

Клеточно-молекулярные механизмы участия провоспалительных моноцитов в патогенезе психических расстройств. Часть 2

Васильева Е.Ф., Брусов О.С.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Резюме

Обоснование: в конце прошлого века была сформулирована макрофагально-Т-лимфоцитарная теория развития психических расстройств, в которой определялась важная роль моноцитов/макрофагов и продуцируемых ими цитокинов в патогенезе шизофрении, биполярного аффективного расстройства (БАР) и депрессии. В первой части нашего обзора проанализированы механизмы клеточно-молекулярных взаимодействий активированных моноцитов/макрофагов, синтезирующих провоспалительные рецепторы CD16, с клетками эндотелия, тромбоцитами, с клетками микроглии в патогенезе системных иммунных воспалений, к которым относят диабет, атеросклероз, онкологические, нейродегенеративные и другие заболевания. Известно, что иммунные клетки в результате нарушения целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) могут мигрировать в ЦНС, активировать микроглию и вызывать развитие нейровоспаления у больных. **Цель:** провести анализ и обобщить результаты основных научных публикаций по исследованию роли клеточно-молекулярных механизмов активации моноцитарно-макрофагального звена иммунитета в патогенезе шизофрении, БАР и депрессии. **Материал и методы:** по ключевым словам «провоспалительные моноциты, цитокины, хемокины, молекулы клеточной адгезии, микроглия, психические расстройства, нейровоспаление» проведен поиск результатов отечественных и зарубежных исследований, опубликованных за последние 20 лет в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, Science direct и EMBASE. **Заключение:** в настоящем обзоре проанализированы современные данные литературы, которые свидетельствуют об увеличении количества активных циркулирующих моноцитов/макрофагов и повышенном уровне синтезируемых ими провоспалительных цитокинов, хемокинов и рецепторов к ним у больных шизофренией, БАР и депрессией, на основании чего эти заболевания связывают с системным иммунным воспалением. Приведены результаты исследований клеточно-молекулярных механизмов взаимодействия провоспалительных моноцитов/макрофагов с клетками микроглии, инициирующих нейровоспаление в ЦНС и приводящих к дестабилизации функции мозга и развитию психических расстройств. Показана связь высоких уровней провоспалительных цитокинов у больных с психическими расстройствами с соматической коморбидностью, в том числе с метаболическим синдромом, с диабетом, атеросклерозом и другими системными заболеваниями. Представленный обзор данных литературы расширяет представления о клеточно-молекулярных аспектах активации моноцитарно-макрофагального звена иммунитета в развитии нейровоспаления и когнитивного снижения в патогенезе психических заболеваний, а также помогает в поисках информативных биомаркеров положительного ответа на лечение этих расстройств и новых подходов к терапии больных, основанных на комплексном применении психотропных и противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: психические расстройства; провоспалительные моноциты; цитокины; хемокины; микроглия; нейровоспаление.

Для цитирования: Васильева Е.Ф., Брусов О.С. Клеточно-молекулярные механизмы участия провоспалительных моноцитов в патогенезе психических расстройств. Часть 2. *Психиатрия*. 2020;18(4):81–92. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-81-92>

Конфликт интересов отсутствует

Cellular and Molecular Mechanisms of Proinflammatory Monocytes Participation in the Pathogenesis of Mental Disorders. Part 2

Vasilyeva E.F., Brusov O.S.

FSBSI "Mental Health Research Centre". Russia, Moscow

REVIEW

Summary

Introduction: at the end of the last century, the macrophage-T-lymphocyte theory of the development of mental disorders was formulated. It underlines the important role of monocytes/macrophages and cytokines produced by them in the pathogenesis of schizophrenia, bipolar affective disorder (BAD) and depression. The first part of our review is dedicated to the analysis of the mechanisms of cellular and molecular interactions of activated monocytes/macrophages synthesizing proinflammatory CD16 receptors with endothelial cells, platelets, and microglia cells in the pathogenesis of systemic immune inflammation, including diabetes, atherosclerosis, cancer, neuroinflammation, and other diseases. It is known that immune cells can migrate to the

CNS as a result of violation of the integrity of the blood-brain barrier (BBB), activate microglia and cause the development of neuroinflammation in patients. **The aim of work:** to analyze and summarize the results of the main scientific publications for the role of cell-molecular mechanisms of the monocyte-macrophage immunity link activation in the pathogenesis of schizophrenia, BAD and depression. **Material and methods:** keywords “proinflammatory monocytes, cytokines, chemokines, molecules of cell adhesion, microglia, neuroinflammation, mental disorders” were used to search for data published over the past 20 years in domestic and foreign studies in PubMed, eLIBRARY, Science direct and EMBASE. **Conclusion:** the present review is dedicated to the analysis of the latest research data concerning an increase in the number of active circulating monocytes/macrophages and an increased level of proinflammatory cytokines, chemokines and receptors for them produced by monocytes in patients with schizophrenia, BAD and depression, what allows to associate these disorders with systemic immune inflammation. The data reasearches on cellular and molecular mechanisms of proinflammatory monocytes/macrophages interaction with microglia cells that initiate neuroinflammation in the CNS and lead to destabilization of brain function and the development of psychotic disorders are presented. The association of high levels of proinflammatory cytokines with somatic comorbidity, including metabolic syndrome, diabetes, atherosclerosis and other systemic diseases is shown in patients with mental disorders. **Findings:** the presented review of the research data allows us to better understand the cellular and molecular aspects of activation of the monocyte-macrophage immunity link in the development of neuroinflammation and cognitive decline in the pathogenesis of mental disorders, as well as helps in the search for informative biomarkers of the positive treatment of these disorders and the new approaches in the treatment of patients, based on the complex use of psychotropic and anti-inflammatory drugs.

Keywords: mental disorders; immune inflammation; proinflammatory monocytes; cytokines; chemokines; microglia; neuroinflammation.

For citation: Vasilyeva E.F., Brusov O.S. Cellular and Molecular Mechanisms of Proinflammatory Monocytes Participation in the Pathogenesis of Mental Disorders. Part 2. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(4):81–92. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-81-92>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

В первой части нашего обзора были рассмотрены клеточно-молекулярные механизмы активации моноцитов/макрофагов, к которым относят повышенную секрецию ими провоспалительных рецепторов CD16, цитокинов, хемокинов, хемокиновых рецепторов и молекул клеточной адгезии, участвующих в их взаимодействии с клетками эндотелия, с тромбоцитами и клетками микроглии в развитии системных заболеваний, таких как атерогенез, онкологические заболевания, диабет, когнитивные расстройства и другие, в патогенезе которых лежит хроническое иммунное воспаление [1, 2].

Во многих исследованиях было показано, что психические заболевания, характеризующиеся трудностями в обучении, снижением производительности труда и качества жизни, также связаны с иммунной дисфункцией и воспалением, выражающихся в повышении в сыворотке крови, плазме и спинномозговой жидкости пациентов уровней провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) [3–7], хемокина MCP-1 (Monocyte chemotactic protein-1) [8] и снижением уровня противовоспалительного цитокина IL-2 [3, 4]. Цитокины представляют собой молекулы белково-пептидной структуры, продуцируемые разными клетками организма. Эти молекулы выполняют функцию мессенджеров, которые осуществляют регуляцию межклеточных взаимодействий, опосредуемых через высокоспецифичные, высокоаффинные мембранные клеточные рецепторы с помощью аутокринных и паракринных механизмов. По своим функциональным характеристикам они делятся на провоспалительные и противовоспалительные. К провоспалительным цитокинам относят IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , хемокины и др., которые продуцируются в основном активированными

ми моноцитами и макрофагами. экспрессирующими на своей поверхности провоспалительные рецепторы CD16 в ответ на повреждение и проникновение в организм патогенов. К противовоспалительным цитокинам относят IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ , продуцируемые в основном Т-лимфоцитами, клетками — натуральными киллерами и др. в ответ на антигенную и митогенную стимуляцию.

