

© Ключник Т.П. и др., 2022

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.895.8; 616.895.84; 616-002;
575.162 + 575.164<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-2-6-13>

К созданию клинико-биологической концепции шизофрении: соучастие хронического воспаления и генетической предрасположенности в формировании психопатологических расстройств

Т.П. Ключник¹, А.Б. Смулевич^{1,2}, В.Е. Голимбет¹, С.А. Зозуля¹, Е.И. Воронова^{1,2}¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия²ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

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

Резюме

Цель: исследование процессов хронического воспаления и генетической предрасположенности и их вклада в формирование психопатологических дименсий шизофрении и расстройств шизофренического спектра на модели кататонии. **Метод:** анализ базы данных PubMed/MEDLINE, РИНЦ и других источников по генетике и иммунологии кататонии в сопоставлении с результатами собственных клинико-биологических исследований кататонических расстройств в качестве модели клинической неоднородности позитивных расстройств, а также различных механизмов их формирования. **Результаты:** полученные результаты свидетельствуют о соучастии воспалительных механизмов и генетических факторов, не связанных с процессом воспаления, в формировании психопатологических расстройств при шизофрении. В соответствии с разрабатываемой клинико-биологической моделью шизофрении, неспецифические патофизиологические воспалительные механизмы определяют развитие как позитивных, так и негативных расстройств по различным, хотя и связанным молекулярным механизмам. Выделение разных психопатологических типов позитивных расстройств (на примере кататонических расстройств) и их сопоставление с активностью воспаления позволяют провести дифференциацию этих расстройств. Такое сопоставление делает возможным выделение расстройств, определяющихся преимущественно генетическими факторами на этапах заболевания, ассоциированных с низким уровнем воспаления (базисные расстройства). Позитивные расстройства, определяемые преимущественно воспалительными механизмами, вероятно, можно рассматривать в качестве менее специфических — «вторичных».

Вывод: в рамках разрабатываемой концепции различное соотношение воспалительных и генетических механизмов, не связанных с процессом воспаления, определяет формирование психопатологических расстройств и их клиническое разнообразие на различных этапах заболевания. Эти расстройства представляют собой широкий континуум, на одном полюсе которого находятся расстройства, определяемые преимущественно воспалительными механизмами, а на другом — преимущественно генетическими. Активация воспаления и его затухание может представлять собой один из вариантов неоднократно повторяющегося цикла заболевания, при котором меняется соотношение воспалительных и генетических механизмов.

Ключевые слова: шизофрения, позитивные и негативные расстройства, воспаление, генетические факторы

Для цитирования: Ключник Т.П., Смулевич А.Б., Голимбет В.Е., Зозуля С.А., Воронова Е.И. К созданию клинико-биологической концепции шизофрении: соучастие хронического воспаления и генетической предрасположенности в формировании психопатологических расстройств. *Психиатрия*. 2022;20(2):6–13. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-2-6-13>

RESEARCH

UDC 616.895.8; 616.895.84; 616-002; 575.162 + 575.164

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-2-6-13>

The Creation of Clinical and Biological Concept of Schizophrenia: Participation of Chronic Inflammation and Genetic Predisposition in the Formation of Psychopathological Disorders

T.P. Klyushnik¹, A.B. Smulevich^{1,2}, V.Ye. Golimbet¹, S.A. Zozulya¹, E.I. Voronova^{1,2}¹FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia²FSAEI HE I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

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

Summary

The aim of the study was to investigate chronic inflammation and genetic predisposition processes, involved in the formation of psychopathological dimensions of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders on the catatonia model. **Method:** the analysis of PubMed/MEDLINE, RSCI and other sources databases on genetics and immunology of catatonia in comparison with the results of our own clinical and biological studies of catatonic disorders as a model of clinical heterogeneity of positive disorders,

