

Психиатрия Psychiatry (Moscow)

научно-практический журнал

Scientific and Practical Journal

Psikhiatriya



А.Е. Сиденкова

Главный редактор

Т.П. Ключник, профессор, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
E-mail: ncpz@ncpz.ru

Зам. гл. редактора

Н.М. Михайлова, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
E-mail: mikhaylovanm@yandex.ru

Отв. секретарь

Л.И. Абрамова, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
E-mail: L_Abramova@rambler.ru

Редакционная коллегия

М.В. Алфимова, д. психол. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Н.А. Бокхан, академик РАН, проф., д. м. н., ФГБУ «НИИ психического здоровья», Томский НИМЦ РАН (Томск, Россия)
О.С. Брусов, к. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
С.И. Гаврилова, проф., д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
В.Е. Голимбет, проф., д. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
С.Н. Ениколопов, к. психол. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
О.С. Зайцев, д. м. н., ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко» МЗ РФ (Москва, Россия)
М.В. Иванов, проф., д. м. н., ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
С.В. Иванов, проф., д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
А.Ф. Изнак, проф., д. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
В.В. Калинин, проф., д. м. н., ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва, Россия)
Д.И. Кича, проф., д. м. н., Медицинский институт РУДН (Москва, Россия)
Г.И. Кольеико, к. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Г.П. Костюк, проф., д. м. н., «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», МГУ им. М.В. Ломоносова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
С.В. Костюк, проф., д. б. н., ФГБНУ «МГНЦ имени академика Н.П. Бочкова» (Москва, Россия)
И.С. Лебедева, д. б. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
И.В. Макаров, проф., д. м. н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
Е.В. Макушкин, проф., д. м. н., научно-медицинский центр детской психиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Минздрава России (Москва, Россия)
Е.В. Малинина, проф., д. м. н., Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ (Челябинск, Россия)
Ю.В. Микадзе, проф., д. психол. н., МГУ им. М.В. Ломоносова; ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия)
М.А. Морозова, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Н.Г. Незнанов, проф., д. м. н., «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
И.В. Олейчик, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Н.А. Польская, проф., д. психол. н., ФГБОУ ВО МГППУ; ФГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой ДЗ г. Москвы» (Москва, Россия)
М.А. Самушия, проф., д. м. н., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва, Россия)
Н.В. Семенова, д. м. н., «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
А.П. Сиденкова, д. м. н., Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ (Екатеринбург, Россия)
А.Б. Смелевич, академик РАН, проф., д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Т.А. Солохина, д. м. н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
В.К. Шамрей, проф., д. м. н., Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
К.К. Яхин, проф., д. м. н., Казанский государственный медицинский университет (Казань, Респ. Татарстан, Россия)

Иностранные члены редакционной коллегии

Н.А. Алиев, проф., д. м. н., Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
Н.Н. Бутров, проф., Государственный университет Уэйна (Детройт, США)
П.Дж. Ферхаген, д. м. н., Голландское центральное психиатрическое учреждение (Хардервейк, Нидерланды)
А.Ю. Климова, проф., к. б. н., Университет штата Делавэр (Делавэр, США)
О.А. Скугаревский, проф., д. м. н., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Editor-in-Chief

T.P. Klyushnik, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
E-mail: ncpz@ncpz.ru

Deputy Editor-in-Chief

N.M. Mikhaylova, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
E-mail: mikhaylovanm@yandex.ru

Executive Secretary

L.I. Abramova, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
E-mail: L_Abramova@rambler.ru

Editorial Board

M.V. Alfimova, Dr. of Sci. (Psychol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
N.A. Bokhan, Academician of RAS, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Scientific Research Institute of Mental Health, Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia)
O.S. Brusov, Cand. of Sci. (Biol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
S.I. Gavrilova, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
V.E. Golimbet, Prof., Dr. of Sci. (Biol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
S.N. Enikolopov, Cand. of Sci. (Psychol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
O.S. Zaitsev, Dr. of Sci. (Med.), N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery (Moscow, Russia)
M.V. Ivanov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology (St. Petersburg, Russia)
S.V. Ivanov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
A.F. Iznaik, Prof., Dr. of Sci. (Biol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
V.V. Kalinin, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI Serbsky National Research Medical Center (Moscow, Russia)
D.I. Kicha, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
G.I. Kopeyko, Cand. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
G.P. Kostyuk, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "N.A. Alekseev Mental Clinical Hospital № 1 of Department of Healthcare of Moscow", Lomonosov Moscow State University, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
S.V. Kostyuk, Prof., Dr. of Sci. (Biol.), FSBSI "Research Centre for Medical Genetics" RF (Moscow, Russia)
I.S. Lebedeva, Dr. of Sci. (Biol.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
I.V. Makarov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology (St. Petersburg, Russia)
E.V. Makushkin, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Scientific and Medical Center of Child Psychiatry FSAU "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of Russia, FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
E.V. Malinina, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the RF (Chelyabinsk, Russia)
Yu.V. Mikadze, Prof., Dr. of Sci. (Psychol.), Lomonosov Moscow State University, FSBSI "Federal Center for Brain and Neurotechnologies" FMBA (Moscow, Russia)
M.A. Morozova, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
N.G. Neznakov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology (St. Petersburg, Russia)
I.V. Oleichik, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
N.A. Polskaya, Prof., Dr. of Sci. (Psychol.), Moscow State University of Psychology & Education, G.E. Sukhareva Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents (Moscow, Russia)
M.A. Samushiy, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Central State Medical Academy (Moscow, Russia)
N.V. Semenova, Dr. of Sci. (Med.), V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology (St. Petersburg, Russia)
A.P. Sidenkova, Dr. of Sci. (Med.), "Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the RF (Ekaterinburg, Russia)
A.B. Smulevich, Academician of RAS, Prof., Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre", I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
T.A. Solokhina, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
V.K. Shamrey, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Kirov Army Medical Academy (St. Petersburg, Russia)
K.K. Yakhin, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Kazan' State Medical University (Kazan, Russia)

Foreign Members of Editorial Board

N.A. Aliyev, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)
N.N. Boutrov, Prof., Wayne State University (Detroit, USA)
P.J. Verhagen, Dr. of Sci. (Med.), GGz Centraal Mental Institution (Harderwijk, The Netherlands)
A.Yu. Klintsova, Prof., Cand. of Sci. (Biol.), Delaware State University (Delaware, USA)
O.A. Skugarevsky, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Founders:

**FSBSI "Mental Health Research Centre"
"Medical Informational Agency"**

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications
Certificate of registration: PI № ФC77-50953 27.08.12.

The journal was founded in 2003 on the initiative of Academician of RAS A.S. Tiganov
Issued 6 times a year.
The articles are reviewed.

The journal is included in the International citation database Scopus.

The journal is included in the List of periodic scientific and technical publications of the Russian Federation, recommended for candidate, doctoral thesis publications of State Commission for Academic Degrees and Titles at the Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

Publisher

"Medical Informational Agency"

Science editor

Alexey S. Petrov

Executive editor

Olga L. Demidova

Director of development

Elena A. Chereshkova

Address of Publisher House:

108811, Moscow, Mosrentgen, Kievskoye highway,
21st km, 3, bld. 1
Phone: (499) 245-45-55
Website: www.medbook.ru
E-mail: medjournal@mail.ru

Address of Editorial Department:

115522, Moscow, Kashirskoye sh, 34
Phone: (495) 109-03-97
E-mail: L_Abramova@rambler.ru; mikhaylovanm@yandex.ru

Site of the journal: <https://www.journalpsychiatry.com>

You can buy the journal:

- at the Publishing House at:
Moscow, Mosrentgen, Kievskoye highway, 21st km, 3, bld. 1;
- either by making an application by e-mail:
miapubl@mail.ru or by phone: (499) 245-45-55.

Subscription

The subscription index in the united catalog «Press of Russia» is 91790.

The journal is in the Russian Science Citation Index (www.eLibrary.ru).

You can order the electronic version of the journal's archive on the website of the Scientific Electronic Library — www.eLibrary.ru.

The journal is member of CrossRef.

Reproduction of materials is allowed only with the written permission of the publisher.

The point of view of Editorial board may not coincide with opinion of articles' authors.

By submitting an article to the editorial office, the authors accept the terms of the public offer agreement. The public offer Agreement and the Guidelines for Authors can be found on the website: <https://www.journalpsychiatry.com>

Advertisers carry responsibility for the content of their advertisements.

Учредители:

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»
ООО «Медицинское информационное агентство»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС77-50953 от 27.08.12.

Журнал основан в 2003 г. по инициативе академика РАН А.С. Тиганова.

Выходит 6 раз в год.

Все статьи рецензируются.

Журнал включен в международную базу цитирования Scopus.

Журнал включен в Перечень научных и научно-технических изданий РФ, рекомендованных для публикации результатов кандидатских, докторских диссертационных исследований.

Издатель

ООО «Медицинское информационное агентство»

Научный редактор

Петров Алексей Станиславович

Выпускающий редактор

Демидова Ольга Леонидовна

Директор по развитию

Черешкова Елена Анатольевна

Адрес издательства:

108811, г. Москва, п. Мосрентген, Киевское ш., 21-й км, д. 3, стр. 1

Телефон: (499) 245-45-55

Сайт: www.medbook.ru

E-mail: medjournal@mail.ru

Адрес редакции:

115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Телефон: (495)109-03-97

E-mail: L_Abramova@rambler.ru; mikhaylovanm@yandex.ru

Сайт журнала: <https://www.journalpsychiatry.com>

Приобрести журнал вы можете:

- в издательстве по адресу:
Москва, п. Мосрентген, Киевское ш., 21-й км, д. 3, стр. 1;
- либо сделав заявку по e-mail: miapubl@mail.ru или по телефону: (499)245-45-55.

Подписка

Подписной индекс в объединенном каталоге «Пресса России» — 91790.

Журнал представлен в Российском индексе научного цитирования (www.eLibrary.ru).

Электронную версию архива журнала вы можете заказать на сайте Научной электронной библиотеки — www.eLibrary.ru.

Журнал участвует в проекте CrossRef.

Воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Мнение редакции журнала может не совпадать с точкой зрения авторов.

Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С договором публичной оферты и правилами для авторов можно ознакомиться на сайте: <https://www.journalpsychiatry.com>

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Подписано в печать 04.10.2023

Формат 60×90/8

Бумага мелованная

ISSN 1683-8319

0 7 0 0 4 >



9 771683 831007

contents

Psychopathology, Clinical and Biological Psychiatry

Editorial

Klyushnik T.P. 6

MATERIALS OF THE CONFERENCE "NEUROINFLAMMATION IN BRAIN DISEASES: THE FUNDAMENTAL AND PRACTICAL ASPECTS" MOSCOW 31.01.2023

Inflammation as a Universal Pathophysiological Mechanism of Chronic Non-Communicable Diseases

Klyushnik T.P. 7

Neuroinflammatory Part of the Systemic Inflammatory Process in the Development of Neurodegenerative Conditions

Generalov V.O., Obodzinskaya T.E., Sadykov T.R., Jugay A.M., Aleksandrenkova A.A., Larionov G.V., Niculina L.V. 17

Microglial Reactivity in the Prefrontal Cortex in Schizophrenia

Uranova N.A., Vikhreva O.V. 25

Immunogenetics of Schizophrenia in the Light of Modern Genome-Wide Association Studies

Golimbet V.E. 40

Neuroinflammation Process as a Main Etiopathogenetic Factor in the Evolution of Autism Spectrum Disorders in Child Patients

Obodzinskaya T.E., Generalov V.O., Sadykov T.R., Aleksandrenkova A.A., Larionov G.V., Niculina L.V. 47

Neuroinflammation as a Key Etiopathogenetic Factor in the Development of Drug-Resistant Epilepsies and Epileptic Encephalopathies

Sadykov T.R., Generalov V.O., Obodzinskaya T.E., Jugay A.M., Aleksandrenkova A.A., Larionov G.V., Niculina L.V. 56

The Role of Inflammatory Markers for Diagnostics and Optimization of Therapy in Psychiatry

Kopeyko G.I., Klyushnik T.P., Zozulya S.A., Androsova L.V., Borisova O.A. 67

Fragments of Oxidized Extracellular DNA Affect the Development of Oxidative Stress in the Peripheral Blood Mononuclear Cells in vitro in Patients with Childhood Autism

Chudakova Ju.M., Nikitina S.G., Porokhovnik L.N., Ershova E.S., Shmarina G.V., Veiko N.N., Martynov A.V., Balakireva E.E., Kostuk S.E. 77

Gut Microbiota and (Neuro)Inflammation: Involvement of Endotoxin in the Pathogenesis of Endogenous Psychoses

Zozulya S.A., Yakovlev M.Yu., Klyushnik T.P. 86

Obituary

In Memory of Anatoly N. Simonov 97

СОДЕРЖАНИЕ

Психопатология, клиническая и биологическая психиатрия

От главного редактора Клюшник Т.П.	6
МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ «НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЗГА: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ» МОСКВА 31.01.2023	
Воспаление как универсальный патофизиологический механизм хронических неинфекционных заболеваний Клюшник Т.П.	7
Нейровоспалительный компонент системного воспалительного процесса в развитии нейродегенеративных состояний Генералов В.О., Ободзинская Т.Е., Садыков Т.Р., Югай А.М., Александренкова А.Н., Ларионов Г.В., Никулина Л.В.	17
Реактивность микроглии в префронтальной коре при шизофрении Уранова Н.А., Вихрева О.В.	25
Иммуногенетика шизофрении в свете современных геномных исследований Голимбет В.Е.	40
Нейровоспалительный процесс как ключевой этиопатогенетический фактор в развитии расстройства аутистического спектра у пациентов детского возраста Ободзинская Т.Е., Генералов В.О., Садыков Т.Р., Александренкова А.Н., Ларионов Г.В., Никулина Л.В.	47
Нейровоспаление как этиопатогенетический фактор развития медикаментозно-резистентных эпилепсий и эпилептических энцефалопатий Садыков Т.Р., Генералов В.О., Ободзинская Т.Е., Югай А.М., Александренкова А.Н., Ларионов Г.В., Никулина Л.В.	56
Роль маркеров воспаления в диагностике и оптимизации терапии в психиатрии Копейко Г.И., Клюшник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В., Борисова О.А.	67
Фрагменты окисленной внеклеточной ДНК влияют на развитие окислительного стресса в мононуклеарах периферической крови <i>in vitro</i> пациентов с детским аутизмом Чудакова Ю.М., Никитина С.Г., Пороховник Л.Н., Ершова Е.С., Шмарина Г.В., Вейко Н.Н., Мартынов А.В., Балакирева Е.Е., Костюк С.В.	77
Микробиота кишечника и (нейро)воспаление: участие эндотоксина в патогенезе эндогенных психозов Зозуля С.А., Яковлев М.Ю., Клюшник Т.П.	86

Некролог

Памяти Анатолия Никифоровича Симонова	97
--	----

**От главного редактора
Editorial**

31 января 2023 года в НЦПЗ состоялась междисциплинарная научно-практическая конференция «Нейровоспаление при заболеваниях мозга: фундаментальные и практические аспекты». Эта небольшая по количеству докладов конференция была посвящена рассмотрению вопроса о патогенетической роли воспаления и ассоциированных с ним процессов в развитии психических и неврологических заболеваний, а также трансляции достижений в этой области в клиническую практику. Представленные доклады отражали фундаментальные аспекты этой проблемы с позиции различных биологических наук — иммунологии, генетики, морфологии, нейрохимии и др. и, помимо этого, принципиально новые подходы к диагностике и терапии заболеваний, основой для которых послужили положения современной концепции воспаления, существенно изменившей взгляды на патогенез широкого круга заболеваний мозга. Публикации, представленные в новом выпуске нашего журнала, подготовлены по материалам докладов этой конференции. Организаторами конференции являлись НЦПЗ и ООО «ПланетаМед», что и определило интереснейший диалог между нейробиологами и врачами и позволило наметить дальнейшие планы для развития этого направления исследований.

Главный редактор Т.П. Ключник
Chief Editor Tatyana P. Klyushnik

Воспаление как универсальный патофизиологический механизм хронических неинфекционных заболеваний

Татьяна Павловна Ключник

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

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

Обоснование: достижения нейронаук свидетельствуют о значительном вкладе воспаления в патогенез хронических неинфекционных заболеваний мозга. **Цель обзора:** рассмотреть результаты современных исследований механизмов активации воспаления, реализующихся при инфекционной и неинфекционной патологии. **Материалы и метод:** по ключевым словам «воспаление», «нейровоспаление», «хронические заболевания», «маркеры воспаления» проведен поиск научных публикаций в отечественных и международных базах данных с начала XXI в. **Заключение:** результаты исследований позволили раскрыть универсальный механизм активации воспаления инфекционными и неинфекционными «стерильными» агентами (белковые агрегаты, продукты деструкции собственных тканей организма, длительный стресс). Это не только принципиально изменило взгляд на патогенез хронических заболеваний мозга, но также на их раннюю диагностику, профилактику и терапию.

Ключевые слова: воспаление, нейровоспаление, хронические заболевания, маркеры воспаления

Для цитирования: Ключник Т.П. Воспаление как универсальный патофизиологический механизм хронических неинфекционных заболеваний. *Психиатрия*. 2023;21(5):7–16. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-7-16>

RESEARCH OVERVIEW

UDC 616.89; 616-002.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-7-16>

Inflammation as a Universal Pathophysiological Mechanism of Chronic Non-Communicable Diseases

Tatyana P. Klushnik

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

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

Summary

Background: achievements in neuroscience indicate a significant contribution of inflammation to the pathogenesis of chronic non-communicable diseases of the brain. **The aim** of the review was to consider the results of current studies of inflammation activation mechanisms, which realize in infectious and non-infectious pathologies. **Materials and method:** Using the keywords "inflammation", "neuroinflammation", "chronic diseases", "inflammatory markers" a search was made for scientific publications in domestic and international databases from the beginning of the 21st century. **Conclusion:** the results of the studies made it possible to reveal the universal mechanism of inflammation activation by infectious and non-infectious "sterile" agents (protein aggregates, destruction products of the body's own tissues, prolonged stress). This not only fundamentally changed the view on the pathogenesis of chronic brain diseases, but also on their early diagnosis, prevention and therapy.

Keywords: inflammation, neuroinflammation, chronic diseases, inflammatory markers

For citation: Klushnik T.P. Inflammation as a Universal Pathophysiological Mechanism of Chronic Non-Communicable Diseases. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(5):7–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-7-16>

Одно из наиболее важных открытий последних двух десятилетий в области иммунологии, чрезвычайно значимых для медицины, заключается в том, что воспалительные процессы связаны не только с инфекционными заболеваниями, но также с широким спектром хронических неинфекционных заболеваний, как соматических, так и заболеваний мозга — психических и неврологических.

За последнее столетие неинфекционные хронические заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, инсульт, рак, сахарный диабет 2-го типа, хроническая почечная недостаточность, неалкогольная жировая болезнь печени, аутоиммунные и нейродегенеративные состояния и др., резко изменили спектр заболеваний человека, все шире распространяясь во всем мире. Увеличение доли этих заболеваний связывают

с изменениями в экологии человека, включая питание, физическую активность, плотность населения и воздействие неблагоприятных факторов внешней среды. Хронические воспалительные заболевания сегодня признаны наиболее значимой причиной смерти в мире, на них приходится более 50% всех смертей [1].

Открытие в области иммунологии, раскрывающее универсальный механизм активации воспаления инфекционными и неинфекционными «стерильными» агентами (белковые агрегаты, продукты деструкции собственных тканей организма, длительный стресс), не только принципиально изменило взгляд на патогенез перечисленных выше хронических заболеваний, но также на их раннюю диагностику, профилактику и терапию.

Настоящая работа посвящена рассмотрению механизмов активации воспаления, реализующихся при инфекционной и неинфекционной патологии, а также особенностей воспалительных реакций при хронических заболеваниях мозга, в первую очередь психических, а также новых подходов к диагностике этих заболеваний, опирающихся на определение уровня воспалительных маркеров.

Цель обзора — проанализировать достижения нейронаук по результатам современных исследований механизмов активации воспаления, реализующихся при инфекционной и неинфекционной патологии.

Материалы и метод: по ключевым словам «воспаление», «нейровоспаление», «хронические заболевания», «маркеры воспаления» проведен поиск научных публикаций в отечественных и международных базах данных с начала XXI в.

РАЗВИТИЕ КОНЦЕПЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ

С современных позиций воспаление рассматривается как эволюционно консервативный процесс, направленный на восстановление нарушенного гомеостаза вследствие воздействия не только экзогенных, но и эндогенных стимулов, а также неспецифических сигналов. Этот процесс характеризуется активацией иммунных клеток и повышенным синтезом провоспалительных молекул.

