

© Вихрева О.В. и др., 2022

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89; 615.832.9; 615.851

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-84-95>

Взаимодействия микроглии и олигодендроцитов в белом веществе префронтальной коры при приступообразно-прогредиентной шизофрении

Ольга Васильевна Вихрева, Валентина Ивановна Рахманова, Наталья Александровна Уранова
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Наталья Александровна Уранова, uranovan@mail.ru

Резюме

Обоснование: ранее авторами была найдена ультраструктурная патология олигодендроцитов, контактирующих с микроглией, в белом веществе префронтальной коры при приступообразно-прогредиентной шизофрении, предположительно связанная с активацией микроглии. **Цель исследования:** ультраструктурная морфометрия микроглии, контактирующей с олигодендроцитами, и анализ корреляционных связей между параметрами микроглии и исследованных ранее олигодендроцитов в контроле и при шизофрении. **Материал и методы:** на аутопсийном материале проведено электронно-микроскопическое морфометрическое исследование микроглии, контактирующей с олигодендроцитами в белом веществе префронтальной коры, в восьми случаях приступообразно-прогредиентной шизофрении и в 20 контрольных случаях без психической патологии. Групповые сравнения проводили с помощью ковариационного и корреляционного анализов. **Результаты:** найдены снижение объемной фракции (Vv) и количества митохондрий и повышение площади гетерохроматина, Vv, площади и количества вакуолей эндоплазматического ретикула в микроглии при шизофрении по сравнению с контролем. В микроглии в группе шизофрении в отличие от контрольной группы площадь цитоплазмы коррелировала положительно с площадью и количеством вакуолей, а Vv и количество митохондрий коррелировали положительно с Vv и количеством вакуолей. Только в группе шизофрении найдены положительные корреляции между площадью липофусцина в олигодендроцитах и площадью микроглии, ядра, цитоплазмы и числом митохондрий в микроглии. Площадь вакуолей в олигодендроцитах положительно коррелировала с числом митохондрий в микроглии. В контрольной группе параметры митохондрий и липофусциновых гранул в микроглии коррелировали положительно с аналогичными параметрами в олигодендроцитах. **Заключение:** полученные результаты позволяют предположить, что выявленная в норме взаимосвязь энергетического и липидного метаболизма микроглии и олигодендроцитов нарушена при шизофрении. Дистрофические изменения олигодендроцитов при приступообразно-прогредиентной шизофрении могут быть связаны с влиянием активированной микроглии на липидный и белковый метаболизм.

Ключевые слова: микроглия, олигодендроциты, префронтальная кора, белое вещество, шизофрения

Для цитирования: Вихрева О.В., Рахманова В.И., Уранова Н.А. Взаимодействия микроглии и олигодендроцитов в белом веществе префронтальной коры при приступообразно-прогредиентной шизофрении. *Психиатрия*. 2022;20(4):84–95. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-84-95>

RESEARCH

UDC 616.89; 615.832.9; 615.851

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-84-95>

Microglia-Oligodendrocyte Interactions in White Matter of the Prefrontal Cortex in Attack-Like Schizophrenia

Olga V. Vikhreva, Valentina I. Rakhmanova, Natalya A. Uranova
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Natalya A. Uranova, uranovan@mail.ru

Summary

Background: the authors previously reported the ultrastructural pathology of oligodendrocytes in contacts with microglia in white matter of the prefrontal cortex in attack-like schizophrenia supposedly associated with microglial activation. **Aim of the study:** to perform morphometry of the ultrastructural parameters of microglia in contact with oligodendrocytes and to analyze correlations between the parameters of microglia and oligodendrocytes previously studied in the schizophrenia group as compared to the control group. **Material and methods:** a postmortem ultrastructural morphometric study of microglia in contact with oligodendrocytes in white matter of the prefrontal cortex was performed in 8 cases of attack-like schizophrenia and 20 healthy controls. Group comparisons were performed using ANCOVA and Pearson correlation analyses. **Results:** we found reduced volume fraction (Vv) and the number of mitochondria and increased Vv, area and number of vacuoles of endoplasmic reticulum and

area of heterochromatin in microglia in the schizophrenia group as compared to the control group. Area of microglial cytoplasm correlated positively with area and number of vacuoles in microglia, and Vv and the number of mitochondria in microglia correlated positively with Vv and the number of vacuoles in microglia in the schizophrenia but not in the control group. Positive correlations were found between area of lipofuscin granules in oligodendrocytes and areas of microglial cell, nucleus and cytoplasm and the number of mitochondria in microglia only in the schizophrenia group. Also, area of vacuoles in oligodendrocytes correlated positively with the number of mitochondria in microglia in the schizophrenia group. In contrast, in the control group but not in the schizophrenia group the parameters of mitochondria and lipofuscin granules correlated positively with the same parameters in oligodendrocytes. **Conclusion:** these data suggest that normal relationships between energy and lipid metabolism of microglia and oligodendrocytes are disturbed in schizophrenia. Dystrophic changes of oligodendrocytes in attack-like schizophrenia might be associated with the effects of microglial activation on lipid and protein metabolism.

Keywords: microglia, oligodendrocytes, prefrontal cortex, white matter, schizophrenia

For citation: Vikhreva O.V., Rakhmanova V.I., Uranova N.A. Microglia-Oligodendrocyte Interactions in White Matter of the Prefrontal Cortex in Attack-Like Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(4):84–95. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-84-95>

ВВЕДЕНИЕ

В нейровизуализационных и аутопсийных исследованиях приводятся многочисленные доказательства нарушений в белом веществе мозга при шизофрении, участвующих в патофизиологии этого заболевания, генезе позитивных, негативных симптомов и когнитивных расстройств, и связи этих нарушений с нейровоспалением [1, 2]. Поле 10 префронтальной коры (ПФК) является высшим интегративным центром когнитивных и эмоциональных процессов, принимающих участие в таких когнитивных функциях, как рабочая память, планирование поведения, принятие решений [3]. Функции ПФК обеспечиваются благодаря наличию многочисленных связей нейронов этой области мозга с различными корковыми и подкорковыми структурами мозга. В последние годы в литературе утвердилось представление о том, что дисфункция ПФК при шизофрении связана с нарушениями межнейронных синоптических связей, олигодендроцитов и миелиновых волокон в сером и белом веществе мозга с вовлечением механизмов нейровоспаления [4, 5]. Нейровизуализационные исследования показали прогрессирующее снижение объема белого вещества лобной доли при шизофрении [6]. Миелинизация ПФК совпадает с развитием специфических когнитивных функций, таких как чтение, развитие словарного запаса и принятие решений [7]. Функциональные МРТ-исследования показали, что нарушения целостности белого вещества мозга коррелируют с тяжестью и динамикой когнитивных нарушений, и они могут быть связаны с гипомиелинизацией [5]. На нарушения миелинизации при шизофрении прямо или косвенно указывают МРТ-исследования и аутопсийные иммуногистохимические исследования белков олигодендроцитов [8] и миелина — снижение экспрессии 2',3'-циклической нуклеотидной 3'-фосфодиэстеразы (CNP), основного белка миелина, миелин-ассоциированного гликопротеина (MAG), трансферрина и ErbB3 [9].

Олигодендроциты, миелинообразующие клетки в ЦНС, необходимы для распространения потенциалов действия вдоль аксонов и дополнительно служат для поддержки нейронов путем выработки нейротрофических факторов [10]. В предыдущих исследованиях

нами были показаны ультраструктурные нарушения олигодендроцитов [11–14] и миелиновых волокон [15, 16] в сером и белом веществе ПФК, связанные с нарушением целостности миелиновых оболочек и взаимоотношений олигодендроцитов, аксонов и миелиновых волокон. Приводятся доказательства дегенерации миелиновых волокон в белом веществе ПФК, коррелирующие с длительностью болезни [15]. Все эти изменения могут нарушать проведение импульсов по миелиновым волокнам и процесс передачи информации при шизофрении. Исследования с применением стереологических и иммуногистохимических методов показали дефицит олигодендроглии в белом веществе поля 10 (–12%) [17], поля 9 [18] ПФК при шизофрении и снижение их кластеризации в белом веществе поля 9 ПФК [18]. Однако другие авторы не нашли изменений численной плотности олигодендроцитов в белом веществе поля 9 ПФК [19] или даже обнаружили повышение численной плотности DISC1-иммунопозитивных олигодендроцитов в белом веществе лобно-теменной коры при шизофрении [20].