В качестве основного биологического механизма патогенеза шизофрении в 90-е годы прошлого века была предложена хроническая активация макрофагов с последующей неспособностью активированных макрофагов должным образом контролировать секрецию Т-лимфоцитами IL-2 и рецепторов к IL-2 [9]. Эти представления затем были сформулированы как «макрофаг-Т-лимфоцитарная» теория развития шизофрении, в основе которой лежит взаимодействие макрофагов и Т-лимфоцитов [10].

Эта теория основана на утверждении, что хронически активированные моноциты/макрофаги, их аналоги в головном мозге, то есть микроглия, и Т-клетки продуцируют цитокины и другие провоспалительные соединения. Они влияют на функционирование мозга таким образом, что создают уязвимости для развития шизофрении, мании и депрессии под влиянием средовых факторов и генетической предрасположенности [5, 11, 12]. В дальнейшем было показано, что изменение продукции противовоспалительных цитокинов IL-2, IL-4 и IFN- γ у больных шизофренией и, возможно, у больных манией связывают с работой Т-лимфоцитарной системы иммунитета. Она происходит независимо от активации моноцитарной системы, синтезирующей провоспалительные цитокины IL-1, IL-6 и TNF- α , что позволило предположить существование отдельных механизмов, индуцирующих активацию моноцитов/макрофагов и Т-клеток [7].

В нашем обзоре анализируются механизмы активации моноцитов/макрофагов, которые являются клетками естественного, врожденного иммунитета, а также продуцируемых ими цитокинов не только при шизофрении [3, 5], но и у больных депрессией и БАР [6, 13].

Результаты, полученные в современных исследованиях, дают основание к подтверждению этой теории и демонстрируют, что шизофрению, БАР и депрессию можно рассматривать как воспалительные заболевания [6]. Было показано, что в крови больных происходит увеличение количества активных циркулирующих моноцитов/макрофагов и секретируемых ими цитокинов, особенно в состоянии острого психоза [7]. В исследованиях последнего десятилетия сделано предположение, что хемокины, также секретируемые моноцитами и способствующие их миграции в очаг воспаления, играют важную роль в центральной нервной системе (ЦНС), осуществляя нейроэндокринную функцию, нейротрансмиссию и нейродегенерацию [14]. Действительно, повышенные уровни хемокинов, таких как MCP-1 (CCL2), MCP-2 (CCL8), MCP-3 (CCL7), MCP-4 (CCL13) и других, выявлялись как в ЦНС, так и в крови больных с нейровоспалительными заболеваниями, например с рассеянным склерозом, а также у больных психическими заболеваниями, включая шизофрению [15], БАР [16] и депрессию [17]. Предполагается, что хемокины могут представлять собой новые диагностические и/или терапевтические мишени у лиц с психическими расстройствами [16].

Анализ литературы, касающийся изучения активации моноцитарно-макрофагального звена иммунитета в патогенезе шизофрении, БАР и депрессии, показал, что механизмы активации иммунных клеток являются общими для этих заболеваний. В ряде исследований было показано, что цитокины аутокринным путем активизируют моноциты/макрофаги, которые с помощью хемотаксиса и в результате нарушения целостности ГЭБ мигрируют в мозг, где взаимодействуя с клетками микроглии, которые являются резидентными макрофагами мозга, усиленно секретируют провоспалительные соединения IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α [6, 13, 18], которые в свою очередь активизирует микроглию.

Все это вместе может привести к дегенерации нейронов, инициации нейровоспаления в ЦНС, дисфункции мозга и, как следствие, к когнитивному дефициту и развитию психических симптомов у больных шизофренией, БАР и депрессией [18].

МОНОЦИТЫ И ШИЗОФРЕНИЯ

Шизофрения, представляя собой одно из наиболее распространенных психических расстройств, является мультифакторным заболеванием, развивающимся в результате воздействия ряда эндогенных и экзогенных влияний. Она характеризуется дисгармоничностью и утратой единства психических функций (мышления, эмоций, моторики), длительным, непрерывным или приступообразным течением и разной выраженностью

одновременно присутствующих продуктивных (галлюцинаторно-бредовых, кататонно-гебефренных, аффективных и др) и негативных (апатии, абулии, алогии, эмоциональной и социальной отгороженности и др.) расстройств, приводящих к изменениям личности в виде аутизма, снижения энергетического потенциала, эмоционального обеднения нарастающей инвертированности, а также к когнитивным нарушениями (памяти, внимания, мышления).

В конце прошлого века появились многочисленные сообщения о связи шизофрении с иммунным воспалением. Действительно, в крови больных шизофренией выявлялось увеличение количества циркулирующих моноцитов [19] и повышение уровня продуцируемых моноцитами/макрофагами провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 [20, 21]. На основании этих результатов высказывались предположения об активном участии моноцитарного звена в патогенезе развития шизофрении, которые в 1995 году американские ученые R.S. Smith и M. Maes (1995) обобщили и сформулировали как «макрофаг-Т-лимфоцитарную» теорию развития шизофрении [10].

В последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих, что цитокины и хемокины сигнализируют мозгу о возникновении нейрохимических, нейроэндокринных и нейроиммунных изменений. Связь между воспалением и шизофренией была подтверждена в многочисленных исследованиях обнаружением повышенного содержания провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α и цитокиновых рецепторов в крови и спинномозговой жидкости у больных по сравнению со здоровыми [3, 9, 22–24]. В исследованиях S.G. Fillman и N. Cloonan (2013), выполненных с помощью количественной ПЦР на постмортальном материале мозговой ткани от лиц с шизофренией и лиц из контрольной группы, высокий уровень цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8 выявлялся также в дорсолатеральной префронтальной коре больных [25]. Кроме этого, авторы выявили значительно более высокую плотность клеток, морфологически напоминающих микроглию, которая положительно коррелировала с экспрессией IL-1 β . Это позволило им предположить, что терапия, направленная на снижение воспалительной иммунной реакции при шизофрении, может принести непосредственную пользу мозгу.

Другие авторы сообщают о повышенном уровне хемокинов (хемотаксических цитокинов) в крови больных шизофренией: MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1), MIP-1 α (Macrophage Inflammatory Protein-1 α), MIP-1 β (Macrophage Inflammatory Protein-1 β), которые выполняют функцию межклеточных мессенджеров, регулирующих миграцию и активацию лейкоцитов, в том числе моноцитов/макрофагов, в очаг воспаления и осуществляющих воспалительные реакции под влиянием провоспалительных цитокинов [8, 16]. S. Hong и E.E. Lee (2017) в своих исследованиях также выявили более высокие уровни хемокинов MCP-1 и MIP-1 β у больных шизофренией, особенно

у пожилых пациентов и больных с хроническим течением заболевания, по сравнению с здоровыми [26]. Авторы полагают, что хемокины являются перспективными биомаркерами иммунной активации и воспаления при шизофрении и высказывают предположение, что лечение, направленное на нормализацию уровня хемокинов, может улучшить психическое и физическое состояние больных. Действительно, в других исследованиях, направленных на поиски биомаркеров успешного лечения больных шизофренией атипичными нейролептиками рисперидоном и оланзапином, была выявлена значительно выраженная отрицательная корреляционная связь между уровнем MCP-1 у больных до лечения и снижением показателей по шкале PANSS через 4 недели монотерапии рисперидоном [8]. Вместе с тем монотерапия оланзапином в этих исследованиях не оказывала влияния на уровень MCP-1. По мнению авторов, определение уровня хемокина MCP-1 у больных шизофренией до лечения также может служить биомаркером положительного эффекта лечения. Есть также данные о повышенном уровне при шизофрении рецепторов адгезии ICAM-1 (inter-cellular adhesion molecule-1), которые служат лигандами для экспрессируемых на моноцитах/макрофагах интегринных молекул CD11a/CD18 и CD11b/CD18 из семейства β_2 -интегринов [27], а также клеток, экспрессирующих молекулы адгезии ICAM-1 [3].