as well as various mechanisms of their formation. **Results:** the results obtained demonstrate the involvement of inflammatory mechanisms and genetic factors, not associated with the process of inflammation, in the formation of psychopathological disorders in schizophrenia. In accordance with the developed clinical and biological model of schizophrenia, non-specific pathophysiological inflammatory mechanisms determine the development of both positive and negative disorders by different, albeit related, molecular mechanisms. Identification of various psychopathological types of positive disorders (by the example of catatonic disorders) and their comparison with the activity of inflammation allows us to differentiate these disorders. Such a comparison makes it possible to identify disorders, that are mainly determined by genetic factors, at the stages of the disease, associated with a low level of inflammation (basic disorders). Positive disorders, mainly determined by inflammatory mechanisms, can probably be considered as less specific, i.e. "secondary" ones. **Conclusion:** within the framework of the developed concept a different ratio of inflammatory and genetic mechanisms, that are not associated with the process of inflammation, determines the formation of psychopathological disorders and their clinical heterogeneity at various stages of the disease. These disorders represent a broad continuum, at one pole of which are disorders determined predominantly by inflammatory mechanisms, and at the other pole by predominantly genetic ones. The activation of inflammation and its attenuation may be one of the variants of a repeatedly recurring cycle of the disease, in which the ratio of inflammatory and genetic mechanisms changes.

Keywords: schizophrenia, positive and negative disorders, inflammation, genetic factors

For citation: Klyushnik T.P., Smulevich A.B., Golimbet V.Ye., Zozulya S.A., Voronova E.I. The Creation of Clinical and Biological Concept of Schizophrenia: Participation of Chronic Inflammation and Genetic Predisposition in the Formation of Psychopathological Disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(2):6–13. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-2-6-13>

ВВЕДЕНИЕ

На основе анализа зарубежных публикаций [1–6], а также результатов клинических и биологических исследований, проведенных в ФГБНУ НЦПЗ [7–9], разработаны предпосылки для создания клинко-биологической модели шизофрении.

На первом этапе исследований, предпринятых в этом направлении, сделана попытка установления связи между психопатологическими характеристиками основных процессуальных измерений — позитивных и негативных расстройств — и нейробиологическими процессами (нейрохимическими, нейроморфологическими, иммунологическими, биохимическими и др.).

Основным выводом первого этапа исследований стало положение о том, что позитивные и негативные измерения в психопатологическом пространстве шизофрении выступают в качестве самостоятельных, обнаруживающих дифференцированные функции и собственные траектории развития, но вместе с тем являются взаимосвязанными психопатологическими образованиями.

В рамках разрабатываемой клинко-биологической модели неспецифический патофизиологический процесс воспаления (нейровоспаления) рассматривается в качестве ключевого для формирования этих психопатологических измерений, однако их развитие определяется различными молекулярными механизмами.

В ходе нейровоспаления и активации микроглии в мозге синтезируется повышенный уровень провоспалительных цитокинов и нейротоксических молекул. Дисбаланс в нейротрансмиттерных системах, связанный с формированием **позитивной** симптоматики, определяется провоспалительными цитокинами, смещающими катаболизм триптофана в сторону кинуренового пути, в то время как нейротоксические молекулы способствуют нейродегенеративным изменениям, лежащим в основе развития **негативной** симптоматики.

Положения концепции дифференцированных функций негативных/позитивных расстройств, заложенные на первом этапе исследований, позволили создать

новую парадигму взаимодействия этих основных измерительных структур, что определило не только значительный прогресс в исследовании психопатологии шизофрении, но также явилось основой для разработки новых профилактических и терапевтических подходов, а также прогностической оценки исходов заболевания. Полное изложение результатов исследований первого этапа представлено в Национальном руководстве по психиатрии [10], а также в статьях [7, 11–13] и главах монографии [14].

Цель настоящей работы: исследование (на модели кататонии) процессов хронического воспаления и генетической предрасположенности, соучаствующих в формировании психопатологических (позитивных) измерений шизофрении и расстройств шизофренического спектра.

Метод: анализ базы данных PubMed/MEDLINE, РИНЦ и других источников по генетике и иммунологии кататонии в сопоставлении с результатами собственных клинко-биологических исследований кататонических расстройств в качестве модели клинической неоднородности позитивных расстройств, а также различных механизмов их формирования.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАТАТОНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

В соответствии с результатами первого этапа исследований по разработке клинко-биологической концепции шизофрении воспаление и активация микроглии являются важнейшим патогенетическим звеном формирования кататонических расстройств. О вовлеченности воспаления в патофизиологию кататонических расстройств при шизофрении свидетельствует, в частности, выявляемое различными авторами повышение уровня воспалительных маркеров в крови пациентов с шизофренией и кататоническими расстройствами. Так, в работе F.-C. Zhou и соавт. [15] показано, что в крови пациентов с кататонией содержится значительно более высокий уровень С-реактивного белка