Причины изменений олигодендроцитов и миелиновых волокон при шизофрении остаются неизученными. Шизофрения связана с дисфункцией иммунной системы. Известно, что микроглия является резидентными иммунокомпетентными клетками мозга, участвующими в функциях врожденного и приобретенного иммунитета. В генетических, молекулярно-биологических и клинко-биологических исследованиях приводятся доказательства роли нейровоспаления в этиологии и патогенезе шизофрении [1, 2, 4]. В настоящее время одним из наиболее важных звеньев патогенеза шизофрении считается наличие хронического умеренного нейровоспаления, связанного с активацией микроглии параллельно с изменениями периферических иммунных маркеров [1, 21, 22]. Это представление основано на результатах исследования биомаркеров, таких как повышенный уровень провоспалительных цитокинов при первом эпизоде психоза и при хронической шизофрении [23, 24].

Нейровизуализационные исследования показали, что тяжесть психотических симптомов может быть связана с активацией микроглии [25–27], хотя в последнем исследовании с применением нового радиолиганда

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика исследованных случаев ($M \pm SD$)**Table 1.** Demographic and clinical data ($M \pm SD$)

Группы/Groups	Пол ^а /Gender ^a	Возраст ^б , годы/Age ^b , years	ПМИ ^в , ч/PMI ^c , hours	Длительность болезни, годы/Illness duration, years	Возраст больных к началу болезни/годы, Illness duration, years	ХПЭ, мг/CPZ, mg
Контроль/Control ($n = 20$)	11М. 9F	58,40 \pm 12,7	6,00 \pm 0,9			
Шизофрения/Schizophrenia	4М. 4F	51,00 \pm 18,9	5,56 \pm 0,7	26,88 \pm 14,2	24,25 \pm 7,9	459,00 \pm 327,1

Примечание: ПМИ — постморальный интервал; ХПЭ — хлорпромазиновый эквивалент. Контроль/шизофрения: ^а χ^2 -тест ($p = 0,81$), ^б ANOVA ($p = 0,24$), ^в ANOVA ($p = 0,24$).

Note: PMI — postmortem interval; CPE — chlorpromazine equivalent. Control/schizophrenia: ^а χ^2 -test ($p = 0.81$), ^б ANOVA ($p = 0.24$), ^в ANOVA ($p = 0.24$).

[¹⁸F]-FEPPA не обнаружено признаков воспаления в белом веществе при шизофрении [28]. В то же время аутопсийные исследования обнаружили 9% повышение плотности микроглии в белом веществе поля 9 ПФК в 40% случаев шизофрении, коррелирующее положительно с экспрессией интерлейкина-1 β [29]. R. Guber и соавт. [30] обнаружили повышение численной плотности Iba1-иммунопозитивной микроглии в белом веществе, подлежащем к фронтальной коре, при этом не было изменений в белом веществе височной, цингулярной коры и в мозолистом теле при шизофрении по сравнению с контролем. В проведенном нами ранее ультраструктурном морфометрическом исследовании микроглии [31] было показано повышение численной плотности микроглии, связанное с возрастом, длительностью болезни, возрастом начала болезни и ускоренным старением микроглии в слое 5 ПФК при шизофрении по сравнению с контролем.

Реактивность микроглии может иметь отношение к различиям в клинических типах шизофрении. В предыдущих исследованиях авторы показали особенности реактивности микроглии в слое 5 поля 10 ПФК при разных типах течения шизофрении [32]. Ранее также были выявлены дистрофические изменения олигодендроцитов, контактирующих с микроглией, в белом веществе поля 10 при непрерывнотекущей и при приступообразно-прегрессиентной шизофрении [12, 13].

Целью настоящей работы было провести ультраструктурное морфометрическое исследование микроглии, контактирующей с олигодендроцитами в белом веществе ПФК, и проанализировать корреляционные связи между параметрами микроглии и оцененными ранее параметрами олигодендроцитов при приступообразно-прогрессиентной шизофрении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на коллекции структур аутопсийного мозга, имеющейся в лаборатории клинической нейроморфологии (зав. лабораторией доктор медицинских наук Н.А. Уранова) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор проф. Т.П. Ключник).

Диагностику шизофрении при жизни проводили по МКБ-10. Группа приступообразно-прогрессиентной шизофрении включала 8 случаев (F20.01 — 5 случаев,

F20.02 — 3 случая). В контрольную группу вошли 20 случаев без психической и неврологической патологии (тема № 0508-2019-0031). Перед взятием материала было получено разрешение родственников на аутопсию и исследование. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 724 от 18.01.2021) и проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2013 г.

Ethic approval

The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Mental Health Research Centre (Protocol №724 from 18.01.2021). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Характеристика групп шизофрении и контрольной дана в табл. 1.

Исследованные группы не отличались по полу, возрасту и постморальному интервалу (табл. 1). Причины смерти были сходными в обеих группах: инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, пневмония, ишемическая болезнь сердца, острая сердечно-сосудистая недостаточность. Для учета возможного влияния нейролептической терапии на изученные показатели использовали хлорпромазиновый эквивалент.

Была исследована ткань белого вещества мозга, расположенного под префронтальной корой (поле 10 по Бродману) левого полушария. Подробное описание фиксации и обработки ткани для электронно-микроскопического исследования приведено в опубликованной ранее статье [16]. В каждом случае ультраструктурные срезы получали с двух случайно выбранных блоков ткани исследуемой структуры мозга. Ультратонкие срезы окрашивали водным раствором уранил-ацетата и раствором цитрата свинца и просматривали с помощью электронного микроскопа JEM-100B (Япония).

Морфометрическое исследование проводили на негативах, полученных при увеличении 3,300 \times . Микроглиальные клетки идентифицировали на основании их небольших размеров, овальной, округлой или палочковидной формы и темной осмиофильной цитоплазмы. Исследовали микроглиальные клетки, контактирующие с олигодендроцитами. Подсчитывали не менее 10 клеток в каждом случае. Во всех клетках определяли

площадь клетки, объемную фракцию (Vv) и количество митохондрий, вакуолей эндоплазматического ретикулума и липофусциновых гранул. Морфометрический метод описан подробно в опубликованной ранее статье [16].

Статистический анализ проводили с помощью пакета STATISTICA 7. Нормальность распределения оцениваемого параметра в группах тестировали по критерию Колмогорова–Смирнова. Корреляционный анализ Пирсона применяли для оценки возможных корреляций между параметрами микроглии и олигодендроцитов с использованием критерия групповых различий коэффициентов корреляций, основанного на преобразованиях Фишера, и для выявления возможного влияния возраста, постмортального интервала, нейролептической терапии, длительности болезни и возраста начала болезни. Влияние пола оценивали с помощью двухфакторного ковариационного анализа. Сравнение групп шизофрении и контрольной проводили с помощью ковариационного анализа с параметрами микроглии в качестве зависимых переменных, диагнозом в качестве межгруппового фактора и возрастом и постмортальным интервалом в качестве ковариат. Группы не различались по возрасту, полу и постмортальному интервалу ($p > 0,2$) (см. табл. 1). Значения $p < 0,05$ были приняты как статистически значимые.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Электронно-микроскопическое исследование микроглии показало сохранность ультраструктуры микроглии, контактирующей с олигодендроцитами (см. рис. 1а), и их выраженные дистрофические нарушения при шизофрении (см. рис. 1б).

