

Клеточно-молекулярные механизмы участия провоспалительных моноцитов в патогенезе психических расстройств. Часть 3

Елена Ф. Васильева, Олег С. Брусов

Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Елена Федоровна Васильева, el_vasiliyeva@mail.ru

Резюме

Обоснование: в настоящее время определена важная роль моноцитарно-макрофагального звена иммунитета в патогенезе психических заболеваний. В первой и второй частях нашего обзора проведен анализ клеточно-молекулярных механизмов активации моноцитов/макрофагов, секретирующих провоспалительные рецепторы CD16, цитокины, хемокины и рецепторы к ним, в развитии системного иммунного воспаления в патогенезе соматических заболеваний и психических расстройств, в том числе шизофрении, биполярного аффективного расстройства (БАР) и депрессии. Показана связь высокого уровня провоспалительной активности моноцитов/макрофагов у больных с психическими расстройствами с соматической коморбидностью, в том числе с иммунными системными заболеваниями. Известно, что провоспалительные моноциты периферической крови в результате нарушения целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) могут мигрировать в ЦНС и активировать резидентные клетки мозга — микроглию, вызывая ее активацию, что может приводить к развитию нейровоспаления и нейродегенеративных процессов в мозге и, как следствие, к когнитивным нарушениям. **Цель:** провести анализ результатов основных научных исследований, касающихся изучения роли клеточно-молекулярных механизмов взаимодействия моноцитов периферической крови с клетками микроглии и тромбоцитами в развитии нейровоспаления в патогенезе психических расстройств, в том числе при болезни Альцгеймера (БА). **Материал и методы:** по ключевым словам «психические расстройства, БА, провоспалительные моноциты, микроглия, нейровоспаление, цитокины, хемокины, молекулы клеточной адгезии, тромбоциты, микровезикулы» проведен поиск в базах данных PubMed, eLibrary, Science Direct и EMBASE статей отечественных и зарубежных авторов, опубликованных за последние 30 лет. **Заключение:** в представленном обзоре проанализированы результаты исследований, в которых показано, что моноциты/макрофаги и микроглия имеют аналогичные профили экспрессии генов при шизофрении, БАР, депрессии и БА и выполняют аналогичные функции: осуществляют фагоцитоз и опосредуют воспалительные реакции. Показано, что моноциты, рекрутированные в ЦНС, продуцируют провоспалительные цитокины: IL-1, IL-6, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), хемокины, например MCP-1 (monocyte chemotactic protein), и стимулируют усиление их продукции клетками микроглии. Это способствует рекрутированию клеток микроглии к местам повреждения нейронов, а также усиливает процесс образования мозгового белка бета-амилоида (А β). Приведены результаты современных исследований, свидетельствующих, что в системных воспалительных реакциях участвуют также и тромбоциты. Они взаимодействуют с моноцитами и образуют с ними моноцитарно-тромбоцитарные агрегаты (МТА), которые индуцируют активацию моноцитов с провоспалительным фенотипом. В последнее десятилетие установлено, что активированные тромбоциты и клетки иммунной системы, в том числе моноциты, отщепляют от своей мембраны микровезикулы (МВ). Показано, что МВ участвуют в качестве мессенджеров в транспорте биологически активных липидов, цитокинов, комплемента и других молекул, которые могут вызывать обострение системных воспалительных реакций. Представленный обзор позволяет расширить наши знания о клеточно-молекулярных аспектах взаимодействия моноцитов/макрофагов с клетками микроглии и тромбоцитами в развитии нейровоспаления и когнитивного снижения в патогенезе психических заболеваний и при БА, а также помогает в поиске специфических биомаркеров клинической тяжести психического расстройства у больных и перспектив их ответа на лечение.

Ключевые слова: психические расстройства, болезнь Альцгеймера, провоспалительные моноциты, микроглия, нейровоспаление, цитокины, тромбоциты, микровезикулы

Для цитирования: Васильева Е.Ф., Брусов О.С. Клеточно-молекулярные механизмы участия провоспалительных моноцитов в патогенезе психических расстройств. Часть 3. *Психиатрия*. 2021;19(4):125–134. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-125-134>

REVIEW

UDC 616.89-02-063; 616-01/09

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-125-134>**Cellular and Molecular Mechanisms of Proinflammatory Monocytes Participation in the Pathogenesis of Mental Disorders. Part 3**

Elena F. Vasilyeva, Oleg S. Brusov

Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Elena F. Vasilyeva, el_vasilyeva@mail.ru**Summary**

Background: at present, the important role of the monocyte-macrophage link of immunity in the pathogenesis of mental diseases has been determined. In the first and second parts of our review, the cellular and molecular mechanisms of activation of monocytes/macrophages, which secreting proinflammatory CD16 receptors, cytokines, chemokines and receptors to them, in the development of systemic immune inflammation in the pathogenesis of somatic diseases and mental disorders, including schizophrenia, bipolar affective disorder (BAD) and depression were analyzed. The association of high levels of proinflammatory activity of monocytes/macrophages in patients with mental disorders with somatic comorbidity, including immune system diseases, is shown. It is known that proinflammatory monocytes of peripheral blood, as a result of violation of the integrity of the hematoencephalic barrier can migrate to the central nervous system and activate the resident brain cells — microglia, causing its activation. Activation of microglia can lead to the development of neuroinflammation and neurodegenerative processes in the brain and, as a result, to cognitive disorders. **The aim of review:** to analyze the results of the main scientific studies concerning the role of cellular and molecular mechanisms of peripheral blood monocytes interaction with microglial cells and platelets in the development of neuroinflammation in the pathogenesis of mental disorders, including Alzheimer's disease (AD). **Material and methods:** keywords "mental disorders, AD, proinflammatory monocytes, microglia, neuroinflammation, cytokines, chemokines, cell adhesion molecules, platelets, microvesicles" were used to search for articles of domestic and foreign authors published over the past 30 years in the databases PubMed, eLibrary, Science Direct and EMBASE. **Conclusion:** this review analyzes the results of studies which show that monocytes/macrophages and microglia have similar gene expression profiles in schizophrenia, BAD, depression, and AD and also perform similar functions: phagocytosis and inflammatory responses. Monocytes recruited to the central nervous system stimulate the increased production of proinflammatory cytokines IL-1, IL-6, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), chemokines, for example, MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1) by microglial cells. This promotes the recruitment of microglial cells to the sites of neuronal damage, and also enhances the formation of the brain protein beta-amyloid (A β). The results of modern studies are presented, indicating that platelets are involved in systemic inflammatory reactions, where they interact with monocytes to form monocyte-platelet aggregates (MTA), which induce the activation of monocytes with a pro-inflammatory phenotype. In the last decade, it has been established that activated platelets and other cells of the immune system, including monocytes, detached microvesicles (MV) from the membrane. It has been shown that MV are involved as messengers in the transport of biologically active lipids, cytokines, complement, and other molecules that can cause exacerbation of systemic inflammatory reactions. The presented review allows us to expand our knowledge about the cellular and molecular aspects of the interaction of monocytes/macrophages with microglial cells and platelets in the development of neuroinflammation and cognitive decline in the pathogenesis of mental diseases and in AD, and also helps in the search for specific biomarkers of the clinical severity of mental disorder in patients and the prospects for their response to treatment.

