016/0306-9877(92)90117-u
32. Maino K, Gruber R, Riedel M, Seitz N, Schwarz M, Müller N. T- and B-lymphocytes in patients with schizophrenia in acute psychotic episode and the course of the treatment. *Psychiatry Res.* 2007;152(2–3):173–180. doi: 10.1016/j.psychres.2006.06.004
33. Horváth S, Mirnics K. Immune system disturbances in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2014;75(4):316–323. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.06.01
34. Munn NA. Microglia dysfunction in schizophrenia: an integrative theory. *Med Hypotheses.* 2000 Feb;54(2):198–202. doi: 10.1054/mehy.1999.0018. PMID: 10790752.
35. Shnayder NA, Khasanova AK, Strel'nik AI, Al-Zamil M, Otmakhov AP, Neznanov NG, Shipulin GA, Petrova MM, Garganeeva NP, Nasyrova RF. Cytokine imbalance as a biomarker of treatment-resistant schizophrenia. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11324. doi: 10.3390/ijms231911324
36. Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry.* 2008;63(8):801–808. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.09.024
37. Erhardt S, Schwieler L, Nilsson L, Linderholm K, Engberg G. The kynurenine acid hypothesis of schizophrenia. *Physiol Behav.* 2007;92(1–2):203–209. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.05.025
38. Ключник ТП, Зозуля СА, Андросова ЛВ, Сарманова ЗВ, Отман ИН, Дупин АМ, Пантелеева ГП, Олейчик ИВ, Абрамова ЛИ, Столярова СА, Шпилова ЕС, Борисова ОА. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(2):37–42. Kliushnik TP, Zozulya SA, Androsova LV, Sarmanova ZV, Otman IN, Dupin AM, Panteleeva GP, Oleichik IV, Abramova LI, Stolyarov SA, Shpilova ES, Borisova OA. Immunological monitoring of endogenous attack-like psychoses. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(2):37–42. (In Russ.).
39. Pandey GN, Ren X, Rizavi HS, Zhang H. Proinflammatory cytokines and their membrane-bound receptors are altered in the lymphocytes of schizophrenia patients. *Schizophr Res.* 2015;164(1–3):193–198. doi: 10.1016/j.schres.2015.02.004
40. Miller BJ, Goldsmith DR. Evaluating the hypothesis that schizophrenia is an inflammatory disorder. *Focus (Am Psychiatr Publ).* 2020;18(4):391–401. doi: 10.1176/appi.focus.20200015
41. Чехонин ВП, Рябухин ИА, Гурина ОИ, Анин АН, Антонова ОМ, Белопасов ВВ. К вопросу о механизмах аутоагрессии антител к нейроспецифическим белкам через гематоэнцефалический барьер. *Российский психиатрический журнал.* 1997;1:43–45. Chekhonin VP, Ryabuhin IA, Gurina OI, Anin AN, Antonova OM, Belopasov VV. K voprosu o mekhanizmah autoagressii antitel k nejrospecificheskim belkam cherez gematoencefalicheskiy bar'er. *Rossiyskij psikiatricheskij zhurnal.* 1997;1:43–45. (In Russ.).
42. Ellison-Wright I, Bullmore E. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009;108(1–3):3–10. doi: 10.1016/j.schres.2008.11.021