В других исследованиях, посвященных изучению связи между воспалением и клиническим эффектом лечения, было показано, что более высокий уровень воспаления связан с более слабым ответом на антипсихотики [28]. Есть сообщения, что лечение больных только антипсихотиками не снижает уровень цитокинов в крови и не уменьшает выраженность психотических симптомов. Действительно, в иммунологических исследованиях, проведенных под руководством Г.И. Коляскиной (2007), у больных шизофренией также выявлялся более высокий по сравнению со здоровыми уровень провоспалительного цитокина IL-1 β , значение которого после монотерапии оланзапином еще больше увеличивалось. При этом продукция моноцитами противовоспалительного цитокина IL-10, напротив, снижалась [29]. В исследованиях, в которых к антипсихотическому лечению при шизофрении добавляли препараты с противовоспалительным эффектом, например аспирин, у больных выявлялось снижение выраженности психотических симптомов. На основании этого предполагается, что положительный эффект противовоспалительных препаратов при шизофрении дает, пожалуй, самое убедительное доказательство того, что воспаление участвует в патогенезе шизофрении [30]. Похожие результаты были получены при моделировании шизофрении в экспериментальных условиях, где было продемонстрировано повышение уровня IL-1 β , IL-6 и TNF- α при введении мышам оланзапина. При одновременном введении оланзапина и мелатонина, гормона сна, который обладает еще и противовоспалительным эффектом, уровень этих цитокинов значитель-

но снижался [31]. Косвенным подтверждением того, что мелатонин может быть использован в качестве противовоспалительного препарата в комплексной терапии психических заболеваний, служит существующее в настоящее время представление о том, как мелатонин может найти применение в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции — COVID-19 [32], которая в тяжелых случаях сопровождается значительным повышением уровня цитокинов. Основываясь на этом, можно предположить, что применение мелатонина в комплексной терапии шизофрении поможет снизить уровень продукции цитокинов и таким образом уменьшить выраженность воспалительного процесса, что может потенциально снизить и выраженность психопатологических симптомов у больных.

Вместе с тем несмотря на большое количество исследований, рассматривающих потенциальную роль воспаления в возникновении психических расстройств, патофизиологическая роль воспаления в психозе все еще остается неясной. Для подтверждения иммунной гипотезы развития шизофрении многие исследователи пытались выяснить, предшествуют ли выявленные изменения моноцит/макрофагальной активности у больных шизофренией первой манифестации болезни или они являются следствием развивающегося патологического процесса. Чтобы избежать влияния возможных смешивающих эффектов: хронического течения болезни и длительной терапии психотропными препаратами, ряд исследований проводился у больных шизофренией с первым эпизодом психоза. В этих исследованиях было показано, что уже до начала психотропной терапии у больных выявлялся повышенный по сравнению со здоровыми уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β [33–35], IL-6, IL-8, TNF- α , противовоспалительного цитокина IL-10, [22, 28, 34, 36, 37], повышенное количество моноцитов и более высокий уровень MCP-1 в плазме крови [38], а также высокий уровень рецептора адгезии ICAM-1 [27]. При этом ряд авторов сообщают о значительно более высоком уровне IL-6 и TNF- α до лечения у больных нонреспондеров по сравнению со значениями этих показателей у респондеров [28].

В исследованиях, в которых изучали в динамике уровень цитокинов у больных с первым эпизодом психоза, было показано, что после терапии галоперидолом и клозапином у больных, отвечавших на лечение, высокая до лечения продукция цитокина IL-1 β еще более повышалась [33]. V. Mondelli и S. Ciufolini (2015) также сообщают о значительном повышении уровня IL-6 после терапии оланзапином и рисперидоном у всех обследованных больных с первым приступом психоза, при этом у нонреспондеров уровень IL-6 был существенно более выраженным [28]. С другой стороны, существуют исследования, в которых у пациентов с первым эпизодом шизофрении после монотерапии оланзапином — антипсихотиком второго поколения — наблюдалась положительная корреляция исходно высокого уровня IL-6 с разницей баллов, оцененных в процентном отношении по негативной подшкале PANSS после 8-недель-

ной терапии [37]. При этом сообщается, что оланзапин может усиливать образование синапсов и нейрогенез при шизофрении за счет снижения уровня цитокинов. Авторы высказывают предположение, что снижение уровня IL-6 у больных шизофренией может улучшать с помощью иммунологических механизмов клиническое состояние больных, а также что определение уровня воспалительных биомаркеров в начале психоза можно рассматривать в качестве новых иммуномодулирующих стратегий лечения шизофрении [37].

Действительно, результаты, полученные в ряде исследований, свидетельствовали, что провоспалительное состояние цитокиновой сети индуцирует психопатологические симптомы и участвует в патогенезе шизофрении [5, 23]. В своих исследованиях E.E. Lee и S. Hong (2017) показали, что более высокие по сравнению с контролем уровни IL-6 и TNF- α у больных шизофренией были достоверно связаны с депрессивными симптомами, с ухудшением психического и физического самочувствия, а также с более тяжелыми позитивными и негативными симптомами [23]. Многими авторами установлено, что иммунная дисфункция и воспаление при шизофрении могут способствовать ускоренному старению и повышению уровня коморбидности и смертности этих больных по сравнению с населением в целом [39, 40]. Уже в конце прошлого века было известно, что риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди больных шизофренией был в 2 раза выше, чем у пациентов без этой патологии [41]. В подтверждение этого результаты других исследований выявили у больных шизофренией с более высокой частотой встречаемости по сравнению со здоровыми аутоиммунные и хронические воспалительные заболевания. В том числе диабет (13% против 3% у здоровых), артериальную гипертензию (27% против 17% у здоровых) и более низкий уровень холестерина высокой плотности (43,7 мг/дл против 49,3 мг/дл у здоровых людей) [42, 43].

Таким образом, рассмотренные данные свидетельствуют о том, что воспаление, развивающееся в результате нарушения функций мононуклеарной фагоцитарной системы иммунитета при шизофрении, может вызывать развитие когнитивных, негативных и позитивных симптомов у больных. Дальнейшее изучение этих вопросов способствует лучшему пониманию клеточно-молекулярных механизмов участия провоспалительных моноцитов в патогенезе шизофрении, а также может помочь в разработке новых эффективных методов лечения.

МОНОЦИТЫ И БАР

БАР — это тяжелое психическое заболевание, характеризующееся периодичностью возникновения аффективных нарушений в виде маниакальных, депрессивных или смешанных состояний (приступов, фаз, эпизодов), их обратимостью и развитием интермиссий с восстановлением психических функций, не приводящее к слабоумию [44].