Keywords: mental disorders, Alzheimer's disease, proinflammatory monocytes, microglia, neuroinflammation, cytokines, platelets, microvesicles

For citation: Vasilyeva E.F., Brusov O.S. Cellular and Molecular Mechanisms of Proinflammatory Monocytes Participation in the Pathogenesis of Mental Disorders. Part 3. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(4):125–134. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-125-134>

ВВЕДЕНИЕ

Первая часть обзора была посвящена анализу клеточно-молекулярных механизмов активации моноцитарно-макрофагального звена иммунитета, с которой связывают повышение количества провоспалительных моноцитов с провоспалительным фенотипом CD14⁺/CD16⁺, увеличение ими продукции провоспалительных медиаторов: цитокинов IL-1, IL-6, TNF- α , хемокинов MCP-1, секреции провоспалительных рецепторов, а также молекул клеточной адгезии. Все эти факторы участвуют в развитии хронического иммунного воспаления, способствующего развитию ряда системных заболеваний, таких как аутоиммунные заболевания, атеросклеротическое поражение сосудов, диабет, рак,

онкология, когнитивные расстройства [1]. Во второй части обзора проанализированы данные литературы о роли активации провоспалительных моноцитов с фенотипом CD14⁺/CD16⁺ в патогенезе шизофрении, биполярного аффективного расстройства (БАР) [2] и депрессии [3]. Анализ клеточно-молекулярных взаимодействий при активации моноцитарно-макрофагального звена иммунитета дал основание говорить о развитии системного иммунного воспаления в патогенезе рассмотренных психических расстройств [4], а также показал, что механизмы активации иммунных клеток являются общими для этих заболеваний [5]. Обнаружена связь высокого уровня провоспалительных цитокинов у больных с психическими расстройствами с соматической коморбидностью, в частности

с метаболическим синдромом, диабетом, атеросклерозом и другими системными заболеваниями [6].

В настоящем обзоре обсуждаются результаты современных исследований, свидетельствующих о рекрутировании провоспалительных моноцитов/макрофагов с помощью секретируемых ими цитокинов и хемокина в мозг больных и их взаимодействию с резидентными макрофагами — микроглиальными клетками, что может приводить к их активации. Показано, что активированная микроглия, секретирующая провоспалительные медиаторы, в свою очередь может вызывать дегенерацию нейронов, дестабилизировать мозг, приводить к нейровоспалению и таким образом способствовать когнитивному снижению и развитию психопатологических симптомов у больных шизофренией, депрессией, БАР, нейродегенеративными заболеваниями [7].

Результаты иммунологических исследований при моделировании БА в эксперименте выявили важную роль, которую нейровоспаление играет в патогенезе БА, а именно в процессе отложения мозгового амилоида Аβ [8]. В аналогичных исследованиях было показано, что у мышей с БА наблюдалась повышенная экспрессия белка-предшественника амилоида (amyloid precursor protein, APP) и образование повышенного уровня Аβ, которые коррелировали со значительным увеличением секреции провоспалительными моноцитами и микроглией цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и TNF-α [9, 10], на основании чего предполагается, что провоспалительные цитокины участвуют в патогенезе БА, модулируя метаболизм ААР.

В настоящее время появляется все больше сообщений, связывающих тромбоциты с системными воспалительными реакциями. Традиционно функция тромбоцитов до последнего времени рассматривалась в качестве их исключительной роли в гемостазе и тромбообразовании [11]. В обзоре рассмотрены молекулярные каскады взаимодействия моноцитов/макрофагов с тромбоцитами с образованием МТА (моноцитарно-тромбоцитарных агрегатов), которые стимулируют провоспалительную функцию моноцитов и поддерживают воспаление. Все большее количество исследователей свидетельствует, что разрушение или активация клеток приводит к отщеплению от клеточной поверхности микровезикул (МВ), которые лежат в основе нейровоспалительных механизмов и могут вызвать обострение системных воспалительных процессов [11]. Показано, что МВ по происхождению могут быть тромбоцитарными (ТМВ), эпителиальными (ЭМВ) и моноцитарными (ММВ) [12].

Все это вместе свидетельствует о важной роли моноцитов и секретируемых ими цитокинов и хемокинов в клеточно-молекулярных взаимодействиях с клетками микроглии и тромбоцитами в патогенезе психических и нейродегенеративных расстройств.

Моноциты/макрофаги и микроглия у больных с психическими расстройствами

Клетки микроглии являются резидентными иммунными клетками мозга, они составляют 10% всех

глиальных клеток, которые в свою очередь составляют 90% взрослого человеческого мозга. Подобно моноцитам и макрофагам, эти клетки происходят из миелоидных клеток-предшественников и, как полагают, мигрируют в ЦНС в раннем неонатальном периоде. Результаты многочисленных исследований, в которых изучалась функция моноцитов/макрофагов и клеток микроглии, показали, что оба типа клеток при активации выполняют аналогичные функции: осуществляют фагоцитоз, синтезируют аналогичные маркеры на клеточной поверхности, такие как CD14, CD16, хемокиновые рецепторы [13], провоспалительные цитокины. Микроглия может быть разделена на два подтипа: M1 и M2. Подтип M1 характеризуется продукцией провоспалительных цитокинов, таких как IL-1β, IL-6, IL-8 и TNF-α [14, 15]. Напротив, подтип M2 характеризуется выработкой противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) и нейротрофические факторы [14, 16]. Показано, что микроглия и моноциты/макрофаги имеют аналогичные профили экспрессии генов при шизофрении, БАР и депрессии [17].