Воспаление может быть острым или хроническим. Острое воспаление, связанное преимущественно с инфекционной агрессией, сохраняется в течение короткого времени (несколько дней), является защитной реакцией организма, направленной на устранение повреждающего агента, способствует репарации поврежденных тканей и восстановлению гомеостаза [2, 3]. Вместе с тем наличие определенных социальных, психологических, экологических и биологических факторов связано с предотвращением разрешения острого воспаления, что способствует развитию низкопрогрессивного неинфекционного («стерильного») хронического воспаления, которое характеризуется длительной (недели, месяцы) активацией иммунных клеток и синтезом провоспалительных молекул [3, 4]. С длительным

провоспалительным состоянием сопряжен окислительный стресс, гемодинамическая дисфункция и ишемия, способствующие развитию метаболического синдрома. Как правило, степень и последствия хронического воспаления зависят как от повреждающего фактора, так и от компенсаторных способностей организма. Исследователи относят к факторам риска хронификации воспалительного процесса инфекции, гиподинамию, неправильное питание, висцеральное ожирение, дисбактериоз кишечника, экологические и промышленные токсиканты, социальную изоляцию, физический и психоэмоциональный стресс [5]. Приводятся данные, свидетельствующие о том, что риск хронического воспаления можно установить на этапе раннего развития, он сохраняется на протяжении всей жизни, влияя на здоровье во взрослом возрасте и показатели смертности [6, 7].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ

В начале XXI в. стали накапливаться данные, указывающие, что клетки врожденной иммунной системы, «ответственные» за развитие воспаления, активируются схожим образом на любое нарушение гомеостаза вне зависимости от природы повреждающего фактора (инфекционный, механический, физический, эндогенный и др.), развивая воспалительную реакцию через общие пути [8, 9]. Фундаментальную основу этого положения составляет открытие в конце прошлого столетия Toll-подобных рецепторов (TLR) на иммуокомпетентных клетках, играющих ключевую роль в иммунной активации [10]. TLR относятся к семейству рецепторов распознавания образов (PRR, pattern-recognition receptor), которые являются краеугольным камнем врожденного иммунного ответа [11, 12].

TLR получили свое название из-за сходства с белком, кодируемым геном *toll*, идентифицированным в 1985 г. Христианой Нюсслейн-Фольхард (Christiane Nüsslein-Volhard) при исследовании мутаций, связанных с эмбриональным развитием и дорсовентральной поляризацией дрозофилы [13]. Она увидела странный фенотип у личинок мух-мутантов и воскликнула: «Das war ja toll!», что по-немецки означает «это замечательно» или «как несуразно, дико!»; это название закрепилось за белком, кодируемым этим геном. Позже было обнаружено, что этот белок является рецептором на клетках, необходимым для защиты взрослых мух против грибковой инфекции [14, 15]. В дальнейших исследованиях был обнаружен гомолог белка *Drosophila toll* у млекопитающих, известный сегодня как Toll-like-receptor (TLR). Впоследствии он был идентифицирован как рецептор, играющий ключевую роль в иммунной активации [16–18].

Таким образом, ранние исследования механизмов, используемых насекомыми для распознавания инфекций и борьбы с ними, имели решающее значение для открытия иммунных функций TLR.

На сегодняшний день у человека идентифицировано 13 подтипов TLR. Они могут распознавать как внешние молекулярные структуры (паттерны), связанные с инфекционными агентами (pathogen-associated molecular patterns — PAMPs) [19], так и внутренние молекулярные паттерны, связанные с повреждением (damage-associated molecular patterns — DAMPs) [20].

PAMPs включают микробные молекулярные структуры — флагеллин из бактериальных жгутиков, липотейхоевую кислоту и пептидогликан из грамположительных бактерий, липополисахарид (LPS) из грамотрицательных бактерий, липоарабиноманнан, липопептиды, липогликаны и липоманнаны из микобактерий, зимозан из дрожжей, двухцепочечную РНК и ДНК вирусов и бактерий.

Эндогенные лиганды, или DAMPs, обычно образуются в результате повреждения и нефизиологической гибели клеток, включая компоненты внеклеточного матрикса (например, гиалуронан и фибриноген), компоненты плазматической мембраны, ядерные и цитозольные белки, например высокочастотные белки блока 1-й группы мобильности (HMGb1) и белки теплового шока (HSP), а также элементы поврежденных/фрагментированных органелл, например митохондриальную ДНК (мтДНК) [21, 22].

TLR экспрессируются на всех клетках врожденного иммунитета, таких как макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки (DCs), естественные киллеры (NK), тучные клетки, базофилы и эозинофилы; на клетках адаптивного иммунитета, таких как Т- и В-лимфоциты; на иммунокомпетентных клетках мозга — микроглии и астроглии, а также на неиммунных клетках — эпителиальных и эндотелиальных, а также фибробластах [23].

Основными характеристиками, которые отличают различные TLR, являются специфичность к лигандам, внутриклеточные молекулярные пути передачи сигнала и локализация [24, 25].

За последнее десятилетие достигнут огромный прогресс в понимании внутриклеточных сигнальных путей TLR, что отражено в ряде обзоров [26, 27].

Установлено, что связывание TLR с лигандами активирует специфические адапторные молекулы MyD88 и TRIF. Эти молекулы через сигнальные внутриклеточные каскады стимулируют активацию факторов транскрипции NF-κB и IRF, которые при перемещении в ядро клетки индуцируют экспрессию генов воспаления. NF-κB считается также основным антиапоптотическим фактором, активирующим экспрессию генов ряда антиапоптотических белков, таких как IAP, Bcl-2, Bcl-XL и др. Присутствие этих белков увеличивает устойчивость клеток к различным стрессовым воздействиям, возникающим в ходе развития воспаления. Итогом связывания TLR с лигандами становится развитие как врожденного иммунного ответа в результате усиления экспрессии ряда провоспалительных цитокинов, антибактериальных белков, так и приобретенного иммунного ответа через созревание дендритных клеток, презентацию антигена и т.д. Повышение уровня

провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α и IL-1β, IL-6, влияет на поведенческие изменения во время инфекции (слабость, вялость, усталость и анорексия — sickness behavior), рассматриваемые физиологами в аспекте энергосбережения для восстановления организма [28].

Процесс воспаления сопровождается индукцией окислительного стресса — причины появления и накопления мутаций, а также генетических перестроек в клетках.

На завершающих этапах воспаления секретируется большое количество противовоспалительных цитокинов и факторов роста, способствующих процессам репарации [29]. При хроническом воспалении процессы репарации и альтерации зачастую происходят одновременно, что заставляет клетки пролиферировать в условиях гипоксии и генотоксического стресса, повышая тем самым риск возникновения мутаций.

В ряде исследований были представлены данные, свидетельствующие о вкладе нарушения регуляции передачи сигналов TLR в развитие и прогрессирование многочисленных хронических и аутоиммунных заболеваний. Хронификации воспаления способствует чрезмерная или длительная активация TLR, связанная с устойчивой выработкой провоспалительных цитокинов и хемокинов [30].

НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ

Воспалительные реакции, локализованные в головном и спинном мозге, называют нейровоспалительными. Интенсивность и продолжительность нейровоспаления определяется физиологическими, биохимическими и генетическими особенностями.

Как и в случае системного воспаления, нейровоспаление может быть полезным, связанным с контролем многих физиологических процессов и поддержанием функций ЦНС, или деструктивным, провоцирующим развитие хронических патологических состояний в ЦНС [31]. Так, постоянная скоординированная коммуникация между мозгом и иммунной системой опосредуется провоспалительными цитокинами, синтезирующимися как микроглией, так и иммунными клетками в кровяном русле в физиологических условиях; IL-1 и IL-4 играют важную поддерживающую роль в обучении и памяти; провоспалительные цитокины при инфекционном поражении мозга также индуцируют энергосберегающее болезненное поведение [32].

Хроническое неконтролируемое воспаление в мозге характеризуется повышенной продукцией цитокинов (IL, TNF-α и др.), активных форм кислорода (АФК) и других медиаторов воспаления микроглиальными клетками мозга и сопровождается значительным рекрутированием и трансмиграцией периферических макрофагов и нейтрофилов к месту повреждения.

Ключевую роль в развитии нейровоспаления играет микроглия — врожденные иммунные клетки центральной нервной системы. Микроглия осуществляет

как первичный иммунный надзор, включая продукцию цитокинов и хемокинов, так и макрофагоподобную функцию. Эти клетки являются резидентными клетками ЦНС, которые находятся как в белом, так и в сером веществе головного и спинного мозга. Микроглия составляет 10% популяции клеток в ЦНС, развивается на ранней стадии эмбриогенеза из миелиодных клеток-предшественников в эмбриональном желточном мешке и мигрирует в область ЦНС на самых ранних этапах эмбрионального развития [33].

Активированная микроглия изменяет свой фенотип и транскрипционный профиль [34]. Активированная микроглия продуцирует провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6 и TNF- α), хемокины (CCL2, CCL5, CXCL1), вторичные мессенджеры (NO и простагландины), а также активные формы кислорода (АФК). Эти биологически активные молекулы продуцируются в том числе клетками эндотелия и периваскулярными макрофагами [35]. Медиаторы воспаления действуют на другие клетки мозга, влияя на клеточную биохимию и физиологию. Определенный уровень провоспалительных молекул, как было отмечено выше, необходим для развития и нормального функционирования мозга, а также для осуществления нейроиммунных взаимосвязей. Высокодеструктивное или хроническое нейровоспаление связано с чрезмерной или длительной активацией микроглии, ассоциированной с продукцией цитокинов и хемокинов, инфильтрацией периферических иммунных клеток, отеком, повышенной проницаемостью и разрушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [36, 37]. Такое нейровоспаление может быть связано с первичными и вторичными повреждениями, а также может иметь хроническое течение, ассоциированное с аутоиммунными реакциями, нарушением нейротрансмиссии и нейродегенеративными процессами [38, 39].

Нейротрансмиттерный дисбаланс, связанный с провоспалительным статусом, определяется смещением катаболизма незаменимой аминокислоты триптофана с серотонинового на кинуреновый путь, что приводит к избыточному образованию кинуреновой кислоты (KYNA), которая является единственным эндогенным антагонистом NMDA-глутаматных рецепторов. Повышенный уровень KYNA рассматривается в качестве причины дисбаланса в глутаматергической и дофаминергической системах. Реципрокно снижается активность серотонинового пути катаболизма триптофана, что приводит к снижению уровня серотонина и мелатонина. С активацией кинуренового пути ассоциировано также снижение синтеза мозгового нейротрофического фактора (BDNF), вовлеченного в процессы нейропластичности [40–42].

