

© Ключник Т.П. и др., 2023

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.895.87; 616.89-008.452; 616-002.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-2-6-16>

## Клинико-иммунологические аспекты бредовых расстройств при параноидной шизофрении

Т.П. Ключник<sup>1</sup>, А.Б. Смулевич<sup>1,2</sup>, С.А. Зозуля<sup>1</sup>, Д.В. Романов<sup>1,2</sup>, В.М. Лобанова<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, РоссияАвтор для корреспонденции: Светлана Александровна Зозуля, [s.ermakova@mail.ru](mailto:s.ermakova@mail.ru)

### Резюме

**Обоснование:** недостаточная изученность гетерогенных бредовых расстройств при шизофрении, а также роли воспаления в развитии заболевания послужили основанием для проведения данного исследования. **Цель:** установление иммунных механизмов в процессах взаимодействия различных форм бредовых симптомокомплексов при шизофрении. **Пациенты:** в исследование включены 60 пациентов (средний возраст  $38,4 \pm 1,11$  года) с диагнозом «шизофрения параноидная, непрерывный тип течения» (F20.00 по МКБ-10). Состояние пациентов определялось стойкими бредовыми либо галлюцинаторно-бредовыми расстройствами. На основании клинической оценки пациенты были разделены на три группы: 1-я группа (27 больных) — с интерпретативным бредом, 2-я группа (22 пациента) с бредом воздействия и явлениями психического автоматизма, 3-я группа (11 человек) со смешанными формами бреда (интерпретативного и воздействия). Контрольную группу составили 17 психически и соматически здоровых людей, сопоставимых с пациентами по полу и возрасту. **Методы:** в крови обследуемых определяли воспалительные и аутоиммунные маркеры: активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора ( $\alpha_1$ -ПИ), лейкоцитарно-ингибиторный индекс (ЛИИ) и уровень антител (аАТ) к S100B и основной белок миелина (ОБМ). **Результаты:** у пациентов всех групп выявлено увеличение активности ЛЭ и  $\alpha_1$ -ПИ по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), а у больных 2-й группы также повышение уровня аАТ к S100B ( $p < 0,05$ ). Внутригрупповые различия активности ЛЭ послужили основанием для разделения пациентов на три кластера. 1-й кластер характеризовался умеренной активацией иммунной системы и был представлен преимущественно пациентами с интерпретативным бредом (54,5% от числа пациентов соответствующей клинической группы). 2-й и 3-й кластеры отличались более высоким уровнем активации иммунной системы. Особенностью 3-го кластера являлась низкая активность ЛЭ на фоне высокой активности  $\alpha_1$ -ПИ и повышенного уровня аАТ к S100B. Во 2-м и в 3-м кластерах оказались преимущественно пациенты с бредом воздействия (74,1%). **Заключение:** исследование подтвердило вовлеченность воспаления в патофизиологию бредовых расстройств при параноидной шизофрении и позволило выявить взаимосвязи между психопатологической структурой этих расстройств и особенностями спектра иммунных маркеров. Наивысший уровень активации иммунной системы, а также иммунологические особенности, свидетельствующие предположительно о нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера, ассоциированы в основном с бредом воздействия и явлениями психического автоматизма.

**Ключевые слова:** параноидная шизофрения, бредовые расстройства, интерпретативный бред, бред воздействия, психический автоматизм, уровень активации иммунной системы, маркеры воспаления

**Для цитирования:** Ключник Т.П., Смулевич А.Б., Зозуля С.А., Романов Д.В., Лобанова В.М. Клинико-иммунологические аспекты бредовых расстройств при параноидной шизофрении. *Психиатрия*. 2023;21(2):6–16. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-2-6-16>

RESEARCH

UDC 616.895.87; 616.89-008.452; 616-002.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-2-6-16>

## Clinical and Immunological Aspects of Delusional Disorders in Paranoid Schizophrenia

T.P. Klyushnik<sup>1</sup>, A.B. Smulevich<sup>1,2</sup>, S.A. Zozulya<sup>1</sup>, D.V. Romanov<sup>1,2</sup>, V.M. Lobanova<sup>1</sup><sup>1</sup>FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, RussiaCorresponding author: Svetlana A. Zozulya, [s.ermakova@mail.ru](mailto:s.ermakova@mail.ru)

### Summary

**Background:** insufficient study of heterogeneous delusional disorders in schizophrenia and the role of inflammation in the development of the disease served as the basis for this study. **The aim:** to establish the role of immune mechanisms in the

processes of the interaction of different forms of delusional symptom complexes in schizophrenia. **Patients:** 60 patients (mean age  $38.4 \pm 1.11$  years) with the diagnosis "paranoid schizophrenia, continuous progressive course" (F20.00, ICD-10) were included in the study. The state of patients was defined by persistent delusional/hallucinatory delusional disorders. Based on the clinical assessment, patients were divided into three groups: 27 patients (group 1) with interpretative delusion, 22 patients (group 2) with delusion of influence based on the phenomena of mental automatism, and 11 examinees (group 3) with mixed forms of delusions (interpretative and delusions of influence with mental automatism). The control group consisted of 17 mentally and somatically healthy people, comparable with the patients by sex and age. **Methods:** inflammatory and autoimmune markers leukocyte elastase (LE) and  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor ( $\alpha_1$ -PI) activity, leukocyte inhibitor index (LII) and antibody (aAb) level to S100B and MBP were determined in the blood. **Results:** in all groups of patients, an increase in the activity of LE and  $\alpha_1$ -PI was revealed compared with the control ( $p < 0.05$ ). In group 2, an increase in aAb level to S100B was also detected ( $p < 0.05$ ). Intra-group differences in LE activity served as the basis for dividing patients into three clusters. Cluster 1 was characterized by moderate activation of the immune system and was represented mainly by patients with interpretative delusions (54.5% of patients in the corresponding clinical group). Clusters 2 and 3 were distinguished by a higher level of immune system activation. A distinctive feature of cluster 3 was low LE activity against the background of high  $\alpha_1$ -PI activity and elevated level of aAb to S100B. Clusters 2 and 3 were represented mainly by patients with delusion of influence (74.1%). **Conclusion:** the study confirmed the involvement of inflammation in the pathophysiology of delusional disorders in paranoid schizophrenia and allowed us to identify the relationship between the psychopathological structure of these disorders and the features of the spectrum of immune markers. The highest level of activation of the immune system, as well as immunological features presumably indicating impaired permeability of the blood-brain barrier, were associated mainly with delusions of influence with the phenomena of mental automatism.