(СРБ) — одного из высокочувствительных маркеров системного воспаления — по сравнению с пациентами без кататонии. В исследовании также было показано, что дополнительные клинические факторы, способные оказать влияние на уровень воспаления, такие как индекс массы тела, уровень стресса, курение и сопутствующие заболевания, не повлияли на основной результат исследования, предполагающий, что кататония связана с более высоким уровнем системного воспаления. В более раннем исследовании А.О. Аканџи и соавт. [16] по изучению связи СРБ с клиническими фенотипами у арабских пациентов с шизофренией также был обнаружен более высокий уровень СРБ у пациентов с кататонией. Клинико-иммунологическое исследование кататонических расстройств при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра, проведенное в ФГБНУ НЦПЗ, выявило клиническую и иммунологическую неоднородность этих расстройств. Подробные результаты этих исследований были опубликованы ранее [13]. Так, было показано, что выделенные типологические варианты кататонических расстройств — стереотипная и паракинетическая кататония — обнаруживают различной силы связи с неспецифическим патофизиологическим процессом воспаления. Паракинетические кататонические расстройства характеризовались наименьшим уровнем активации иммунной системы и истощенностью клеточного звена иммунитета, что нашло отражение в оценке энзиматической активности лейкоцитарной эластазы — протеолитического фермента нейтрофилов, выбрасывающегося во внеклеточное пространство при активации нейтрофилов в ходе воспаления. Напротив, проявления стереотипной кататонии ассоциированы с высоким уровнем активации иммунной системы и повышенной активностью протеолитической системы воспаления. Выявленные клинико-иммунологические особенности послужили основанием для выдвижения предположения о различных молекулярных механизмах развития этих типов кататонических расстройств, связанных с неодинаковым вкладом неспецифических воспалительных механизмов и генетических механизмов, не обусловленных воспалительными процессами.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КАТАТОНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Участие генетических факторов в развитии кататонических расстройств поддерживают данные зарубежных исследований в области генетики кататонии.

Первые исследования отягощенных семей, начатые в 30-х годах прошлого века, показали, что наследственные факторы вносят значительный вклад в развитие кататонии. Авторы отмечают, что в семьях имеет место важный с генетической точки зрения феномен антиципации, т.е. утяжеления течения наследственных заболеваний от одного поколения к другому [17, 18]. В начале XXI в. по мере развития технологий изучения

генома стало возможным определение участков хромосом, сцепленных с заболеванием и передающихся от больного родителя ребенку, также имеющему это заболевание. Такой участок для кататонии был обнаружен на длинном плече хромосомы 15 (15q15), на хромосоме 22 (22q13) и хромосоме 4 (4q31) [19–21]. Попытки картирования на этих участках отдельных генов показали, что с кататонией ассоциирован ген мембранного белка MLC1, функции которого пока неизвестны, но предполагается, что он может выполнять интегральную трансмембранную функцию, осуществляя транспорт ионов и молекул различной величины через биологические мембраны [22], а также ген антагониста рецептора интерлейкина-15 (IL-15RA). Аналогичная мутация гена интерлейкина связана также с фенотипически близким к кататонии поведением мышей в экспериментальных моделях [21]. На экспериментальных моделях также показано, что с кататонией ассоциирован ген CNP 2',3'-циклической 3'-нуклеотидфосфодиэстеразы (CNP 2'-3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase). У мышей-гетерозигот по генотипу CNP имели место дегенерация аксонов и воспаление слабой степени, опосредованное микроглией и ассоциированное с симптомами, сходными с депрессией и кататоническими расстройствами [23]. У людей в гене CNP был обнаружен полиморфный локус rs2070106, который связан с частичной потерей функции белка. В этом локусе, обусловленном заменой нуклеотида аденина (А) на гуанин (Г), в группе больных шизофренией с генотипом АА, т.е. доминантных гомозигот, отмечены выраженные признаки кататонии по сравнению с носителями генотипа, содержащего аллель Г [24].

Однако необходимо отметить, что сила сцепления выявленных мутаций с кататонией не достигала уровня статистической значимости.