Нейродегенеративные процессы связаны также с увеличением уровня цитотоксических молекул, таких как активные формы кислорода (АФК), азота (АФА), глутамат, аспартат и др. Избыток нейротоксических метаболитов приводит к изменению структуры ДНК, белков и липидов мембран, следствием чего становится снижение эффективности клеточных механизмов,

эксайтотоксичность, агрегация белков и нейродегенерация. Нейротоксические метаболиты, в частности хинолиновая кислота, образуются также в ходе кинуренового пути катаболизма триптофана [43].

Рассмотренные выше механизмы развития нейровоспаления свидетельствуют, что оно может быть инициировано в ответ на различные сигналы, включая инфекцию, черепно-мозговую травму, токсические метаболиты, а также на молекулы, являющиеся продуктами деструкции собственных тканей организма вследствие эндогенных или нейродегенеративных заболеваний [44]. Вместе с тем клинические и экспериментальные исследования показывают, что нейровоспаление также может быть следствием системного хронического воспаления, способствующего повреждению проницаемости ГЭБ и нарушению деления центральной и периферической систем кровообращения [45]. Важную роль в развитии нейровоспаления, вызванного системным воспалением, играет также двунаправленная взаимосвязь оси кишечник–мозг, включающая нейронную, гормональную и иммунную связь [46].

Таким образом, периферическое воспаление, ассоциированное с патологическими процессами в соматических органах, связанное с увеличением уровня провоспалительных факторов и нарушением защиты ткани мозга, может приводить к развитию нейровоспаления [47].

Различные экспериментальные модели демонстрируют взаимосвязи между воспалительными соматическими заболеваниями и нейровоспалением. Список этих заболеваний постоянно пополняется; его составляют, в частности, такие заболевания, как воспаление пародонта, гастрит, панкреатит, артрит, цистит и атопический дерматит, первичный билиарный холангит (ПБХ), синдром хронической усталости/миалгический энцефаломиелит (CFS/ME), хронические обструктивные заболевания легких.

БИОМАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Вследствие универсальности механизмов воспаления биологические маркеры воспаления являются неспецифическими. Они не способствуют постановке конкретного диагноза и не связаны с его этиологией; однако они могут быть полезны для выявления заболевания, в том числе на доклинической стадии, а также для мониторинга воспалительных состояний, оценки их прогрессирования и эффективности лечения.

Профиль или спектр воспалительных маркеров, наблюдаемый при конкретном воспалительном состоянии, зависит от тяжести, формы течения заболевания и механизмов, вовлеченных в воспалительный процесс, а также от реактивности иммунной системы. Вместе с тем могут быть выделены маркеры воспаления, общие практически для всех воспалительных состояний — это изменения в уровне белков острой фазы воспаления и сывороточных цитокинов. Для

их рутинного определения существуют различные тест-системы. Изменения в сывороточных концентрациях отрицательных и положительных белков острой фазы обусловлены измененным синтезом в печени. Тремя наиболее известными белками острой фазы являются С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоид А и гаптоглобин [48, 49]. СРБ является наиболее чувствительным из воспалительных маркеров, который может повышаться до 1000 раз в ответ на запускающие стимулы. Поскольку СРБ вырабатывается преимущественно в печени, долгое время предполагалось, что он экспрессируется исключительно на периферии. Однако в недавних исследованиях он был обнаружен в мозге пациентов с инсультами и нейродегенеративными заболеваниями, и показано, что этот белок вырабатывается также в микрососудистых эндотелиальных клетках, формирующих гематоэнцефалический барьер [50].

Повышение уровня цитокинов характеризует активацию воспалительных реакций. В крови повышается уровень не только провоспалительных, но также и противовоспалительных цитокинов; значительное повышение уровня цитокинов обозначается как «цитокиновый шторм». *Провоспалительные цитокины* — это общий термин, обозначающий иммунорегуляторные цитокины, способствующие воспалению. IL-1 α , IL-1 β , IL-6 и TNF- α являются основными провоспалительными цитокинами, ответственными за ранние ответы. Эти цитокины ведут себя как эндогенные пирогены, повышают выработку других провоспалительных цитокинов, хемокинов и вторичных медиаторов (LIF, IFN- γ , OSM, CNTF, TGF- β , GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, IL-8) как макрофагами, так и мезенхимальными клетками (включая фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки), а также активируют выработку белков острой фазы [51].

Методы анализа цитокинов варьируются от одноцелевых ИФА до мультиплексных анализов на микрочастицах. Трудности определения цитокинов в биологических жидкостях связаны с тем, что некоторые цитокины невероятно чувствительны к методам обработки образцов, в то время как другие (например, IL-12) существуют во множестве изоформ, что требует строгой проверки специфичности антител, используемых в иммуноанализах. Также может быть трудно найти универсальный коэффициент разведения биологических жидкостей для цитокинов с высоким и низким содержанием при мультиплексных анализах. Многие цитокины проявляют локальные эффекты; кроме того, многие из них являются плеiotропными, т.е. отдельный цитокин может выполнять множество функций и разные цитокины могут выполнять одну и ту же функцию. Все перечисленное существенно затрудняет трактовку результатов анализа.

К универсальным медиаторам воспаления относятся также активные формы кислорода и азота, избыточное образование которых вызывает состояние оксидативного стресса. В нормальных условиях внутриклеточное содержание активных форм кислорода

и азота поддерживается на низком уровне различными ферментными системами, участвующими в редокс-гомеостазе (глутатиона [GSH], супероксиддисмутаза [SOD] и родственных ферментов). Поэтому оксидативный стресс можно рассматривать как дисбаланс между прооксидантами и антиоксидантами. При остром оксидативном стрессе уровень антиоксидантов увеличивается в ответ на присутствие прооксидантных молекул. Длительное воспаление и длительный оксидативный стресс истощает антиоксидантную систему, что приводит к дегенерации клеток и апоптозу [52]. Оксидативный стресс вовлечен в патогенез широко распространенных хронических воспалительных заболеваний, а также старения. Мозг особенно уязвим к его вредным воздействиям из-за его высокой метаболической потребности и высокой плотности чувствительных к окислению клеток [53]. Исследования связывают оксидативный стресс также с нарушениями гематоэнцефалического барьера, искажением паттернов роста нервов и изменениями в морфологии мозга [53, 54].

Ряд биохимических каскадных систем, а именно система комплемента (в основном активируемая бактериями) и системы свертывания и фибринолиза (в основном активируемые некрозом), тесно связаны с воспалительными процессами [55, 56]. Различные компоненты этих систем также используются в качестве маркеров, характеризующих не только уровень воспаления, но и риск неблагоприятных осложнений, связанных, в частности с повышенным тромбообразованием.

Сообщается о разработке комплексного многоуровневого подхода для оценки воспаления, а также исследования связей между системным хроническим воспалением и риском развития заболеваний. Комплексный показатель разработан на основе лонгитюдного сбора медицинской информации большой группы пациентов, а также анализа транскриптома и данных о клеточных подмножествах, таких как CD8⁺- и CD4⁺-Т-клетки, моноциты, естественные киллеры (NK), В-клетки. На основе этих данных исследователями была построена многомерная траектория иммунного старения (IMM-AGE), которая более адекватно описывала иммунное функционирование индивидуумов, чем их хронологический возраст. Предполагается, что разрабатываемый подход будет полезен для выявления группы с высоким риском развития заболеваний, связанных с хроническим воспалением [57].

Исследования свидетельствуют, что для оценки уровня нейровоспаления могут быть использованы различные показатели периферической иммунной системы — маркеры системного воспаления. На основе сравнительных исследований ряда воспалительных маркеров, относящихся к цитокиновой системе, острофазным белкам, протеолитическим ферментам и др., в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» создана лабораторная тест-система «Нейро-иммуно-тест», успешно зарекомендовавшая себя для оценки тяжести и остроты патологического процесса в мозге

пациентов с эндогенными психическими и нейродегенеративными заболеваниями. «Нейро-иммуно-тест» включает комплексное определение воспалительных и аутоиммунных маркеров в сыворотке крови — энзиматической активности протеазы нейтрофилов — лейкоцитарной эластазы, функциональной активности ее ингибитора — α_1 -протеиназного ингибитора, уровня аутоантител к нейроантигенам — нейротрофину S100B и основному белку миелина [58].

Выбор этих иммунологических показателей определяется тем обстоятельством, что они наиболее значимо коррелируют с особенностями психопатологической симптоматики, оцениваемой по формализованным психометрическим шкалам, что свидетельствует о том, что с их помощью можно осуществлять контроль основного патогенетического звена заболеваний мозга — воспаления (врожденный иммунитет) и звена, определяющего вторичные повреждения (приобретенный иммунитет).

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. Попадающая во внеклеточное пространство ЛЭ расщепляет основное вещество, эластиновые и коллагеновые волокна сосудистых базальных мембран и соединительной ткани, белки плазмы крови, иммуноглобулины и т.д. Будучи звеном воспалительных реакций, носящих санационный характер, в ряде случаев этот фермент может проявлять значительный деструктивный потенциал в отношении сосудистого эндотелия, в случае заболеваний мозга — эндотелия сосудов гематоэнцефалического барьера, способствуя вторичным метаболическим повреждениям мозга [59, 60].

Основным эндогенным регулятором активности фермента является α_1 -протеиназный ингибитор (α_1 -ПИ), отвечающий за 90% антипротеолитической активности плазмы крови (ингибирует активность трипсина, плазмина, некоторых факторов свертывания крови и т.д.) и подавляющий активность ЛЭ с высокой константой ассоциации ($> 10^7 \text{ M}^{-1} \times \text{c}^{-1}$) [61]. Функциональная активность α_1 -ПИ определяет течение многих воспалительных и/или деструктивных процессов. Этот ингибитор, контролируя протеолитическую активность ЛЭ, создает условия для ограничения очага воспаления и/или деструкции.

Нормальными компонентами иммунной системы любого здорового человека являются естественные аутоантитела практически ко всем антигенам организма, в том числе к белкам нервной ткани. Естественное содержание антител в сыворотке крови колеблется в определенных пределах, характерных для каждого возраста, и может резко изменяться при различных заболеваниях [62].

В рамках технологии «Нейро-иммуно-тест» определяют уровни аутоантител к двум белкам нервной ткани: белку S100B и основному белку миелина (ОБМ). S100B — Ca^{2+} -связывающий белок нервной ткани, является трофическим фактором для серотонинергических нейронов, влияет на миграционную активность нейробластов [63]. ОБМ участвует в организации сборки и поддержания целостности миелина нервных волокон [64].