**Keywords:** paranoid schizophrenia, delusional disorders, interpretative delusion, delusion of influence, mental automatism, immune system activation level, inflammation markers

**For citation:** Klyushnik T.P., Smulevich A.B., Zozulya S.A., Romanov D.V., Lobanova V.M. Clinical and Immunological Aspects of Delusional Disorders in Paranoid Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(2):6–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-2-6-16>

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема бредовых расстройств при шизофрении — одно из главных направлений психиатрических исследований. В соответствии с данными ряда современных публикаций, решающую роль в развитии бредовых расстройств играют генетические и биохимические факторы [1]. Вместе с тем в настоящее время точных представлений о генезе бредовых расстройств, формирующихся в рамках эндогенного заболевания, не существует. Исследователями отмечается, что основные нейробиологические аномалии при шизофрении обусловлены нарушениями в нейронных цепях, связанных с дофаминергической, глутаматергической, а также никотиновой и холинергической нейротрансмиссией [2–4]. Предполагается, что эти нарушения сопровождаются когнитивными дисфункциями и формированием ложных ассоциаций, реализующихся манифестацией бредовых идей [5, 6].

Современные модели патофизиологии шизофрении сосредоточены на ключевой роли воспаления в мозге (нейровоспаления), связанного с системным воспалением (кровеносное русло) [7]. Показано, что молекулярные механизмы нейровоспаления, опосредованные активацией микроглии, вызывают нарушения в нейротрансмиссивных системах, а также нейродегенеративные изменения [8, 9], что при специфической генетической предрасположенности к шизофрении способствует развитию психопатологических расстройств [10]. В крови пациентов с диагнозом «шизофрения» различными авторами показано повышение уровня воспалительных маркеров, коррелирующее с выраженностью психопатологической симптоматики и тяжестью расстройств. Выявлены также особенности спектра иммунных маркеров, характерные для ряда

психопатологических синдромов (депрессивные, астенические, кататонические расстройства), в том числе на разных этапах заболевания [11–14]. Вместе с тем нейроиммунные корреляты бредовых расстройств остаются в настоящее время малоизученными.

В рамках настоящего исследования проведена оценка уровня ряда маркеров системного воспаления в трех группах пациентов, страдающих параноидной шизофренией: 1-я группа — с интерпретативным бредом (в основном с идеями преследования); 2-я — с бредом воздействия и явлениями психического автоматизма; 3-я — смешанная с интерпретативным бредом, бредом воздействия и психическими автоматизмами.

В качестве инструмента для исследования использовались следующие маркеры системного воспаления: протеолитическая активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональная активность  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора, уровень аутоантител к нейроантигенам — белку S100B и основному белку миелина (ОБМ). Перечисленные маркеры воспаления, как было показано предыдущими исследованиями, связаны с процессами функционирования мозга [15].

**Цель исследования:** установление роли иммунных механизмов в процессах взаимодействия выделенных форм бредовых симптомокомплексов при шизофрении.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева» Департамента здравоохранения Москвы (главный врач д.м.н., профессор Г.П. Костюк) совместно с лабораторией нейроиммунологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

В исследование включены 60 пациентов с диагнозом «шизофрения параноидная, непрерывный тип течения» (F20.00 по МКБ-10), из них 20 женщин и 40 мужчин. Средний возраст обследованных составил  $38,4 \pm 1,11$  года; средняя длительность заболевания  $10,6 \pm 9,1$  года.

**Критерии включения:** добровольное информированное согласие на участие в исследовании; диагноз параноидной шизофрении со стойкими бредовыми либо галлюцинаторно-бредовыми расстройствами.

**Критерии не включения:** затяжные аффективные психозы: мания с психотическими симптомами (F30.2), депрессивный эпизод тяжелой степени с психотическими симптомами (F32.3), а также органическое бредовое (шизофреноподобное) расстройство (F06.2) и вызванные употреблением психоактивных веществ шизофреноподобное расстройство (F1x.50) либо бредовое расстройство (F1x.51); параноидная шизофрения с коморбидной патологией, обусловленной зависимостью от ПАВ и органической патологией головного мозга; обострение воспалительных и инфекционных заболеваний в течение 2 мес. до обследования.

#### Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Исследование проведено с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг. Работа выполнена в рамках проекта «Нейробиологические корреляты бреда», одобренного Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 428 от 6 июня 2018 года).

#### Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee (protocol № 428 from 6 July 2018). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

### МЕТОДЫ

Исследование включало три группы пациентов: 1-я группа — с интерпретативным бредом ( $n = 27$ ), 2-я группа — с бредом воздействия с явлениями психического автоматизма ( $n = 22$ ) и 3-я группа — со смешанными формами бреда, включающими как интерпретативный бред, так и бред воздействия с явлениями психического автоматизма ( $n = 11$ ). Дифференциация на группы проведена по результатам психопатологического и психометрического обследования.

В работе применялись клинический, клинко-психопатологический, клинко-иммунологический, психометрический, статистический методы исследования. Блок психометрического исследования включал клинические рейтинговые шкалы оценки позитивных

и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS), оценки позитивных симптомов (Scale for the Assessment of positive symptoms, SAPS), оценки негативных симптомов (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS).

При проведении клинко-иммунологического исследования в крови пациентов с выделенными формами бредовых расстройств (интерпретативный бред, бред воздействия, смешанные формы бреда) изучали воспалительные и аутоиммунные маркеры в соответствии с медицинской технологией «Нейроиммунотест» [15].

Иммунологические показатели определяли в плазме периферической крови. Активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и  $\alpha_1$ -протеиназного ингибитора ( $\alpha_1$ -ПИ) оценивали с помощью кинетических спектрофотометрических методов, уровень аАТ к S100-B и ОБМ — методом ИФА.

**Лейкоцитарная эластаза (ЛЭ)** — высокоактивная сериновая протеаза с широкой субстратной специфичностью, содержащаяся в азурофильных гранулах нейтрофилов. ЛЭ секретируется во внеклеточное пространство при активации этих клеток в процессе развития неспецифического иммунного ответа на различные стимулы, включая инфекционные агенты, иммунные комплексы, эндотоксины, аутоантигены и т.д. Попадая во внеклеточное пространство, ЛЭ расщепляет основное вещество, эластиновые и коллагеновые волокна сосудистых базальных мембран и соединительной ткани, белки плазмы крови, иммуноглобулины и т.д. [16]. Являясь звеном воспалительных реакций, носящих санационный характер, при хроническом воспалении этот фермент может проявлять значительный деструктивный потенциал в отношении сосудистого эндотелия, в случае повреждений мозга — эндотелия сосудов гематоэнцефалического барьера, способствуя вторичным метаболическим повреждениям мозга [17].