В контрольных случаях микроглия имела, как правило, небольшие размеры, часто палочковидную форму. Ядро микроглии содержало эухроматин и расположенный на периферии ядра гетерохроматин. Цитоплазма часто была небольших размеров и содержала митохондрии, небольшие вакуоли эндоплазматического ретикулума и в отдельных клетках липофусциновые гранулы (рис. 1а). В случаях шизофрении в микроглиальных клетках наблюдались как признаки активации — повышение размеров сомы клетки, вакуолизация цитоплазмы, так и признаки дистрофии — набухание клеток, их выраженная вакуолизация и повышение содержания гетерохроматина (см. рис. 1б). Что касается олигодендроцитов, то в отличие от контрольных случаев с сохранной ультраструктурой (рис. 1а) в случаях шизофрении во многих олигодендроцитах отмечено набухание цитоплазмы, повышенное содержание гетерохроматина в ядре, вакуолизация эндоплазматического ретикулума при обеднении цитоплазмы рибосомами и скоплении гранул липофусцина (рис. 1б). Ультраструктурных признаков деструкции (апоптоза и некроза) микроглии и олигодендроцитов не найдено.

Статистический анализ (ANOVA с ковариатами возраст и постмортальный интервал) показал значимое снижение объемной фракции (Vv) митохондрий (–64%): $F(1,24) = 5,63$, $p = 0,03$ и количества митохондрий (–68%): $F(1,24) = 6,83$, $p = 0,015$, достоверное повышение Vv и количества липофусциновых гранул и значимое повышение Vv вакуолей (+ 64%): $F(1,24) = 4,51$, $p = 0,04$ и количества вакуолей (+ 207%): $F(1,24) = 7,05$, $p = 0,014$, Vv гетерохроматина (+ 25%): $F(1,24) = 4,53$, $p = 0,04$ и площади гетерохроматина (+ 43%): $F(1,24) = 6,79$, $p = 0,016$ (см. рис. 2).

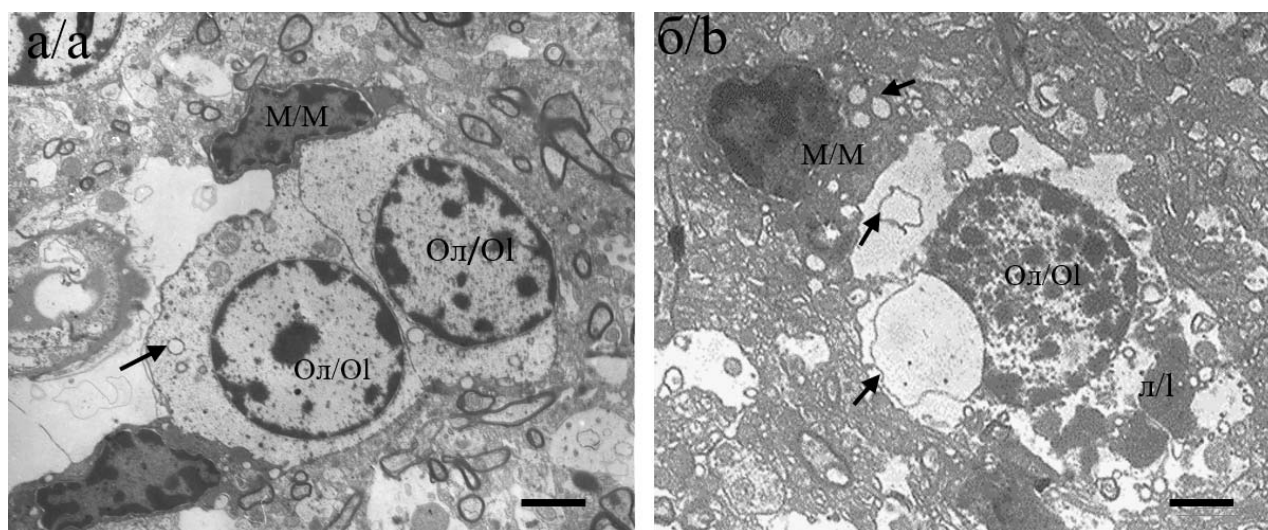


Рис. 1. Ультраструктура микроглии и олигодендроцитов, контактирующих друг с другом, в контроле (а) и при шизофрении (б):

М — микроглия; Ол — олигодендроцит; л — липофусцин; стрелки — вакуоли. Масштаб — 1 мкм

Fig. 1. The ultrastructure of microglia and oligodendrocytes in contacts with each other from the control (a) and the schizophrenia (b) brains:

М — microglia; Ol — oligodendrocyte; l — lipofuscin; arrows — vacuoles. Scale bar — 1 μm

Площадь микроглии была значимо повышена только в подгруппе молодых (< 50 лет) случаев шизофрении (+ 25%): $F(1,7) = 6,03$, $p = 0,4$ по сравнению с контрольной группой. Численная плотность микроглии не изменена при шизофрении по сравнению с контролем. Корреляционный анализ показал отсутствие корреляций исследованных параметров с возрастом, постмортальным интервалом и хлорпромазиновым эквивалентом ($p > 0,4$). Не найдено влияния пола на исследованные параметры ($p > 0,3$). Однако площадь, но не Vv гетерохроматина коррелировала отрицательно с возрастом начала болезни: $r = -0,71$, $p = 0,04$. Корреляционный анализ Пирсона также показал, что Vv и площадь вакуолей в микроглии положительно значимо коррелировали с площадью цитоплазмы микроглии, а также с Vv и количеством митохондрий в группе шизофрении, но не в контрольной группе (рис. 3).

Анализ корреляционных связей между параметрами микроглии и контактирующих с ней олигодендроцитов показал, что площадь липофуциновых гранул в олигодендроцитах при шизофрении, но не в контроле, положительно коррелировала с площадью микроглии,

площадью цитоплазмы микроглии и с площадью и количеством митохондрий в микроглии (табл. 2).

Средняя площадь вакуоли в олигодендроцитах также положительно коррелировала с количеством митохондрий в микроглии при шизофрении в отличие от контрольной группы (см. табл. 2). Показаны значимые межгрупповые различия коэффициентов корреляций в большинстве из этих корреляций (см. табл. 2). Кроме того, были найдены значимые положительные корреляции между Vv и количеством митохондрий в олигодендроцитах и теми же параметрами в микроглии, между Vv и количеством липофуциновых гранул в олигодендроцитах и аналогичными параметрами в микроглии, а также между количеством липофуциновых гранул в олигодендроцитах и Vv гетерохроматина в микроглии в контрольной группе, но не в группе шизофрении (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало ультраструктурные изменения микроглии, контактирующей с олигодендроцитами, и нарушенные