Комплексное определение вышеперечисленных маркеров позволяет оценить уровень активации иммунной системы (УАИС) с учетом взаимодействия клеточных и гуморальных иммунных факторов в ходе воспаления.

При патологических состояниях, ассоциированных с воспалительным процессом, направленным на восстановление нарушенного гомеостаза и разрешение воспаления, наблюдается повышение активности как ЛЭ, так и α_1 -ПИ, отражающее повышение протеолитической активности воспаления. Исследования свидетельствуют, что в ряде случаев, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом и развитием вторичных нарушений, в крови выявляется невысокая активность ЛЭ (в пределах контрольного диапазона или ниже) на фоне высокой активности α_1 -ПИ. Эти состояния могут быть связаны как с функциональным истощением нейтрофилов, так и с их трансмиграцией в паренхиму мозга через нарушенный гематоэнцефалический барьер, что может быть следствием чрезвычайно острого или длительно текущего хронического заболевания [65–67].

Таким образом, несмотря на то что воспалительные маркеры не являются специфичными для отдельных патологических состояний и причин, вызывающих гомеостатические нарушения, комплексная оценка профиля ряда маркеров при данном воспалительном состоянии может давать ценную информацию о тяжести, хронификации и прогнозе состояния пациента, а также о механизмах, участвующих в воспалительном процессе и адаптационных возможностях иммунной системы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, Ferrucci L, Gilroy DW, Fasano A, Miller GW, Miller AH, Mantovani A, Weyand CM, Barzilai N, Goronzy JJ, Rando TA, Effros RB, Lucia A, Kleinstreuer N, Slavich GM. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822–1832. doi: [10.1038/s41591-019-0675-0](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0) Epub 2019 Dec 5. PMID: 31806905; PMCID: PMC7147972.
2. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*. 2015;160(5):816–827. doi: [10.1016/j.cell.2015.02.010](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.010) PMID: 25723161; PMCID: PMC4369762.
3. Straub RH. The brain and immune system prompt energy shortage in chronic inflammation and

- ageing. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(12):743–751. doi: [10.1038/nrrheum.2017.172](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.172) Epub 2017 Oct 12. PMID: 29021568.
4. Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D, Holgate ST, Jönsson LS, Latulippe ME, Marcos A, Moreines J, M'Rini C, Müller M, Pawelec G, van Neerven RJ, Watzl B, Zhao J. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr.* 2013;109 Suppl 1:S1–34. doi: [10.1017/S0007114512005119](https://doi.org/10.1017/S0007114512005119) PMID: 23343744.
 5. Silveira Rossi JL, Barbalho SM, Reverete de Araujo R, Bechara MD, Sloan KP, Sloan LA. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(3):e3502. doi: [10.1002/dmrr.3502](https://doi.org/10.1002/dmrr.3502) Epub 2021 Oct 15. PMID: 34614543.
 6. Miller GE, Chen E, Parker KJ. Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: moving toward a model of behavioral and biological mechanisms. *Psychol Bull.* 2011;137(6):959–997. doi: [10.1037/a0024768](https://doi.org/10.1037/a0024768) PMID: 21787044; PMCID: PMC3202072.
 7. Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA, Mathers JC, Prentice AM, Stephenson J, Barker M, Saffery R, Yajnik CS, Eckert JJ, Hanson MA, Forrester T, Gluckman PD, Godfrey KM. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet.* 2018;391(10132):1842–1852. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)30312-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30312-X) Epub 2018 Apr 16. PMID: 29673874; PMCID: PMC5975952.
 8. Rock KL, Latz E, Ontiveros F, Kono H. The sterile inflammatory response. *Annu Rev Immunol.* 2010;28:321–342. doi: [10.1146/annurev-immunol-030409-101311](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101311) PMID: 20307211; PMCID: PMC4315152.
 9. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(12):826–837. doi: [10.1038/nri2873](https://doi.org/10.1038/nri2873) Epub 2010 Nov 19. PMID: 21088683; PMCID: PMC3114424.
 10. Delneste Y, Beauvillain C, Jeannin P. Immunité naturelle: structure et fonction des Toll-like receptors [Innate immunity: structure and function of TLRs]. *Med Sci (Paris).* 2007;23(1):67–73. (French). doi: [10.1051/medsci/200723167](https://doi.org/10.1051/medsci/200723167) PMID: 17212934.
 11. Sadik NA, Shaker OG, Ghanem HZ, Hassan HA, Abdel-Hamid AH. Single-nucleotide polymorphism of Toll-like receptor 4 and interleukin-10 in response to interferon-based therapy in Egyptian chronic hepatitis C patients. *Arch Virol.* 2015;160(9):2181–2195. doi: [10.1007/s00705-015-2493-0](https://doi.org/10.1007/s00705-015-2493-0) Epub 2015 Jun 23. PMID: 26095186.
 12. Nie L, Cai SY, Shao JZ, Chen J. Toll-Like Receptors, Associated Biological Roles, and Signaling Networks in Non-Mammals. *Front Immunol.* 2018;9:1523. doi: [10.3389/fimmu.2018.01523](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01523) PMID: 30034391; PMCID: PMC6043800.
 13. Nüsslein-Volhard C, Wieschaus E. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature.* 1980;287(5785):795–801. doi: [10.1038/287795a0](https://doi.org/10.1038/287795a0) PMID: 6776413.
 14. Lemaître B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette spätzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell.* 1996;86(6):973–983. doi: [10.1016/s0092-8674\(00\)80172-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80172-5) PMID: 8808632.
 15. El-Zayat SR, Sibaii H, Mannaa FA. Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: an overview. *Bull Natl Res Cent.* 2019;43:187. doi: [10.1186/s42269-019-0227-2](https://doi.org/10.1186/s42269-019-0227-2)
 16. Gay NJ, Keith FJ. *Drosophila* Toll and IL-1 receptor. *Nature.* 1991;351(6325):355–356. doi: [10.1038/351355b0](https://doi.org/10.1038/351355b0) PMID: 1851964.
 17. Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol.* 1997;9(1):4–9. doi: [10.1016/s0952-7915\(97\)80152-5](https://doi.org/10.1016/s0952-7915(97)80152-5) PMID: 9039775.
 18. Fitzgerald KA, Kagan JC. Toll-like Receptors and the Control of Immunity. *Cell.* 2020;180(6):1044–1066. doi: [10.1016/j.cell.2020.02.041](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.041) Epub 2020 Mar 11. PMID: 32164908; PMCID: PMC9358771.
 19. Zhang Y, Liang C. Innate recognition of microbial-derived signals in immunity and inflammation. *Sci China Life Sci.* 2016;59(12):1210–1217. doi: [10.1007/s11427-016-0325-6](https://doi.org/10.1007/s11427-016-0325-6) Epub 2016 Nov 23. PMID: 27888386.
 20. Yu L, Feng Z. The Role of Toll-Like Receptor Signaling in the Progression of Heart Failure. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:9874109. doi: [10.1155/2018/9874109](https://doi.org/10.1155/2018/9874109) PMID: 29576748; PMCID: PMC5822798.
 21. Tsan MF, Gao B. Endogenous ligands of Toll-like receptors. *J Leukoc Biol.* 2004;76(3):514–519. doi: [10.1189/jlb.0304127](https://doi.org/10.1189/jlb.0304127) Epub 2004 Jun 3. PMID: 15178705.
 22. Murad S. Toll-like receptor 4 in inflammation and angiogenesis: a double-edged sword. *Front Immunol.* 2014;5:313. doi: [10.3389/fimmu.2014.00313](https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00313) PMID: 25071774; PMCID: PMC4083339.
 23. Saini M, Das DK, Dhara A, Gupta PK. Recent developments in patents targeting Toll-like receptor genes. *Recent Pat DNA Gene Seq.* 2007;1(3):227–239. doi: [10.2174/187221507782360263](https://doi.org/10.2174/187221507782360263) PMID: 19075937.
 24. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 2006;124(4):783–801. doi: [10.1016/j.cell.2006.02.015](https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.015) PMID: 16497588.
 25. Singh K, Kant S, Singh VK, Agrawal NK, Gupta SK, Singh K. Toll-like receptor 4 polymorphisms and their haplotypes modulate the risk of developing diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. *Mol Vis.* 2014;20:704–713. PMID: 24883015; PMCID: PMC4037533.
 26. Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol.* 2014;5:461. doi: [10.3389/fimmu.2014.00461](https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00461) PMID: 25309543; PMCID: PMC4174766.
 27. Yu L, Wang L, Chen S. Endogenous toll-like receptor ligands and their biological significance. *J Cell Mol Med.* 2010;14(11):2592–2603.