Основным регулятором активности фермента является острофазный белок —  $\alpha_1$ -протеиназный ингибитор ( $\alpha_1$ -ПИ). Он отвечает за 90% антипротеолитической активности плазмы крови (ингибирует активность трипсина, плазмина, некоторых факторов свертывания крови и т.д.) и подавляет активность ЛЭ с высокой константой ассоциации ( $> 10^7 \text{ M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$ ) [18].  $\alpha_1$ -ПИ синтезируется печенью, индуктором его синтеза являются провоспалительные цитокины (ИЛ-6) [19], в связи с чем активность  $\alpha_1$ -ПИ как и уровень провоспалительных цитокинов может рассматриваться в качестве показателя уровня активации иммунной системы в ответ на патологический стимул.

Важным показателем оценки воспалительного процесса является также **лейкоцитарно-ингибиторный индекс (ЛИИ)**, отражающий соотношение активности ЛЭ и ее ингибитора [20]. При патологических состояниях, ассоциированных с воспалительным процессом, направленным на восстановление нарушенного гомеостаза и разрешение воспаления, повышение активности как ЛЭ, так и  $\alpha_1$ -ПИ отражает повышение

протеолитической активности воспаления (повышение ЛИИ) по сравнению с контролем.

*Естественные аутоантитела* (аАТ) практически ко всем антигенам организма, в том числе к белкам нервной ткани, являются нормальными компонентами иммунной системы любого здорового человека. Показано, что при заболеваниях мозга в крови пациентов может наблюдаться повышение уровня аАТ к белкам нервной ткани, которые способны проникать в мозг через поврежденный гематоэнцефалический барьер, связывая соответствующие антигены, что способствует вторичным нарушениям функционирования мозга [21].

*Белок S100B* —  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающий белок нервной ткани — является трофическим фактором для серотонинергических нейронов, влияет на миграционную активность нейробластов и тем самым на координацию функционирования различных отделов нервной системы. Основной белок миелина участвует в организации сборки и поддержания целостности миелина нервных волокон [22].

Комплексный количественный анализ этих показателей позволяет оценить уровень активации (напряжения) иммунной системы с учетом взаимодействия клеточных и гуморальных иммунных факторов в ходе воспаления.

Контрольную группу составили 17 психически и соматически здоровых людей, сопоставимых с пациентами по возрасту и полу.

Статистическая обработка полученных данных проведена в программе IBM SPSS Statistics 26. Проверка на нормальность распределения результатов определения иммунологических показателей с использованием критерия Колмогорова–Смирнова не выявила соответствия анализируемой выборки закону нормального распределения, в связи с чем обработка данных проводилась с использованием непараметрических методов с применением критериев Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни (межгрупповое и внутригрупповое сравнение). Для выделения групп применяли двухэтапный кластерный анализ с предварительной стандартизацией переменных. Корреляции оценивали методом Спирмена ( $\rho$ ). Сопряженность показателей оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате психопатологического обследования были выделены следующие ключевые клинические характеристики бредовых расстройств в трех группах пациентов.

Интерпретативный бред (1-я группа, 27 пациентов, 45%) представлен прежде всего персекуторными идеями с аллопсихической (опора на реалии окружающей жизни) ориентацией. Бред включает феномен враждебности (вектор угрозы «против личности» — идеи преследования, сговора, слежки, сенситивные идеи

отношения и др.). Бредовой синдром формируется на основе интерпретативных механизмов при соучастии когнитивных симптомокомплексов, аффилированных с расстройствами негативного спектра, и коррелирует с медленным эволюционирующим развитием психоза. Дименсиональная структура параноида ограничена пределами бредового регистра. Функциональная активность представлена аффилиацией с негативными изменениями. Интеграция с личностными аномалиями завершается трансформацией позитивных расстройств в патохарактерологические, соответствующие постпроцессуальному развитию личности.

Бред воздействия (2-я группа, 22 пациента, 36,7%) — фантастический бред, включающий феномен отчуждения психических актов («расщепления» личности) с идеями воздействия, овладения, одержимости. Бредовой синдром формируется по механизмам психического автоматизма и коррелирует с быстрым развертыванием — акселерацией течения психоза, конечной точкой которого становятся усложнение и максимальное расширение спектра позитивных расстройств. Дименсиональная структура представлена широким спектром психопатологических расстройств, включая когнитивные расстройства, аффилированные с позитивными дименсиями. Функциональная активность остается высокой. Интеграция с личностными аномалиями завершается формированием «новой» субпсихотической структуры — так называемого «психотического характера».

Смешанная форма бредовых расстройств (3-я группа, 11 пациентов, 18,3%) проявляется в форме «общих синдромов» интерпретативного бреда и бреда воздействия с явлениями психического автоматизма. Течение заболевания характеризуется транзиторными вспышками психического автоматизма, психогенно спровоцированными галлюцинаторно-параноидными экзacerbациями на фоне интерпретативного бреда.

Полярный профиль аффилиации когнитивных расстройств с доменами негативных/позитивных дименсий в границах выделенных трех групп подтверждается также данными психометрического исследования (результаты представлены в табл. 1).

У пациентов с интерпретативным бредом когнитивные расстройства негативного спектра реализуются выраженным обеднением всех функциональных компонентов мыслительной деятельности с утратой способности к абстрагированию, формированием явлений псевдоконкретности, стереотипизации и формализма, торпидностью и ригидностью психических процессов. На фоне преобладающих нарушений операционального компонента мышления по типу снижения уровня обобщения сохраняется парциальное искажение процессов обобщения с актуализацией латентных признаков. Совокупность нарушений мышления, аффилированных с негативными расстройствами, приводит к нарушениям функции смыслообразования и логического анализа, опосредующим паралогичность анализа, трактовок и интерпретаций явлений окружающего мира.

