

Влияние антипсихотической терапии на динамику показателей хемокинов подсемейства CXC в крови пациентов с первым эпизодом шизофрении

Анатолий Васильевич Сахаров¹, Анатолий Сергеевич Прохоров^{2,3}, Светлана Евгеньевна Голыгина², Павел Петрович Терешков²

¹Национальный научный центр наркологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

³Государственное казенное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая психиатрическая больница имени В.Х. Кандинского», Чита, Россия

Автор для корреспонденции: Анатолий Васильевич Сахаров, sakharov-chita@yandex.ru

Резюме

Обоснование: нейровоспалению как универсальному механизму в развитии многих психических расстройств, в том числе и шизофрении, уделяется пристальное внимание. Вероятную роль маркеров процесса нейровоспаления при шизофрении может играть семейство хемотаксических цитокинов — хемокинов. Антипсихотики обладают способностью влиять на содержание некоторых цитокинов, однако аналогичные исследования в отношении хемокинов единичны. **Цель исследования:** изучение показателей хемокинов подсемейства CXC в крови пациентов с первым эпизодом шизофрении, в том числе в динамике при терапии галоперидолом и рисперидоном. **Пациенты, группа контроля и методы:** обследовано 80 пациентов в возрасте от 18 до 35 лет с диагнозом F20.09 («Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года»), у которых в плазме крови методом проточной флюориметрии изучали показатели хемокинов подсемейства CXC: CXCL1 (GRO- α), CXCL5 (ENA-78), CXCL8 (IL-8), CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC) до и после 8 недель терапии галоперидолом ($n = 40$) или рисперидоном ($n = 40$). Группа контроля — 35 здоровых добровольцев. **Результаты:** до проведения терапии у пациентов с дебютом шизофрении отмечались повышенные уровни IL-8 и GRO- α , сниженные показатели ENA-78, MIG и I-TAC. При приеме галоперидола в течение 8 недель зафиксирован значимый рост показателей IL-8 и I-TAC. При терапии рисперидоном такого не наблюдалось. Независимо от принимаемого антипсихотика через 8 недель лечения у первичных больных шизофренией регистрируется рост концентрации в плазме крови GRO- α , ENA-78, тенденция к продолжению снижения MIG, а также высокий показатель IL-8. **Заключение:** у пациентов с первым эпизодом шизофрении изначально в плазме крови присутствуют нарушения концентрации ряда хемокинов подсемейства CXC, что указывает на их возможное участие в механизмах развития расстройства. Антипсихотики разнонаправленно влияют на динамику величины хемокинов в крови, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: шизофрения, первый эпизод, биологические маркеры, галоперидол, рисперидон, хемокины подсемейства CXC

Для цитирования: Сахаров А.В., Прохоров А.С., Голыгина С.Е., Терешков П.П. Влияние антипсихотической терапии на динамику показателей хемокинов подсемейства CXC в крови пациентов с первым эпизодом шизофрении. *Психиатрия*. 2025;23(2):57–64. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-2-57-64>

RESEARCH

УДК 616.895.87-07-08

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-2-57-64>

The Effect of Antipsychotic Therapy on the Dynamics of the Chemokines CXC Subfamily Indices in Blood of First Episode Schizophrenia Patients

Anatoly V. Sakharov¹, Anatoly S. Prokhorov^{2,3}, Svetlana E. Golygina², Pavel P. Tereshkov²

¹Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia

²Chita State Medical Academy, Chita, Russia

³V.Kh. Kandinsky Territorial Clinical Psychiatric Hospital, Chita, Russia

Corresponding author: Anatoly V. Sakharov, sakharov-chita@yandex.ru

Summary

Background: neuroinflammation as a universal mechanism of development of endogenous mental disorders, including schizophrenia, is given close attention. Chemokines claim to be markers of the neuroinflammation process within the framework of schizophrenia. Antipsychotics can affect the content of certain cytokines, but similar studies on chemokines are rare. **The aim** was to investigate the indicators of chemokines of the CXC subfamily in blood of patients with a first episode of schizophrenia, including indices dynamics during therapy with haloperidol and risperidone. **Patients, control groups and methods:** 80 patients aged 18 to 35 years with the diagnosis F20.09 («Paranoid schizophrenia, observation period less than a year»), in whom the indices

of chemokines of the CXC subfamily: CXCL1 (GRO- α), CXCL5 (ENA-78), CXCL8 (IL-8), CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC) were studied in blood plasma by flow fluorimetry before and after 8 weeks of therapy with haloperidol ($n = 40$) or risperidone ($n = 40$). The control group was 35 healthy volunteers. **Results:** patients with schizophrenia onset had elevated levels of IL-8 and GRO- α and decreased levels of ENA-78, MIG, and I-TAC before therapy. When haloperidol was administered for 8 weeks, a significant increase in IL-8 and I-TAC was recorded. This was not observed with risperidone therapy. An increase in plasma concentrations of GRO- α , ENA-78, a tendency to a continued decrease in MIG, as well as a high rate of IL-8 are registered in first episode schizophrenia patients after 8 weeks of treatment regardless of the antipsychotic taken. **Conclusion:** abnormalities in the plasma content of a number of chemokines of the CXC subfamily are initially present in patients with a first episode of schizophrenia, indicating their possible involvement in the mechanisms of this disorder. Antipsychotics have a multidirectional effect on the dynamics of chemokine values in blood, which requires further research.