- doi: [10.1111/j.1582-4934.2010.01127.x](https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01127.x) PMID: 20629986; PMCID: PMC4373479.
28. Jaffer U, Wade RG, Gourlay T. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2010;2(3):161–175. PMID: 23441054; PMCID: PMC3484588.
 29. Moser B, Willmann K. Chemokines: role in inflammation and immune surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2004;63 Suppl 2(Suppl 2):ii84–ii89. doi: [10.1136/ard.2004.028316](https://doi.org/10.1136/ard.2004.028316) PMID: 15479880; PMCID: PMC1766778.
 30. Komurcu HF, Kilic N, Demirbilek ME, Akin KO. Plasma levels of vitamin B12, epidermal growth factor and tumor necrosis factor alpha in patients with alzheimer dementia. *IJRMS.* 2016;4(3):734–738. doi: [10.18203/2320-6012.ijrms20160509](https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20160509)
 31. DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem.* 2016;139 Suppl 2(Suppl 2):136–153. doi: [10.1111/jnc.13607](https://doi.org/10.1111/jnc.13607) Epub 2016 May 4. PMID: 26990767; PMCID: PMC5025335.
 32. Farrar JD. Neuro-immune interactions. *Semin Immunopathol.* 2020;42(6):667–668. doi: [10.1007/s00281-020-00825-w](https://doi.org/10.1007/s00281-020-00825-w) Epub 2020 Nov 30. PMID: 33252709.
 33. Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, Nandi S, See P, Gokhan S, Mehler MF, Conway SJ, Ng LG, Stanley ER, Samokhvalov IM, Merad M. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science.* 2010;330(6005):841–845. doi: [10.1126/science.1194637](https://doi.org/10.1126/science.1194637) Epub 2010 Oct 21. PMID: 20966214; PMCID: PMC3719181.
 34. Norden DM, Godbout JP. Review: microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013;39(1):19–34. doi: [10.1111/j.1365-2990.2012.01306.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2012.01306.x) PMID: 23039106; PMCID: PMC3553257.
 35. Norden DM, Trojanowski PJ, Villanueva E, Navarro E, Godbout JP. Sequential activation of microglia and astrocyte cytokine expression precedes increased Iba-1 or GFAP immunoreactivity following systemic immune challenge. *Glia.* 2016;64(2):300–316. doi: [10.1002/glia.22930](https://doi.org/10.1002/glia.22930) Epub 2015 Oct 15. PMID: 26470014; PMCID: PMC4707977.
 36. Michael BD, Griffiths MJ, Granerod J, Brown D, Keir G, Wnęk M, Cox DJ, Vidyasagar R, Borrow R, Parkes LM, Solomon T. The Interleukin-1 Balance During Encephalitis is Associated with Clinical Severity, Blood-Brain Barrier Permeability, Neuroimaging Changes, and Disease Outcome. *J Infect Dis.* 2016;213(10):1651–1660. doi: [10.1093/infdis/jiv771](https://doi.org/10.1093/infdis/jiv771) Epub 2015 Dec 27. Erratum in: *J Infect Dis.* 2017;215(11):1774. PMID: 26712949; PMCID: PMC4837908.
 37. Monahan AJ, Warren M, Carvey PM. Neuroinflammation and peripheral immune infiltration in Parkinson's disease: an autoimmune hypothesis. *Cell Transplant.* 2008;17(4):363–72. PMID: 18522239.
 38. Lovas G, Szilágyi N, Majtényi K, Palkovits M, Komoly S. Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques. *Brain.* 2000;123(Pt 2):308–317. doi: [10.1093/brain/123.2.308](https://doi.org/10.1093/brain/123.2.308) PMID: 10648438.
 39. Tansey MG, Goldberg MS. Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiol Dis.* 2010;37(3):510–518. doi: [10.1016/j.nbd.2009.11.004](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.11.004) Epub 2009 Nov 10. PMID: 19913097; PMCID: PMC2823829.
 40. Stone TW, Mackay GM, Forrest CM, Clark CJ, Darlington LG. Tryptophan metabolites and brain disorders. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41(7):852–859. doi: [10.1515/CCLM.2003.129](https://doi.org/10.1515/CCLM.2003.129) PMID: 12940508.
 41. Colabroy KL, Begley TP. Tryptophan catabolism: identification and characterization of a new degradative pathway. *J Bacteriol.* 2005;187(22):7866–7869. doi: [10.1128/JB.187.22.7866-7869.2005](https://doi.org/10.1128/JB.187.22.7866-7869.2005) PMID: 16267312; PMCID: PMC1280306.
 42. Davis I, Liu A. What is the tryptophan kynurenine pathway and why is it important to neurotherapeutics? *Expert Rev Neurother.* 2015;15(7):719–721. doi: [10.1586/14737175.2015.1049999](https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1049999) Epub 2015 May 24. PMID: 26004930; PMCID: PMC4482796.
 43. Davidson M, Rashidi N, Nurgali K, Apostolopoulos V. The Role of Tryptophan Metabolites in Neuropsychiatric Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):9968. doi: [10.3390/ijms23179968](https://doi.org/10.3390/ijms23179968) PMID: 36077360; PMCID: PMC9456464.
 44. Ebert SE, Jensen P, Ozenne B, Armand S, Svarer C, Stenbaek DS, Moeller K, Dyssegaard A, Thomsen G, Steinmetz J, Forchhammer BH, Knudsen GM, Pinborg LH. Molecular imaging of neuroinflammation in patients after mild traumatic brain injury: a longitudinal ¹²³I-CLINDE single photon emission computed tomography study. *Eur J Neurol.* 2019;26(12):1426–1432. doi: [10.1111/ene.13971](https://doi.org/10.1111/ene.13971) Epub 2019 May 21. PMID: 31002206.
 45. Hoogland IC, Houbolt C, van Westerloo DJ, van Gool WA, van de Beek D. Systemic inflammation and microglial activation: systematic review of animal experiments. *J Neuroinflammation.* 2015;12:114. doi: [10.1186/s12974-015-0332-6](https://doi.org/10.1186/s12974-015-0332-6) PMID: 26048578; PMCID: PMC4470063.
 46. Abautret-Daly Á, Dempsey E, Parra-Blanco A, Medina C, Harkin A. Gut-brain actions underlying comorbid anxiety and depression associated with inflammatory bowel disease. *Acta Neuropsychiatr.* 2018;30(5):275–296. doi: [10.1017/neu.2017.3](https://doi.org/10.1017/neu.2017.3) Epub 2017 Mar 8. PMID: 28270247.
 47. Sun Y, Koyama Y, Shimada S. Inflammation from Peripheral Organs to the Brain: How Does Systemic Inflammation Cause Neuroinflammation? *Front Aging Neurosci.* 2022;14:903455. doi: [10.3389/fnagi.2022.903455](https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.903455) PMID: 35783147; PMCID: PMC9244793.
 48. Browning LM, Krebs JD, Jebb SA. Discrimination ratio analysis of inflammatory markers: implications for the study of inflammation in chronic disease. *Metabolism.* 2004;53(7):899–903. doi: [10.1016/j.metabol.2004.01.013](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2004.01.013) PMID: 15254884.

49. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of Inflammation. *Methods Mol Biol.* 2018;1803:57–79. doi: [10.1007/978-1-4939-8549-4_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4_5) PMID: 29882133.
50. Alexandrov PN, Kruck TP, Lukiw WJ. Nanomolar aluminum induces expression of the inflammatory systemic biomarker C-reactive protein (CRP) in human brain microvessel endothelial cells (hBMECs). *J Inorg Biochem.* 2015;152:210–213. doi: [10.1016/j.jinorgbio.2015.07.013](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.07.013) Epub 2015 Aug 1. PMID: 26265215.
51. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev.* 2007;65(12 Pt 2):S140–146. doi: [10.1111/j.1753-4887.2007.tb00352.x](https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00352.x) PMID: 18240538.
52. Aquilano K, Baldelli S, Ciriolo MR. Glutathione: new roles in redox signaling for an old antioxidant. *Front Pharmacol.* 2014;5:196. doi: [10.3389/fphar.2014.00196](https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00196) PMID: 25206336; PMCID: PMC4144092.
53. Miller MW, Lin AP, Wolf EJ, Miller DR. Oxidative Stress, Inflammation, and Neuroprogression in Chronic PTSD. *Harv Rev Psychiatry.* 2018;26(2):57–69. doi: [10.1097/HRP.0000000000000167](https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000167) PMID: 29016379; PMCID: PMC5843493.
54. Schiavone S, Jaquet V, Trabace L, Krause KH. Severe life stress and oxidative stress in the brain: from animal models to human pathology. *Antioxid Redox Signal.* 2013;18(12):1475–1490. doi: [10.1089/ars.2012.4720](https://doi.org/10.1089/ars.2012.4720) Epub 2012 Aug 6. PMID: 22746161; PMCID: PMC3603496.
55. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost.* 2018;16(2):231–241. doi: [10.1111/jth.13911](https://doi.org/10.1111/jth.13911) Epub 2017 Dec 21. PMID: 29193703.
56. Ma Y, Zhou Y, Wu F, Ji W, Zhang J, Wang X. The Bidirectional Interactions Between Inflammation and Coagulation in Fracture Hematoma. *Tissue Eng Part B Rev.* 2019;25(1):46–54. doi: [10.1089/ten.TEB.2018.0157](https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2018.0157) Epub 2018 Oct 9. PMID: 30129875.
57. Alpert A, Pickman Y, Leipold M, Rosenberg-Hasson Y, Ji X, Gaujoux R, Rabani H, Starosvetsky E, Kveler K, Schaffert S, Furman D, Caspi O, Rosenschein U, Khatri P, Dekker CL, Maecker HT, Davis MM, Shen-Orr SS. A clinically meaningful metric of immune age derived from high-dimensional longitudinal monitoring. *Nat Med.* 2019;25(3):487–495. doi: [10.1038/s41591-019-0381-y](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0381-y) Epub 2019 Mar 6. PMID: 30842675; PMCID: PMC6686855.
58. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммуно-тест»): Медицинская технология. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016:32 с. ISBN 978-5-9986-0279-5
Laboratornaja diagnostika v monitoringe pacientov s jendogennymi psihozami («Nejro-immuno-test»): Medicinskaja tehnologija. 2-e izd., ispr. i dop. M.: Medical Informational Agency, 2016:32 s. (In Russ.). ISBN 978-5-9986-0279-5
59. Shimakura A, Kamanaka Y, Ikeda Y, Kondo K, Suzuki Y, Umemura K. Neutrophil elastase inhibition reduces cerebral ischemic damage in the middle cerebral artery occlusion. *Brain Res.* 2000;858(1):55–60. doi: [10.1016/s0006-8993\(99\)02431-2](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(99)02431-2) PMID: 10700596.
60. Ushakumari CJ, Zhou QL, Wang YH, Na S, Rigor MC, Zhou CY, Kroll MK, Lin BD, Jiang ZY. Neutrophil Elastase increases vascular permeability and leukocyte transmigration in cultured endothelial cells and obese mice. *Cells.* 2022;11(15):2288. doi: [10.3390/cells11152288](https://doi.org/10.3390/cells11152288) PMID: 35892585; PMCID: PMC9332277.
61. Ferrarotti I, Thun GA, Probst-Hensch NM, Luisetti M. α_1 -Antitrypsin level and pheno/genotypes. *Chest.* 2013;144(5):1732–1733. doi: [10.1378/chest.13-1464](https://doi.org/10.1378/chest.13-1464) PMID: 24189872.
62. 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) Epub 2018 Dec 31. PMID: 30799995; PMCID: PMC6384419.
63. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, Geczy CL. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med.* 2013;13(1):24–57. PMID: 22834835 PMCID: PMC3707951.
64. Janković BD, Djordjijević D. Differential appearance of autoantibodies to human brain S100 protein, neuron specific enolase and myelin basic protein in psychiatric patients. *Int J Neurosci.* 1991;60(1–2):119–127. doi: [10.3109/00207459109082042](https://doi.org/10.3109/00207459109082042) PMID: 1723060.
65. Stalder AK, Ermini F, Bondolfi L, Krenger W, Burbach GJ, Deller T, Coomaraswamy J, Staufenbiel M, Landmann R, Jucker M. Invasion of hematopoietic cells into the brain of amyloid precursor protein transgenic mice. *J Neurosci.* 2005;25(48):11125–11132. doi: [10.1523/JNEUROSCI.2545-05.2005](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2545-05.2005) PMID: 16319312; PMCID: PMC6725647.
66. Baik SH, Cha MY, Hyun YM, Cho H, Hamza B, Kim DK, Han SH, Choi H, Kim KH, Moon M, Lee J, Kim M, Irimia D, Mook-Jung I. Migration of neutrophils targeting amyloid plaques in Alzheimer's disease mouse model. *Neurobiol Aging.* 2014;35(6):1286–1292. doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.003](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.003) Epub 2014 Jan 8. PMID: 24485508; PMCID: PMC4248665.
67. 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) PMID: 35331340; PMCID: PMC8944147).