Предполагается, что клетки микроглии важны для перекрестного взаимодействия между иммунной системой и, например, серотонинергической и глутаматергической нейромедиацией [18]. Повреждение ЦНС обычно вызывает рекрутирование в мозг циркулирующих иммунных клеток, в том числе моноцитов, что приводит к врожденному иммунному ответу, в котором принимают участие микроглия, моноциты/макрофаги и дендритные клетки. В экспериментах на мышах показано, что восстановление животных после травмы спинного мозга в большей степени зависело от инфильтрации мозга макрофагами, чем от резидентной микроглии [19].

Существует несколько известных механизмов и путей, с помощью которых провоспалительные моноциты/макрофаги могут проникать через ГЭБ. Одним из них является изменение проницаемости ГЭБ, которое может происходить в ответ на повреждение, воспаление мозга или в ответ на системное воспаление [20, 21] и может инициироваться и регулироваться несколькими провоспалительными медиаторами (окислительными медиаторами, молекулами адгезии, цитокинами, хемокинами). Имеющиеся данные показывают, что хемокины, секретируемые провоспалительными лейкоцитами, в том числе моноцитами, не только направляют их в области повреждения, но также оказывают прямое и косвенное воздействие на ГЭБ, приводя к его нарушению и облегчая тем самым поступление лейкоцитов в мозг [20]. Усиление воспалительной реакции и окислительного стресса может привести к воспалению, которое в свою очередь может активировать микроглию в головном мозге.

Действительно, J. Jakobsson и соавт. [7], изучая ликвор пациентов с БАР, обнаружили более высокие по сравнению с контролем уровни провоспалительного хемокина MCP-1/CCL2 и цитокина UKL-40, повышенную экспрессию которого связывают с разрушением внеклеточного матрикса и ремоделированием тканей,

что может приводить к нейрональной дисфункции. При этом авторы показали, что уровень секреции медиаторов не зависел от пола, возраста больных и от периферического воспаления. В экспериментальных исследованиях показано, что экспрессия MCP-1/CCL2 увеличивается в ответ на действие провоспалительных цитокинов в различных типах клеток мозга, включая микроглию, астроциты и нейроны, и в свою очередь участвует в рекрутировании микроглии к местам повреждения или воспаления [22, 23].

При моделировании у мышей сильного психосоциального стресса, который у человека связан с иммунной дисфункцией и развитием психопатологических расстройств, таких как тревога и депрессия, была выявлена миграция в мозг мышей активированных макрофагов, которые экспрессировали на своей поверхности молекулы адгезии CD11b, обеспечивающие адгезию моноцитов/макрофагов к их мишеням [24]. Кроме того, в этих же исследованиях в микроглии мышей выявлялось повышенное содержание провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α , а также хемокина MCP-1/CCL2 по сравнению с микроглией контрольных мышей. Вместе с тем у мышей с дефицитом рецептора IL-1 отсутствовало тревожное поведение и повышенная реактивность микроглии, что может свидетельствовать об участии рецептора IL-1 в этих функциях.

Существует представление, что активированная микроглия, которая демонстрирует увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов, может быть частью системной активации моноцитарно-макрофагальной системы в целом [25]. Это в свою очередь способствует развитию нейровоспаления, которое может приводить к патологии головного мозга у больных шизофренией, БАР и депрессией [4], а также может оказывать влияние на ответ больных на лечение [15]. С точки зрения некоторых авторов, необходимо выявлять надежные маркеры активации микроглии, которые можно было бы использовать в методах визуализации *in vivo* или измерения в крови с целью изучения соответствия активации микроглии клинической тяжести психического расстройства у больных и их ответа на лечение [26].

Моноциты/макрофаги, микроглия и болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (БА) в настоящее время признана наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием и характеризуется начальной кратковременной утратой памяти, за которой следует последующий серьезный дефицит, связанный с гибелью нейронов [27]. БА была впервые выявлена в 1906 г. Алоизом Альцгеймером, который описал у пациентки потерю памяти и спутанность сознания, а также другие психопатологические симптомы. БА морфологически характеризуется накоплением А β , патологией тау-белка и широко распространенной дегенерацией нейронов, поражающих в основном гиппокамп и кору головного мозга, что приводит к диффузной атрофии мозга [28], прогрессирующей гибели синапсов и в конечном счете к когнитивному снижению [29]. А β представляет

собой группу эндогенных пептидов, обычно состоящих из 36–43 аминокислот. Он происходит из более крупного трансмембранного белка, белка-предшественника амилоида (APP). Долгое время считалось, что накопление и отложение неправильно свернутого А β и нейрофибриллярных клубков в мозге являются единственными основными признаками БА. Однако уже в начале XXI в. появились сообщения, в которых утверждалось, что третьим признаком этого заболевания является нейровоспаление [30]. До последнего времени пути выработки А β и нейровоспаление традиционно рассматривались как независимые процессы. Недавние исследования показывают, что эти процессы могут взаимодействовать, способствуя развитию патологии, связанной с БА [27, 29, 31].

Результаты многочисленных иммунологических исследований с моделированием БА в эксперименте на трансгенных животных показали, что нейровоспаление играет важную роль в патогенезе БА, а именно: в процессе отложения мозгового амилоида [8]. В аналогичных исследованиях было обнаружено значительное увеличение секреции провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6 или TNF- α : их уровень коррелировал с повышением уровня А β в мозге мышей [9]. Другими авторами было показано, что воспалительные цитокины могут усиливать экспрессию APP и образование А β [30, 32]. Это свидетельствует о том, что нейровоспаление, опосредуемое провоспалительными клетками, в том числе моноцитами/макрофагами и микроглией, при БА играет существенную роль в повышении уровня экспрессии APP [33], следствием чего становится увеличение продукции А β . Подтверждением этого послужили результаты других исследований, показавших, что цитокины увеличивают продукцию А β , частично за счет повышенной экспрессии белка APP [10, 34]. Так как процесс образования бляшек А β и олигомеров приводит к нейродегенерации, считается, что патологическое накопление А β является ключевым фактором нейровоспалительного ответа [35].