Keywords: schizophrenia, the first episode, biological markers, haloperidol, risperidone, chemokines CCS subfamily

For citation: Sakharov A.V., Prokhorov A.S., Golygina S.E., Tereshkov P.P. The Effect of Antipsychotic Therapy on the Dynamics of the Chemokines CXC Subfamily Indices in Blood of First Episode Schizophrenia Patients. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2025;23(2):57-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-2-57-64>

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения является тяжелым психическим расстройством со сложным нейробиологическим патогенезом, в основе которого лежат изменения со стороны нейротрансмиссии и процессы нейровоспаления, определяющие клинико-биологическое своеобразие данного заболевания [1]. В последние годы значению нейровоспаления как универсальному механизму развития эндогенных психических расстройств, в том числе шизофрении, уделяется пристальное внимание [2]. В роли маркеров процесса нейровоспаления при шизофрении могут выступать цитокины. Они являются активными участниками данного процесса, поддерживают гомеостаз организма, обеспечивают взаимосвязь между центральной нервной системой (ЦНС) и иммунной системой [3].

В течение последнего десятилетия особое значение стали придавать родственным цитокинам молекулам — хемокинам, представляющим собой обширное семейство хемотаксических цитокинов, которые стимулируют передвижение и миграцию лейкоцитов из крови в ткани и органы, в том числе в центральную нервную систему, где они и их рецепторы широко экспрессируются [4]. Оказалось, что по нейробиологической значимости в патогенезе шизофрении хемокины ни чем не уступают цитокинам, и, помимо участия в различных звеньях процесса нейровоспаления, они осуществляют нейромодулирующие и нейроэндокринные регуляции [4, 5].

По химической природе они являются белками третичной структуры, которые обладают C-концевой α -спиралью, N-концевым доменом и также длинной жесткой петлей, что позволяет им взаимодействовать с хемокиновыми рецепторами. По структурным особенностям хемокины подразделяют на подсемейства CXC, C, CX₃C и CC, что обусловлено расстоянием между их первыми двумя цистеиновыми остатками и определяет сродство к соответствующим типам хемокиновых рецепторов, взаимодействуя с которыми, они запускают активацию и хемотаксис лейкоцитов к очагу воспаления. Например, хемокины подсемейства CXC имеют в своей структуре два N-концевых цистеина, разделенных одной аминокислотой. Представители данного

подсемейства обладают сродством к CXCR-рецепторам, преимущественно активируя и привлекая нейтрофилы, Т-хелперы 1-го типа и натуральные клетки-киллеры [6]. Ниже будет рассмотрена характеристика некоторых хемокинов подсемейства CXC и их возможная роль в патогенезе шизофрении.

Связанный с ростом онкоген- α (GRO- α) (CXCL1), воздействуя на рецептор CXCR2, обеспечивает хемотаксис нейтрофилов через гематоэнцефалический барьер в ЦНС, активируя нейровоспаление [7]. Более того, известно, что в высоких концентрациях GRO- α (CXCL1) вызывает гибель дофаминовых нейронов [8], что может вносить свой вклад в патогенез шизофрении. Пептид, активирующий нейтрофилы эпителиального происхождения (ENA-78) (CXCL5) аналогично воздействует на рецептор CXCR2, обеспечивая рекрутирование нейтрофилов в ЦНС [9].

Интерлейкин 8 (IL-8) (CXCL8) действует через рецепторы CXCR1 и CXCR2, индуцирует привлечение нейтрофилов и их адгезию к эндотелиальным клеткам с последующей миграцией нейтрофилов в головной мозг и их дегрануляцией, что запускает процессы нейровоспаления [10]. Высокие концентрации IL-8 в крови способствуют повреждению гематоэнцефалического барьера за счет снижения синтеза его структурных белков окклюдина и клаудина-5 [11]. В головном мозге IL-8 является нейромодулятором: обеспечивает коммуникацию между глией и нейронами, регулирует возбудимость нейронов [12], в том числе и в глутаматных NMDA-рецепторах [13], что может быть важным звеном в патогенезе шизофренических расстройств. Также IL-8 участвует в регуляции нейроэндокринных функций, например, при высоком содержании данный хемокин активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, увеличивая выброс кортизола, который, в свою очередь, запускает иммуносупрессию, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов [14], что весьма важно для регуляции нейровоспаления. Учитывая большое количество нейробиологических функций IL-8, предполагается, что его вклад в патогенез шизофрении может быть весьма значимым, это подтверждается некоторыми исследователями, которые регистрировали повышенные уровни данного хемокина в крови и ликворе у пациентов с данным