43. Лебедева ИС, Томышев АС, Ахадов ТА, Каледа ВГ. О корреляциях особенностей серого и белого вещества головного мозга при шизофрении. *Психиатрия*. 2017;(75):22–25.
Lebedeva IS, Tomyshev AS, Akhadov TA, Kaleda VG. On the correlations between brain grey and white matter peculiarities in schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2017;75(3):22–25. (In Russ.).
44. Уранова НА, Вихрева ОВ, Рахманова ВИ. Особенности взаимодействия микроглии и олигодендроцитов в белом веществе при непрерывнотекущей шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(12):128–137. doi: 10.17116/jnevro2022122121128
Uranova NA, Vikhreva OV, Rakhmanova VI. Specific interactions between microglia and oligodendrocytes in white matter in continuous schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(12):128–137. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2022122121128
45. Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr Bull*. 2018;44(5):973–982. doi: 10.1093/schbul/sby024
46. Delneste Y, Beauvillain C, Jeannin P. Immunité naturelle: structure et fonction des Toll-like receptors [Innate immunity: structure and function of TLRs]. *Med Sci (Paris)*. 2007;23(1):67–73. doi: 10.1051/medsci/200723167
47. Yu L, Wang L, Chen S. Endogenous toll-like receptor ligands and their biological significance. *J Cell Mol Med*. 2010;14(11):2592–2603. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01127.x
48. Davis I, Liu A. What is the tryptophan kynurenine pathway and why is it important to neurotherapeutics? *Expert Rev Neurother*. 2015;15(7):719–721. doi: 10.1586/14737175.2015.1049999
49. Ветлугина ТП, Невидимова ТИ, Лобачева ОА, Никитина ВБ. Технология иммунокоррекции при психических расстройствах. Томск: Издательство Томского университета, 2010:167.
Vetlugina TP, Nevidimova TI, Lobacheva OA, Nikitina VB. Tekhnologiya immunokorrekcii pri psicheskikh rasstrojstvah. Tomsk: Izdatel'stvo Tomskogo universiteta, 2010:167. (In Russ.).
50. Al-Hakeim HK, Al-Rammahi DA, Al-Dujaili AH. IL-6, IL-18, sIL-2R, and TNF α proinflammatory markers in depression and schizophrenia patients who are free of overt inflammation. *J Affect Disord*. 2015;182:106–114. doi: 10.1016/j.jad.2015.04.044
51. Zubin J, Spring B. Vulnerability: A new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 1977;86(2):103–126. doi: 10.1037/0021-843X.86.2.103
52. Sparkman NL, Johnson RW. Neuroinflammation associated with aging sensitizes the brain to the effects of infection or stress. *Neuroimmunomodulation*. 2008;15(4–6):323–330. doi: 10.1159/000156474
53. Chen S, Tan Y, Tian L. Immunophenotypes in psychosis: is it a premature inflamm-aging disorder? *Mol Psychiatry*. 2024. doi: 10.1038/s41380-024-02539-z
54. Ушаков ВЛ, Малашенкова ИК, Костюк ГП, Захарова НВ, Крынский СА, Карташов СИ, Огурцов ДП, Бравве ЛВ, Кайдан МА, Хайлов НА, Чекулаева ЕИ, Дидковский НА. Связь между воспалением, когнитивными нарушениями и данными нейровизуализации при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(11):70–78.
Ushakov VL, Malashenkova IK, Kostyuk GP, Zakharova NV, Krynskiy SA, Kartashov SI, Ogurtsov DP, Bravve LV, Kaydan MA, Hailov NA, Chekulaeva EI, Didkovsky NA. The relationship between inflammation, cognitive disorders and neuroimaging data in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(11):70–78. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202012011170
55. Zhou L, Ma X, Wang W. Immune dysregulation is associated with symptom dimensions and cognitive deficits in schizophrenia: accessible evidence from complete blood count. *BMC Psychiatry*. 2024;24:48. doi: 10.1186/s12888-023-05430-3
56. Ermakov EA, Melamud MM, Buneva VN, Ivanova SA. Immune System Abnormalities in Schizophrenia: An Integrative View and Translational Perspectives. *Front Psychiatry*. 2022 Apr 25;13:880568. doi: 10.3389/fpsy.2022.880568 PMID: 35546942; PMCID: PMC9082498.
57. Ключник ТП, Зозуля СА, Олейчик ИВ. Маркеры активации иммунной системы в мониторинге течения эндогенных психических заболеваний. В кн.: Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение / под ред. академика РАН Н.А. Бохана, профессора С.А. Ивановой. Новосибирск: Издательство СО РАН, 2017:34–46.
Klyushnik TP, Zozulya SA, Olejchik IV. Markery aktivacii immunnoj sistemy v monitoringe techeniya endogennyh psicheskikh zabojevanij. V kn.: Biologicheskie markery shizofrenii: poisk i klinicheskoe primenenie / pod red. akademika RAN N.A. Bohana, professora S.A. Ivanovoj. Novosibirsk: Izdatel'stvo SO RAN, 2017:34–46. (In Russ.).
58. Ключник ТП, Бархатова АН, Шешенин ВС, Андросова ЛВ, Зозуля СА, Отман ИН, Почуева ВВ. Особенности иммунологических реакций у пациентов пожилого и молодого возраста с обострением шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(2):53–59.
Klyushnik TP, Barkhatova AN, Sheshenin VS, Androsova LV, Zozulya SA, Otman IN, Pochueva VV. Specific features of immunological reactions in elderly and young patients with exacerbation of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(2):53–59. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202112102153
59. Зозуля СА, Сизов СВ, Олейчик ИВ, Ключник ТП. Клинико-психопатологические и иммунологические