В настоящее время установлено, что клетки естественного иммунитета, в том числе моноциты/макрофаги и микроглия, активируются и вырабатывают провоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6 и TNF- α , в ответ на ряд различных патологических состояний в ЦНС, вызванных повреждением, ишемией и инфекцией. Подтверждением повышения провоспалительной активности моноцитов при БА могут служить результаты наших последних исследований, показавших существенное повышение относительного количества «неклассических» моноцитов с провоспалительным фенотипом CD14⁺/CD16⁺ у больных БА по сравнению со здоровыми лицами, тогда как относительное количество «классических моноцитов», характеризующихся отсутствием фенотипического маркера провоспалительной активности CD16 (моноциты CD14⁺/CD16⁻), напротив, было существенно снижено по сравнению с группой контроля [36]. Хотя высвобождение провоспалительных цитокинов активированными моноцитами/

макрофагами и клетками микроглии обычно направлено на предотвращение дальнейшего повреждения ткани ЦНС, они также могут быть токсичными для нейронов и других глиальных клеток, что может вызывать нейродегенерацию и дальнейшее прогрессирование БА [37]. Все больше данных указывает на то, что хроническая активация микроглии также может способствовать развитию и прогрессированию нейродегенеративных расстройств. Действительно, F. Alasmari и соавт. [10] сообщают, что секреция провоспалительных цитокинов клетками микроглии снижает клиренс Аβ и положительно коррелирует с прогрессированием БА. На основании этих результатов авторы предполагают, что провоспалительные цитокины участвуют в патогенезе БА и что активированная микроглия является ключевым признаком заболевания. Дефицит клиренса Аβ головного мозга вовлечен в патогенез распространенных поздних форм БА, при этом считается, что накопление в мозге неправильно свернутого Аβ является результатом дисбаланса между его производством и удалением [35] что может вызвать нейровоспаление и в конечном счете когнитивное снижение.

Клиренс церебрального Аβ — это сложный процесс, опосредованный различными системами и типами клеток, включая сосудистый транспорт через ГЭБ, лимфатический дренаж, поглощение и деградацию с помощью резидентной микроглии, а также инфильтрацию клеток врожденного иммунитета, к которым относятся и моноциты/макрофаги. Недавние исследования выявили новую, неожиданную роль периферических моноцитов и макрофагов в ограничении образования мозговых фибрилл Аβ и, возможно, растворимых олигомеров. На мышиных моделях БА было продемонстрировано, что истощение периваскулярных макрофагов или ингибирование их миграции в мозг существенно увеличивало уровни Аβ в сосудистой сети [38], а также в коре головного мозга и гиппокампе [39], что усугубляло амилоидное поражение, в то время как обогащение крови моноцитами и увеличение их миграции в места образования бляшек значительно уменьшало количество Аβ [38, 40]. При этом сообщается, что клиренс Аβ не был опосредован микроглией или астроцитами. Действительно, в другом исследовании было показано, что введение девятимесячным трансгенным мышам с экспериментальной БА моноцитов, экспрессирующих энзим ACE (angiotensin-converting enzyme — ангиотензинпревращающий фермент), наиболее хорошо известный по превращению ангиотензина I в ангиотензин II и по его роли в регуляции гемодинамической стабильности и солевого баланса, полностью предотвращало дальнейшее отложение Аβ [41].

Поскольку известно, что периферические моноциты пересекают ГЭБ и попадают в места скопления Аβ, предполагается, что они могут функционировать в качестве системы доставки терапевтических агентов. К таким агентам относят, например, энзим ACE, который является цинкзависимой пептидазой, экспрессируется эндотелием, корковыми нейронами головного мозга,

а также моноцитами/макрофагами. У трансгенных мышей с БА сверхэкспрессия ACE микроглией и моноцитами/макрофагами приводит к резкому снижению в мозге уровня Аβ и уменьшению когнитивного снижения [41]. Таким образом, на мышиных моделях доказана эффективность использования целенаправленной сверхэкспрессии моноцитами/макрофагами ACE для предупреждения прогрессирования БА, что демонстрирует большой терапевтический потенциал применения этого метода лечения [41]. Показано также, что клеточная экспрессия ACE способствует деградации естественно секретируемых Аβ40 и Аβ42, что приводит к значительному клиренсу обоих видов, а также, что важно, расщепляет Аβ42 в менее токсичную аллоформу Аβ40 [42, 43]. В исследованиях *in vivo* K. Zou и соавт. [43] обнаружили, что при хроническом ингибировании секреции ACE усиливается преимущественное отложение Аβ1–42. Хотя молекулярные механизмы влияния секреции моноцитами/макрофагами ACE на синтез Аβ к настоящему времени полностью не изучены, авторы предполагают, что высокий уровень Аβ1–42 или высокое соотношение Аβ42/Аβ40 имеет решающее значение в патогенезе БА. Подтверждением этого служат результаты последних исследований, на основании которых можно предполагать, что уровни Аβ1–40 и Аβ1–42 в плазме крови могут быть потенциальными биомаркерами для выявления и прогнозирования БА [44].

ACE и другие ферменты, экспрессируемые врожденными иммунными клетками, являются Аβ-деградирующими ферментами и определяют важнейший путь, с помощью которого эти клетки могут удалять патогенный Аβ. Учитывая предполагаемую функцию моноцитов в этиологии БА и легкость доступа к периферической крови, модуляция фенотипа и функции моноцитов представляет собой перспективную терапевтическую цель. Хотя результаты последних исследований на мышиных моделях еще не применяются в клинической практике, они подчеркивают потенциальную пользу усиления рекрутирования моноцитов в мозг при БА [29].

Моноциты, тромбоциты, микровезикулы у больных с психическими расстройствами

В многочисленных исследованиях было установлено, что пациенты с психическими расстройствами имеют более высокие показатели соматической заболеваемости и смертности по сравнению с населением в целом [11, 45]. У пациентов с сопутствующими расстройствами, как правило, худший прогноз с менее благоприятным ответом на лечение, чем у пациентов без сопутствующей патологии [22].