Таблица 1. Половозрастные характеристики обследованных лиц
Table 1 Age/gender characteristics of examined persons

Показатель/Index	Группа контроля/ Healthy control (n = 35)	Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года / Schizophrenia paranoid, less one year observation (F20.09)	
		1-я группа — галоперидол/ 1 st group — Haloperidol (n = 40)	2-я группа — Рисперидон/ 2 nd group — Risperidone (n = 40)
Пол/Gender (%): Мужчины/males Женщины/females	57,1 42,9	60,0 40,0	62,5 37,5
Возраст (лет)/Age (years)	23,0 (22,0; 26,0)	23,5 (20,0; 30,0)	23,5 (20,0; 31,0)

расстройством [5], в том числе в период обострения [15]. Более того, у пациентов с первым эпизодом шизофрении также отмечалось повышение уровня IL-8 (CXCL8) в плазме крови [16].

Индукцируемый гамма-интерфероном монокин (MIG) (CXCL9), индуцируемый гамма-интерфероном белок 10 (IP-10) (CXCL10), хемоаттрактант альфа-индуцируемых интерфероном Т-клеток (I-TAC) (CXCL11) представляют собой родственные хемокины за счет воздействия на рецептор CXCR3. Они таким образом обеспечивают привлечение Т-хелперов 1-го типа и натуральных клеток-киллеров в головной мозг [17]. Известно, что хемокин IP-10 (CXCL10) при воздействии на рецептор CXCR3 выполняет нейромодулирующие функции в нейронах и принимает участие в процессах синаптической пластичности. В культурах клеток гиппокампа повышенная экспрессия CXCL10 изменяет экспрессию ГАМК, глутаматных рецепторов и активность синаптической сети, что может иметь отношение к патогенезу шизофрении [18]. Однако у пациентов с первым эпизодом шизофрении не было выявлено существенных различий в содержании IP-10/CXCL10 в плазме крови и в ликворе по сравнению со здоровыми людьми [19]. Касательно содержания в крови MIG (CXCL9) и I-TAC (CXCL11) у пациентов с шизофренией публикаций не обнаружено.

Таким образом, хемокины подсемейства СХС участвуют в реализации разнообразных функций, поддерживающих постоянство физиологических процессов в головном мозге. Соответственно, хемокины могут быть важными звеньями в патогенезе шизофрении, который, предположительно, реализуется через нейровоспаление и изменение нейротрансмиссии [4, 5]. Согласно результатам немногочисленных исследований отмечается повышение показателей ряда хемокинов в крови больных шизофренией [5]. Кроме того, в настоящее время имеется незначительное число публикаций, посвященных изменению динамики некоторых хемокинов при антипсихотической терапии шизофрении, при этом можно предположить их возможную роль в качестве маркеров ответа на терапию или терапевтических мишеней. На основании вышеизложенного можно утверждать, что изучение динамики хемокинов на фоне терапии нейролептиками разных поколений у пациентов с первым эпизодом шизофрении является актуальным направлением в биологической

психиатрии как с теоретических позиций, так и для будущих практических задач.

Цель исследования: изучение показателей хемокинов подсемейства СХС в крови пациентов с первым эпизодом шизофрении, в том числе в динамике при терапии нейролептиками первого (галоперидол) и второго (рисперидон) поколений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На базе ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница имени В.Х. Кандинского» обследованы 80 пациентов в возрасте от 18 до 35 лет с диагнозом «Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года» (F 20.09 по МКБ-10).

Критерии невключения: возраст моложе 18 и старше 35 лет, употребление наркотических веществ и злоупотребление алкоголем, наличие воспалительных заболеваний любой этиологии (острых, хронических в стадии обострения), наличие органической патологии центральной нервной системы, беременность и лактация у женщин.

Контрольная группа состояла из 35 психически и соматически здоровых добровольцев. Группы участников исследования (табл. 1) были сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0,05$).

Этические аспекты

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской Декларации ВМА 1964 г., пересмотренной в 1975–2020 г. и одобрена Локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 117 от 10.11.2021 года). От всех включенных в исследование получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Ethical aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Chita State Medical Academy (protocol No. 117 from 10.11.2021). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975, 2013, 2020.

На протяжении 8 недель пациенты проходили стационарное лечение. Методом простой рандомизации всех пациентов разделили на две группы. Первая

группа — 40 больных, принимавших антипсихотик первого поколения (галоперидол); вторая группа — 40 больных, которые получали антипсихотик второго поколения (рисперидон).