Сведения об авторе

Татьяна Павловна Ключник, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией, лаборатория нейроиммунологии, директор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>
klushnik2004@mail.ru

Information about the author

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

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author declares no conflicts of interest.

Дата поступления 27.03.2023
Received 27.03.2023

Дата рецензии 12.04.2023
Revised 12.04.2023

Дата принятия 05.09.2023
Accepted for publication 05.09.2023

Нейровоспалительный компонент системного воспалительного процесса в развитии нейродегенеративных состояний

В.О. Генералов, Т.Е. Ободзинская, Т.Р. Садыков, А.М. Югай, А.Н. Александренкова, Г.В. Ларионов, Л.В. Никулина
Клиника «Планета Мед», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Тимур Русланович Садыков, veeg.russia@gmail.com

Резюме

Обоснование: нейродегенеративные процессы являются прогностически неблагоприятными состояниями и активно изучаются как неврологами, так и психиатрами. Механизмы нейродегенерации лежат в основе различных заболеваний: аутизма, рассеянного склероза, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и других форм деменции, эпилепсий младенческого и детского возраста, генерализованных гиперкинезов, синдрома Туретта и множества других состояний, ассоциированных с прогрессирующим неврологическим дефицитом, утратой когнитивных функций, появлением неспецифических симптомов нарушения функций головного мозга (эпилептических приступов, гиперкинезов, дистонических состояний, психотических эпизодов и других симптомов). Несмотря на множество проводимых исследований, лечение перечисленных заболеваний ограничивается временным, неполным и фармакологически зависимым купированием симптомов, поскольку проблема их этиопатогенеза остается открытой. Последние достижения нейроиimmunологии показывают значимую роль нейровоспаления в инициации и поддержании нейродегенеративных процессов. **Цель обзора** — представить современные иммунологические концепции патогенеза нейродегенеративных заболеваний. Часть из них имеет аутоиммунный компонент, отражением чего становится введение в клиническую практику исследований показателей напряженности иммунитета и титров антител к тканям головного мозга. **Материал и метод:** по ключевым словам «нейровоспаление, нейродегенерация, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, эпилепсия, паразитоз, микробиота» в международных и отечественных базах научных публикаций отобраны и проанализированы релевантные статьи последнего десятилетия. **Заключение:** в каскаде научных работ особое внимание отдавалось изучению инфекционных агентов, выявляемых в иммунологическом скрининге пациентов с нейродегенерацией, однако эти данные носят разрозненный и противоречивый характер, поэтому игнорируются медицинским сообществом. В обзоре представлен современный взгляд на этиопатогенез нейродегенеративных заболеваний с точки зрения суммационной антигенной нагрузки, оценки иммунологического потенциала, гомеостатического ресурса и компенсаторных возможностей организма, что может стать отправной точкой для разработки новых терапевтических стратегий для этих труднокурабельных заболеваний.

Ключевые слова: нейровоспаление, нейродегенерация, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, эпилепсия, паразитоз, микробиота

Для цитирования: Генералов В.О., Ободзинская Т.Е., Садыков Т.Р., Югай А.М., Александренкова А.Н., Ларионов Г.В., Никулина Л.В. Нейровоспалительный компонент системного воспалительного процесса в развитии нейродегенеративных состояний. *Психиатрия*. 2023;21(5):17–24. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-17-24>

RESEARCH OVERVIEW

UDC 616.896

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-17-24>

Neuroinflammatory Part of the Systemic Inflammatory Process in the Development of Neurodegenerative Conditions

V.O. Generalov, T.E. Obodzinskaya, T.R. Sadykov, A.M. Yugay, A.A. Aleksandrenkova, G.V. Larionov, L.V. Niculina
Medical Center "Planeta Med", Moscow Russia

Corresponding author: Timur R. Sadykov, veeg.russia@gmail.com

Summary

Background: neurodegenerative processes are prognostically dramatic conditions. They are actively studied by both neurologists and psychiatrists. Nosological forms are diverse and include regressive autism, dementia, multiple sclerosis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, progressive epilepsy of infancy and childhood, generalized hyperkineses, Tourette's syndrome and many other conditions that are common to progressive neurological deficit, loss of cognitive functions, the appearance of non-specific symptoms of brain irritation (epileptic seizures, hyperkineses, dystonic states, stereotypes, psychotic episodes and other

symptoms). Despite many ongoing studies the treatment of the described conditions is limited to temporary, incomplete and pharmacologically dependent relief of symptoms, since the problem of the etiopathogenesis of these conditions remains open. **The aim of review** is to present current immunological concepts of pathogenesis of neurodegenerative diseases. **Material and method:** using keywords “neuroinflammation, neurodegeneration, multiple sclerosis, Parkinson disease, epilepsy, parasitosis, microbiota” selected relevant scientific publications in domestic and international databases. **Conclusion:** recent advances in neuroimmunology show a significant role of neuroinflammation in the triggering and development of neurodegenerative processes, some of which are autoimmune in nature, which is confirmed by the indicators of immunity intensity introduced into clinical practice and by the detected antibody titers to brain tissues. In recent decades in a series of scientific works attention has been paid to the study of infectious agents detected in the immunological screening of patients with neurodegeneration, however, these data are fragmented and contradictory, and therefore are ignored by the medical community. This review presents a modern view of the etiopathogenesis of neurodegenerative diseases from the point of view of the summative antigenic burden, assessment of the immunological potential, homeostatic resource, and compensatory capabilities of the human body, which as a result can become a starting point for proposing new therapeutic strategies for the treatment of these intractable diseases.

Keywords: neuroinflammation, neurodegeneration, multiple sclerosis, Parkinson disease, epilepsy, parasitosis, microbiota

For citation: Generalov V.O., Obodzinskaya T.E., Sadykov T.R., Jugay A.M., Aleksandrenkova A.A., Larionov G.V., Niculina L.V. Neuroinflammatory Part of the Systemic Inflammatory Process in the Development of Neurodegenerative Conditions. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(5):17–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-17-24>

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечено значительное возрастание частоты заболеваний, в основе которых лежат нейродегенеративные процессы. Так, среди детского контингента наблюдается значимое нарастание частоты тяжелых форм детской и младенческой эпилепсии, а также аутизма. Аналогичная тенденция прослеживается и у взрослых пациентов с рассеянным склерозом, деменцией, болезнью Паркинсона и Альцгеймера [1]. При всем разнообразии клинической картины различных нейродегенеративных заболеваний можно выделить несколько основных общих закономерностей.

В клинической картине большинства перечисленных заболеваний можно найти указание на наличие в анамнезе тяжелого инфекционного или мощного эмоционального стресса, предшествующего манифестации заболевания. На причинно-следственные связи также указывает усиление психоневрологической симптоматики после повторного аналогичного воздействия, т.е. любой инфекционный процесс или повторный эмоциональный стресс может только усугубить прогрессирование заболевания. Симптоматическая терапия при данных заболеваниях малоэффективна. В частности, прогрессирующие эпилепсии детского и младенческого возраста почти всегда резистентны к противосудорожной терапии, а временное купирование симптомов иногда удается достигнуть курсовым приемом кортикостероидов. Для детей и подростков с расстройством аутистического спектра также характерно постепенное развитие фармакорезистентности, что приводит к необходимости увеличения дозировок препаратов, полипрагмазии и, как следствие, развитию непереносимости терапии и нарушению комплаенса.

Наличие описанных общих черт течения заболеваний позволяет предположить сходство патогенетических механизмов, что описывается в ряде исследований [2–4]. Наиболее значимым пусковым механизмом развития нейродегенерации является нейровоспалительный процесс [5]. Нейровоспаление — это естественный механизм, который лежит в основе нейропластичности

и протекции нервной ткани от патогенных агентов или иных повреждающих факторов [6].

В норме нейровоспалительные и нейрорегенеративные процессы находятся в балансе и позволяют сохранять гомеостаз. Однако при наличии эндогенных (например, при гормональной недостаточности, генетической предрасположенности, патологической агрегации белков или накоплении побочных продуктов метаболизма) или экзогенных факторов (например, инфекций, повторяющейся травматизации) воспаление хронифицируется [7, 8], вовлекая как нейроны, так и глиальные клетки [9].

Изменился взгляд на роль глии, в частности микроглии. Научные работы последних десятилетий показали, что глиальные клетки значительно превосходят нейрональные по клеточному и функциональному разнообразию. Так, олигодендроциты и микроглия могут регулировать как саму активность нейронов [10], так и влиять на иммунный ответ. Традиционно выделяются два механизма этого воздействия — нейротоксический и нейропротекторный. Микроглия и астроциты могут продуцировать провоспалительные или иммунорегуляторные медиаторы в зависимости от влияния эндо- и экзогенных факторов. Хроническая активация и формирование реактивного фенотипа микроглии в процессе нейровоспаления приводят к развитию необратимых дегенеративных изменений в нейрональной ткани [11–14]. Кроме того, изменение фенотипа микроглии и астроцитов, снижение ими нейропротекторных функций и приобретение нейротоксических функций определяют стадийность, скорость прогрессирования и тяжесть развития нейродегенерации.

Временное взаимоотношение иммунологических изменений и клинической картины, изменения иммунологического профиля и формирования реактивных фенотипов глиальных клеток подтверждаются рядом патоморфологических работ [15–17], показывающих динамику утраты функциональных связей при нейродегенерации.

Традиционно понятие воспалительного процесса в центральной нервной системе ассоциируется

с клинически острым энцефалитом, которому сопутствует грубый неврологический дефицит, наличие менингеальных знаков, гипертермическая реакция, типичная лабораторная картина острого воспаления в анализах крови и спинномозговой жидкости. При нейровизуализации нередко обнаруживаются изменения в виде очагового повреждения и/или локального или диффузного отека мозга. Быстро прогрессирующая неврологическая симптоматика, развивающаяся на фоне гипертермической реакции и сопутствующей типичной лабораторной картины, практически не вызывает сомнений в диагностическом плане. Развитие подострого и хронического воспалительного процесса не сопровождается столь типичной клинико-лабораторной картиной. Так, вялотекущее прогрессирующее дегенеративное повреждение периферической нервной системы традиционно обозначается термином «полинейропатия», а центральной нервной системы — «энцефалопатия» и «миелопатия», что, в отличие от терминов «энцефалит», «миелит» и «полиневрит», как бы не подразумевает первичность воспалительного процесса и уводит клинициста от правильной терапевтической стратегии. Классическим примером может служить «эпилептическая энцефалопатия», при которой отмечается драматическое течение полиморфных эпилептических приступов, часто имеющих статусный характер, и быстрое снижение когнитивных, двигательных и координаторных навыков, что является отражением прогрессирующего воспалительного процесса.