В качестве генетических вариантов с большим эффектом рассматривают CNVs (вариации числа копий), представляющие собой протяженные участки ДНК, которые могут отличаться удвоением (дупликацией) или выпадением (делецией) определенных фрагментов внутри их структуры. Было показано, что частота мутаций, в частности, обусловленных CNVs, в когортах больных с кататонией достаточно высока. Например, в исследовании J. Breckpot и соавт. [25] из 15 пациентов с кататонией в сочетании с психотическими, аффективными и аутистическими расстройствами у восьми были обнаружены редкие CNVs, содержащие дупликации и делеции. Причиной кататонии, по заключению авторов работы, являлись микроделеции на хромосомном участке 22q13.3 и, возможно, мутация в локусе 14q11.2, содержащем ген SUPT16H, который кодирует факторы ремоделирования хроматина. В подтверждение этих результатов также можно привести данные об обнаружении в выборке детей с синдромом кататонии различных генетических аномалий, отмеченных у 21,3% обследованных. Среди них выделено пять CNVs на хромосомах 2, 8, 13, 16 и 22. К участкам, связанным с кататонией, были отнесены делеция 22q13.3, включающая

ген SHANK3, дупликация 16p13, концевая делеция 8p23.3 DLGAP2, делеции CLN8, 2q22.1 b и 13q33.1q34 [26]. В последние годы сообщалось о случаях пациентов с мутацией, представленной микроделецией в гене SHANK3 (ген, кодирующий SH3 и несколько доменов повторов анкирина 3). У этих больных наблюдались выраженные проявления кататонии, что позволило авторам публикаций говорить о специфическом фенотипе, обусловленном мутацией SHANK3.

К сожалению, современный генетический метод — полногеномный анализ, позволяющий оценить наследуемость по суммарному вкладу многочисленных полиморфных вариантов, — в отношении кататонии пока не дал каких-либо значимых результатов. Это может быть связано с достаточно широкой диагностической трактовкой кататонических расстройств, их клинической гетерогенностью и развитием при разных нозологических состояниях, что требует дополнительных усилий для формирования достаточных по размеру относительно гомогенных клинических выборок для проведения полногеномных исследований. Другое объяснение может заключаться в том, что, в отличие от других психопатологических синдромов, кататония определяется не только влиянием вариантов отдельных генов с небольшим эффектом, но связана также со значительными вариациями копий в геноме (CNVs), эффекты которых достаточно велики.

Таким образом, генетические исследования, хотя и не позволяют обозначить конкретные гены и пути, которые могут быть вовлечены в формирование кататонических расстройств на молекулярном уровне,

несомненно, подтверждают вклад генетических факторов в их формирование. Кроме того, выявленные авторами исследований генетические особенности, такие как CNVs, а также полиморфизмы, не связанные с иммунной функцией, свидетельствуют о возможности формирования кататонических расстройств по молекулярным механизмам, не связанным с воспалением.

КЛИНИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ В ФОРМИРОВАНИИ КАТАТОНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Приведенные материалы, а также данные собственных исследований позволяют выдвинуть следующую рабочую гипотезу: **типологическая дифференциация синдромов кататонии опосредована различными молекулярными механизмами — неспецифическим воспалительным патогенезом и специфическими генетическими механизмами, определяющими пути, не связанные с воспалением.** Иными словами, на базе предложенной гипотезы может быть сформулирован следующий клиничко-биологический концепт: клиническая неоднородность — различия фенотипических проявлений кататонических расстройств при шизофрении — определяются участвующими в различных соотношениях неспецифическими воспалительными и иными, связанными со специфическим генетическим предрасположением, процессами (рис. 1).

Из представленной схемы (рис. 1) следует, что фенотипическая структура кататонических расстройств