**Таблица 1.** Сравнительные показатели выраженности когнитивных расстройств позитивного и негативного доменов между тремя группами пациентов по данным шкал PANSS, SAPS, SANS**Table 1.** Comparative indicators of the positive and negative cognitive disorders' severity between 3 groups of patients on PANSS, SAPS, SANS scores

| Пункты шкал/PANSS points                                                                                            | Интерпретативный бред (1-я группа)/Interpretive delusion (group 1) | Бред воздействия (2-я группа)/Delusion of influence (group 2) | Смешанный бред (3-я группа)/Mixed delusion (group 3) | p                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Шкала позитивной и негативной психопатологической симптоматики — PANSS/Positive and Negative Syndrome Scale — PANSS |                                                                    |                                                               |                                                      |                                                          |
| Подшкала позитивных расстройств/Positive subscale (P)                                                               |                                                                    |                                                               |                                                      |                                                          |
| P2. Дезорганизация мышления/<br>Conceptual disorganization                                                          | 3,1 ± 0,3                                                          | 5,9 ± 0,4                                                     | 3,6 ± 0,7                                            | $p^{1-2} < 0,01$<br>$p^{1-3} < 0,05$<br>$p^{2-3} < 0,05$ |
| Подшкала негативных расстройств/Negative subscale (N)                                                               |                                                                    |                                                               |                                                      |                                                          |
| N5. Нарушения абстрактного мышления/<br>Difficulty in abstract thinking                                             | 4,3 ± 0,5                                                          | 3,4 ± 0,4                                                     | 3,9 ± 0,2                                            | $p^{1-2} < 0,01$<br>$p^{1-3} < 0,05$                     |
| N7. Стереотипное мышление/Stereotyped thinking                                                                      | 4,2 ± 0,3                                                          | 2,5 ± 0,4                                                     | 3,1 ± 0,5                                            | $p^{1-2} < 0,01$<br>$p^{1-3} < 0,05$<br>$p^{2-3} < 0,01$ |
| Шкала SAPS/SAPS scale                                                                                               |                                                                    |                                                               |                                                      |                                                          |
| Позитивные (недефицитарные) расстройства мышления/Positive (non-deficit) thinking disorders                         | 1,9 ± 0,3                                                          | 3,7 ± 0,7                                                     | 2,8 ± 0,4                                            | $p^{1-2} < 0,01$<br>$p^{1-3} < 0,01$<br>$p^{2-3} < 0,05$ |
| Шкала SANS/SANS scale                                                                                               |                                                                    |                                                               |                                                      |                                                          |
| Расстройства речи/Disorders of speech                                                                               | 3,6 ± 0,4                                                          | 2,8 ± 0,2                                                     | 3,1 ± 0,2                                            | $p^{1-2} < 0,01$<br>$p^{1-3} < 0,05$                     |

В группе пациентов с бредом воздействия когнитивные расстройства позитивного домена отличаются шизокарностью и представлены синдромом тотальной дезорганизации мыслительной деятельности. На первый план выступают грубые расстройства целенаправленности мышления и его операционального компонента с преобладанием искажения процессов обобщения, подменой логического компонента мышления магическим, формированием явлений резонанса и разорванности, чрезмерным усилением функции абстрагирования, что составляет основу формирования суждений фантастического уровня.

Профиль когнитивных расстройств у пациентов со смешанной формой бредовых расстройств соответственно представлен комплексом изменений как негативного, так и позитивного доменов, что находит отражение в данных, представленных в табл. 1. При этом, несмотря на включение когнитивных расстройств позитивного спектра, степень дезорганизации мыслительных процессов не достигает уровня, регистрируемого у пациентов с бредом воздействия.

Подробное описание выделенных клинических групп представлено в статье А.Б. Смулевича и соавт. [23]. В табл. 2 приведены результаты определения воспалительных и аутоиммунных маркеров в плазме крови пациентов каждой группы с выделенными психопатологическими формами бредовых расстройств в сравнении с контрольной группой.

Во всех группах пациентов выявлено достоверное увеличение активности воспалительных маркеров

по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов с бредом воздействия заметно также повышение уровня антител к S100B ( $p < 0,05$ ). Группы различаются между собой по активности ЛЭ и величине ЛИИ (на уровне тенденции,  $p = 0,1$  и  $p = 0,1$ ).

В общей группе пациентов обнаружены значимые корреляционные связи между активностью ЛЭ и выраженностью когнитивных расстройств позитивного домена шкалы PANSS — P2 (дезорганизация мышления) ( $p = 0,56$ ,  $p = 0,004$ ). В рамках отдельных клинических групп обнаружены разнонаправленные корреляции с другими пунктами шкалы PANSS. Так, у пациентов с интерпретативным бредом балльная оценка по пункту P5 (идеи величия) отрицательно коррелирует с активностью ЛЭ ( $p = -0,61$ ,  $p = 0,022$ ) и положительно — с уровнем антител к ОБМ ( $p = 0,81$ ,  $p = 0,05$ ). Напротив, у пациентов с бредом воздействия и явлениями психического автоматизма корреляция P5 с активностью ЛЭ оказалась положительной ( $p = +0,812$ ,  $p = 0,05$ ).

Выявляемые на статистическом уровне корреляционные связи между выраженностью позитивных расстройств и уровнем активации иммунной системы свидетельствуют в пользу полярной аффилиации бредовых расстройств к базисным эндогенно-процессуальным измерениям (позитивным/негативным расстройствам).

Отрицательная корреляция между показателями активности ЛЭ и выраженностью позитивных измерений при интерпретативном бреде отражает его аффинитет к домену негативных расстройств, так как