Дозировка галоперидола варьировалась от 10 до 15 мг в сутки, средняя суточная доза составила $13,37 \pm 0,38$ мг. При возникновении экстрапиримидных расстройств в схему лечения включали тригексефенидил, средняя суточная доза которого составляла $4,18 \pm 0,19$ мг. Суточная доза рисперидона была в диапазоне от 4 до 8 мг, средняя суточная доза составила $5,35 \pm 0,22$ мг. Для купирования нейролептического синдрома использовали тригексефенидил (циклодол) в средней суточной дозе $3,52 \pm 0,18$ мг.

В группе пациентов, принимавших галоперидол, хлорпромазиновый эквивалент назначенных нейролептиков в соответствии с российскими клиническими рекомендациями (КР451) составил в среднем $721,9 \pm 83$ мг/сут; в группе больных, получавших рисперидон — $612,1 \pm 120,4$ мг/сут. Таким образом, статистически значимых различий между группами по данному параметру выявлено не было ($p > 0,05$).

Тригексефенидил назначался большинству включенных в исследование пациентов, различий между клиническими группами по частоте его назначения не отмечалось ($p > 0,05$).

Пациенты на момент включения в исследование находились в остром психотическом состоянии. Общий балл по Шкале позитивных и негативных симптомов (The Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) составил $109,0$ ($104,0$; $115,0$), в группе получающих галоперидол — $109,5$ ($104,0$; $115,5$), в группе получающих рисперидон — $108,5$ ($103,0$; $114,5$).

Взятие образцов крови для исследований проводилось дважды: в 1-й день поступления (до лечения) и через 8 недель от госпитализации и начала лечения антипсихотиками при наличии стабильного психического состояния пациента.

Лабораторная часть исследования осуществлялась в лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Определение показателей хемокинов проводили в сыворотке крови методом проточной флуориметрии на цитометре CytoFLEX (Beckman Coulter, США) с использованием тест-системы LEGENDplex™ Human Proinflammatory Chemokine Panel 1 (13-plex) (BioLegend, США) согласно инструкции производителя.

Исследовали показатели: CXCL1 (GRO- α) — связанный с ростом онкоген α ; CXCL5 (ENA-78) — пептид, активирующий нейтрофилы эпителиального происхождения; CXCL 8 (IL-8) — интерлейкин-8; CXCL 9 (MIG) — монокин, индуцируемый гамма-интерфероном; CXCL-10 (IP-10) — гамма-интерферон-индуцируемый белок 10; CXCL11 (I-TAC) — хемоаттрактант альфа-индуцируемых интерфероном Т-клеток.

Предел обнаружения (НПКО): IL-8 — $5,77$ пг/мл, IP-10 — $4,1$ пг/мл, Eotaxin — $2,4$ пг/мл, TARC — $1,5$ пг/мл, MCP-1 — $2,3$ пг/мл, RANTES — $2,3$ пг/мл, MIP-1 α — $13,3$ пг/мл, MIG — $1,18$ пг/мл, ENA-78 — $1,7$ пг/мл, MIP-3 α — 1 пг/мл, GRO- α — $1,6$ пг/мл, I-TAC — $1,2$ пг/мл, MIP-1 β — 2 пг/мл. Линейность от 0 до 10000 пг/мл.

Статистический анализ результатов осуществлялся с применением пакета Microsoft Excel 2016 и пакета прикладных статистических программ Statistica-12. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного (25-й и 75-й перцентили) интервала. Для сравнения двух независимых выборочных совокупностей применялся непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения связанных между собой показателей (одна группа в динамике) использовался непараметрический W-критерий Вилкоксона. Различия считали достоверными при показателе $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты по содержанию хемокинов подсемейства CXС в плазме крови представлены в табл. 2. Как следует из таблицы, показатели в двух группах больных шизофренией до лечения не различались между собой, что характеризует их как сопоставимые.

Показатель GRO- α (CXCL1) в крови пациентов с первым эпизодом шизофрении до назначения терапии был в 1,4 раза выше по сравнению с контрольной группой, однако различия не были статистически значимыми. На фоне терапии галоперидолом и рисперидоном в течение 8 недель отмечался рост показателя GRO- α в обеих группах обследуемых пациентов. Таким образом, через 8 недель лечения содержание в плазме крови GRO- α (CXCL1) превышало контрольные значения уже в 1,6 раза, различия были значимыми и не зависели от принимаемого антипсихотика. Можно предположить, что у больных шизофренией, несмотря на получаемую антипсихотическую терапию, даже спустя 8 недель продолжается интенсивная миграция нейтрофилов в ЦНС и связанные с этим пролонгированные процессы нейроиммуновоспаления.