- особенности маниакально-бредовых (в том числе маниакально-парафренических) состояний, протекающих с бредом величия. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2019;29(4):5–13.
- Zozulya SA, Sizov SV, Oleichik IV, Klyushnik TP. Clinical, psychopathological and immunological features of manic-delusional (including manic-paraphrenic) states occurring with delusions of grandeur. *Social and Clinical Psychiatry*. 2019;29(4):5–13. (In Russ.).
60. Якимец АВ, Зозуля СА, Олейчик ИВ, Ключник ТП. Особенности динамики клинико-биологических показателей астенического симптомокомплекса у больных шизофренией в процессе иммуотропной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(3):70–76.
- Yakimets AV, Zozulya SA, Oleichik IV, Klyushnik TP. Dynamics of clinical and biological indices of the asthenic symptom-complex during immunotropic therapy of patients with schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(3):70–76. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20181183170-76
61. Rossi B, Constantin G, Zenaro E. The emerging role of neutrophils in neurodegeneration. *Immunobiology*. 2020;225(1):151865. doi: 10.1016/j.imbio.2019.10.014
62. Ferrarotti I, Thun GA, Probst-Hensch NM, Luisetti M. α_1 -Antitrypsin level and pheno/genotypes. *CHEST Journal*. 2013;144(5):1732–1733. doi: 10.1378/chest.13-1464
63. Jankovic BC, Djordjijevic D. Differential appearance of autoantibodies to human brain S100 protein, neuron specific enolase and myelin basic protein in psychiatric patients. *Int J Neurosci*. 1991;60(12):119–127.
64. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, Geczy CL. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med*. 2013;13(1):24–57.
65. Milleit B, Smesny S, Rothermundt M, Preul C, Schroeter ML, von Eiff C, Ponath G, Milleit C, Sauer H, Gaser C. Serum S100B Protein is specifically related to white matter changes in schizophrenia. *Front Cell Neurosci*. 2016;10:33. doi: 10.3389/fncel.2016.00033
66. Shenfeld A, Galkin A. Role of the MBP protein in myelin formation and degradation in the brain. *Bio Comm*. 2022;67(2):127–138. doi: 10.21638/spbu03.2022.206
67. Ключник ТП, Смулевич АВ, Зозуля СА, Борисова ПО, Лобанова ВМ. Кататония: иммунологический аспект (на модели двигательных симптомокомплексов в клинике шизофрении и расстройств шизофренического спектра). *Психиатрия*. 2022;20(1):17–25. doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-1-17-25
- Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Borisova PO, Lobanova VM. Catatonia: immunological aspect (on the model of motor symptom complexes in the clinic of schizophrenia and schizophrenic spectrum disorders). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(1):17–25. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-1-17-25
68. Ключник ТП, Смулевич АВ, Зозуля СА, Романов ДВ. Бредовые расстройства при параноидной шизофрении (иммунологические аспекты). *Психиатрия*. 2023;21(2):6–16. doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-2-6-16
- Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Romanov DV, Lobanova VM. Clinical and Immunological Aspects of Delusional Disorders in Paranoid Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(2):6–16. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-2-6-16
69. Зозуля СА, Омельченко МА, Сарманова ЗВ, Мигалина ВВ, Каледа ВГ, Ключник ТП. Особенности воспалительного ответа при юношеских депрессиях с аттенуированными симптомами шизофренического спектра. *Психиатрия*. 2021;19(2):29–38. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-2-29-38
- Zozulya SA, Omelchenko MA, Sarmanova ZV, Migalina VV, Kaleda VG, Klyushnik TP. Features of inflammatory response in juvenile depression with attenuated symptoms of schizophrenic spectrum. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(2):29–38. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-2-29-38
70. Kveštak D, Mihalić A, Jonjić S, Brizić I. Innate lymphoid cells in neuroinflammation. *Front Cell Neurosci*. 2024;18:1364485. doi: 10.3389/fncel.2024.1364485
71. Huang X, Hussain B, Chang J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms. *CNS Neurosci Ther*. 2021;27(1):36–47. doi: 10.1111/cns.13569
72. Prinz M, Priller J. The role of peripheral immune cells in the CNS in steady state and disease. *Nat Neurosci*. 2017;20(2):136–144. doi: 10.1038/nn.4475
73. Smyth LCD, Murray HC, Hill M, van Leeuwen E, Highet B, Magon NJ, Osanlouy M, Mathiesen SN, Mockett B, Singh-Bains MK, Morris VK, Clarkson AN, Curtis MA, Abraham WC, Hughes SM, Faull RLM, Kettle AJ, Dragunow M, Hampton MB. Neutrophil-vascular interactions drive myeloperoxidase accumulation in the brain in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2022;10(1):38. doi: 10.1186/s40478-022-01347-2
74. Chen R, Zhang X, Gu L, Zhu H, Zhong Y, Ye Y, Xiong X, Jian Z. New insight into neutrophils: a potential therapeutic target for cerebral ischemia. *Front Immunol*. 2021;14:12:692061. doi: 10.3389/fimmu.2021.692061
75. Зозуля СА, Сизов СВ, Олейчик ИВ, Ключник ТП. Клинико-иммунологические корреляты при эндогенных психозах, развившихся после перенесенного COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(6-2):71–77. doi: 10.17116/jnevro202212206271
- Zozulya SA, Sizov SV, Oleichik IV, Klyushnik TP. Clinical and immunological correlates in endogenous psychoses developed after COVID-19. *S.S. Korsakov Journal of neurology and psychiatry*. 2022;122(6-2):71–77. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202212206271
76. Ключник ТП, Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Кольхалов ИВ, Зозуля СА, Дупин АМ. Системные воспалительные маркеры при возрастном