**Таблица 2.** Воспалительные и аутоиммунные маркеры плазмы крови в группах пациентов с различными бредовыми расстройствами (Me (25–75%))**Table 2.** Inflammatory and autoimmune plasma markers in groups of patients with different delusional disorders (Me (25–75%))

| Клинические группы/<br>Clinical groups | Иммунологические показатели/Immunological parameters               |                                                                                   |                        |                                                                                      |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | Активность ЛЭ,<br>нмоль/мин × мл/<br>LE activity,<br>nmol/min × ml | Активность α <sub>1</sub> -ПИ,<br>ИЕ/мл/<br>α <sub>1</sub> -PI activity,<br>IU/ml | ЛИИ/LII                | аАТ к S100B, е.о.п./<br>aAb to S100B, OD<br><br>аАТ к ОБМ, е.о.п./<br>aAb to MBP, OD |
| 1-я группа/Group 1<br>(n = 22)         | 249,2**<br>(231,1–270,0)                                           | 48,8**<br>(46,0–55,0)                                                             | 5,16***<br>(4,62–5,68) | 0,82 (0,72–0,90)<br>0,78 (0,71–0,94)                                                 |
| 2-я группа /Group 2<br>(n = 27)        | 272,2***<br>(236,0–292,6)                                          | 50,4***<br>(42,1–54,8)                                                            | 5,40**<br>(4,77–6,23)  | 0,88 (0,67–1,00)<br>0,72 (0,64–0,88)                                                 |
| 3-я группа/Group 3<br>(n = 11)         | 277,8***<br>(249,0–288,4)                                          | 47,2***<br>(37,8–53,0)                                                            | 6,08*<br>(4,99–7,05)   | 0,80 (0,70–0,88)<br>0,73 (0,63–0,88)                                                 |
| Контроль/Control<br>(n = 11)           | 205,0<br>(199,8–217,3)                                             | 33,0<br>(31,0–36,0)                                                               | 6,50<br>(6,31–6,70)    | 0,70 (0,65–0,77)<br>0,72 (0,66–0,82)                                                 |
| p <sup>1–2–3</sup>                     | 0,1                                                                | 0,478                                                                             | 0,1                    | 0,63/0,33                                                                            |

Примечание: статистически значимые различия с контролем: \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ .

Note: statistically significant differences with control: \*\* —  $p < 0.01$ , \*\*\* —  $p < 0.001$ .

**Таблица 3.** Воспалительные и аутоиммунные маркеры плазмы крови у пациентов выделенных иммунологических кластеров (Me (25–75%))**Table 3.** Inflammatory and autoimmune plasma markers in patients of identified immunological clusters (Me (25–75%))

| Кластеры/Clusters                 | Иммунологические показатели/Immunological parameters                |                                                                               |                                                               |                                            |                                          |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                   | Активность ЛЭ,<br>нмоль/мин × мл/<br>LE activity, nmol/<br>min × ml | Активность<br>α <sub>1</sub> -ПИ, ИЕ/мл/α <sub>1</sub> -PI<br>activity, IU/ml | ЛИИ/LII                                                       | аАТ к S100B,<br>е.о.п./aAb to<br>S100B, OD | аАТ к ОБМ, е.о.п./aAb<br>to MBP, OD      |
| 1-й кластер/Cluster 1<br>(n = 24) | 246,2<br>(235,4–256,0)<br>$p^{2-3} < 0,001$                         | 47,4<br>(42,1–53,6)                                                           | 5,02<br>(4,61–5,88)<br>$p^{2-3} < 0,005$                      | 0,82<br>(0,68–0,96)                        | 0,81<br>(0,72–0,94)                      |
| 2-й кластер/Cluster 2<br>(n = 27) | 288,3<br>(278,6–300,2)<br>$p^{1-2} < 0,001$<br>$p^{1-3} < 0,001$    | 49,7<br>(43,3–53,0)                                                           | 5,93<br>(5,03–6,65)<br>$p^{1-2} < 0,004$<br>$p^{1-3} < 0,001$ | 0,80<br>(0,64–0,92)                        | 0,71<br>(0,64–0,81)<br>$p^{1-2} = 0,078$ |
| 3-й кластер/Cluster 3<br>(n = 9)  | 192,8<br>(179,3–205,9)                                              | 50,9<br>(39,7–58,8)                                                           | 3,82<br>(3,35–4,76)                                           | 0,84<br>(0,73–0,90)                        | 0,70<br>(0,67–0,87)                      |
| p <sup>1–2–3</sup>                | < 0,001                                                             | 0,86                                                                          | < 0,001                                                       | 0,62                                       | 0,18                                     |

Примечание:  $p < 0,001$  — статистически значимые различия.

Note:  $p < 0,001$  — statistically significant differences.

формируется при соучастии когнитивных феноменов, аффилированных к симптомокомплексам негативного (в частности, эмоционального) спектра.

Положительная корреляция показателя активности ЛЭ и выраженности позитивных расстройств при бреде воздействия свидетельствует в пользу клинической взаимосвязи иммунных маркеров с позитивными психопатологическими симптомокомплексами. Эта ассоциация формируется на базе бредовой деперсонализации и когнитивных расстройств, аффилированных к позитивным дименсиям, — синдрому дезорганизации.

Широкая вариабельность показателей активности ЛЭ в рамках каждой клинической группы с бредовыми расстройствами послужила основанием для

кластеризации общей группы пациентов с целью выделения иммунологических групп, схожих по уровню активации иммунной системы. Этот подход выявил три иммунологических кластера, характеристики которых приведены в табл. 3. Отношение кластеров составило 3,0; мера связности и разделения кластеров составляет 0,7, что свидетельствует о хорошем качестве разделения выделенных кластеров. Полученные результаты представлены в табл. 3.

1-й кластер (24 пациента, 40% от общего числа) характеризуется умеренным напряжением иммунитета, о чем свидетельствует умеренное повышение активности воспалительных маркеров и не отличающийся от контроля уровень аутоиммунных маркеров.

**Таблица 4.** Распределение пациентов с бредовыми расстройствами по иммунологическим кластерам  
**Table 4.** Distribution of patients with delusional disorders by immunological clusters

| Группы пациентов/Patient groups | Кластеры (Clusters)                |      |                                    |      |                                   |      | Vсero/Total |
|---------------------------------|------------------------------------|------|------------------------------------|------|-----------------------------------|------|-------------|
|                                 | 1-й (1 <sup>st</sup> )<br>(n = 24) |      | 2-й (2 <sup>nd</sup> )<br>(n = 27) |      | 3-й (3 <sup>rd</sup> )<br>(n = 9) |      | 60          |
|                                 | n                                  | %    | n                                  | %    | n                                 | %    |             |
| 1-я (1 <sup>st</sup> )          | 12                                 | 50,0 | 6                                  | 22,2 | 4                                 | 44,4 | 22          |
| 2-я (2 <sup>nd</sup> )          | 7                                  | 29,2 | 15                                 | 55,6 | 5                                 | 55,6 | 27          |
| 3-я (3 <sup>rd</sup> )          | 5                                  | 20,8 | 6                                  | 22,2 | –                                 | –    | 11          |

2-й кластер (27 пациентов, 45% общей выборки) отмечен более высокой степенью активации иммунной системы с умеренным или высоким уровнем воспалительных маркеров и повышением уровня аутоиммунных маркеров.