Одну из причин увеличения сердечно-сосудистых событий у больных шизофренией некоторые авторы объясняют повышенной активностью тромбоцитов, которые участвуют в процессах нарушения гемостаза и атерогенеза при психических расстройствах [46]. Например, показано, что более высокая склонность к ишемической болезни сердца у людей с депрессивными

симптомами связана с гиперкоагулянтным профилем тромбоцитов, который выражается более высокими уровнями факторов свертывания VII и X [47]. У пациентов с рецидивирующими депрессивными расстройствами может быть значительно повышена прокоагулянтная активность, ассоциированная с тромбоцитарным тканевым фактором (ТФ), а у больных с ранним диагнозом депрессии выявляется повышенное образование фибрина [48]. Рядом авторов показано, что депрессивные расстройства у больных часто связаны с диабетом, дислипидемией, ишемической болезнью сердца и с инсультом [49].

В современных исследованиях традиционную функцию тромбоцитов, которая заключается в их главной роли в гемостазе и тромбообразовании, все больше связывают с системными воспалительными реакциями [11, 50]. Было показано, что при повреждении сосудистого эндотелия активированные тромбоциты с помощью продуктов деградации фибрина и коллагена, а также секретируемых ими хемокинов могут взаимодействовать с моноцитами, образуя моноцитарно-тромбоцитарные агрегаты (МТА) [50, 51], и рекрутировать их в места повреждения сосудов [11, 52]. МТА, взаимодействуя с клетками эндотелия, в свою очередь стимулируют активацию моноцитов с провоспалительным фенотипом [53] и секрецию ими провоспалительных цитокинов, хемокинов, а также экспрессию молекул адгезии [54, 55], что индуцирует начало атеросклеротического поражения сосудов, облегчая инфильтрацию моноцитов в субинтимальное пространство сосудистой стенки [54] и помогает поддерживать и модулировать воспаление [55]. Рядом авторов показано, что процесс образования МТА связывает иммунное воспаление и тромбообразование [56] и может играть важную роль на ранних стадиях патогенеза атеросклероза [54]. В связи с этим в терапии психических расстройств имеют большое значение исследования, в которых назначение пациентам с сердечно-сосудистой патологией антитромбоцитарного препарата аспирина способствовало уменьшению воспалительного процесса, что сопровождалось снижением уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, экспрессии провоспалительными моноцитами рецепторов воспаления CD16, значительным снижением общего содержания клеточного холестерина и одновременно повышением уровня противовоспалительного цитокина IL-10 [57].

Установлено, что активированные тромбоциты высвобождают (отщепляют от мембраны) микровезикулы (МВ), которые на поверхности тромбоцитов катализируют каскад коагуляции и с помощью провоспалительного цитокина IL-1 могут вызывать обострение системных воспалительных процессов [11].

Недавно было показано, что МВ экспрессируют тканевый фактор (ТФ), а его уровень повышен у больных с нарушением когнитивных функций [63]. Считается, что МВ являются одной из причин развития гиперкоагуляции при многих патологических состояниях.

Механизм участия МВ в процессах свертывания крови был изучен в исследовании, в котором для тестирования использовали современный высокоинформативный интегральный тест тромбодинамики [12]. Применение этого теста позволило авторам измерить непосредственное участие МВ, происходящих из разных клеток крови, в двух фазах свертывания крови. А именно, выявлено и изучено участие МВ в активации коагуляции путем влияния на появление центров коагуляции в плазме (так называемые спонтанные сгустки — СС) и скорость роста сгустка с поверхности, на которой был иммобилизован ТФ. Авторы показали, что МВ разного происхождения демонстрировали качественно разные характеристики, связанные с активацией и распространением коагуляции. Например, моноцитарные МВ были наиболее активными в индуцировании формирования центров свертывания крови через ТФ-путь. Необходимая для этого концентрация ММВ была примерно в 100 раз меньше, чем для ТМВ и ЭрМВ, которые активировали плазму по контактному пути. В связи с этим можно предположить, что ММВ могут служить в клинических условиях перспективными специфическими биомаркерами тяжести ишемии и успешного выхода больных из инсульта [63].

В наших недавних исследованиях с использованием теста тромбодинамики впервые было показано наличие у больных с разными видами психических расстройств гиперкоагуляции, вызванной активированными ТМВ и проявляющейся в виде роста в плазме СС. Среднее время, в течение которого формировались СС, было значительно меньше 30 мин, что указывало на быстрое спонтанное образование сгустков [64, 65]. Эти результаты свидетельствовали о наличии связи между воспалением и гемостазом у больных психическими расстройствами. Следует отметить также, что тест тромбодинамики позволяет выявить склонность к гиперкоагуляционным состояниям на ранней стадии заболевания, тогда как другие методы остаются пока недостаточно чувствительными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре обсуждается роль клеточно-молекулярных механизмов взаимодействия провоспалительных моноцитов/макрофагов с фенотипом CD14⁺/CD16⁺ с клетками микроглии и тромбоцитами в патогенезе психических расстройств у больных шизофренией, БАР, депрессией и БА. Показано, что активированные моноциты с помощью секретируемых ими провоспалительных цитокинов и хемокинов IL-1, IL-6, TNF- α и MCP-1 рекрутируются в ЦНС, где они стимулируют усиленную продукцию этих медиаторов резидентными клетками мозга — микроглией, что способствует активации микроглии и ее миграции к местам повреждения нейронов. Хронически активированная микроглия вызывает нейровоспаление и дегенерацию нейронов, что ведет к когнитивному снижению и развитию психических симптомов у больных. Показано также, что