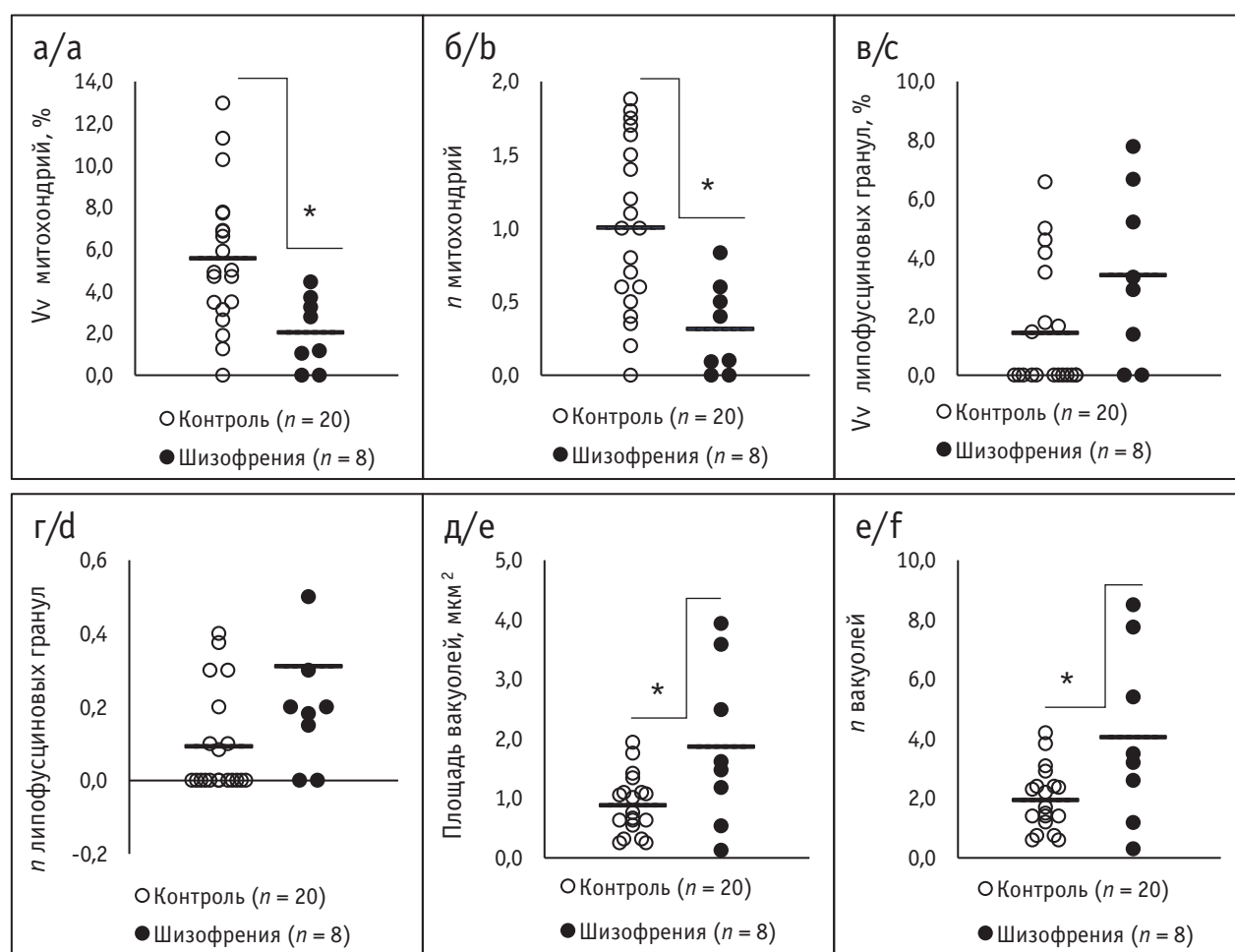


Рис. 2. Индивидуальные и средние значения объемной фракции и количества митохондрий (а, б), липофуциновых гранул (в, г), площади и числа вакуолей (д, е) в микроглии; n — число; * $p < 0,05$

Fig. 2. Individual and mean values for volume fraction and the number (n) of mitochondria (a, b), lipofuscin granules (c, d) and vacuoles (e, f) in microglia; * $p < 0.05$

взаимодействия микроглии с олигодендроцитами в белом веществе при приступообразно-прогредиентной шизофрении по сравнению с контролем без психической патологии. Были найдены признаки активации микроглии — вакуолизация цитоплазмы, повышение

объемной фракции и количества цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума и увеличение размеров клетки при шизофрении в молодом возрасте (до 50 лет) по сравнению с контролем без психической патологии. При приступообразно-прогредиентном

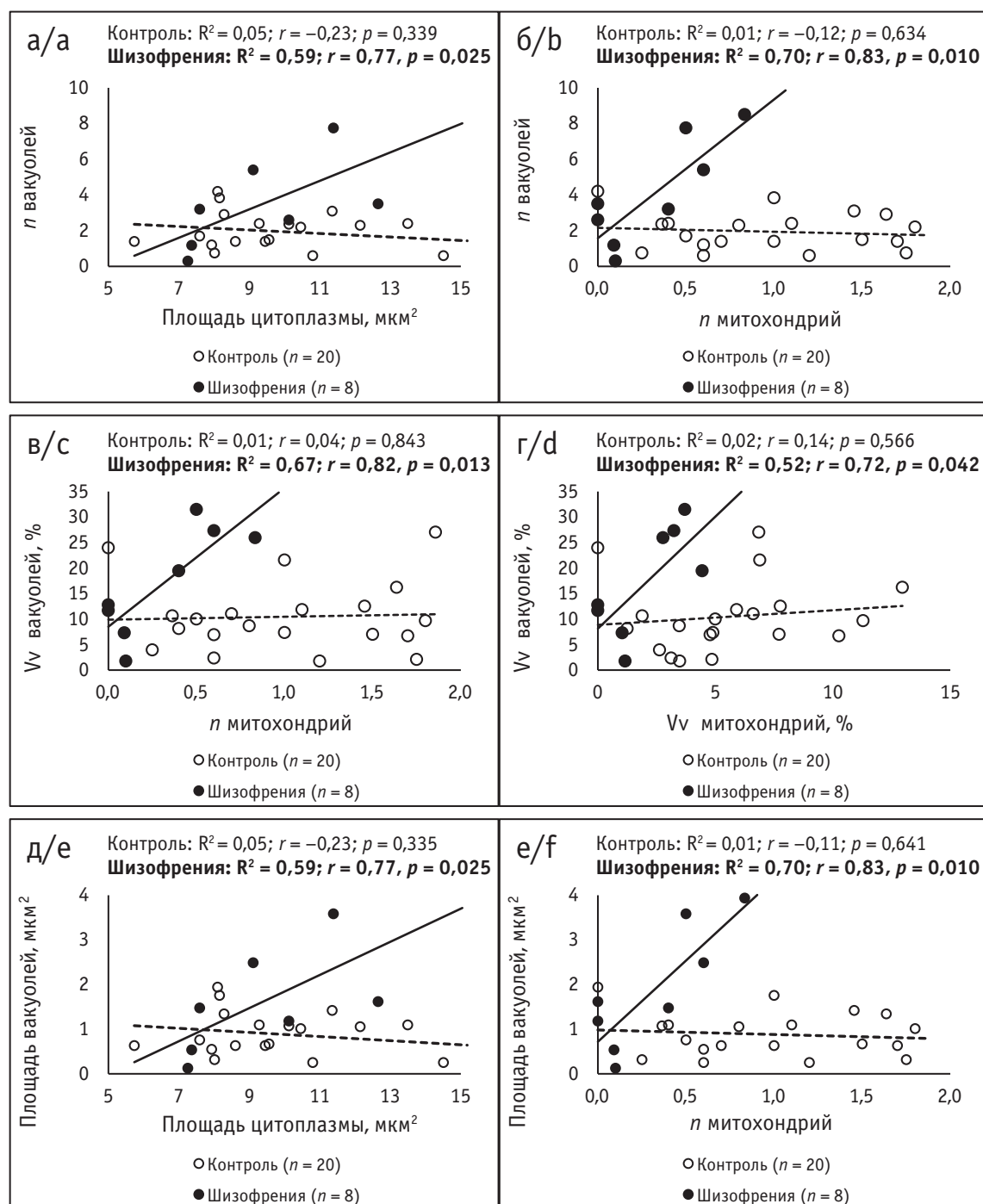


Рис. 3. Корреляции Пирсона между параметрами микроглии в контроле и при шизофрении: *а* — корреляции количества вакуолей с площадью цитоплазмы; *б* — количества вакуолей и митохондрий, *в* — объемной фракции вакуолей и количества митохондрий; *г* — объемных фракций вакуолей и митохондрий; *д* — площадей цитоплазмы и вакуолей; *е* — площади вакуолей и количества митохондрий