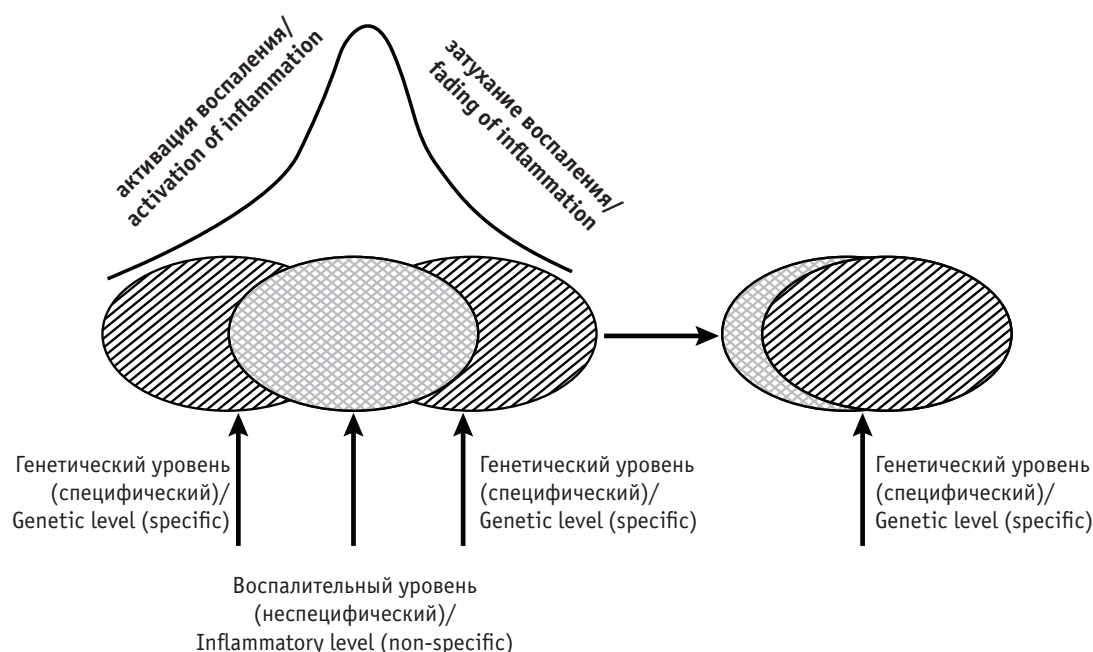


Рис. 1. Соотношение различных специфических генетических и неспецифических воспалительных механизмов в формировании кататонических расстройств

Fig. 1. Ratio of different specific genetic and non-specific inflammation mechanisms in catatonic disorders formation

и их типологическая гетерогенность находятся в зависимости от активности воспалительного процесса. При этом генетически обусловленные расстройства будут проявляться в наиболее выраженной форме на фоне затухающего воспаления (т.е. при явлениях паракинетики кататонии).

Можно также предположить, что смена соотношений воспалительных и генетических механизмов (затухающее воспаление — максимальная выраженность генетически обусловленных расстройств) может представлять собой биологический базис феномена неоднократно повторяющегося цикла заболевания, часто встречающегося в клинической практике (приступ — ремиссия, приступ — вялое течение).

В целом различное соотношение воспалительных и генетических механизмов в генезе формирования психопатологических расстройств определяет их психопатологическую и иммунологическую гетерогенность и является отражением широкого континуума этих расстройств. На одном полюсе континуума находятся расстройства, определяемые преимущественно воспалительными механизмами, на другом — преимущественно генетическими.

Сопоставление приведенных выше иммунологических и генетических данных с психопатологическими характеристиками двигательных расстройств (паракинетики; стереотипная кататония), представленных в ранее цитированных исследованиях [10–14], создает базис для анализа более общей проблемы, относящейся к природе двигательных расстройств, выступающих в клиническом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра.

Если сопоставить выделенные симптомокомплексы не с позиций типологической дифференциации кататонии как единого синдромального образования, а на клинко-патогенетическом уровне, то представляется возможным выделить в клиническом пространстве шизофрении двух групп, полярных не только по психопатологической структуре, но и по различным патологическим процессам их развития на молекулярном уровне.

1-я группа — это двигательные дименсии, относящиеся к паракинетики кататонии. Они представляют первичные, или базисные, кататонические расстройства (первичные позитивные дименсии по G. de Clérumbault [27]), определяющиеся преимущественно генетически обусловленными патологическими процессами, не связанными с воспалительными механизмами.

В соответствии с данными психопатологического исследования клиническая активность кататонических дименсиональных структур этой группы формируется по механизму психического автоматизма [12]. Соответственно, кататонические симптомокомплексы выступают в качестве трансформеров, утяжеляющих либо замещающих позитивные, аффективные, патохарактерологические и другие расстройства, целиком определяя клиническую картину заболевания.

2-я группа — это аффилированные двигательные дименсии, формирующиеся преимущественно на базе неспецифических процессов воспаления (стереотипная кататония).

Кататонические расстройства второй группы амплифицируют (а не деформируют в отличие от симптомокомплексов первой группы) проявления как негативных/когнитивных расстройств (абулия, пассивность, апатия и эмоциональное уплощение, брадифрения), так и позитивных (аффективных) расстройств, не видоизменяя их синдромальной структуры.