Уровень ENA-78 (CXCL5) в плазме крови пациентов с шизофренией до лечения был в 1,5 раза ниже, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,001$). Это, возможно, обусловлено перекрестным влиянием родственных хемокинов (GRO- α и IL-8), конкурирующих за рецептор CXCR2. Поэтому при дебюте заболевания ENA-78 активно связывается с CXCR2-рецептором, а его содержание в периферической крови снижается. При терапии антипсихотиками регистрировалось повышение концентрации ENA-78 (CXCL5) до неотличимых от контрольной группы значений. При этом более существенный рост отмечался в группе пациентов, получающих рисперидон — в 1,2 раза ($p = 0,0437$).

У пациентов с первым эпизодом шизофрении показатель содержания IL-8 (CXCL8) был в 3,3 раза выше относительно контрольных значений ($p < 0,001$), что

Таблица 2. Показатели хемокинов подсемейства CXC у здоровых и пациентов с первым эпизодом шизофрении
Table 2 Chemokines CXC subfamily indices in patients with first episode of schizophrenia

Показатель (пг/мл)/ Index (pg/ml)	Группа контроля/ Healthy control (n = 35)	Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года/ Schizophrenia paranoid, less one year observation (F20.09)			
		1-я группа, терапия галоперидолом/ Haloperidol treatment (n = 40)		2-я группа, терапия рисперидоном/ Risperidone treatment (n = 40)	
		до лечения	через 8 недель	до лечения	через 8 недель
CXCL1 (GRO-α)	91,70 (74,80; 136,10)	122,27 (52,98; 222,30) 1,2266; p ¹ = 0,2199 0,2116; p ² = 0,8323 0,7527; p ³ = 0,4516	150,38 (84,15; 259,20) 2,7133; p¹ = 0,0066 0,0866; p ² = 0,9309 0,7527; p ³ = 0,4516	130,70 (62,30; 226,70) 1,3752; p ¹ = 0,1690 0,2116; p ² = 0,8323 1,0349; p ³ = 0,3006	143,37 (87,84; 228,30) 2,9045; p¹ = 0,0036 0,0866; p ² = 0,9309 1,0349; p ³ = 0,3006
CXCL5 (ENA-78)	862,80 (622,0; 1280,50)	513,71 (261,63; 964,80) 2,6390; p¹ = 0,0083 0,0096; p ² = 0,9923 1,2903; p ³ = 0,1969	679,21 (394,56; 1377,20) 1,2584; p ¹ = 0,2082 0,4570; p ² = 0,6476 1,2903; p ³ = 0,1969	587,24 (307,22; 941,90) 3,0107; p¹ = 0,0026 0,0096; p ² = 0,9923 2,0161; p³ = 0,0437	713,15 (447,65; 1461,40) 0,9398; p ¹ = 0,3472 0,4570; p ² = 0,6476 2,0161; p³ = 0,0437
CXCL8 (IL-8)	9,75 (8,39; 15,11)	30,32 (8,10; 147,80) 2,6709; p¹ = 0,0076 0,7601; p ² = 0,4471 2,0161; p³ = 0,0437	57,14 (14,24; 217,30) 4,4231; p¹ = 0,0000 2,0880; p² = 0,0367 2,0161; p³ = 0,0437	31,68 (14,46; 102,50) 5,1081; p¹ = 0,0000 0,7601; p ² = 0,4471 0,2285; p ³ = 0,8192	31,53 (9,85; 167,00) 3,0638; p¹ = 0,0021 2,0880; p² = 0,0367 0,2285; p ³ = 0,8192
CXCL9 (MIG)	9,10 (6,94; 11,20)	4,94 (2,26; 10,80) 2,9099; p¹ = 0,0036 0,0914; p ² = 0,9271 0,6855; p ³ = 0,4930	3,17 (2,06; 7,30) 4,4391; p¹ = 0,0000 1,2749; p ² = 0,2023 0,6855; p ³ = 0,4930	4,58 (2,16; 12,50) 2,9736; p¹ = 0,0029 0,0914; p ² = 0,9271 0,6989; p ³ = 0,4845	3,83 (2,30; 18,90) 2,3104; p¹ = 0,0203 1,2749; p ² = 0,2023 0,6989; p ³ = 0,4845
CXCL10 (IP-10)	27,81 (26,48; 60,70)	26,95 (14,52; 42,20) 1,8637; p ¹ = 0,0623 0,1154; p ² = 0,9080 0,3091; p ³ = 0,7572	26,34 (9,06; 57,80) 1,9806; p¹ = 0,0476 0,4426; p ² = 0,6580 0,3091; p ³ = 0,7572	26,76 (14,14; 45,40) 1,9541; p ¹ = 0,0507 0,1154; p ² = 0,9080 0,5645; p ³ = 0,5723	27,13 (14,97; 56,00) 1,4283; p ¹ = 0,1531 0,4426; p ² = 0,6580 0,5645; p ³ = 0,5723
CXCL11 (I-TAC)	8,70 (5,00; 12,50)	5,37 (4,19; 9,40) 2,0656; p¹ = 0,0388 0,0721; p ² = 0,9424 2,3387; p³ = 0,0193	8,82 (5,54; 21,40) 0,9823; p ¹ = 0,3259 1,4337; p ² = 0,1516 2,3387; p³ = 0,0193	5,71 (3,69; 11,00) 1,6991; p ¹ = 0,0892 0,0721; p ² = 0,9424 1,2231; p ³ = 0,2212	6,94 (3,77; 13,60) 0,5416; p ¹ = 0,5880 1,4337; p ² = 0,1516 1,2231; p ³ = 0,2212