Fig. 3. Pearson correlations between the parameters of microglia in the control and schizophrenia groups: *a* — correlations between the number of vacuoles and area of cytoplasm; *b* — the number of vacuoles and mitochondria; *c* — volume fraction of vacuoles and the number of mitochondria; *d* — area of vacuoles and the number of mitochondria; *e* — areas of cytoplasm and vacuoles; *f* — area of vacuoles and the number of mitochondria

Таблица 2. Коэффициенты корреляций Пирсона между ультраструктурными параметрами микроглии и олигодендроцитов, контактирующих с микроглией, в контрольной группе, в группе шизофрении и межгрупповые различия

Table 2. Pearson correlations between the ultrastructural parameters of microglia and oligodendrocytes in contact with microglia in the control and schizophrenia groups and group differences

	Контрольная группа/Control group	Группа шизофрении/Schizophrenia group	Межгрупповые t/Group differences
Площадь микроглии/Area of microglia			
Площадь липофусциновых гранул в олигодендроцитах/Area of lipofuscin granules in oligodendrocytes	$r = 0,07, p = 0,84$	$r = 0,85, p = 0,01$	$t = 1,95, p = 0,07$
Площадь цитоплазмы микроглии/Area of cytoplasm			
Площадь липофусциновых гранул в олигодендроцитах/Area of lipofuscin granules in oligodendrocytes	$r = -0,34, p = 0,28$	$r = 0,77, p = 0,04$	$t = 2,28, p = 0,04$
Площадь митохондрий/Area of mitochondria in microglia			
Площадь липофусциновых гранул в олигодендроцитах/Area of lipofuscin granules in oligodendrocytes	$r = -0,01, p = 0,98$	$r = 0,98, p = 0,002$	$t = 3,12, p = 0,008$
Количество митохондрий в микроглии/The number of mitochondria in microglia			
Площадь вакуоли в олигодендроцитах/Area of vacuole in oligodendrocytes	$r = -0,40, p = 0,16$	$r = 0,82, p = 0,01$	$t = 2,96, p = 0,008$
Количество митохондрий в микроглии/The number of mitochondria in microglia			
Количество митохондрий в олигодендроцитах/The number of mitochondria in oligodendrocytes	$r = 0,46, p = 0,04$	$r = 0,02, p = 0,95$	$t = 0,93, p = 0,36$
Vv митохондрий в микроглии/Vv of mitochondria in microglia			
Vv митохондрий в олигодендроцитах/Vv of mitochondria in oligodendrocytes	$r = 0,76, p = 0,001$	$r = 0,33, p = 0,2$	$t = 1,28, p = 0,21$
Количество липофусциновых гранул в микроглии/Vv of lipofuscin granules in microglia			
Количество липофусциновых гранул в олигодендроцитах/The number of lipofuscin granules in oligodendrocytes	$r = 0,54, p = 0,01$	$r = 0,38, p = 0,36$	$t = 0,44, p = 0,66$
Vv липофусциновых гранул в микроглии/Vv of lipofuscin granules in microglia			
Vv липофусциновых гранул в олигодендроцитах/Vv of lipofuscin granules in oligodendrocytes	$r = 0,54, p = 0,01$	$r = 0,38, p = 0,39$	$t = 0,37, p = 0,71$
Vv гетерохроматина в микроглии/Vv of heterochromatin in microglia			
Количество липофусциновых гранул в олигодендроцитах/The number of lipofuscin granules in oligodendrocytes	$r = 0,53, p = 0,02$	$r = 0,20, p = 0,63$	$t = 0,76, p = 0,45$

типе течения шизофрении эти изменения, однако, сочетались и со сниженной объемной фракцией и количеством митохондрий, и с повышением объемной фракции и площади гетерохроматина в ядре микроглии при шизофрении, что указывает на дистрофический характер таких изменений микроглии. Статистический корреляционный анализ показал, что полученные результаты не связаны с постмортальным интервалом, длительностью болезни и нейролептической терапией, оцениваемой по хлорпромазиновому эквиваленту, и могут быть проявлением болезненного процесса. Однако нельзя исключить влияния антипсихотических препаратов на ультраструктуру микроглии, поскольку известно, что типичные нейролептики могут нарушать структуру и функцию митохондрий [33, 34]. Снижение содержания митохондрий в микроглии при шизофрении может быть связано с действием антипсихотической терапии, поскольку в культурах C8–B4 микроглиальных клеток кветиапин вызывает дисрегуляцию митохондриальных биоэнергетических процессов и снижает дыхательную функцию митохондрий [35]. Кроме того, типичные и атипичные нейролептики способны

нарушать активацию микроглии и уровень провоспалительных цитокинов, таких как IL-2, IL-6 и TNF- α [36]. Найденные в настоящем исследовании признаки активации микроглии в сочетании с ее дистрофией при приступообразно-прогредиентной шизофрении свидетельствуют о дисфункции микроглии и поддерживают существующие представления о дисрегуляции метаболизма микроглии при шизофрении [23].

Анализ корреляционных связей между параметрами микроглии позволил выявить особенность микроглиальной реактивности при приступообразно-прогредиентной шизофрении. Так, объемная фракция и количество вакуолей в микроглии (повышенные при шизофрении) достоверно положительно коррелировали с объемной фракцией и количеством митохондрий при шизофрении в отличие от контрольной группы, в которой эти корреляции отсутствовали. Эти данные показывают, что повышенная вакуолизация микроглии, т.е. повышение размеров и количества вакуолей, при приступообразно-прогредиентной шизофрении связана с активацией микроглиального митохондриального метаболизма, что позволяет рассматривать

вакуолизацию микроглии как признак ее активации. Результаты настоящего исследования согласуются с данными проведенного авторами ранее ультраструктурного морфометрического исследования микроглии в слое 5 префронтальной коры [32]. Это исследование показало повышение площади вакуолей в микроглии, площади сомы и ядра микроглии в подгруппе молодых больных по сравнению с подгруппой пожилых контрольных случаев, т.е. признаки активации микроглии при приступообразно-прогредиентной шизофрении по сравнению с контролем и с непрерывно текущей шизофренией. Эти результаты отражают повышенную реактивность и активацию микроглии, связанные, по-видимому, с обострением патологического процесса у молодых больных приступообразно-прогредиентной шизофренией. Такое предположение согласуется с активацией врожденного и приобретенного иммунитета при эндогенных приступообразных психозах в острой стадии заболевания, связанной с клинической оценкой по шкале PANSS [37, 38] и повышением экспрессии Iba1 в ПФК при обострении шизофрении и при первом эпизоде болезни по сравнению с состоянием ремиссии [24]. В проведенной нами ранее работе [39] было показано, что в моноцитах у молодых пациентов с шизофренией в острой стадии обострения болезни до начала лечения повышена объемная фракция митохондрий и лизосом как признак активации моноцитов, достоверно повышена продукция интерлейкина-1 β и обнаружены положительные корреляции продукции интерлейкина-1 β с содержанием лизосом в моноцитах. Все эти данные подтверждают наше представление о том, что реактивность микроглии при приступообразно-прогредиентной шизофрении может быть связана с состоянием обострения болезни.