Полученные данные допускают возможность экстраполяции психопатологического конструкта, разработанного на модели кататонии, на широкий круг других позитивных расстройств, таких как параноидные, ипохондрические и другие образования, определяющие психопатологическую территорию шизофрении. Клинико-биологическое изучение проблемы в этом аспекте продолжается в отделе пограничных состояний и лабораториях НЦПЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе анализа результатов собственных клинко-биологических исследований кататонических расстройств при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра, а также данных зарубежных исследований в области психогенетики представлена новая концепция клинко-биологической модели шизофрении, связанная с участием хронического неспецифического воспалительного процесса и специфической генетической предрасположенности в формировании психопатологических дименсий. Создание нового клинко-биологического концепта позволило провести дифференциацию дименсиональных структур, что способствовало выделению «наиболее патогномичных позитивных симптомокомплексов шизофрении» и аффилированных дименсий, а также гипотетически определить нейробиологическую природу феномена дублирующего цикла заболевания. Эти новые положения важны для понимания фундаментальных основ патогенеза психических заболеваний, а также для решения ряда практических вопросов, относящихся к фармакотерапии шизофрении на различных этапах заболевания, разработке новых подходов к ранней диагностике, клиническому и социальному прогнозу.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Strauss JS, Carpenter W, Bartko J. Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr Bull.* 1974;1(11):61–69.
2. Crow T. The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull.* 1985;11(3):471–488.
3. Tandon R, DeQuardo JR, Taylor SF, McGrath M, Jibson M, Eiser A, Goldman M. Phasic and enduring negative symptoms in schizophrenia: biological

- markers and relationship to outcome. *Schizophr Res.* 2000;51:185–201.
4. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry.* 2020;19(1):15–33. doi: [10.1002/wps.20693](https://doi.org/10.1002/wps.20693)
5. Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr Bull.* 2018;44(5):973–982. doi: [10.1093/schbul/sby024](https://doi.org/10.1093/schbul/sby024)
6. Plitman E, Iwata Y, Caravaggio F, Nakajima S, Chung JK, Gerretsen P, Kim J, Takeuchi H, Chakravarty MM, Remington G, Graff-Guerrero A. Kynurenic acid in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2017;43(4):764–777. doi: [10.1093/schbul/sbw221](https://doi.org/10.1093/schbul/sbw221)
7. Смуглевич АБ, Ключник ТП, Лобанова ВМ, Воронова ЕИ. Негативные и позитивные расстройства при шизофрении (аспекты созависимости, психопатологии, патогенеза). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2020;120(6, вып.2):13–22. doi: [10.17116/jnevro202012006213](https://doi.org/10.17116/jnevro202012006213) eLIBRARY ID: 43179954.
Smulevich AB, Klyushnik TP, Lobanova VM, Voronova EI. Negative and positive disorders of schizophrenia (issues of co-dependence, psychopathology and pathogenesis). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(6, вып.2):13–22. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202012006213](https://doi.org/10.17116/jnevro202012006213) eLIBRARY ID: 43179954
8. Ключник ТП, Зозуля СА, Андросова ЛВ, Сарманова ЗВ, Отман ИН, Дупин АМ, Пантелеева ГП, Олейчик ИВ, Абрамова ЛИ, Столяров СА, Шипилова ЕС, Борисова ОА. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2014;114(2):37–41. eLIBRARY ID: 21203410
Klyushnik TP, Zozulya SA, Androsova LV, Sarmanova ZV, Otman IN, Dupin AM, Panteleeva GP, Oleichik IV, Abramova LI, Stolyarov SA, Shpilova ES, Borisova OA. Immunological monitoring of endogenous attack-like psychoses. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(2):37–42. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21203410
9. Ключник ТП, Бархатова АН, Шешенин ВС, Андросова ЛВ, Зозуля СА, Отман ИН, Почуева ВВ. Особенности иммунологических реакций у пациентов пожилого и молодого возраста с обострением шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2021;121(2):53–59. eLIBRARY ID: 44835086
Klyushnik TP, Barkhatova AN, Sheshenin VS, Androsova LV, Zozulya SA, Otman IN, Pochueva VV. Specific features of immunological reactions in elderly and young patients with exacerbation of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(2):53–59. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202112102153](https://doi.org/10.17116/jnevro202112102153) eLIBRARY ID: 44835086
10. Смуглевич АБ, Ключник ТП. Клинико-биологическая модель шизофрении. В кн.: Национальное руководство по психиатрии / Под ред. ЮА Александровского, НГ Незнанова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Гэотар-медиа. 2021:228–233.
Smulevich AB, Klyushnik TP. Kliniko-biologicheskaya model' shizofrenii. V kn.: Nacional'noe rukovodstvo po psikiatrii. M.: Geotar-media. 2021:228–233. (In Russ.).
11. Ключник ТП, Смуглевич АБ, Зозуля СА, Воронова ЕИ. Нейробиология шизофрении и клинико-психопатологические корреляты (к построению клинико-биологической модели). *Психиатрия.* 2021;19(1):6–15. doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15)
Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Voronova EI. Neurobiology of Schizophrenia (to the Construction of Clinical and Biological Model). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2021;19(1):6–15. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15)
12. Смуглевич АБ, Ключник ТП, Борисова ПО, Лобанова ВМ, Воронова ЕИ. Кататония (актуальные проблемы психопатологии и клинической систематики). *Психиатрия.* 2022;20(1):6–16. doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-1-6-16](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-6-16)
Smulevich AB, Klyushnik TP, Borisova PO, Lobanova VM, Voronova EI. Catatonia (Actual Problems of Psychopathology and Clinical Systematics). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2022;20(1):6–16. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-1-6-16](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-6-16)
13. Ключник ТП, Смуглевич АБ, Зозуля СА, Борисова ПО, Лобанова ВМ. Кататония: иммунологический аспект (на модели двигательных симптомокомплексов в клинике шизофрении и расстройств шизофренического спектра). *Психиатрия.* 2022;20(1):17–25.
Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Borisova PO, Lobanova VM. Catatonia: an immunological aspect (on the model of motor symptom complexes in the clinic of schizophrenia and schizophrenic spectrum disorders). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2022;20(1):17–25. (In Russ.).
14. Ключник ТП, Смуглевич АБ. Фундаментальные исследования и психопатологические параллели. В кн.: Негативные расстройства в психопатологическом пространстве шизофрении / АБ Смуглевич. Москва: МЕДпресс-информ. 2021:157–164.
Klyushnik TP, Smulevich AB. Fundamental'nye issledovaniya i psihopatologicheskie paralleli. V kn.: Negativnye rasstrojstva v psihopatologicheskom prostanstve shizofrenii / AB Smulevich. M.: MEDpress inform. 2021:157–164. (In Russ.).
15. Zhou FC, Lee JWY, Zhang QH, Sun ZL, Bo Q, He XX, Han T, Xiong M, Li C, Wang CY. Higher Serum C-Reactive Protein Levels in Catatonic Patients: A Comparison to Non-catatonic Patients and Healthy Controls. *Schizophr Bull.* 2020;46(5):1155–1164. doi: [10.1093/schbul/sbaa041](https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa041)