В настоящее время БАР рассматривают как мульти-системное заболевание, так как оно часто ассоциируется с коморбидными системными воспалительными заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, аутоиммунные расстройства, которые, как показано, ассоциированы с ранними проявлениями этого заболевания [45–48]. Существует большое количество исследований, свидетельствующих о дисфункции иммунного ответа, вовлеченного в патогенез БАР [8, 48, 49], а именно, сообщается, что БАР сопровождается провоспалительной активацией иммунитета. При этом для депрессии характерна повышенная активность ряда провоспалительных цитокинов, в частности IL-1b, IL-6, TNF- α [7, 24, 50–52], а также растворимых рецепторов к ним [52]. Есть сообщения о более высоких уровнях С-реактивного белка, хемокинов: MIP-1-альфа (Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha), также известного как CCL3; MCP-1 (CCL2), MCP-2 (CCL8) у больных с БАР по сравнению с больными с монополярной депрессией, которые могут свидетельствовать о более выраженной воспалительной реакции при БАР [53, 54].

Было высказано предположение, что воспаление, включающее изменения уровней воспалительных цитокинов, кортикостероидов, активности окислительного стресса и изменение нейрогенеза, является одной из причин, способной объяснить некоторые клинические особенности БАР [50], которые, по мнению авторов, включают прогрессирующее укорочение интервалов между эпизодами с каждым новым рецидивом заболевания. Действительно, по сообщениям некоторых авторов, увеличение продолжительности болезни и количества маниакальных и депрессивных эпизодов повышают риск развития соматических сопутствующих заболеваний, особенно связанных с метаболической и иммунной дисфункцией, при этом депрессия связана с риском развития, например сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, диабета и ожирения [48]. Было показано, что повышенная секреция цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-6 у больных БАР по сравнению со здоровыми людьми выявлялась на ранних стадиях болезни [22], тогда как по мере прогрессирования заболевания секреция цитокинов значительно снижалась [48]. Результаты других исследований также свидетельствовали, что эти биомаркеры могут различаться между ранними и поздними стадиями БАР, причем эти различия были параллельно связаны со структурными и нейрокогнитивными изменениями, характерными для каждой стадии БАР [50].

Вместе с тем несмотря на существование все большего количества исследований, проводимых у больных с БАР, механизмы иммунных изменений при этом заболевании остаются до конца не изученными. Действительно, простое измерение уровня периферических цитокинов дает ограниченную информацию о функционировании иммунной системы при БАР. Для подтверждения того, что именно моноциты/макрофаги являются источником повышенной секреции рассмотрен-

ных цитокинов у пациентов с БАР, Р. Ferrari и М.М. Parisi (2018) провели исследования, в которых при культивировании *in vitro* клеток моноцитарной клеточной линии U-937 с сывороткой крови пациентов с депрессией и манией выявили повышенную экспрессию клетками U-937 провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β и TNF- α , по сравнению с их уровнем, выявляемым при культивировании с сывороткой от здоровых и пациентов в ремиссии [55]. То есть было показано, что клетки моноцитарной клеточной линии U-937 дифференцируются под влиянием сывороточных факторов пациентов с депрессией и манией в провоспалительные моноциты/макрофаги и усиленно экспрессируют провоспалительные цитокины IL-1 β и TNF- α . С точки зрения авторов, полученные результаты свидетельствуют о критической роли моноцитов/макрофагов как инициаторов или продолжателей системного воспаления, наблюдаемого у пациентов с БАР. В другой группе исследований, направленных на поиски профилирующих генов, связанных с провоспалительной активацией при БАР, была выявлена более высокая экспрессия когерентного набора из 34 транскриптов генов на циркулирующих моноцитах у 60–70% обследованных больных [8, 12]. В исследованиях В.С.М. Naarman и R.F. Lek (2014) была показана возможная связь между профилем экспрессии провоспалительных генов и течением заболевания при БАР, особенно у лиц с более ранним возрастом начала и более длительной продолжительностью заболевания [49].

Современные представления о природе БАР, которое характеризуется как нейропрогрессирующее заболевание, подтверждают существование потенциальной связи ухудшения симптоматических и функциональных показателей у больных с более ранним началом заболевания, с усилением воспаления и плохим ответом на терапию. Эти знания расширяют наши представления о возможном применении на ранних стадиях БАР противовоспалительных и нейропротекторных стратегий лечения, которые на более поздних стадиях могут иметь важное значение для предотвращения дисфункции мозга и снижения когнитивных функций [56].

Имеющиеся в настоящее время данные о мульти-системном характере БАР свидетельствуют о том, что биполярное расстройство и воспаление, лежащее в основе системных расстройств, могут быть общим фактором, участвующим в патогенезе БАР уже на ранних стадиях его развития. Вследствие этого целесообразно проведение скрининговых и диагностических исследований, а также комплексного лечения для снижения прогрессирования и преждевременной смертности больных [46]. С точки зрения авторов, рассмотрение биполярного расстройства как мультисистемного должно помочь переосмыслить понятие «расстройство разума» как «расстройство мозга и тела».

Понимание особенностей протекания воспалительных реакций у больных БАР способствует определению рациональных терапевтических целей и разработке новых видов лечения. Кроме того, эти пути дают убе-

дительное объяснение эффективности использования при БАР разнообразных методов лечения, которые, как представляется, имеют общие воздействия на окислительные, воспалительные и нейротрофические процессы.

МОНОЦИТЫ И ДЕПРЕССИЯ

Депрессия во всем мире является самым распространенным психическим расстройством. Депрессия, так же как шизофрения и БАР, характеризуется как тяжелое мультифакторное заболевание, связанное с различными процессами в головном мозге, такими как нейровоспаление, синаптическая дисфункция и когнитивный дефицит. Рецидивирующие депрессивные расстройства представляют серьезную проблему.

Среди биологических и психологических теорий, объясняющих причины депрессии, все большее значение приобретает гипотеза об активном воспалительном процессе, сопровождающем это заболевание. К маркерам воспаления при депрессии относят воспалительные ферменты (например, марганец-содержащую супероксиддисмутазу, миелопероксидазу, а также воспалительные и противовоспалительные цитокины) [57].

Еще в конце прошлого века была предложена модель активации системы воспалительного ответа при большой депрессии — так называемая «цитокиновая» гипотеза депрессии, основанная на предположении, что медиаторы воспаления играют жизненно важную роль в патофизиологии депрессивных расстройств [58]. Доказательства того, что активация иммунного воспаления участвует в патофизиологии или даже этиологии депрессии, состояли в том, что у больных выявлялось увеличение по сравнению с контролем количества моноцитов, нейтрофилов, активированных Т-лимфоцитов, секреции провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, IL-2, IL-8, TNF- α [22, 24, 59–62], растворимых рецепторов к ним [22, 59], а также хемокинов MCP-1 (CCL-2), MCP-2 (CCL8) [17, 18].

В последнее время стало известно, что хемокины оказывают активирующее действие на периферические иммунные клетки, вызывая их провоспалительную активацию и рекрутирование с помощью хемотаксиса в воспаленную или поврежденную ЦНС, а также развитие нейродегенеративных и проапоптотических каскадов при депрессии [16], которые интерпретируются мозгом как стрессоры и способствуют развитию депрессии [60]. Подтверждением этому служат данные, свидетельствующие, что даже при отсутствии соматических заболеваний у больных депрессивные расстройства связаны с повышенным уровнем многих воспалительных цитокинов, например таких, как TNF- α , IL-1, IL-6 [63].