когнитивном снижении и болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(7):74–79. doi: 10.17116/jnevro20171177174-79

Klyushnik TP, Androsova LV, Mikhailova NM, Kolykhalov IV, Zozulya SA, Dupin AM. Systemic inflammatory markers in age-associated cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(7):74–79. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20171177174-79

77. Ключник ТП, Симонов АН, Андросова ЛВ, Пономарёва НВ, Иллариошкин СН. Кластерный анализ иммунологических показателей сыворотки крови пациентов с болезнью Паркинсона. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019;13(3):5–10. doi: 10.25692/ACEN.2019.3.1
Klyushnik TP, Simonov AN, Androsova LV, Ponomareva NV, Illarioshkin SN. Cluster analysis of immunological serum markers in patients with Parkinson’s disease. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2019;13(3):5–10. (In Russ.). doi: 10.25692/ACEN.2019.3.1
78. Ключник ТП, Смулевич АБ, Голимбет ВЕ, Зозуля СА, Воронова ЕИ. К созданию клинико-биологической

концепции шизофрении: соучастие хронического воспаления и генетической предрасположенности в формировании психопатологических расстройств. *Психиатрия*. 2022;20(2):6–13. doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-2-6-13

Klyushnik TP, Smulevich AB, Golimbet VYe, Zozulya SA, Voronova EI. The creation of clinical and biological concept of schizophrenia: participation of chronic inflammation and genetic predisposition in the formation of psychopathological disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(2):6–13. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-2-6-13

79. Ключник ТП, Зозуля СА. Иммунология шизофрении. В кн.: Шизофрения и расстройства шизофренного спектра (мультидисциплинарное исследование) / под ред. акад. РАН А.Б. Смулевича. М.: ИД Городец, 2024:355–372.
Klyushnik TP, Zozulya SA. Immunology of Schizophrenia In: *Schizophrenia and Schizophrenia spectrum disorders (Multidisciplinary study)* / ed. Academician RAS A.B. Smulevich. M.: ID Gorodets, 2024:355–372. ISBN 978-5-907762-45-9 (In Russ.).

Сведения об авторах

Татьяна Павловна Ключник, профессор, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории нейроиммунологии, директор ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

klushnik2004@mail.ru

Светлана Александровна Зозуля, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

s.ermakova@mail.ru

Information about the authors

Tatyana P. Klyushnik, Professor, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Neuroimmunology, Director, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

klushnik2004@mail.ru

Svetlana A. Zozulya, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

s.ermakova@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Дата поступления 12.05.2024
Received 12.05.2024

Дата рецензирования 02.06.2024
Revised 02.06.2024

Дата принятия 24.06.2024
Accepted for publication 24.06.2024