16. Akanji AO, Ohaeri JU, Al-Shammri S, Fatania HR. Association of blood levels of C-reactive protein with clinical phenotypes in Arab schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 2009;169(1):56–61. doi: [10.1016/j.psychres.2008.06.010](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.06.010)
17. Stöber G, Franzek E, Haubitz I, Pfuhmann B, Beckmann H. Gender differences and age of onset in the catatonic subtypes of schizophrenia. *Psychopathology.* 1998;31(6):307–312. doi: [10.1159/000029055](https://doi.org/10.1159/000029055)
18. Stöber G, Franzek E, Lesch KP, Beckmann H. Periodic catatonia: a schizophrenic subtype with major gene effect and anticipation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1995;245(3):135–141. doi: [10.1007/BF02193085](https://doi.org/10.1007/BF02193085)
19. Stöber G, Saar K, Rüschendorf F, Meyer J, Nürnberg G, Jatzke S, Franzek E, Reis A, Lesch KP, Wienker TF, Beckmann H. Splitting schizophrenia: periodic catatonia-susceptibility locus on chromosome 15q15. *Am J Hum Genet.* 2000;67(5):1201–1207. doi: [10.1016/S0002-9297\(07\)62950-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9297(07)62950-4)
20. Kürty S, Rubie C, Moisan JP, Stöber G. Mutation analysis of the zinc transporter gene SLC30A4 reveals no association with periodic catatonia on chromosome 15q15. *J Neural Transm (Vienna).* 2003;110(11):1329–1332. doi: [10.1007/s00702-003-0060-4](https://doi.org/10.1007/s00702-003-0060-4)
21. Pan Y, Wang Z, Zhang G, Guo J, Zhu X, Zhou J, Zhang Z, Sun Z, Yang J, Kastin AJ, Pan W, Wu X, Zhang J, Wang X, Wang C, He Y. Schizophrenia Patient Shows a Rare Interleukin 15 Receptor alpha Variant Disrupting Signal Transduction. *Curr Mol Med.* 2019;19(8):560–569. doi: [10.2174/1566524019666190617172054](https://doi.org/10.2174/1566524019666190617172054)
22. Selch S, Strobel A, Haderlein J, Meyer J, Jacob CP, Schmitt A, Lesch KP, Reif A. MLC1 polymorphisms are specifically associated with periodic catatonia, a subgroup of chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2007;61(10):1211–1214. doi: [10.1016/j.biopsych.2006.08.030](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.030)
23. PeaseRaissi SE, Chan JR. Micro(glial)managing executive function: white matter inflammation drives catatonia. *J Clin Invest.* 2017;128:564–566.
24. Janova H, Arinrad S, Balmuth E, Mitjans M, Hertel J, Habes M, Bittner RA, Pan H, Goebbels S, Begemann M, Gerwig UC, Langner S, Werner HB, Kittel-Schneider S, Homuth G, Davatzikos C, Völzke H, West BL, Reif A, Grabe HJ, Boretius S, Ehrenreich H, Nave KA. Microglia ablation alleviates myelin-associated catatonic signs in mice. *J Clin Invest.* 2018;128(2):734–745. doi: [10.1172/JCI97032](https://doi.org/10.1172/JCI97032)
25. Breckpot J, Vercruyssen M, Weyts E, Vandevoort S, D'Haenens G, Van Buggenhout G, Leempoels L, Birschoux-Boucher E, Van Maldergem L, Renieri A, Mencarelli MA, D'Angelo C, Mericq V, Hoffer MJ, Tauber M, Molinas C, Castiglioni C, Brison N, Vermeesch JR, Danckaerts M, Sienaert P, Devriendt K, Vogels A. Copy number variation analysis in adults with catatonia confirms haploinsufficiency of SHANK3 as a predisposing factor. *Eur J Med Genet.* 2016;59(9):436–443. doi: [10.1016/j.ejmg.2016.08.003](https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.08.003)
26. Raffin M, Consoli A, Giannitelli M, Philippe A, Keren B, Bodeau N, Levinson DF, Cohen D, Laurent-Levinson C. Catatonia in Children and Adolescents: A High Rate of Genetic Conditions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2018;57(7):518–525.e1. doi: [10.1016/j.jaac.2018.03.020](https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.03.020)
27. де Клерамбо ГГ. Психический автоматизм. L'automatisme mental (пер. с франц.). М.: ИД «Городец». 2018.
de Klerambault GG. Psihicheskij avtomatizm. М.: Gorodec. 2018. (In Russ.).