Существуют различные скрытые пути, посредством которых цитокины, являясь сигнальными молекулами иммунной системы, могут участвовать в патофизиологии депрессии. К наиболее важным относятся

цитокин-индуцированные изменения в метаболизме моноаминов, которые приводят к дефициту дофамина, норадреналина и серотонина, особенно в ядрах среднего мозга с широко распространенными проекциями, что считается одной из основных причин депрессии [62]. Показано, что повышенные уровни интерлейкинов, в том числе TNF- α , который индуцирует избыточный обратный захват моноаминов и, следовательно, существенно снижает выработку серотонина, вызывают когнитивный дефицит при депрессии [64, 65]. Кроме того, повышенные уровни TNF- α могут нарушать систему выработки мелатонина, что приводит к изменениям циркадных ритмов [66]. Показано, что цитокины индуцируют гиперсекрецию кортизола, который, непосредственно стимулируя гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, влияет на нервную, эндокринную и иммунную системы [67].

Изучение влияния разных классов антидепрессантов на уровень провоспалительных цитокинов при депрессии выявило возможный эффект снижения уровня IL-6 и TNF- α антидепрессантами — ингибиторами обратного захвата серотонина [63]. Вместе с тем в других исследованиях не было обнаружено различий в концентрации IL-1 β , IL-6 и IL-10 у пациентов с первым эпизодом депрессии и у пациентов, получавших лечение в связи с рекуррентным депрессивным расстройством [57, 62]. С точки зрения авторов, эти результаты свидетельствуют о том, что дисрегуляция уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) способствует развитию депрессивных симптомов, связанных с болезненным состоянием (например, усталостью, снотворными эффектами), а также с симптомами тревоги и депрессии [57] или представляет собой побочные эффекты заболевания [62]. С этими данными согласуются результаты исследований, в которых пациенты, получающие цитокиновую иммунотерапию, часто демонстрируют депрессивные симптомы, которые могут быть ослаблены антидепрессантами, что также подтверждает ведущую роль цитокинов в депрессивных расстройствах, вызывающих нейроэндокринные и нейрохимические изменения в ЦНС [57]. H. Anisman и Z. Merali (2002) показали, что взаимосвязь между цитокинами и депрессией характеризуется тем, что различные факторы могут прямо или косвенно влиять на активность цитокинов [59].

В то время как повышенные уровни цитокинов наиболее выражены при тяжелой (меланхолической) депрессии, их активность также может быть связана с хроническим течением заболевания, нейровегетативными особенностями депрессии (измененный режим сна, приема пищи, изменение веса, общей активности, усталость) или высоким восприятием стресса, характерным для депрессии [59].

J. Wiltink и M.E. Beutel (2011) показали, что диагноз депрессии часто ассоциируется с дислипидемией, ишемической болезнью сердца, диабетом и даже увеличивает риск сердечного приступа [68]. Это явление имеет еще один недооцененный аспект. Многие боль-

ные после появления симптомов депрессивных расстройств (ангедония, депрессия, пессимизм, подавленность, ухудшение когнитивных функций) прекращают лечение основного заболевания (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания), что в отдаленной перспективе приводит к диагностическому и терапевтическому порочному кругу и оказывает негативное влияние на качество жизни пострадавших лиц [69].

В наших предыдущих клинико-лабораторных исследованиях у больных юношескими депрессиями также был выявлен более высокий уровень IL-1 β и более низкие уровни противовоспалительных цитокинов IL-4 IL-10, то есть было показано, что дисбаланс продукции цитокинов существует уже на ранних этапах проявления депрессивных расстройств [70]. Следует отметить, что все приведенные данные касаются изучения у больных депрессией уровня провоспалительных цитокинов, хемокинов и продуцируемых моноцитами рецепторов к ним. Вместе с тем в доступной нам литературе отсутствуют подтверждения того, что повышенный уровень цитокинов у больных психическими расстройствами, в частности депрессией, продуцируют провоспалительные моноциты, обладающие фенотипом CD14⁺/CD16⁺. В нашем недавнем исследовании больных юношескими депрессиями, направленном на определение с помощью проточной цитофлуориметрии фенотипа моноцитов, участвующих в иммунном воспалении, был выявлен повышенный более чем в два раза по сравнению со здоровыми уровнем субпопуляции провоспалительных моноцитов с фенотипом CD14⁺/CD16⁺ [71]. Кроме того, в этих исследованиях выявлялась положительная корреляционная связь между уровнем CD14⁺/CD16⁺ моноцитов и повышением активности лейкоцитарной эластазы — фермента, который выделяется из нейтрофилов при развитии воспаления и, как было показано в других исследованиях, участвует в нейроиммунном воспалении у больных юношескими депрессиями [72]. С нашей точки зрения, полученные результаты подтверждают существующее представление о развитии нейроиммунного воспаления у больных юношескими депрессиями [72], а также свидетельствуют об участии провоспалительной субпопуляции моноцитов с фенотипом CD14⁺/CD16⁺ у больных уже на раннем этапе развития депрессивных расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре обсуждается важная роль активации моноцитарно-макрофагального звена иммунитета, следствием которой является увеличение количества провоспалительных моноцитов с фенотипом CD14⁺/CD16⁺ и повышение уровня продуцируемых ими провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул клеточной адгезии, которую они играют в развитии воспаления в патогенезе психических расстройств, таких как шизофрения, БАР и депрессия, в том числе и юношеская депрессия. Показано, что в результате нарушения целостности ГЭБ провоспалительные цитокины и хемоки-

ны активизируют провоспалительные моноциты и рекрутируют их в ЦНС, где они, взаимодействуя с клетками микроглии, вызывают их активацию, развитие нейродегенеративных и проапоптотических каскадов, которые способствуют когнитивному снижению и развитию психических расстройств у больных шизофренией, БАР и депрессией. Продемонстрировано, что высокие уровни IL-6 и TNF- α у больных шизофренией связаны с депрессивными симптомами, с ухудшением психического и физического самочувствия, а также с утяжелением положительной и негативной симптоматики. Представлены современные концепции о природе БАР, которые подтверждают существование потенциальной связи более высокого числа маниакальных и депрессивных эпизодов, характеризующихся ухудшением симптоматических и функциональных результатов у больных с более ранним началом заболевания, с выраженной иммунной дисфункцией и плохим ответом на терапию. Обнаружено, что при депрессии повышенные уровни цитокинов нарушают систему выработки мелатонина, а также существенно снижают продукцию серотонина, что приводит к изменениям циркадных ритмов и вызывает когнитивный дефицит у больных.

Следует отметить, что рассмотренные результаты исследований свидетельствуют о сходстве в характере цитокиновых изменений во время острой и хронической фаз заболеваний при шизофрении, БАР и депрессии, что повышает вероятность существования общих основных путей иммунной дисфункции в патогенезе этих заболеваний.