Примечания: p¹ — уровень значимости различий с группой контроля (критерий Манна–Уитни); p² — уровень значимости различий между группами «терапия галоперидолом» и «терапия рисперидоном» (критерий Манна–Уитни); p³ — уровень значимости различий между группами «до лечения» и «через 8 недель» (критерий Вилкоксона); статистически значимые различия выделены полужирным.

Notes: p¹ — significant difference compared healthy control (Mann–Whitney U test); p² — significant difference in comparison of two treatment groups (Haloperidol and Risperidone) (Mann–Whitney U test); p³ — significant difference in comparison of indices before treatment and 8 weeks after (The Wilcoxon criterion); significant differences are bold.

согласуется с результатами аналогичных исследований [16]. Повышенный уровень IL-8 (CXCL8) у пациентов с шизофренией косвенно указывает на интенсивно протекающие процессы нейровоспаления, обусловленные миграцией нейтрофилов через гематоэнцефалический барьер и активацией микроглии в головном мозге. При этом при лечении галоперидолом рост IL-8 продолжился до увеличения показателя в 1,9 раза, установлены значимые отличия у больных в динамике ($p = 0,0437$). В свою очередь, при терапии в течение 8 недель рисперидоном такого не наблюдалось, что, возможно, указывает на более выраженные противовоспалительные свойства рисперидона. Так, показатель содержания IL-8 у пациентов, принимавших указанные антипсихотики, отличался между группами в 1,8 раза ($p = 0,0367$). Однако контрольных значений после терапии не удалось достичь ни в одной из групп пациентов, поэтому высокие уровни в крови IL-8 косвенно указывают на продолжающиеся процессы нейровоспаления у больных шизофренией, либо подтверждают особенность данного хемокина оставаться активным в периферическом кровяном русле в течение длительного периода времени [20].

Уровень MIG (CXCL9) в крови у пациентов с дебютом шизофрении был ниже в 1,8 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). На фоне терапии как галоперидолом, так и рисперидоном отмечалась тенденция к продолжению снижения показателя этого хемокина в периферической крови. Отличия с контрольной группой увеличились, при этом не было статистических различий у больных с разной терапией.

Показатель IP-10 (CXCL10) имел тенденцию к снижению у больных шизофренией, однако отличия от показателей в группе контроля были статистически незначимы. Полученные результаты согласуются с данными другого исследования [19]. На фоне антипсихотической терапии в течение 8 недель существенной динамики не наблюдалось.

Содержание I-TAC (CXCL11) в периферической крови было значимо ниже в группе пациентов с манифестацией шизофрении, по сравнению с группой контроля, — в 1,6 раза ($p < 0,05$). При терапии галоперидолом через 8 недель отмечается существенный рост данного показателя (в 1,6 раза; $p = 0,0193$), его концентрация достигает контрольных значений. У больных после лечения рисперидоном фиксируется только тенденция к росту I-TAC.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с первым эпизодом шизофрении до назначения антипсихотиков регистрируется изменение содержания ряда хемокинов подсемейства СХС в периферической крови, что указывает на их возможное участие в механизмах развития и течения данного заболевания.

Так, повышенное содержание IL-8 (CXCL8) у пациентов с манифестацией шизофрении косвенно свидетельствует об активации нейтрофилов и их возможной миграции из периферического русла через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, что инициирует и поддерживает нейроиммуновоспаление. Более того, высокий уровень IL-8 у пациентов с первым эпизодом шизофрении, вероятно, указывает на превалирование врожденного звена иммунитета над адаптивным (за счет активации нейтрофилов). Данное предположение в свою очередь подтверждается низкими показателями MIG (CXCL9), IP-10 (CXCL10), I-TAC (CXCL11) у больных до начала терапии, что указывает на отсутствие активации на ранних этапах шизофренического психоза адаптивного звена клеточного иммунитета, реализуемого Т-хелперами 1-го типа.