Исследование взаимоотношений параметров олигодендроцитов и микроглии показало наличие в группе шизофрении, в отличие от контрольной группы, мощных достоверных положительных корреляционных связей между показателем площади липофусциновых гранул в олигодендроцитах (повышенным при шизофрении) и площадью сомы, цитоплазмы микроглии и площадью митохондрий в микроглии. Также в группе шизофрении, но не в контрольной группе, были найдены мощные достоверные положительные корреляционные связи между средней площадью вакуоли в олигодендроцитах (достоверно повышенной при шизофрении) и количеством митохондрий в микроглии. При этом большинство коэффициентов корреляций в группе шизофрении значимо отличались от контрольной группы (см. табл. 2). Важно отметить, что в контрольной группе параметры митохондрий и липофусцина в микроглии коррелировали положительно и значимо с аналогичными параметрами в олигодендроцитах, и этих корреляций не было найдено в группе шизофрении (см. табл. 2). Отсутствие корреляций параметров митохондрий в олигодендроцитах с теми же параметрами митохондрий в микроглии в группе шизофрении может объяснить тот факт, что в олигодендроцитах нет достоверного

снижения объемной фракции и количества митохондрий при шизофрении, что также подчеркивает различия во взаимосвязи разных параметров, отражающих связи метаболизма микроглии и олигодендроцитов при шизофрении по сравнению с контролем. Таким образом, результаты корреляционного анализа показали способность микроглии влиять на энергетический и липидный метаболизм олигодендроцитов в норме и на нарушение взаимодействия микроглии и олигодендроцитов при шизофрении. Дистрофические изменения олигодендроцитов при приступообразно-прогредиентной шизофрении могут быть вызваны влиянием активированной микроглии на липидный и белковый метаболизм. Это предположение согласуется с результатами нейровизуализационных и экспериментальных исследований, которые показывают, что патология белого вещества при шизофрении связана с воспалением [1, 4], и кататония также может быть обусловлена воспалением в трактах белого вещества [40]. Полученные данные позволяют предположить, что дистрофические нарушения олигодендроцитов при шизофрении могут быть ассоциированы с активацией микроглии в фазе обострения болезни, поскольку исследованные параметры микроглии не коррелировали с длительностью болезни.

Механизмы измененной реактивности микроглии при шизофрении остаются малоизученными. К наиболее вероятным факторам, влияющим на реактивность микроглии при шизофрении, относят роль генетических факторов и пре- и постнатальных стресс-факторов [41], роль пренатальной гипоксии, инфекций и аутоиммунные механизмы [4, 42]. Ключевым механизмом измененной реактивности микроглии при шизофрении является «сенситизация», или “priming”, т.е. процесс, в котором начальный иммунный ответ на стресс-стимулы или инфекционные агенты повышает чувствительность к ответу на аналогичные последующие стимулы [23]. Обнаруженная в настоящем исследовании достоверная положительная корреляционная связь площади гетерохроматина в микроглии с возрастом начала шизофрении или на ранних стадиях болезни может быть предположительно объяснена длительной активацией микроглии, предшествующей началу шизофрении или на ранних стадиях болезни. С другой стороны, известно, что в ответ на оксидативный стресс олигодендроциты продуцируют иммунные медиаторы, модулирующие активность микроглиальных клеток [43]. Активированная микроглия может выделять провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β), глутамат, окись азота и пероксинитрин, токсичные для олигодендроцитов [44]. Эти данные позволяют предположить, что дистрофия олигодендроцитов, проявляющаяся как набухание, вакуолизация и снижение содержания полирибосом в цитоплазме олигодендроцитов при приступообразно-прогредиентной шизофрении может быть проявлением токсичности, связанной с микроглиальной активацией.

Микроглия участвует в развитии белого вещества, миелиногенезе и поддержании предшественников олигодендроцитов [45]. Предшественники олигодендроцитов локализованы в мозге в виде групп клеток, они способны к пролиферации и дифференцировке в зрелые олигодендроциты под контролирующим влиянием нейронной активности как во время развития, так и в зрелом мозге [46]. В этой связи интересно отметить, что в наших предыдущих работах [11, 14] в белом веществе ПФК при шизофрении были описаны группы олигодендроцитов, контактирующих с группами микроглиальных клеток с признаками активации, включая прямой контакт микроглии с ядром олигодендроцитов. Предшественники олигодендроцитов являются наиболее чувствительными и уязвимыми в ответ на воспаление, инфекцию, гипоксию, ишемию, повышенный уровень глутамата [4]. Активация микроглии в пренатальный период нарушает развитие белого вещества, поскольку она способна снижать пролиферацию предшественников олигодендроцитов [47]. Эти данные дают основание предположить, что снижение численной плотности олигодендроцитов в белом веществе ПФК [17] и отсутствие корреляции этого показателя с возрастом в группе шизофрении [48] может быть связано с токсическим влиянием микроглиальной активации на олигодендроциты и их предшественники при шизофрении. Повреждения олигодендроцитов показаны при воспалительных заболеваниях ЦНС, включая демиелинизирующий энцефаломиелит, рассеянный склероз и вирусные инфекции [4]. Все эти данные позволяют предположить повреждающий, токсический характер воздействия активированной микроглии на олигодендроциты в белом веществе при шизофрении.

Ранее [13] авторами было показано достоверное повышение объемной фракции и количества липофусцина в олигодендроцитах в белом веществе при приступообразно-прогредиентной шизофрении по сравнению с контролем. В проведенном исследовании площадь липофусцина в олигодендроцитах коррелировала положительно с площадью микроглии, ее цитоплазмы и митохондрий в группе шизофрении, но не в контрольной группе, что свидетельствует об участии активации микроглии в повышенном содержании липофусцина в олигодендроцитах при приступообразно-прогредиентной шизофрении. Поскольку аккумуляция липофусцина с возрастом является характерным признаком клеточного старения, эти результаты дают основание предположить, что активация микроглии при приступообразно-прогредиентной шизофрении может способствовать ускоренному старению олигодендроцитов. Такое предположение согласуется с гипотезой ускоренного старения мозга при шизофрении [49, 50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показали дистрофические изменения в сочетании с признаками активации

в микроглии, контактирующей с олигодендроцитами, отражающие дисрегуляцию ее метаболизма. Нарушение взаимодействия микроглии с олигодендроцитами при шизофрении свидетельствует о неспособности микроглии поддерживать нормальную функцию олигодендроцитов. Дистрофические изменения олигодендроцитов в белом веществе префронтальной коры при приступообразно-прогредиентной шизофрении могут быть связаны с повреждающим, токсическим влиянием активированной микроглии на липидный и белковый метаболизм, что может приводить к их ускоренному старению. Эти изменения в белом веществе префронтальной коры при шизофрении, наряду с ультраструктурными повреждениями миелиновых волокон и нарушенными взаимоотношениями с аксонами, имеют критическую значимость для замедления скорости и для синхронности проведения импульсов по трактам, связывающими эту область коры с другими корковыми и подкорковыми структурами, могут нарушать информационные процессы и таким образом участвовать в генезе различных симптомов шизофрении.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Najjar S, Pearlman DM. Neuroinflammation and white matter pathology in schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res*. 2015;161:102–112. doi: [10.1016/j.schres.2014.04.041](https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.041)
2. Uranova N. The Neuropathology of White Matter in Schizophrenia. In: Williams M. (eds). *The Neuropathology of Schizophrenia*. Springer, Cham, 2021. doi: [10.1007/978-3-030-68308-5_11](https://doi.org/10.1007/978-3-030-68308-5_11)
3. Mansouri FA, Koechlin E, Rosa MGP, Buckley MJ. Managing competing goals — a key role for the frontopolar cortex. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(11):645–657. doi: [10.1038/nrn.2017.111](https://doi.org/10.1038/nrn.2017.111)
4. Chew LJ, Fusar-Poli P, Schmitz T. Oligodendroglial alterations and the role of microglia in white matter injury: relevance to schizophrenia. *Dev Neurosci*. 2013;35(2–3):102–129. doi: [10.1159/000346157](https://doi.org/10.1159/000346157) Epub 2013 Feb 27. PMID: 23446060; PMCID: PMC4531048
5. Maas DA, Vallès A, Martens GJM. Oxidative stress, prefrontal cortex hypomyelination and cognitive symptoms in schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2017;7(7):e1171. doi: [10.1038/tp.2017.138](https://doi.org/10.1038/tp.2017.138)
6. Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM, Wood SJ, Bullmore E, Lawrie SM. Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry*. 2011;70(1):88–96. doi: [10.1016/j.biopsych.2011.01.032](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.032)
7. Fields RD. White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. *Trends Neurosci*. 2008;31(7):361–370. doi: [10.1016/j.tins.2008.04.001](https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.04.001)
8. Flynn SW, Lang DJ, Mackay AL, Goghari V, Vavassour IM, Whittall KP, Smith GN, Arango V, Mann JJ, Dwork AJ, Falkai P, Honer WG. Abnormalities of myelination in schizophrenia detected in vivo with