повышенная секреция провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и TNF- α активированными моноцитами и клетками микроглии влияет на развитие нейровоспаления в ЦНС, которое играет важную роль в патогенезе БА, а именно увеличивает экспрессию белка APP и образование повышенного уровня А β , что ведет к образованию бляшек А β и может вызывать развитие нейродегенеративных процессов и способствовать дальнейшему прогрессированию БА. Приведены результаты современных экспериментальных исследований, показавших, что экспрессия микроглией и моноцитами А β -деградирующего фермента ACE приводит к резкому снижению в мозге мышей уровня А β и, как следствие, к уменьшению у них когнитивных расстройств. Эти данные предполагают возможность эффективного использования периферических моноцитов, способных пересекать ГЭБ и попадать в места скопления А β , в качестве системы доставки терапевтических агентов. Поскольку хроническое нейровоспаление наблюдается на относительно ранних стадиях нейродегенеративного заболевания, использование механизмов, которые управляют этим процессом, может быть полезно для диагностических и терапевтических целей. В обзоре представлены и проанализированы современные данные, свидетельствующие о том, что в системных воспалительных реакциях участвуют также и тромбоциты, которые, помимо своей важной роли в гемостазе и тромбообразовании, взаимодействуют с моноцитами с образованием моноцитарно-тромбоцитарных агрегатов (МТА). Считается, что МТА связывают иммунное воспаление и тромбообразование и играют важную роль на ранних стадиях патогенеза атеросклероза, взаимодействуя с клетками эндотелия и индуцируя активацию моноцитов с провоспалительным фенотипом, секрецию ими провоспалительных цитокинов, хемокинов, а также экспрессию молекул адгезии. Все это вызывает инфильтрацию моноцитов в субэнтимальный слой сосудистой стенки и способствует началу атеросклеротического повреждения сосудов. Проанализированы также данные литературы, появившиеся в последнее десятилетие благодаря развитию новых исследовательских технологий, которые показали, что активированные клетки крови — тромбоциты, эндотелиальные клетки и лейкоциты, в том числе и моноциты, — отщепляют от мембраны микрочастицы или микровезикулы. Как было показано, тромбоцитарные МВ образуют комплексы с циркулирующими моноцитами и нейтрофилами и могут вызывать обострение системных иммунных заболеваний с помощью провоспалительного цитокина IL-1. Эти данные представляют значительный практический интерес в плане лечения антикоагулянтными препаратами больных с психическими расстройствами, имеющими в анамнезе сопутствующие системные заболевания, такие как атеросклероз, диабет и др., так как известно, что эти пациенты имеют более высокие показатели смертности и худший прогноз терапевтического ответа по сравнению с пациентами без сопутствующей патологии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. 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.
2. 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
3. Eyre HA, Air T, Pradhan A, Johnston J, Lavretsky, Stuart MJ, Baune BT. A meta-analysis of chemokines in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;68:1–8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.02.006
4. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Schroeder J, Katsafanas E, Schweinfurth L, Savage C, Khushalani S, Yolken R. Inflammatory Markers in Recent Onset Psychosis and Chronic Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2016;42(1):134–141. doi: 10.1093/schbul/sbv108
5. Goldsmith DR. 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.
6. 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.
7. Jakobsson J, Bjerke M, Sahebi S, Isgren A, Ekman CJ, Sellgren C, Olsson B, Zettenberg H, 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
8. Guo JT, Yu J, Grass D, de Beer FC, Kindy MS. Inflammation-dependent cerebral deposition of serum amyloid a protein in a mouse model of amyloidosis. *J Neurosci*. 2002;22:5900–5909. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-14-05900.2002
9. Patel NS, Paris D, Mathura V, Quadros AN, Crawford FC, Mullan MJ. Inflammatory cytokine levels correlate with amyloid load in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2005;2(1):article 9). doi: 10.1186/1742-2094-2-9
10. Alasmari F, Alshammari MA, Alasmari AF, Alanazi WA, Alhazzani K. Neuroinflammatory cytokines induce amyloid beta neurotoxicity through modulating amyloid precursor protein levels/metabolism. *Biomed Res Int*. 2018;78:3087475. doi: org/10.1155/2018/3087475
11. Smith TL, Weyrich AS. Platelets as central mediators of systemic inflammatory responses. *Thromb*

- Res. 2011;127(5):391–394. doi: 10.1016/j.thromres.2010.10.013 Epub 2010 Nov 11.
12. Lipets EN, Antonova OA, Shustov ON, Losenkova KV, Mazurov AV, Ataullakhanov FI. Use of Thrombodynamics for revealing the participation of platelet, erythrocyte, endothelial, and monocyte microparticles in coagulation activation and propagation. *PLOS ONE*. 2020;15(5):e0227932. doi: org/10.1371/journal.pone.0227932
 13. Prinz M, Tay Tuan Leng, Wolf Y, Young S. Microglia: unique and common features with other tissue macrophages. *Acta Neuropathol*. 2014;128(3):319–331. doi: 10.1007/s00401-014-1267-1 Epub 2014 Mar 21
 14. Boche D, Perry VH, Nicoll JA. Review: activation patterns of microglia and their identification in the human brain. *Neuropathol. Appl. Neurobiol*. 2013;39(1):3–18. doi: 10.1111/nan.12011
 15. Réus GZ, Fries GR, Stertz L, Badawy M, Passos IC, Barichello T, 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
 16. Hu X, Leak RK, Shi Y, Suenaga J, Gao Y, Zheng P, Chen J. Microglial and macrophage polarization new prospects for brain repair. *Nat. Rev. Neurol*. 2015;11:56–64. doi: 10.1038/nrneurol.2014.207
 17. Beumer W, Gibney SM, Drexhage RC, Pont-Lezica L, Doorduyn J, Klein HC, Steiner J, Connor TJ, Harkin A, Versnel MA, Drexhage HA. The immune theory of psychiatric diseases: a key role for activated microglia and circulating monocytes. *J. Leukoc. Biol*. 2012;92:959–975. doi: 10.1189/jlb.0212100
 18. Steiner J, Bogerts B, Sarnyai Z, Walter M, Gos T, Bernstein HG, Myint AM. Bridging the gap between the immune and glutamate hypotheses of schizophrenia and major depression: potential role of glial NMDA receptor modulators and impaired blood-brain barrier integrity. *World J. Biol. Psychiatry*. 2011;13(7):482–492. doi: 10.3109/15622975.2011.583941 Epub 2011 Jun 28.
 19. Shechter R, London A, Varol C, Raposo C, Cusimano M, Yovel G, Rolls A, Mack M, Pluchino S, Martino G, Jung S, Schwartz M. Infiltrating blood-derived macrophages are vital cells playing an anti-inflammatory role in recovery from spinal cord injury in mice. *PLoS Med*. 2009;6:e1000113. doi: 10.1371/journal.pmed.1000113
 20. Stamatovic SM, Dimitrijevic OB, Keep RF, Andjelkovic AV. Inflammation and brain edema: new insights into the role of chemokines and their receptors. *Acta Neurochir Suppl*. 2006;96:444–450. doi: 10.1007/3-211-30714-1_91.
 21. Ransohoff RM, Perry VH. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:119. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132528
 22. Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry Ch, Tamouza R, Kupfer DJ. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord*. 2012;141(1):1–10. doi: 10.1016/j.jad.2011.12.049
 23. 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
 24. Wohleb ES, Hanke ML, Corona AW, Powell ND, Stinner LM, Bailey MT, Nelson RJ, Godbout JP, Sheridan JF. β -Adrenergic receptor antagonism prevents anxiety-like behavior and microglial reactivity induced by repeated social defeat. *J. Neurosci*. 2011;31:6277–6288. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0450-11.2011
 25. 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
 26. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(3):258–270. doi: 10.1016/S2215-0366 (14)00122-9 Epub 2015 Feb 25.
 27. Webers A, Heneka MT, Gleason PA. The role of innate immune responses and neuroinflammation in amyloid accumulation and progression of Alzheimer's disease. *Immunol. Cell Biol*. 2020;98(1):28–41. doi: 10.1111/imcb.12301 Epub 2019 Nov 20.
 28. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev*. 2001;81(2):741–766. doi: 10.1152/physrev.2001.81.2.741
 29. Zuroff L, Daley D, Black KL, Koronyo-Hamaoui M. Clearance of cerebral A β in Alzheimer's disease: re-assessing the role of microglia and monocytes. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(12):2167–2201. doi: 10.1007/s00018-017-2463-7 Epub 2017 Feb 14.
 30. Lee JW, Lee YK, Yuk DY, Choi DY, Ban SB, Oh KW, Hong JT. Neuro-inflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment through enhancement of beta-amyloid generation. *J Neuroinflammation*. 2008;5:37. Published online 2008 Aug 29. doi: 10.1186/1742-2094-5-37
 31. Heneka MT, Kummer MP, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:463–477. doi: 10.1038/nri3705
 32. Sastre M, Walter J, Gentleman SM. Interactions between APP secretases and inflammatory mediators. *J Neuroinflammation*. 2008;5:article 25. doi: 10.1186/1742-2094-5-25
 33. Kounnas MZ, Danks AM, Cheng S, Tyree C, Ackerman E, Zhang X, Ahn K, Nguyen P, Comer D, Mao L, Yu C, Pleyne D, Digregorio PJ, Velicelebi G, Stauderman KA, Comer WT, Mobley WC, Li YM, Sisodia SS, Tanzi RE, Wagner SL. Modulation of γ -Secretase Reduces β -Amyloid Deposition in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Neuron*. 2010;67(5):769–780. doi: 10.1016/j.neuron.2010.08.018
 34. Asuni AA, Guridi M, Pankiewicz JE, Sanchez S, Sadowski MJ. Modulation of amyloid precursor protein expression reduces β -amyloid deposition in a mouse model. *Annals of Neurology*. 2014;75(5):684–699. doi: 10.1002/ana.24149

35. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297(5580):353–356. doi: 10.1126/science.1072994
36. Секирина ТП, Сарманова ЗВ, Васильева ЕФ, Михайлова НМ, Пономарева ЕВ, Брусов ОС, Ключник ТП. Иммунофенотипическая характеристика моноцитов периферической крови пациентов с болезнью Альцгеймера и синдромом мягкого когнитивного снижения. *Психиатрия*. 2018;4(80):53–59. doi: 10.30629/2618-6667-2018-80-53-59
Sekirina TP, Sarmanova ZV, Vasilyeva EF, Mikhaylova NM, Ponomareva EV, Brusov OS, Klyushnik TP. Immunophenotypic characteristics of peripheral blood monocytes in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment syndrome. *Psikhiatriya (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2018;(80):53–59. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2018-80-53-59
37. Smith JA, Das A, Ray SK, Banik NL. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases. *Brain Research Bulletin*. 2012;87(1):10–20. doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.10.004
38. Hawkes CA, McLaurin J. Selective targeting of perivascular macrophages for clearance of beta-amyloid in cerebral amyloid angiopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(4):1261–1266. doi: 10.1073/pnas.0805453106
39. Michaud JP, Bellavance MA, Prefontaine P, Rivest S. Real-time in vivo imaging reveals the ability of monocytes to clear vascular amyloid beta. *Cell Rep*. 2013;5(3):646–653. doi: 10.1016/j.celrep.2013.10.010
40. Lebson L, Nash K, Kamath S, Herber D, Carty N, Lee DC, Li Q, Szekeres K, Jinwal U, Koren J, Dickey CA, Gottschall PE, Morgan D, Gordon MN. Trafficking CD11b-positive blood cells deliver therapeutic genes to the brain of amyloid-depositing transgenic mice. *J Neurosci*. 2010;30(29):9651–9658. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0329-10.2010
41. Bernstein KE, Koronyo Y, Salumbides BC, Sheyn J, Pelissier L, Lopes DH, Shah KH, Bernstein EA, Fuchs DT, Yu JJ, Pham M, Black KL, Shen XZ, Fuchs S, Koronyo-Hamaoui M. Angiotensin-converting enzyme overexpression in myelomonocytes prevents Alzheimer's-like cognitive decline. *J Clin Invest*. 2014;124(3):1000–1012. doi: 10.1172/JCI6654
42. Hemming ML, Selkoe DJ. Amyloid beta-protein is degraded by cellular angiotensin-converting enzyme (ACE) and elevated by an ACE inhibitor. *J Biol Chem*. 2005;280(45):37644–37650. doi: 10.1074/jbc.M508460200
43. Zou K, Yamaguchi H, Akatsu H, Sakamoto T, Ko M, Mizoguchi K, Gong JS, Yu W, Yamamoto T, Kosaka K, Yanagisawa K, Michikawa M. Angiotensin-converting enzyme converts amyloid beta-protein 1–42 (Aβeta(1–42)) to Aβeta(1–40), and its inhibition enhances brain Aβeta deposition. *J Neurosci*. 2007;27(32):8628–8635. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1549-07.2007
44. Manafikhi R, Haik MB, Lahdo R, Al Quobaili F. Plasma amyloid β levels in Alzheimer's disease and cognitively normal controls in Syrian population. *Med J Islam Repub Iran*. 2021;35:19. doi: 10.47176/mjiri.35.19 eCollection 2021
45. 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. doi: 10.1186/s40345-019-0148-x
46. Wachowicz B. Blood platelet as a peripheral cell in oxidative stress in psychiatric disorders In: Dietrich-Muszalska A, Chauhan V, Grignon S, Editors. *Studies on psychiatric disorders, oxidative stress in applied basic research and clinical practice*. New York: Springer, 2015:327–354.
47. Nemeroff CB, Musselman DL. Are platelets the link between depression and ischemic heart disease. *Am Heart J*. 2000;140:57–62. doi: 10.1067/mhj.2000.109978
48. Hoirisch-Clapauch SH, Nardi AE, Gris JC, Brenner B. Coagulation and mental disorders. *Rambam Maimonides Med J*. 2014;5(4):e0036. eCollection 2014 Oct. doi: 10.5041/RMMJ.10170
49. Wiltink J, 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.
50. Kannan M, Ahmad F, Saxena R. Platelet activation markers in evaluation of thrombotic risk factors in various clinical settings. *Blood Rev*. 2019;37:100583. Epub 2019 May 22. PMID: 31133440. doi: 10.1016/j.blre.2019.05.007
51. Linden MD. Platelet Flow Cytometry. *Methods Mol Biol*. 2013;992:241–262. doi: 10.1007/978-1-62703-339-8_18
52. Ellis M, Al-Ramadi B, Hedström U, Frampton C, Alizadeh H, Kristensen J. Significance of the CC chemokine RANTES in patients with haematological malignancy: Results from a prospective observational study. *Br J Haematol*. 2005;128:482–489. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05350.x PMID: 15686455
53. Haynes A, Linden MD, Robey E, Naylor LH, Cox KL, Lautenschlager NT, Green DJ. Relationship between monocyte-platelet aggregation and endothelial function in middle-aged and elderly adults. *Physiol Rep*. 2017;5(10):e13189. doi: 10.14814/phy2.13189
54. Hui H, Fuller K, Erber WN, Linden MD. Measurement of monocyte-platelet aggregates by imaging flow cytometry. *Cytometry Part A*. 2015;87(3):273–278. doi: 10.1002/cyto.a.22587
55. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, Morrell CN, Hoffman MR, Arepally GM, French PA, Dauerman HL, Becker RC. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(11):1759–1766. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03586.x Epub 2009 Aug 19.
56. Sarma J, Laan CA, Alam S, Jha A, Fox AKA, Dransfield I. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes.