При приеме галоперидола в течение 8 недель в нашей работе зафиксирован значимый рост показателей IL-8 (CXCL8) и I-TAC (CXCL11). При терапии рисперидоном такого не наблюдалось, что, возможно, косвенно отражает более выраженные противовоспалительные свойства препарата. Независимо от принимаемого антипсихотика через 8 недель лечения в плазме крови первичных больных шизофренией регистрируется рост концентрации GRO- α (CXCL1), ENA-78 (CXCL5), тенденция к продолжению снижения MIG (CXCL9), а также высокий показатель IL-8 (CXCL8). Можно полагать, что, несмотря на психофармакотерапию и купирование психотических расстройств, процессы нейроиммуновоспаления у пациентов с первым эпизодом шизофрении продолжают, что требует дальнейших исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Ключник ТП, Смуглевич АБ, Зозуля СА, Воронова ЕИ. Нейробиология шизофрении и клинко-психопатологические корреляты (к построению клинко-биологической модели). *Психиатрия*. 2021;19(1):6–15. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15
Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Voronova EI. Neurobiology of Schizophrenia (to the Construction of Clinical and Biological Model). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(1):6–15. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15
2. Зозуля СА, Сарманова ЗВ, Отман ИН, Ключник ТП. Маркеры воспаления при шизофрении для науки и практики. *Доктор. Ру*. 2023;22(6):7–14. doi: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-7-14
Zozulya SA, Sarmanova ZV, Otman IN, Klyushnik TP. Inflammatory markers in schizophrenia patients: scientific and practical significance. *Doctor. Ru*. 2023;22(6):7–14. (in Russ.). doi: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-7-14
3. Ermakov EA, Melamud MM, Boiko AS, Kamaeva DA, Ivanova SA, Nevinsky GA, Buneva VN. Association of peripheral inflammatory biomarkers and growth factors levels with sex, therapy and other clinical factors in schizophrenia and patient stratification based on these data. *Brain sciences*. 2023;13(5):836.
4. Прохоров АС, Голыгина СЕ, Сахаров АВ. Хемокины в центральной нервной системе, возможная патогенетическая роль при шизофрении (обзор литературы). *Психическое здоровье*. 2022;17(11):100–110. Prokhorov AS, Golygina SE, Sakharov AV. Chemokines in the central nervous system, a possible pathogenetic role in schizophrenia (literature review). *Mental Health*. 2022;17(11):100–110. (In Russ.).
5. Ermakov EA, Mednova IA, Boiko AS, Buneva VN, Ivanova SA. Chemokine dysregulation and neuroinflammation in schizophrenia: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 22;24(3):2215. doi: 10.3390/ijms24032215 PMID: 36768537; PMCID: PMC9917146.
6. Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: A new classification system and their role in immunity. *Immunity*. 2000;12:121–127. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80165-x PMID: 10714678.
7. Wu F, Zhao Y, Jiao T. CXCR2 is essential for cerebral endothelial activation and leukocyte recruitment during neuroinflammation. *J Neuroinflammation*. 2015;12:98. doi: 10.1186/s12974-015-0316-6
8. Ma XZ, Chen LL, Qu L, Li H, Wang J, Song N, Xie JX. Gut microbiota-induced CXCL1 elevation triggers early neuroinflammation in the substantia nigra of parkinsonian mice. *Acta Pharmacol Sin*. 2024;45(1):52–65. doi: 10.1038/s41401-023-01147-x Epub 2023 Sep 6. PMID: 37674043; PMCID: PMC10770039.
9. Imaizumi T, Hatakeyama M, Taima K, Ishikawa A, Yamashita K, Yoshida H, Satoh K. Effect of double-stranded RNA on the expression of epithelial neutrophil activating peptide-78/CXCL-5 in human endothelial cells. *Inflammation*. 2004;28(4):215–9. doi: 10.1023/b:ifla.0000049046.23377.44
10. Dixit N, Simon SI. Chemokines, selectins and intracellular calcium flux: temporal and spatial cues for leukocyte arrest. *Front Immunol*. 2012;10(3):188. doi: 10.3389/fimmu.2012.00188
11. Yu H, Huang X, Ma Y, Gao M, Wang O, Gao, T, Liu X. Interleukin-8 regulates endothelial permeability by down-regulation of tight junction but not dependent on integrins induced focal adhesions. *Int J Biol Sci*. 2013 Sep 23;9(9):966–79. doi: 10.7150/ijbs.6996 PMID: 24155670; PMCID: PMC3805902.
12. Puma C, Danik M, Quirion R, Ramon F, Williams S. The chemokine interleukin-8 acutely reduces Ca(2+) currents in identified cholinergic septal neurons expressing CXCR1 and CXCR2 receptor mRNAs. *J Neurochem*. 2001;78(5):960–971.