- MRI, and post-mortem with analysis of oligodendrocyte proteins. *Mol Psychiatry*. 2003;8(9):811–820. doi: [10.1038/sj.mp.4001337](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001337)
9. Chew LJ, Fusar-Poli P, Schmitz T. Oligodendroglial alterations and the role of microglia in white matter injury: relevance to schizophrenia. *Dev Neurosci*. 2013;35(2–3):102–129. doi: [10.1159/000346157](https://doi.org/10.1159/000346157)
10. Du Y, Dreyfus CF. Oligodendrocytes as providers of growth factors. *J Neurosci Res*. 2002;68(6):647–654. doi: [10.1002/jnr.10245](https://doi.org/10.1002/jnr.10245)
11. Vikhreva OV, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD, Uranova NA. Ultrastructural alterations of oligodendrocytes in prefrontal white matter in schizophrenia: A post-mortem morphometric study. *Schizophr Res*. 2016;177(1–3):28–36. doi: [10.1016/j.schres.2016.04.023](https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.023)
12. Уранова НА, Вихрева ОВ, Рахманова ВИ, Орловская ДД. Ультраструктурная патология олигодендроцитов в белом веществе при непрерывнотекущей параноидной шизофрении: роль микроглии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017;117(9):76–81. doi: [10.17116/jnevro20171179176-81](https://doi.org/10.17116/jnevro20171179176-81)
Uranova NA, Vikhreva OV, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD. Ultrastructural pathology of oligodendrocytes in the white matter in continuous paranoid schizophrenia: a role for microglia. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(9):76–81. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20171179176-81](https://doi.org/10.17116/jnevro20171179176-81)
13. Вихрева ОВ, Рахманова ВИ, Орловская ДД, Уранова НА. Ультраструктурная патология олигодендроцитов в белом веществе при приступообразно-прогредиентной шизофрении и роль микроглии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(5):69–74. doi: [10.17116/jnevro20181185169](https://doi.org/10.17116/jnevro20181185169)
Vikhreva OV, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD, Uranova NA. Ultrastructural pathology of oligodendrocytes in white matter in continuous attack-like schizophrenia and a role for microglia. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(5):69–74. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20181185169](https://doi.org/10.17116/jnevro20181185169)
14. Uranova NA, Vikhreva OV, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD. Ultrastructural pathology of oligodendrocytes adjacent to microglia in prefrontal white matter in schizophrenia. *NPJ Schizophr*. 2018;13;4(1):26. doi: [10.1038/s41537-018-0068-2](https://doi.org/10.1038/s41537-018-0068-2)
15. Uranova NA, Vikhreva OV, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD. Ultrastructural alterations of myelinated fibers and oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia: a postmortem morphometric study. *Schizophr Res Treatment*. 2011;2011:325789. doi: [10.1155/2011/325789](https://doi.org/10.1155/2011/325789)
16. Уранова НА, Коломеец НС, Вихрева ОВ, Зимина ИС, Рахманова ВИ, Орловская ДД. Ультраструктурные изменения миелиновых волокон в мозге при непрерывнотекущей и приступообразной параноидной шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017;117(2):104–109. doi: [10.17116/jnevro201711721104-109](https://doi.org/10.17116/jnevro201711721104-109)
Uranova NA, Kolomeets NS, Vikhreva OV, Zimina IS, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD. Ultrastructural changes of myelinated fibers in the brain in continuous and attack-like paranoid schizophrenia. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(2):104–109. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201711721104-109](https://doi.org/10.17116/jnevro201711721104-109)
17. Востриков ВМ, Уранова НА, Рахманова ВИ, Орловская ДД. Сниженная плотность олигодендроцитов в префронтальной коре при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2004;104(1):47–51.
Vostrikov VM, Uranova NA, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD. Lowered oligodendroglial cell density in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2004;104(1):47–51. (In Russ.).
18. Hof PR, Haroutunian V, Friedrich VL, Byne W, Buitron C, Perl DP, Davis KL. Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2003;53:1075–1085. doi: [10.1016/S0006-3223\(03\)00237-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00237-3)
19. Hercher C, Chopra V, Beasley CL. Evidence for morphological alterations in prefrontal white matter glia in schizophrenia and bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2014;39(6):376–385. doi: [10.1503/jpn.130277](https://doi.org/10.1503/jpn.130277)
20. Bernstein HG, Jauch E, Dobrowolny H, Mawrin C, Steiner J, Bogerts B. Increased density of DISC1-immunoreactive oligodendroglial cells in fronto-parietal white matter of patients with paranoid schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;266(6):495–504. doi: [10.1007/s00406-015-0640-y](https://doi.org/10.1007/s00406-015-0640-y)
21. Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(3):257–265. doi: [10.1111/j.1440-1819.2009.01945.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.01945.x)
22. De Picker LJ, Morrens M, Chance SA, Boche D. Microglia and Brain Plasticity in Acute Psychosis and Schizophrenia Illness Course: A Meta-Review. *Front Psychiatry*. 2017;16(8):238. doi: [10.3389/fpsy.2017.00238](https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00238)
23. 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)
24. De Picker LJ, Victoriano GM, Richards R, Gorvett AJ, Lyons S, Buckland GR, Tofani T, Norman JL, Chatelet DS, Nicoll JAR, Boche D. Immune environment of the brain in schizophrenia and during the psychotic episode: A human post-mortem study. *Brain Behav Immun*. 2021;97:319–327. doi: [10.1016/j.bbi.2021.07.017](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.017)
25. Doorduyn J, de Vries EF, Willemsen AT, de Groot JC, Dierckx RA, Klein HC. Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J Nucl Med*. 2009;50(11):1801–1807. doi: [10.2967/jnumed.109.066647](https://doi.org/10.2967/jnumed.109.066647)