3-й кластер (9 пациентов, 15% обследованных) также характеризуется высоким уровнем активации иммунной системы, чему соответствует высокая функциональная активность  $\alpha_1$ -ПИ и высокий уровень аутоантител к нейроантигенам. Вместе с тем отличительной особенностью этого кластера является низкая активность ЛЭ, выходящая в ряде случаев за пределы нижнего диапазона контрольных значений, что находит отражение в снижении ЛИИ ниже контрольного уровня.

Далее было проведено распределение пациентов клинических групп по выделенным иммунологическим кластерам. Результаты распределения приведены в табл. 4. Оказалось, что 1-й кластер представлен преимущественно пациентами с интерпретативным бредом (50%), а 2-й и 3-й кластеры — главным образом пациентами с бредом воздействия (55,6 и 55,6% соответственно). Установлен близкий к критическому уровень различий распределения пациентов с разными формами бреда по иммунологическим кластерам ( $\chi^2 = 7,0$ ,  $p = 0,1$ ).

Таким образом, можно заключить, что выделенные иммунологические кластеры различаются по уровню активации иммунной системы, при этом наиболее высокий уровень иммунной активации соответствует 2-му и 3-му кластерам. Эти кластеры в совокупности представлены преимущественно пациентами с бредом воздействия (74,1%).

Высокий уровень активации иммунной системы у пациентов 3-го кластера ассоциирован с низкой активностью ЛЭ и, соответственно, низким значением ЛИИ. Низкая активность ЛЭ у этих пациентов может быть объяснена трансмиграцией нейтрофилов из крови в паренхиму мозга вследствие критического увеличения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), которая в значительной степени контролируется лейкоцитарной эластазой [17]. Косвенным подтверждением этого предположения могут служить данные исследований последних лет, свидетельствующие о нарушении проницаемости ГЭБ при хроническом системном воспалении [24]. Различные исследования

показали, что важную роль в патогенезе повреждения ГЭБ играют молекулы, связанные с активацией нейтрофилов, — свободные кислородные радикалы и протеолитические ферменты, включая ЛЭ и миелопероксидазу [25, 26]. Помимо этого, показано, что аккумулирующиеся на сосудистой стенке нейтрофилы могут высвобождать внеклеточные паутиноподобные структуры, состоящие из ДНК и белков, называемых нейтрофильными внеклеточными ловушками (NETs), которые повреждают ГЭБ и связаны с последующим повреждением окружающих нейронов и других клеток головного мозга [27].

Отметим также, что феномен проникновения форменных элементов крови, в первую очередь нейтрофилов, в ткани мозга не описан при эндогенных психических заболеваниях. Вместе с тем в научной литературе приводятся документированные свидетельства проникновения нейтрофилов в мозг, полученные на экспериментальных моделях, а также на пациентах с инсультом и такими нейродегенеративными заболеваниями, как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз [28–31]. Исследования показывают прямую связь между притоком нейтрофилов в мозг и тяжестью его повреждения, что позволяет рассматривать нейтрофилы в связи с вторичными необратимыми повреждениями головного мозга [32, 33].

Очевидно, что для уточнения природы наблюдаемого в крови снижения уровня ЛЭ в динамике воспалительного процесса при бреде воздействия, манифестирующем в рамках параноидной шизофрении, необходимы дополнительные исследования. Вместе с тем результаты проведенного исследования позволяют интерпретировать данный профиль иммунных маркеров пациентов 3-го кластера как качественно новое состояние иммунной реактивности, являющееся следствием длительного и/или чрезмерного напряжения иммунитета и гиперактивации нейтрофилов.

Необходимо отметить, что аналогичный спектр иммунных маркеров, а именно низкая активность ЛЭ на фоне высокого уровня активации иммунной системы, наблюдался также при паракинетиической кататонии в клинике шизофрении и расстройств шизофренического спектра, ассоциированной с наиболее тяжелыми формами течения заболевания [12, 13]. Эти

наблюдения позволяют предположить, что различные клинические и наиболее тяжелые формы психопатологических расстройств при шизофрении определяются единым патофизиологическим механизмом, связанным с чрезмерным напряжением иммунитета, гиперактивацией нейтрофилов и, предположительно, их трансмиграцией в паренхиму мозга. В развитии этих расстройств, вероятно, ключевую роль играет взаимодействие неспецифических воспалительных механизмов с определенной генетической предрасположенностью, определяющей риск развития этих расстройств [10].

Таким образом, в результате проведенного клинико-иммунологического исследования было показано, что с выделенными психопатологическими формами бредовых расстройств ассоциированы различные профили иммунных показателей крови, отражающие различный уровень активации иммунной системы. Наивысший уровень активации иммунной системы, равно как и особенности спектра иммунных маркеров, отражающие, предположительно, критическое нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, ассоциированы преимущественно с бредом воздействия с явлениями психического автоматизма. Более низкий уровень напряжения иммунитета оказался связанным в основном с интерпретативным бредом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование не только подтвердило вовлеченность иммунных механизмов и в первую очередь воспаления в патофизиологию бредовых расстройств при параноидной шизофрении, но и позволило выявить взаимосвязи между размерами структур этих расстройств и особенностями спектра иммунных маркеров. Этот спектр отражает различный уровень активации иммунной системы и изменение лейкоцитарно-ингибиторного индекса. Выявленные закономерности позволяют предположить возможность критического нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера, способствующего проникновению форменных элементов крови в паренхиму мозга, при одной из наиболее тяжелых форм бредовых расстройств — бреде воздействия с явлениями психического автоматизма.