- Circulation*. 2002;105(18):2166–2171. doi: 10.1161/01.cir.0000015700.27754.6f
57. Belhassena I, Nouari W, Messaoud A, Nouar M, Brahimi M, Lamara SC, Aribi M. Aspirin enhances regulatory functional activities of monocytes and downregulates CD16 and CD40 expression in myocardial infarction autoinflammatory disease. *Int Immunopharmacol*. 2020;83:106349. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106349
 58. Horstman LL, Jy W, Ahn YS. Microparticle size and its relation to composition, functional activity, and clinical significance. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(8):876–880. doi: 10.1055/s-0030-1267041 Epub 2010 Nov 3.
 59. Williams MS, Rogers HL, Wang N-Y, Ziegelstein RC. Do platelet-derived microparticles play a role in depression, inflammation, and acute coronary syndrome? *Psychosomatics*. 2014;55(3):252–260. doi: 10.1016/j.psym.2013.09.004 Epub 2013 Dec 27.
 60. Mobarrez FR, Johansson V, Hultman CM, Wallén H, Landén M, Wetterberg L. Microparticles and microscopic structures in three fractions of fresh cerebrospinal fluid in schizophrenia: case report of twins. *Schizophr Res*. 2013;143(1):192–197. doi: 10.1016/j.schres.2012.10.030 Epub 2012 Nov 20.
 61. Hosseinzadeh S, Noroozian M, Mortaz E, Mousavizadeh K. Plasma microparticles in Alzheimer's disease: The role of vascular dysfunction. *Metab Brain Dis*. 2018;33(1):293–299. doi: 10.1007/s11011-017-0149-3 Epub 2017 Dec 5
 62. He Z, Tang Y, Qin C. Increased circulating leukocyte-derived microparticles in ischemic cerebrovascular disease. *Thromb Res*. 2017;154:1925. doi: 10.1016/j.thromres.2017.03.025 Epub 2017 Apr 4.
 63. Magalhães CA, Campos FM, Loures CMG, Fraga VG, de Souza LC, Guimarães HC, Cinta MTG, Bicalho MA, Carvalho MG, Sousa LP, Caramelli P, Gomes KB. Microparticles are related to cognitive and functional status from normal aging to dementia. *J Neuroimmunol*. 2019;336:577027. Epub 2019 Aug. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.577027
 64. Брусов ОС, Олейчик ИВ, Фактор МИ, Карпова НС, Сизов СВ, Юнилайнен ОА. Тромбодинамические показатели гиперкоагуляции плазмы крови у больных с аффективным заболеванием и шизофренией в стадии обострения. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(10):41–45. doi: 10.17116/jnevro201811810153
Brusov OS, Oleichik IV, Faktor MI, Karpova NS, Sizov SV, Yunilaynen OA. Thrombodynamic parameters of hypercoagulability in patients with affective disorder and schizophrenia in a state of exacerbation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(10):41–45. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201811810153
 65. Брусов ОС, Карпова НС, Фактор МИ, Сизов СВ, Олейчик ИВ. Снижение прокоагулянтной активности плазмы больных шизофренией при фармакотерапии: тромбодинамические параметры коагуляции до и после терапии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019;119(10):51–55. doi: 10.17116/jnevro201911910151
Brusov OS, Karpova NS, Faktor MI, Sizov SV, Oleichik IV. Reduction of plasma procoagulant activity in patients with schizophrenia during pharmacotherapy: thrombodynamic parameters of coagulation before and after treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(10):51–55. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201911910151

Сведения об авторах

Елена Федоровна Васильева, кандидат биологических наук, Научный центр психического здоровья, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0218-833X>

el_vasiliyeva@mail.ru

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

oleg.brusow@yandex.ru

Information about the author

Elena F. Vasilyeva, Cand. of Sci. (Biol.), Laboratory of Biochemistry, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0218-833X>

el_vasiliyeva@mail.ru

Oleg S. Brusov, Cand. of Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Biochemistry, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1269-679X>

oleg.brusow@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 09.06.2021
Received 09.06.2021

Дата рецензии 02.09.2021
Revised 02.09.2021

Дата принятия 14.09.2021
Accepted for publication 14.09.2021