Сведения об авторах

Татьяна Павловна Ключник, профессор, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией нейробиологии, директор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

klushnik2004@mail.ru

Анатолий Болеславович Смуглевич, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий отделом по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; заведующий кафедрой психиатрии и психосоматики, ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФGAOU BO Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2737-3432>

absmulevich@list.ru

Вера Евгеньевна Голимбет, профессор, доктор биологических наук, заведующая лабораторией клинической генетики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9960-7114>

golimbet@mail.ru

Светлана Александровна Зозуля, кандидат биологических наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

s.ermakova@mail.ru

Евгения Ивановна Воронова, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра психиатрии и психосоматики ИКМ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6605-4851>
voronova_e@mail.ru

Information about the authors

Tatyana P. Klyushnik, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Head of Neuroimmunology Laboratory, Director, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>
klushnik2004@mail.ru

Anatoly B. Smulevich, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department, FSBSI “Mental Health Research Centre”; Head of Psychiatry and Psychosomatics Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2737-3432>
absmulevich@list.ru

Vera E. Golimbet, Professor, Dr. of Sci. (Biol.), Head of Clinical Genetics Laboratory, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9960-7114>
golimbet@mail.ru

Svetlana A. Zozulya, Cand. of Sci. (Biol.), FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>
s.ermakova@mail.ru

Evgeniya I. Voronova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6605-4851>
voronova_e@mail.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
There is no conflict of interests.*

Дата поступления 01.12.2021 Received 01.12.2021	Дата рецензии 26.02.2022 Revised 26.02.2022	Дата принятия 01.03.2022 Accepted for publication 01.03.2022
--	--	---