Фундаментальный аспект этой проблемы требует дополнительных исследований, однако полученные данные об изменении активности ЛЭ, являющейся маркером нейтрофилов, а также лейкоцитарно-ингибиторного индекса при параноидной шизофрении, могут служить лабораторным критерием прогноза дальнейшего развития заболевания. Полученные в настоящем исследовании данные в совокупности с результатами наших предыдущих исследований позволяют обсуждать новые терапевтические подходы, направленные на снижение уровня воспаления с целью уменьшения риска развития тяжелых форм шизофрении и расстройств шизофренического спектра.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Huber MK, Schwitzer J, Kirchlner E, Lepping P. Delusion and Dopamine: Neuronal Insights in Psychotropic Drug Therapy. In: Riederer P, Laux G, Nagatsu T, Le W, Riederer C. (eds). *Neuro Psychopharmacotherapy*. Springer, Cham; 2021. doi: [10.1007/978-3-319-56015-1\\_411-1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-56015-1_411-1)
2. Caton M, Ochoa ELM, Barrantes FJ. The role of nicotinic cholinergic neurotransmission in delusional thinking. *NPJ Schizophr*. 2020;6(1):16. doi: [10.1038/s41537-020-0105-9](https://doi.org/10.1038/s41537-020-0105-9) PMID: 32532978; PMCID: PMC7293341.
3. Zhu J, Zhuo C, Liu F, Xu L, Yu C. Neural substrates underlying delusions in schizophrenia. *Sci Rep*. 2016;6:33857. doi: [10.1038/srep33857](https://doi.org/10.1038/srep33857)
4. Arjmand S, Kohlmeier KA, Behzadi M, Ilaghi M, Mazhari S, Shabani M. Looking into a deluded brain through a neuroimaging lens. *Neuroscientist*. 2021;27(1):73–87. doi: [10.1177/1073858420936172](https://doi.org/10.1177/1073858420936172)
5. Broyd A, Balzan RP, Woodward TS, Allen P. Dopamine, cognitive biases and assessment of certainty: A neurocognitive model of delusions. *Clin Psychol Rev*. 2017;54:96–106. doi: [10.1016/j.cpr.2017.04.006](https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.04.006)
6. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophr Bull*. 2009;35(3):549–562. doi: [10.1093/schbul/sbp006](https://doi.org/10.1093/schbul/sbp006)
7. Miller BJ, Goldsmith DR. Evaluating the hypothesis that schizophrenia is an inflammatory disorder. *Focus*. 2020;18:391–401. doi: [10.1176/appi.focus.20200015](https://doi.org/10.1176/appi.focus.20200015)
8. Plitman E, Iwata Y, Caravaggio F, Nakajima S, Chung JK, Gerretsen P, Kim J, Takeuchi H, Chakravarty MM, Remington G, Graff-Guerrero A. Kynurenin 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)
9. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules*. 2019;24(8):1583. doi: [10.3390/molecules24081583](https://doi.org/10.3390/molecules24081583)
10. Ключник ТП, Смуглевич АБ, Голиббет ВЕ, Зозуля СА, Воронова ЕИ. К созданию клинико-биологической концепции шизофрении: соучастие хронического воспаления и генетической предрасположенности в формировании психопатологических расстройств. *Психиатрия*. 2022;20(2):6–13. doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-2-6-13](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-2-6-13)  
Klyushnik TP, Smulevich AB, Golimbet VY, Zozulya SA, Voronova EI. 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. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-2-6-13](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-2-6-13)
11. Якимец АВ, Зозуля СА, Олейчик ИВ, Ключник ТП. Особенности динамики клинико-биологических показателей астенического симптомокомплекса

- у больных шизофренией в процессе иммуотропной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(3):70–76. doi: [10.17116/jnevro20181183170-76](https://doi.org/10.17116/jnevro20181183170-76)
- Yakimets AV, Zozulya SA, Oleichik IV, Klyushnik TP Dynamics of clinical and biological indices of the asthenic symptom-complex during immunotropic therapy of patients with schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(3):70–76. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20181183170-76](https://doi.org/10.17116/jnevro20181183170-76)
12. Смулевич 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, Klushnik 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, Смулевич АБ, Зозуля СА, Борисова ПО, Лобанова ВМ. Кататония: иммунологический аспект (на модели двигательных симптомо-комплексов в клинике шизофрении и расстройств шизофренического спектра). *Психиатрия*. 2022;20(1):17–25. doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-1-17-25](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-17-25)  
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). doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-1-17-25](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-17-25)
  14. Li Z, Li X, Jin M, Liu Y, He Y, Jia N, Cui X, Liu Y, Hu G, Yu Q. Identification of potential biomarkers and their correlation with immune infiltration cells in schizophrenia using combinative bioinformatics strategy. *Psychiatry Res*. 2022;314:114658. doi: [10.1016/j.psychres.2022.114658](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114658)
  15. 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, Stoliarov SA, Shipilova ES, Borisova OA. Immunological monitoring of endogenous attack-like psychoses. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(2):37–41. (In Russ.). eLIBRARY ID: 2120341016.
  16. Lee WL, Downey GP. Leukocyte elastase: physiological functions and role in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):896–904. doi: [10.1164/ajrccm.164.5.2103040](https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.5.2103040)
  17. Ma X, Niu X, Zhao J, Deng Z, Li J, Wu X, Wang B, Zhang M, Zhao Y, Guo X, Sun P, Huang T, Wang J, Song J. Downregulation of Sepina3n Aggravated Blood-Brain Barrier Disruption after Traumatic Brain Injury by Activating Neutrophil Elastase in Mice. *Neuroscience*. 2022;503:45–57. doi: [10.1016/j.neuroscience.2022.08.023](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.08.023)
  18. Нартикова ВФ, Пасхина ТС. Унифицированный метод определения активности  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_2$ -макроглобулина активности в сыворотке крови человека (плазмы). *Вопросы медицинской химии*. 1979;25(4):494–499. eLIBRARY ID: 18235618  
Nartikova VF, Pashkina TS. Unificirovannyj metod opredeleniya aktivnosti  $\alpha_1$ -antitripsina i  $\alpha_2$ -makroglobulina aktivnosti v syvorotke krovi cheloveka (plazmy). *Voprosy medicinskoj himii*. 1979;25(4):494–499. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18235618
  19. Guttman O, Baranovski BM, Schuster R, Kaner Z, Freixo-Lima GS, Bahar N, Kalay N, Mizrahi MI, Brami I, Ochayon DE, Lewis EC. Acute-phase protein  $\alpha_1$ -anti-trypsin: diverting injurious innate and adaptive immune responses from non-authentic threats. *Clin Exp Immunol*. 2015;179(2):161–172. doi: [10.1111/cei.12476](https://doi.org/10.1111/cei.12476)
  20. Парамонова НС, Гурина ЛН, Волкова О.А., Карчевский АА, Синица ЛН. Состояние эластаза-ингибиторной системы у детей в норме и при отдельных патологических состояниях. Под ред. Н.С. Парамоновой. Гродно: изд-во ГрГМУ; 2017.  
Paramonova NS, Gurina LN, Volkova OA, Karchevsky AA, Sinitsa LN. Sostojanie jelastaza-ingibitornoj sistemy u detej v norme i pri otdel'nyh patologicheskikh sostojanijah. Pod red. N.S. Paramonovoj. Grodno: Izdatel'stvo GrGMU; 2017. (In Russ.).
  21. Palma J, Tokarz-Deptuła B, Deptuła J, Deptuła W. Natural antibodies — facts known and unknown. *Cent Eur J Immunol*. 2018;43(4):466–475. doi: [10.5114/ceji.2018.81354](https://doi.org/10.5114/ceji.2018.81354)
  22. Berger RP, Adelson PD, Pierce MC, Dulani T, Cassidy LD, Kochanek PM. Serum neuron-specific enolase, S100B, and myelin basic protein concentrations after inflicted and noninflicted traumatic brain injury in children. *J Neurosurg*. 2005;103(1 Suppl):61–68. doi: [10.3171/ped.2005.103.1.0061](https://doi.org/10.3171/ped.2005.103.1.0061)
  23. Смулевич АБ, Ключник ТП, Романов ДВ, Костюк ГП, Лобанова ВМ, Воронова ЕИ, Дороженко ИЮ, Ильина ЕВ, Бубакер Р. Бимодальная модель бредовых психозов (к проблеме соотношения параноидных дименсий в психопатологическом пространстве шизофрении). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова* (в печати).  
Smulevich AB, Klyushnik TP, Romanov DV, Kostyuk GP, Lobanova VM, Voronova EI, Dorozhenok IYU, Ilyina EV, Bubaker R. A bimodal model of delusional psychosis (on the problem of the correlation of paranoid