26. Takano A, Arakawa R, Ito H, Tateno A, Takahashi H, Matsumoto R, Okubo Y, Suhara T. Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia: a PET study with [¹¹C] DAA1106. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(7):943–950. doi: [10.1017/S1461145710000313](https://doi.org/10.1017/S1461145710000313)
27. Laskaris LE, Di Biase MA, Everall I, Chana G, Christopoulos A, Skafidas E, Cropley VL, Pantelis C. Microglial activation and progressive brain changes in schizophrenia. *Br J Pharmacol.* 2016;173(4):666–680. doi: [10.1111/bph.13364](https://doi.org/10.1111/bph.13364)
28. Kenk M, Selvanathan T, Rao N, Suridjan I, Rusjan P, Remington G, Meyer JH, Wilson AA, Houle S, Mizrahi R. Imaging neuroinflammation in gray and white matter in schizophrenia: an in-vivo PET study with [¹⁸F]-FEPPA. *Schizophr Bull.* 2015;41(1):85–93. doi: [10.1093/schbul/sbu157](https://doi.org/10.1093/schbul/sbu157)
29. Fillman SG, Cloonan N, Catts VS, Miller LC, Wong J, McCrossin T, Cairns M, Weickert CS. 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](https://doi.org/10.1038/mp.2012.110)
30. Guber R, Ardalan M, Shiadeh SMJ, Duque L, Garamszegi SP, Ascona M, Barreda A, Sun X, Mallard C, Vontell RT. Microglia activation in postmortem brains with schizophrenia demonstrates distinct morphological changes between brain regions. *Brain Pathol.* 2022;32(1):e13003. doi: [10.1111/bpa.13003](https://doi.org/10.1111/bpa.13003)
31. Uranova NA, Vikhreva OV, Rakhmanova VI. Abnormal microglial reactivity in gray matter of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Asian J Psychiatr.* 2021;63:102752. doi: [10.1016/j.ajp.2021.102752](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2021.102752)
32. Вихрева ОВ, Уранова НА. Реактивность микроглии в префронтальной коре при разных типах течения шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2021;121(12):77–83. doi: [10.17116/jnevro202112112177](https://doi.org/10.17116/jnevro202112112177)
Vikhreva OV, Uranova NA. Microglial reactivity in the prefrontal cortex in different types of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/ Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(12):77–83. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202112112177](https://doi.org/10.17116/jnevro202112112177)
33. Chan ST, McCarthy MJ, Vawter MP. Psychiatric drugs impact mitochondrial function in brain and other tissues. *Schizophr. Res.* 2020;217:136–147. doi: [10.1016/j.schres.2019.09.007](https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.09.007)
34. Roberts RC. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: with a focus on postmortem studies. *Mitochondrion.* 2021;56:91–101. doi: [10.1016/j.mito.2020.11.009](https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.11.009)
35. Bortolaschi CC, Spolding B, Kidnapillai S, Richardson MF, Vasilijevic N, Martin SD, Gray LJ, McGee SL, Berk M, Walder K. Effects of psychoactive drugs on cellular bioenergetic pathways. *World J Biol Psychiatry.* 2021;22(2):79–93. doi: [10.1080/15622975.2020.1755450](https://doi.org/10.1080/15622975.2020.1755450)
36. Kato TA, Monji A, Mizoguchi Y, Hashioka S, Horioka H, Seki Y, Kasai M, Utsumi H, Kanba S. Anti-Inflammatory properties of antipsychotics via microglia modulations: are antipsychotics a ‘fire extinguisher’ in the brain of schizophrenia? *Mini Rev Med Chem.* 2011;11(7):565–574. doi: [10.2174/138955711795906941](https://doi.org/10.2174/138955711795906941)
37. Ключник ТП, Зозуля СА, Андросова ЛВ, 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. Klyushnik TP, Zozulia SA, Androsova LV, Sarmanova ZV, Otman IN, Dupin AM, Panteleeva GP, Oleichik IV, Abramova LI, Stoliarov SA, Shipilova ES, Borisova OA. Immunological monitoring of endogenous attack-like psychoses. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(2):37–41. (In Russ.).
38. De Picker L, Fransen E, Coppens V, Timmers M, de Boer P, Oberacher H, Fuchs D, Verkerk R, Sabbe B, Morrens M. Immune and Neuroendocrine Trait and State Markers in Psychotic Illness: Decreased Kynurenines Marking Psychotic Exacerbations. *Front Immunol.* 2020;17;10:2971. doi: [10.3389/fimmu.2019.02971](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02971)
39. Uranova NA, Bonartsev PD, Androsova LV, Rakhmanova VI, Kaleda VG. Impaired monocyte activation in schizophrenia: ultrastructural abnormalities and increased IL-1 β production. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2017;267(5):417–426. doi: [10.1007/s00406-017-0782-1](https://doi.org/10.1007/s00406-017-0782-1)
40. 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)
41. Comer AL, Carrier M, Tremblay M-È, Cruz-Martín A. The inflamed brain in schizophrenia: the convergence of genetic and environmental risk factors that lead to uncontrolled neuroinflammation. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:274. doi: [10.3389/fncel.2020.00274](https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00274)
42. Bergink V, Gibney SM, Drexhage HA. Autoimmunity, inflammation, and psychosis: a search for peripheral markers. *Biol. Psychiatry* 2014;75:324–331. doi: [10.1016/j.biopsych.2013.09.037](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.09.037)
43. Peferoen L, Kipp M, van der Valk P, van Noort JM, Amor S. Oligodendrocyte microglia cross-talk in the central nervous system. *Immunology* 2014;141(3):302–313. doi: [10.1111/imm.12163](https://doi.org/10.1111/imm.12163)
44. Bitanirwe BK, Woo TU. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):878–893. doi: [10.1016/j.neubior-ev.2010.10.008](https://doi.org/10.1016/j.neubior-ev.2010.10.008)
45. Hagemeyer N, Hanft KM, Akriditou MA, Unger N, Park ES, Stanley ER, Staszewski O, Dimou L, Prinz M.

Microglia contribute to normal myelinogenesis and to oligodendrocyte progenitor maintenance during adulthood. *Acta Neuropathol.* 2017;134(3):441–458. doi: [10.1007/s00401-017-1747-1](https://doi.org/10.1007/s00401-017-1747-1)

46. Коломеец НС, Востриков ВМ, Уранова НА. Нарушения кластеризации олигодендроцитов в супра- и инфрагранулярных слоях поля 10 префронтальной коры при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2019;119(12):62–68. doi: [10.17116/jnevro201911912162](https://doi.org/10.17116/jnevro201911912162)
Kolomeets NS, Vostrikov VM, Uranova NA. Abnormalities of oligodendrocyte clusters in supra- and infragranular layers of the prefrontal cortex in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(12):62–68. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201911912162](https://doi.org/10.17116/jnevro201911912162)
47. Taylor DL, Pirianov G, Holland S, McGinnity CJ, Norman AL, Realì C, Diemel LT, Gveric D, Yeung D,

Mehmet H. Attenuation of proliferation in oligodendrocyte precursor cells by activated microglia. *J Neurosci Res.* 2010;88(8):1632–1644. doi: [10.1002/jnr.22335](https://doi.org/10.1002/jnr.22335)

48. Vostrikov V, Uranova N. Age-related increase in the number of oligodendrocytes is dysregulated in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Res Treatment.* 2011;2011:174689. doi: [10.1155/2011/174689](https://doi.org/10.1155/2011/174689)
49. Kochunov P, Glahn DC, Rowland LM, Olvera RL, Winkler A, Yang YH, Sampath H, Carpenter WT, Duggirala R, Curran J, Blangero J, Hong LE. Testing the hypothesis of accelerated cerebral white matter aging in schizophrenia and major depression. *Biol Psychiatry.* 2013;73(5):482–491. doi: [10.1016/j.biopsych.2012.10.002](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.002)
50. Kirkpatrick B, Kennedy BK. Accelerated aging in schizophrenia and related disorders: future research. *Schizophr Res.* 2018;196:4–8. doi: [10.1016/j.schres.2017.06.034](https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.034)

Сведения об авторах

Ольга Васильевна Вихрева, кандидат биологических наук, лаборатория клинической нейроморфологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6920-316X>
vihrevao@mail.ru

Валентина Ивановна Рахманова, лаборатория клинической нейроморфологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9484-8154>
val_ivan@list.ru

Наталья Александровна Уранова, доктор медицинских наук, лаборатория клинической нейроморфологии, заведующий лабораторией, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9543-7421>
uranovan@mail.ru

Information about the authors

Olga V. Vikhreva, Candidate of Biological Sciences, Laboratory of Clinical Neuropathology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6920-316X>
vihrevao@mail.ru

Valentina I. Rakhmanova, Laboratory of Clinical Neuropathology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9484-8154>
val_ivan@list.ru

Natalya A. Uranova, Dr. of Sci. (Med.), Head of Clinical Neuropathology Laboratory, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4485-2785>
uranovan@mail.ru

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

Дата поступления 20.05.2022
Received 20.05.2022

Дата рецензии 23.09.2022
Revised 23.09.2022

Дата принятия 27.09.2022
Accepted for publication 27.09.2022