Приведены результаты исследований, показывающие, что изменение продукции цитокинов существует уже на ранних этапах проявления психических расстройств, и что в иммунном воспалении участвует провоспалительная субпопуляция моноцитов, экспрессирующих на своей поверхности провоспалительные рецепторы CD16. Проанализированы результаты исследований, основанных на понимании клеточно-молекулярных механизмов активации моноцитарного звена иммунитета в патогенезе рассмотренных психических расстройств и направленных на поиски новых перспективных биомаркеров эффективного ответа на лечение и новых терапевтических методов комплексного применения психотропных и противовоспалительных препаратов в лечении больных с психическими расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Merino A, Buendia P, Martin-Malo A, Aljama P, Ramirez R, Carracedo J. Senescent CD14⁺CD16⁺ monocytes exhibit proinflammatory and proatherosclerotic Activity. *J. Immunol.* 2011;186(3):1809–1815. DOI: 10.4049/jimmunol.1001866
2. Zhu H, Ding Y, Zhang Y, Ding X, Zhao J, Ouyang W, Gong J, Zou Y, Liu X, Wu W. CTRP3 induces an intermediate switch of CD14⁺CD16⁺ monocyte subset with anti-inflammatory phenotype. *Exp. Ther. Med.* 2020;199(3):2243–2251. DOI: 10.3892/etm.2020.8467. Epub 2020 Jan 23.
3. Theodoropoulou S, Spanakos G, Baxevas CN, Economou M, Gritzapis AD, Papamichail MP, Stefanis CN. Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 2001;47(1):13–12. DOI: 10.1016/s0920-9964(00)00007
4. 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 Epub 2007 Nov 19.
5. Beumer W, Drexhage RC, De Wit H, Versnel MA, Drexhage HA, Cohen D. Increased level of serum cytokines, chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 012;37(12):1901–1911. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.04.001
6. Réus GZ, Fries GR, Stertz L, Badawy M, Passos IC, Barichello T, Kapczinsk F, Quevedo J. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience.* 2015;300:141–154. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.018
7. Drexhage RC, Knijff EM, Padmos RC, Heul-Nieuwenhuijzen LV, Beumer W, Versnel MA, Drexhage HA. The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Rev. Neurother.* 2010;10(1):59–76. DOI: 10.1586/ern.09.144
8. Lin Y, Peng Y, Zhu C, Su Y, Shi Y, Lin Z, Chen J, Cui D. Pretreatment Serum MCP-1 Level Predicts Response to Risperidone in Schizophrenia. *Shanghai Arch. Psychiatry.* 2017;29(5):287–294. DOI: 10.11919/j.issn.1002-0829.217093
9. Smith RS. A Comprehensive macrophage-T-lymphocyte Theory of Schizophrenia. *Med. Hypotheses.* 1992;39(3):248–257. DOI: 10.1016/0306-9877(92)90117
10. Smith RS, Maes M. The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia: additional evidence. *Med. Hypotheses.* 1995;45(2):135–141. DOI: 10.1016/0306-9877(95)90062-4
11. Drexhage RC, van der Heul-Nieuwenhuijzen L, Padmos RC, van Beveren N, Cohen D, Versnel MA, Nolen WA, Drexhage HA. Inflammatory gene expression in monocytes of patients with schizophrenia: overlap and difference with bipolar disorder. A study in naturalistically treated patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010;13(10):1369–1381. DOI: 10.1017/S1461145710000799
12. Padmos RC, Hillegers M, Knijff EM, Vonk R, Bouvy A, Staal FJ, de Ridder D, Kupka RW, Nolen WA, Drexhage HA. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Arch. Gen.*

- Psychiatry*. 2008;65(4):395–407. DOI: 10.1001/archpsyc.65.4.395
13. Jakobsson J, Bjerke M, Sahebi S, Isgren A, Ekman CJ, Sellgren C, Olsson B, Zetterberg K, Blennow K, Pålsson E, Landén M. Monocyte and microglial activation in patients with mood-stabilized bipolar disorder. *J. Psychiatry Neurosci*. 2015;40(4):250–258. DOI: 10.1503/jpn.140183
 14. Reaux-Le Goazigo A, Van Steenwinckel J, Rostene W, Melik Parsadaniantz S. Current status of chemokines in the adult CNS. *Prog. Neurobiol*. 2013;104:67–92. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.02.001
 15. Reale M, Patruno A, De Lutiis MA, Pesce M, Felaco M, Di Giannantonio M, Di Nicola M, Grilli A. Dysregulation of chemo-cytokine production in schizophrenic patients versus healthy controls. *BMC. Neuroscience*. 2011;12(1):13–23. DOI: 10.1186/1471-2202-12-13
 16. Stuart MJ, Singhal G, Baune BT. Systematic Review of the Neurobiological Relevance of Chemokines to Psychiatric Disorders. *Front Cell. Neurosci*. 2015;9(10):357–383. DOI: 10.3389/fncel.2015.00357
 17. Eyre HA, Air T, Pradhan A, Johnston J, Lavretsky H, Stuart MJ, Baune BT. A meta-analysis of chemokines in major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*. 2016;4;68:1–8. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2016.02.006
 18. Takahashi Y, Yu Z, Sakai M, Tomita H. Linking Activation of Microglia and Peripheral Monocytic Cells to the Pathophysiology of Psychiatric Disorders. *Front Cell. Neurosci*. 2016;(3)10:144–158. DOI: 10.3389/fncel.2016.00144
 19. Rothermundt M, Arolt V, Weitzsch C, Eckhoff D, Kirchner H. Immunological dysfunction in schizophrenia: a systematic approach. *Neuropsychobiology*. 1998;37(4):186–193. DOI: 10.1159/000026501
 20. Katila H, Appelberg B, Hurme M, Rimón R. Plasma Levels of interleukin-1 Beta and interleukin-6 in Schizophrenia, Other Psychoses, and Affective Disorders. *Schizophr. Res*. 1994;12(1):29–34. DOI: 10.1016/0920-9964(94)90081-7
 21. Ganguli R, Yang Z, Shurin G, Chengappa KN, Brar JS, Gubbi AV, Rabin BS. Serum interleukin-6 Concentration in Schizophrenia: Elevation Associated With Duration of Illness. *Psychiatry Res*. 1994;51(1):1–10. DOI: 10.1016/0165-1781(94)90042-6
 22. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A Meta-Analysis of Blood Cytokine Network Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons Between Schizophrenia, Bipolar Disorder and Depression. *Mol. Psychiatry*. 2016;21(12):1696–1709. DOI: 10.1038/mp.2016.3. Epub 2016 Feb 23
 23. Lee EE, Hong S, Martin AS, Eyler LT, Jeste DV. Inflammation in Schizophrenia: Cytokine Levels and Their Relationships to Demographic and Clinical Variables. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2017;2(1):50–61. DOI: 10.1016/j.jagp.2016.09.009
 24. 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;44(1):75–83. DOI: 10.1093/schbul/sbx035
 25. Fillman SG, Cloonan N, Catts VS, Miller LC, Wong J, McCrossin T. Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Mol. Psychiatry*. 2013;18(2):206–214. DOI: 10.1038/mp.2012.110
 26. Hong S, Lee EE, Sirkin MA, Soontornniyomkij B, Soontornniyomkij V, Achim CL, Reuter C, Irwin MR, Eyler LT, Jeste DV. Abnormalities in Chemokine Levels in Schizophrenia and Their Clinical Correlates. *Schizophr. Res*. 2017;181:63–69. DOI: 10.1016/j.schres.2016.09.019 Epub 2016 Sep 17.
 27. Meyer JM, McEvoy JP, Davis VG, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Hsiao JK, Swartz MS, Stroup T, Lieberman JA. Inflammatory Markers in Schizophrenia: Comparing Antipsychotic Effects in Phase 1 of the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness Study. *Biol. Psychiatry*. 2009;66(11):1013–1022. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.06.005 Epub 2009 Jul 29.
 28. Mondelli V, Ciufolini S, Belvederi Murri M, Bonaccorso S, Di Forti M, Giordano A, Marques TR, Zunszain PA, Morgan C, Murray RM, Pariante CM, Dazzan P. Cortisol and Inflammatory Biomarkers Predict Poor Treatment Response in First Episode Psychosis. *Schizophr. Bull*. 2015;41(5):1162–1170. DOI: 10.1093/schbul/sbv028
 29. Коляскина ГИ, Секирина ТП, Андросова ЛВ, Кушнер СГ, Васильева ЕФ, Бурбаева ОА, Морозова МА. Влияние атипичных нейролептиков на иммунную систему больных шизофренией. *Вестник Российской АМН*. 2007;(3):14–19.
 30. Koliaskina GI, Sekirina TP, Androsova LV, Kushner SG, Vasil'eva EF, Burbaeva OA, Morozova MA. The Influence of Atypical Neuroleptics on the Immune System of Patients With Schizophrenia. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk*. 2007;(3):14–19. (In Russ.).
 31. Sommer IE, van Westrhenen R, Begemann MJH, de Witte LD, Leucht S, Kahn RS. Efficacy of Anti-Inflammatory Agents to Improve Symptoms in Patients With Schizophrenia: An Update. *Schizophr. Bull*. 2014;40(1):181–191. DOI: 10.1093/schbul/sbt139 Epub 2013 Oct 8.
 32. Mahmoud GS, El-Deek HE. Melatonin Modulates Inflammatory Mediators and Improves Olanzapine-Induced Hepatic Steatosis in Rat Model of Schizophrenia. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol*. 2019;11(3):64–75. eCollection 2019
 33. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, Liu C, Reiter RJ. COVID-19; Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci*. 2020;250:117583. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117583 Epub 2020 Mar 23.
 34. Коляскина ГИ, Брусов ОС, Секирина ТП, Андросова ЛВ, Кушнер СГ, Васильева ЕФ, Лавров ВФ, Эбралидзе ЛК, Бурбаева ОА, Цуцурьковская МЯ, Каледва ВГ, Бархатова АН. Иммунная система при юношеской шизофрении в момент первой манифестации заболевания. *Сибирский вестник психиатрии и нар-*