- dimensions in the psychopathological space of schizophrenia). S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. (In Russ.). (In press).
24. Huang X, Hussain B, Chang J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms. *CNS Neurosci Ther*. 2021;27(1):36–47. doi: [10.1111/cns.13569](https://doi.org/10.1111/cns.13569)
  25. Stock AJ, Kasus-Jacobi A, Pereira HA. The role of neutrophil granule proteins in neuroinflammation and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):240. doi: [10.1186/s12974-018-1284-4](https://doi.org/10.1186/s12974-018-1284-4)
  26. Manda-Handzlik A, Demkow U. The Brain Entangled: The Contribution of Neutrophil Extracellular Traps to the Diseases of the Central Nervous System. *Cells*. 2019;8(12):1477. doi: [10.3390/cells8121477](https://doi.org/10.3390/cells8121477)
  27. Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A, Hernández-Guillamon M, Lo EH, Montaner J. MMP-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke. *Stroke*. 2008;39(4):1121–1126. doi: [10.1161/STROKEAHA.107.500868](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.500868)
  28. Yao HW, Kuan CY. Early neutrophil infiltration is critical for inflammation-sensitized hypoxic-ischemic brain injury in newborns. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(11):2188–2200. doi: [10.1177/0271678X19891839](https://doi.org/10.1177/0271678X19891839)
  29. Sayed A, Bahbah EI, Kamel S, Barreto GE, Ashraf GM, Elfil M. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease: Current understanding and potential applications. *J Neuroimmunol*. 2020;349:577398. doi: [10.1016/j.jneuroim.2020.577398.28](https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577398.28)
  30. Smyth LCD, Murray HC, Hill M, van Leeuwen E, Highet B, Magon NJ, Osanlouy M, Mathiesen SN, Mockett B, Singh-Bains MK, Morris VK, Clarkson AN, Curtis MA, Abraham WC, Hughes SM, Faull RLM, Kettle AJ, Dragunow M, Hampton MB. Neutrophil-vascular interactions drive myeloperoxidase accumulation in the brain in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2022;10(1):38. doi: [10.1186/s40478-022-01347-2](https://doi.org/10.1186/s40478-022-01347-2)
  31. Prinz M, Priller J. The role of peripheral immune cells in the CNS in steady state and disease. *Nat Neurosci*. 2017;20(2):136–144. doi: [10.1038/nn.4475](https://doi.org/10.1038/nn.4475)
  32. Cahilog Z, Zhao H, Wu L, Alam A, Eguchi S, Weng H, Ma D. The Role of Neutrophil NETosis in Organ Injury: Novel Inflammatory Cell Death Mechanisms. *Inflammation*. 2020;43(6):2021–2032. doi: [10.1007/s10753-020-01294-x](https://doi.org/10.1007/s10753-020-01294-x)
  33. Chen R, Zhang X, Gu L, Zhu H, Zhong Y, Ye Y, Xiong X, Jian Z. New Insight Into Neutrophils: A Potential Therapeutic Target for Cerebral Ischemia. *Front Immunol*. 2021;12:692061. doi: [10.3389/fimmu.2021.692061](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.692061)

#### Сведения об авторах

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

[klushnik2004@mail.ru](mailto:klushnik2004@mail.ru)

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

[absmulevich@list.ru](mailto:absmulevich@list.ru)

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

[s.ermakova@mail.ru](mailto:s.ermakova@mail.ru)

Дмитрий Владимирович Романов, доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», кафедра психиатрии и психосоматики, ИКМ ФGAOY BO Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>

[newt777@mail.ru](mailto:newt777@mail.ru)

Вероника Маратовна Лобанова, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7183-1536>

[lobanovanika@gmail.com](mailto:lobanovanika@gmail.com)

**Information about the authors**

*Tatyana P. Klyushnik*, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Neuroimmunology, Director, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

[klushnik2004@mail.ru](mailto:klushnik2004@mail.ru)

*Anatoly B. Smulevich*, Academician, Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Department of Borderline Mental Disorders and Psychosomatic Disorders, 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](mailto:absmulevich@list.ru)

*Svetlana A. Zozulya*, Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

[s.ermakova@mail.ru](mailto:s.ermakova@mail.ru)

*Dmitry V. Romanov*, Dr. of Sci. (Med.), Professor, FSBSI "Mental Health Research Centre", 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/0000-0002-1822-8973>

[newt777@mail.ru](mailto:newt777@mail.ru)

*Veronika M. Lobanova*, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of borderline mental disorders and psychosomatic disorders, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7183-1536>

[lobanovanika@gmail.com](mailto:lobanovanika@gmail.com)

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*There is no conflict of interests.*

Дата поступления 01.02.2023  
Received 01.02.2023

Дата рецензии 03.03.2023  
Revised 03.03.2023

Дата принятия 15.02.2023  
Accepted for publication 15.02.2023