13. Kvaratskhelia E, Maisuradze E, Dabrundashvili NG, Natsvlishvili N, Zhuravliova E, Mikeladze DG. N-methyl-D-aspartate and sigma-ligands change the production of interleukins 8 and 10 in lymphocytes through modulation of the NMDA glutamate receptor. *Neuroimmunomodulation*. 2009;16:201–207.
14. Hoffman CL, Higham JP, Heistermann M, Coe CL, Pendergast BJ, Maestripieri D. Immune function and HPA axis activity in free-ranging rhesus macaques. *Physiol Behav*. 2011 Sep 1;104(3):507–14. doi: 10.1016/j.physbeh.2011.05.021 Epub 2011 May 27. PMID: 21635909; PMCID: PMC3133459.
15. Wang AK; Miller BJ. Meta-analysis of cerebrospinal fluid cytokine and tryptophan catabolite alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Schizophr Bull*. 2018 Jan 13;44(1):75–83. doi: 10.1093/schbul/sbx035 PMID: 28338954; PMCID: PMC5768046.
16. Говорин НВ, Озорнина НВ, Озорнин АС. Изменения уровня некоторых цитокинов сыворотки крови у больных с первым психотическим эпизодом шизофрении при психофармакотерапии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2011;21(1):20–24. Govorin NV, Ozornina NV, Ozornin AS. Changes in the cytokines levels in the course of psychopharmacotherapy of patients with the first psychotic episode in schizophrenia. *Social and clinical psychiatry*. 2011;21(1):20–24. (In Russ.).
17. Koper OM, Kamińska J, Sawicki K, Kemon H. CXCL9, CXCL10, CXCL11, and their receptor (CXCR3) in neuroinflammation and neurodegeneration. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Jun;27(6):849–856. doi: 10.17219/acem/68846 PMID: 29893515.
18. Openshaw RL, Kwon J, McColl A, Penninger JM, Cavanagh J, Pratt JA, Morris BJ. JNK signalling mediates aspects of maternal immune activation: importance of maternal genotype in relation to schizophrenia risk. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):18. doi: 10.1186/s12974-019-1408-5 PMID: 30691477; PMCID: PMC6350402.
19. Malmqvist A, Schwieler L, Orhan F, Fatouros-Bergman H, Bauer M, Flyckt L, Cervenka S, Engberg G, Piehl F; Karolinska Schizophrenia Project (KaSP) consortium; Erhardt S. Increased peripheral levels of TARC/CCL17 in first episode psychosis patients. *Schizophr Res*. 2019 Aug;210:221–227. doi: 10.1016/j.schres.2018.12.033 Epub 2019 Jan 3. PMID: 30612841.
20. Remick DG. Interleukin-8. *Crit Care Med*. 2005 Dec;33(12 Suppl):S466–7. doi: 10.1097/01.ccm.0000186783.34908.18 PMID: 16340423.

Сведения об авторах

Анатолий Васильевич Сахаров, доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела, отдел клинической наркологии, Национальный научный центр наркологии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия).

sakharov-chita@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8835-6607>

Анатолий Сергеевич Прохоров, ассистент, кафедра психиатрии, наркологии и медицинской психологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; врач-психиатр, ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского», Чита, Россия.

sa2719017@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9642-6986>

Светлана Евгеньевна Голыгина, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой, кафедра психиатрии, наркологии и медицинской психологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия.

svetagoLygina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1125-763X>

Павел Петрович Терешков, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией, лаборатория экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии, НИИ молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

tp6915@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

Information about the authors

Anatoly V. Sakharov, Dr. Sci. (Med.) Associate Professor, Head of Department, Department of Clinical Narcology, National Scientific Center for Narcology — branch Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

sakharov-chita@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8835-6607>

Anatoly S. Prokhorov, assistant, Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; psychiatrist, V.H. Kandinsky Regional Clinical Psychiatric Hospital, Chita, Russia

sa2719017@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9642-6986>

Svetlana E. Golygina, Cand. Sci.(Med.), Associate Professor, Head of Department, Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, Russia

svetagolygina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1125-763X>

Pavel P. Tereshkov, Cand. Sci.(Med.), Head of Laboratory, Experimental and Clinical Biochemistry and Immunology Laboratory, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation Chita, Russia

tpp6915@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

Вклад авторов

Сахаров А.В. — концептуализация, методология, программное обеспечение, верификация данных, формальный анализ, администрирование данных, создание рукописи и ее редактирование, руководство исследованием, администрирование проекта, получение финансирования

Прохоров А.С. — верификация данных, проведение исследования, создание черновика рукописей, создание рукописи и ее редактирование, визуализация

Гольгина С.Е. — верификация данных, проведение исследования, создание черновика рукописей, создание рукописи и ее редактирование, визуализация

Терешков П.П. — верификация данных, формальный анализ, ресурсы

Authors' contribution

Sakharov A.V. — conceptualization, methodology, software, validation, formal analysis, data curation, writing — original draft, writing — review & editing, supervision, project administration, funding acquisition

Prokhorov A.S. — validation, investigation, writing — original draft, writing — review & editing, visualization

Golygina S.E. — validation, investigation, writing — original draft, writing — review & editing, visualization

Tereshkov P.P. — validation, formal analysis, resources

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления 18.09.2024
Received 18.09.2024

Дата рецензирования 02.01.2025
Revised 02.01.2025

Дата принятия к публикации 11.02.2025
Accepted for publication 11.02.2025