- кологии. 2008;48(1):22–26. <http://elibrary.ru/item.asp?id=11739264>
- Kolyaskina GI, Brusov OS, Sekirina TP, Androsova LV, Kushner SG, Vasilyeva EF, Lavrov VF, Ebralidze LK, Burbayeva OA, Tsutsulkovskaya MYa, Kaleda VG, Barkhatova AN. Immune system in juvenile schizophrenia at the moment of the first disease manifestation. *Siberian journal of psychiatry and addiction psychiatry*. 2008;48(1):22–26. (In Russ.). <http://elibrary.ru/item.asp?id=11739264>
34. Zajkowska Z, Mondelli V. First-episode Psychosis: An Inflammatory State? *Neuroimmunomodulation*. 2014;21(2–3):102–108. DOI: 10.1159/000356536 Epub 2014 Feb.
35. Corsi-Zuelli F, Loureiro CM, Shuhama R, Fachim HA, Menezes PR, Louzada-Junior P, Mondelli V, Del-Ben CM. Cytokine Profile in First-Episode Psychosis, Unaffected Siblings and Community-Based Controls: The Effects of Familial Liability and Childhood Maltreatment. *Psychol. Med.* 2020;50(7):1139–1147. DOI: 10.1017/S0033291719001016 Epub 2019 May 8.
36. Noto C, Ota VK, Gouvea ES, Rizzo LB, Spindola LMN, Honda PHS, Quirino C, Belangero SI, Bressan RA, Gadelha A, Maes M, Brietzke E. Effects of Risperidone on Cytokine Profile in drug-naïve First-Episode Psychosis. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014;18(4):1–8. DOI: 10.1093/ijnp/pyu042
37. Hatzigelaki E, Tsiavou A, Gerasimou C, Vavougiou GD, Spathis A, Laskos E, Papageorgiou C, Douzenis A, Christodoulou N, Stefanis N, Pandidos DA, Nikolakakis N, Tsamakis K, Rizos E. Effects of olanzapine on cytokine profile and brain-derived neurotrophic factor in drug-naïve subjects with first-episode psychosis. *Exp. Ther. Med.* 2019;17(4):3071–3076. DOI: 10.3892/etm.2019.7285 Epub 2019 Feb 18.
38. Orhan F, Schwieler L, Fatouros-Bergman H, Malmqvist A, Cervenka S, Collste K, Flyckt L, Farde L, Sellgren CM, Piehl F. Karolinska Schizophrenia Project (KaSP) Consortium, Engberg G, Erhardt S. Increased number of monocytes and plasma levels of MCP-1 and YKL-40 in first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;138(5):432–440. DOI: 10.1111/acps.12944
39. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br. J. Psychiatry.* 2006;188:122–127. DOI: 10.1192/bjp.188.2.122
40. Kirkpatrick B, Messias E, Harvey PD, Fernandez-Egea E, Bowie CR. Is schizophrenia a syndrome of accelerated aging? *Schizophr. Bull.* 2008;34(6):1024–1032. DOI: 10.1093/schbul/sbm140
41. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry.* 1997;171:502–508. DOI: 10.1192/bjp.171.6.502
42. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer JM, Nasrallah HA, Daumit GL, Lamberti S, D'Agostino RB, Stroup TS, Davis S. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophrenia Research.* 2005;80(1):45–53. DOI: 10.1016/j.schres.2005.08.010 Epub 2005 Sep 28.
43. Benros ME, Pedersen MG, Rasmussen H, Eaton WW, Nordentoft M, Mortensen PB. A nationwide study on the risk of autoimmune diseases in individuals with a personal or a family history of schizophrenia and related psychosis. *American Journal of Psychiatry.* 2014;171(2):218–226. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13010086
44. Пантелеева ГП. Аффективный психоз. В кн.: Психиатрия. Руководство для врачей. В 2 томах. Под ред. АС Тиганова. Москва. Медицина. 2012;1:638–658. <http://ncpz.ru/siteconst/userfiles/file/PDF/tiganov1.pdf>
- Panteleyeva GP. Affective disorder. In book: Psychiatry. A guide for physicians. In 2 volumes. Ed. by AS Tiganov. Moscow. Meditsina. 2012;1:638–658. (In Russ.). <http://ncpz.ru/siteconst/userfiles/file/PDF/tiganov1.pdf>
45. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, Mora MEM, Browne MO, Ono Y, Villa JP, Sagar R, Zarkov Z, Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2011;68:241–51. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.12
46. Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye R, Henry C, Tamouza R, Kupfer DJ. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J. Affect. Disord.* 2012;141:1–10. DOI: 10.1016/j.jad.2011.12.049
47. Magalhães PV, Kapczinski F, Nierenberg AA, Deckersbach T, Weisinger D, Dodd S, Berk M. Illness burden and medical comorbidity in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125(4):303–308. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2011.01794.x Epub 2011 Nov 19.
48. Ascoli BM, Parisi MM, Bristot G, Antqueviezc B, Géa LP, Colombo R, Kapczinski F, Guma FPCR, Brietzke E, Barbé-Tuana FM, Rosa AR. Attenuated inflammatory response of monocyte-derived macrophage from patients with BD: a preliminary report. *Int. J. Bipolar Disord.* 2019;7(1):13–33. DOI: 10.1186/s40345-019-0148-x
49. Haarman BCM, Lek RF, Burger H, Netkova M, Drexhage RC, Bootsman F, Mesman E, Hillegers MH, Spijker AT, Hoencamp E, Drexhage HA, Nolen WA. Relationship between clinical features and inflammation-related monocyte gene expression in bipolar disorder — towards a better understanding of psychoimmunological interactions. *Bipolar Disord.* 2014;16(2):137–150. DOI: 10.1111/bdi.12142
50. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, Yüce M, Gama CS, Dodd S, Dean B, Magalhães PV, Amminger P, McGorry P, Malhi GS. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress

- and neurotrophic factors. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011;35:804–817. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2010.10.001
51. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol. Psychiatry.* 2013;74(1):15–25. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.01.007
 52. Munkholm K, Braüner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 2013;47(9):1119–1133. DOI: 10.1016/j.jpsy-chires.2013.05.018
 53. Brietzke E, Kauer-Sant'Anna M, Teixeira AL, Kapczinski F. Abnormalities in serum chemokine levels in euthymic patients with bipolar disorder. *Brain Behav. Immun.* 2009;23:1079–1082. DOI: 10.1016/j.bbi.2009.04.008
 54. Bai Y-M, Su T-P, Li C-T, Tsai S-J, Chen M-H, Tu P-C, Chiou W-F. Comparison of Pro-Inflammatory Cytokines Among Patients With Bipolar Disorder and Unipolar Depression and Normal Controls. *Bipolar Disord.* 2015;17(3):269–277. DOI: 10.1111/bdi.12259 Epub 2014 Sep 25.
 55. Ferrari P, Parisi MM, Colombo R, Becker M, Fries G, Ascoli BM, Géa LP, Anna MK, Kapczinski F, Klamt F, Guma FT, Rosa AR, Barbé-Tuana FM. Depression and Mania Induce Pro-inflammatory Activation of Macrophages Following Application of Serum From Individuals With Bipolar Disorder. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2018;16(1):103–108. DOI: 10.9758/cpn.2018.16.1.103
 56. Bauer IE, Soares JC, Selek S, Meyer TD. The link between refractoriness and neuroprogression in treatment-resistant bipolar disorder. Halaris A, Leonard BE (eds): *Neuroprogression in Psychiatric Disorders. Mod. Trends Pharmacopsychiatry.* Basel, Karger, 2017;31:10–26. DOI: 10.1159/000470803
 57. Gałeczki P, Talarowska M. Inflammatory Theory of Depression. *Psychiatr. Pol.* 2018;52(3):437–447. DOI: 10.12740/PP/76863 Epub 2018 Jun 30.
 58. Maes M. Major Depression and Activation of the Inflammatory Response System. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1999;461:25–46. DOI: 10.1007/978-0-585-37970-8_2
 59. Anisman H, Merali Z. Cytokines, Stress, and Depressive Illness. *Brain Behav. Immun.* 2002;16(5):513–24. DOI: 10.1016/s0889-1591(02)00009-0
 60. Anisman H, Merali Z. Cytokines, Stress and Depressive Illness: Brain-Immune Interactions. *Ann. Med.* 2003;35(1):2–11. DOI: 10.1080/07853890310004075
 61. Hayley S, Merali Z, Anisman H. Stress and Cytokine-Elicited Neuroendocrine and Neurotransmitter Sensitization: Implications for Depressive Illness. *Stress.* 2003;6(1):19–32. DOI: 10.1080/1025389031000091167
 62. Talarowska M, Szemraj J, Gałeczki P. The Role of Interleukin Genes in the Course of Depression. *Open Med. (Wars).* 2016;11(1):41–48. DOI: 10.1515/med-2016-0009. eCollection 201662
 63. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(12):2452–2459. DOI: 10.1038/npp.2011.132 Epub 2011 Jul 27.
 64. Catena-Dell'Osso M, Rotella F, Dell'Osso A, Fagiolini A, Marazziti D.. Inflammation, serotonin and major depression. *Curr. Drug Targets.* 2013;14:571–577. DOI: 10.2174/13894501113149990154
 65. Bobińska K, Gałeczka E, Szemraj J, Gałeczki P, Talarowska M. Is there a link between TNF gene expression and cognitive deficits in depression? *Acta Biochim. Pol.* 2017;64(1):65–73. DOI: 10.18388/abp.2016_1276 Epub 2016 Dec 16.
 66. Pontes GN, Cardoso EC, Carneiro-Sampaio MM, Markus RP. Pineal melatonin and the innate immune response: The TNF-alpha increase after cesarean section suppress nocturnal melatonin production. *J. Pineal. Res.* 2007;43:365–371. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2007.00487.x
 67. Hansson PB, Murison R, Lund A, Hammar Å. Cognitive functioning and cortisol profiles in first episode major depression. *Scand. J. Psychol.* 2015;56(4):379–383. DOI: 10.1111/sjop.12230 Epub 2015 Jun 1.
 68. Wiltink J, Beutel ME, Till Y, Ojeda FM, Wild PS, Münzel T, Blankenberg S, Michal M. Prevalence of distress, comorbid conditions and well being in the general population. *J. Affect. Disord.* 2011;130(3):429–437. DOI: 10.1016/j.jad.2010.10.041 Epub 2010 Nov 23.
 69. Gałeczki P, Talarowska M, Moczulski D, Bobinska K, Opuchlik K, Gałeczka E, Florkowski A, Lewinski A. Working memory impairment as a common component in recurrent depressive disorder and certain somatic diseases. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2013;34(5):436–445.
 70. Коляскина ГИ, Секирина ТП, Васильева ЕФ, Кушнер СГ, Петракова ЛН, Бархатова АН, Омельченко МА. Особенности иммунной системы и риск развития эндогенного психоза в юношеском возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии имени СС Корсакова.* 2014;114(3):46–49. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/3/031997-7298201437>
 71. Васильева ЕФ, Секирина ТП, Сарманова ЗВ, Зозуля СА, Омельченко МА, Ключник ТП. Оценка уровня субпопуляции моноцитов CD14⁺/CD16⁺ у больных юношескими депрессиями. *Медицинская иммунология.* 2019;21(2):257–268. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-2-257-268
 72. Васильева ЕФ, Секирина ТП, Сарманова ЗВ, Зозуля СА, Омельченко МА, Ключник ТП. Estimation of level of

subpopulation cd14+/cd16+ monocytes in patients with juvenile depressions. *Medical Immunolog.* 2019;21(2):257–268. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2019-2-257-268

72. Ключник ТП, Омельченко МА, Сарманова ЗВ, Зозуля СА, Отман ИН, Дупин АМ, Каледа ВГ. Возможность использования иммунологических показателей для оценки риска манифестации эндогенных психозов у больных с непсихотическими расстройствами юношеского возраста. *Журнал неврологии и психиатрии имени СС Корсакова.* 2014;114(10–1):97–101. Mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-

psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/10/downloads/ru/031997-729820141019

Kliushnik TP, Omel'chenko MA, Sarmanova ZV, Zozulia SA, Otman IN, Dupin AM, Kaleda VG. Possibilities of the use of immunological indicators for the assessment of the risk of manifestation of endogenous psychoses in patients with nonpsychotic disorders of the juvenile age. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni SS Korsakova.* 2014;114(10–1):97–101. (In Russ.). Mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/10/downloads/ru/031997-729820141019

Сведения об авторах

Васильева Елена Федоровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория биохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-0218-833X>

E-mail: el_vasiliyeva@mail.ru

Брусов Олег Сергеевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией биохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-1269-679X>

E-mail: oleg.brusow@yandex.ru

Information about the authors

Elena F. Vasilyeva, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher, laboratory of Biochemistry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-0218-833X>

E-mail: el_vasiliyeva@mail.ru

Oleg S. Brusov, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Head of Biochemistry laboratory, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-1269-679X>

E-mail: oleg.brusow@yandex.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Васильева Елена Федоровна/Elena F. Vasilyeva

E-mail: el_vasiliyeva@mail.ru

Дата поступления 27.07.2020
Received 27.07.2020

Дата рецензии 26.08.2020
Revised 26.08.2020

Дата принятия 03.09.2020
Accepted for publication 03.09.2020