Клиническая картина подострого энцефалита и в целом нейродегенерации может быть отсрочена от истинного дебюта заболевания на годы, создавая значительные трудности для своевременного вмешательства. Так, белковые аномалии, определяющие классические нейродегенеративные заболевания, обнаруживаются задолго до развития очевидного неврологического дефицита [18–21]. Временной разрыв между иммунной компрометацией, воспалительным процессом и развитием клинической картины во многом зависит от компенсаторных механизмов организма человека, которые обеспечивают длительную фазу относительной компенсации состояния. Тем не менее выявление первичного воспалительного процесса и его этиологии крайне важно для своевременного и успешного лечения.

Длительное время обсуждение диагностики и терапии первичного нейровоспалительного процесса сводилось к поиску изолированного фактора преимущественно инфекционной природы. Ряд научных работ [22–25] посвящен изучению влияния вирусной нагрузки в целом и конкретных вирусов на развитие нейродегенеративного процесса. Особенное внимание ученых всегда было привлечено к роли герпес-вирусов, которые представляют собой хронические нейротропные вирусы, проникающие и длительно персистирующие в организме человека-хозяина. В ряде ситуаций вирусы могут реактивироваться и вызывать повреждение нейрональной ткани после длительного латентного периода [26]. Подсемейство альфа-герпес-вирусов

включает вирус простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 и вирус ветряной оспы, который вызывает опоясывающий герпес. Реактивация вируса происходит чаще всего на фоне иммуносупрессии, хотя может происходить и у иммунокомпетентных хозяев. Авторы крупных эпидемиологических исследований изучали возможную роль нейротропных вирусов в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера [27, 28]. Выбор этих «вирусов-претендентов» обусловлен способностью альфа-герпесвирусов проявляться в латентном состоянии в периферической и центральной нервной системе [29, 30] задолго до манифеста неврологического заболевания. Не меньший интерес вызывал потенциальный вирусный генез различных типов эпилепсий и аутизма [22, 23]. Противоречивость полученных результатов и критика исследований базировались на факте обнаружения вирусов у пациентов без клинических проявлений и, напротив, существования категории пациентов с клиническими симптомами нейродегенерации без обнаруженной вирусной нагрузки.

Со схожей проблематикой столкнулись авторы исследования, изучавшие связь нейродегенерации и присутствия в организме различных бактерий. Частным примером подобной взаимосвязи является острый педиатрический нейропсихиатрический синдром (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome, PANS) и его вариант — острый педиатрический нейропсихиатрический синдром, ассоциированный со стрептококковой инфекцией (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections, PANDAS). Психоневрологическая картина этих видов патологии включает гиперкинезы, тики, задержки психического развития, обусловленные воздействием антистрептолизина-О (АСЛО) вследствие клеточной мимикрии. Проведение антибиотикотерапии приводит к регрессу психоневрологической симптоматики.

При деменциях, рассеянном склерозе и аутизме нередкой находкой оказывается обнаружение положительных результатов анализа на антитела к боррелиям. Клиническая картина нейроборрелиоза неспецифична и протекает под маской нейродегенеративных заболеваний [31].

Другим примером инфекционного агента, приводящего к развитию нейровоспаления и нейродегенерации, являются клостридии, значение которых активно изучалось в ряде крупных исследований [32, 33]. Патологическое влияние клостридиальной флоры рассматривалось с нескольких сторон: как за счет нейротоксикоза, так и в качестве фактора, влияющего на метаболизм ароматических аминокислот предшественников нейромедиаторов. В исследовании пациентов с расстройствами аутистического спектра (РАС) антиклостридиальная терапия приводила к быстрому уменьшению объема девиантного поведения и стереотипий [34], а в исследовании больных с рассеянным склерозом подобная терапия способствовала стабилизации неврологического статуса [35].

Следует отметить, что клостридиальная флора относится к условно-патогенной форме бактерий, которая входит в состав нормальной флоры кишечника человека, и лишь некоторые классы клостридий являются истинно патогенными. Тем не менее исследователи рассматривают высокий титр условно-патогенных клостридий как патогенетически значимый. Аналогичные тенденции характерны и для других видов условных патогенов — не только других видов бактерий, но и грибово-дрожжевой флоры [35]. Так, хронический кандидоз приводит к значительному изменению не только состава микробиоты кишечника, но и изменению спектра органических кислот с преимущественным накоплением специфических метаболитов (винная кислота, лимонно-яблочная кислота и др.), обладающих нейротоксическим действием.

Авторы современных исследований акцентируют внимание не на типировании изолированного дисбиотического фактора, а рассматривают микробиом и его биохимию как целостный механизм, способный как predispose к развитию нейродегенерации, так и обнаруживать нейропротективные свойства в зависимости от своего качественного и количественного состава, а также индивидуальных особенностей организма человека [35, 36].

Исследования микробиома и его роли для развития нервной системы включают в себя изучение не только патогенной и условно-патогенной бактериальной и грибковой флоры, но и простейших паразитирующих микроорганизмов (лямблий, токсоплазм, амёб и др.), вызывающих протозойные инфекции. Клинически развернутые протозойные заболевания обычно развиваются у пациентов с тяжелым иммунодефицитом, однако латентное течение встречается значительно чаще. Вопрос о роли токсоплазм в развитии психоневрологических заболеваний интересует исследователей десятки лет, однако только недавно было опубликовано достаточно структурированное исследование связи инфицирования *Toxoplasma gondii* и развития психических расстройств [37]. Среди 80 тыс. датских доноров крови изучены анализы пациентов с установленным диагнозом шизофрении (151 человек). Инфицирование *Toxoplasma gondii* увеличивало вероятность развития шизофрении на 47%. При анализе других групп пациентов, в том числе с впервые выявленным психическим заболеванием, было обнаружено увеличение частоты более тяжелой формы заболевания при инфицировании *Toxoplasma gondii* в 2,5 раза по сравнению с группой пациентов с отрицательными лабораторными тестами. Несмотря на наличие этой корреляции, выявляется большое количество пациентов с шизофренией, в том числе тяжелого прогрессивного течения, с быстрым нарастанием негативной дефицитарной симптоматики без признаков токсоплазмоза. Аналогичные результаты получены в исследовании этиологии неврологических проявлений церебрального токсокароза (личиночного, хронически протекающего тканевого гельминтоза, вызываемого

миграцией личинок круглых червей из группы нематод рода *Toxocara*) [38].

Вопрос влияния внутриклеточных и внеклеточных паразитозов занимает не последнее место в обсуждении генеза нейровоспаления. Наиболее частыми примерами внеклеточных паразитозов являются аскаридозы и описторхозы, протекающие нередко бессимптомно или с преобладающей кишечной симптоматикой. При этом уровень системного воспаления и повреждения печени при глистных инвазиях высок и может проявляться в виде кожных высыпаний, дерматитов, обструктивного синдрома, а при повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера и в появлении психоневрологической симптоматики [39–41].

У иммунокомпрометированных пациентов глистная инвазия способна спровоцировать системное воспаление, уровень которого достаточен для развития как нейроинтоксикационного синдрома, так и развернутого клинически эозинофильного менингоэнцефалита и паразитарных кист в головном мозге с очаговой неврологической симптоматикой в клинической картине [42].

Следует заметить, что рассмотрение любого моноэтиологического антигениндуцированного нейродегенеративного процесса видится некорректным. Все приведенные случаи нейродегенерации на фоне антигенной нагрузки можно характеризовать фактом исходного и нарастающего иммунодефицита с прогрессирующим дисбалансом иммунной системы и тенденцией к формированию аутоиммунного компонента. В нашей клинической практике чаще всего мы сталкиваемся с полигенной антигенной нагрузкой, в структуре которой каждый отдельный компонент недостаточен для развития психоневрологической симптоматики. Суммационная антигенная нагрузка, включающая в себя и вирусную, и бактериальную, и грибово-дрожжевую, и паразитарную, рассматривается в качестве весомого фактора нейровоспаления, прогрессирующего нарушения гематоэнцефалического барьера и, как следствие, повреждения структур нейроваскулярной единицы (нейрона, эндотелиоцита, клеток глии). Хронический воспалительный процесс на фоне исходного иммунодефицитного статуса приводит к стертой клинической картине. Обнаружение высоких титров условно-патогенной флоры и в особенности паразитов следует рассматривать как признак иммунодефицитного статуса и истощения компенсаторных возможностей.

Лабораторная верификация нейровоспаления проводится нами с помощью клинко-лабораторного блока исследований, включающего в себя показатели системного воспалительного процесса (нейронспецифическая енолаза, белок S100, TNF- α , скрининг про- и противовоспалительных цитокинов, иммуноблот антинуклеарных и антинейрональных антител и др.), однако в последнее время на первое место в лабораторной диагностике выступают исследования, характеризующие как суммационную антигенную нагрузку так и отражение компенсаторного потенциала.

Наиболее удобной для применения среди подобных методов обследования является лабораторная панель «Нейро-иммунно-тест». Она включает исследование лейкоцитарной эластазы как суммарного показателя повреждения гематоэнцефалического барьера за счет повышения его проницаемости, α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) как интегрального показателя компенсаторных антипротеолитических возможностей сыворотки и ключевых антинейрональных антител (антител к основному белку миелина и белку S100) [43]. Использование интегральных показателей позволяет практикующему специалисту выстроить терапевтическую стратегию оценки комплексной антигенной разгрузки и состояния компенсаторного потенциала. На фоне проведения комплексной терапии показатели панели «Нейро-иммунно-тест» позволяют объективировать динамику снижения системного воспаления, нейровоспаления и аутоиммунного повреждения нейрональных тканей при различных нейродегенеративных заболеваниях. Особую значимость эта панель приобретает в диагностике и мониторинге лечения пациентов раннего детского и зрелого возраста, когда такие показатели нейровоспаления, как нейронспецифическая енолаза и белок S100, становятся менее выраженными за счет формирования гематоэнцефалического барьера. Следует отметить, что отсутствие достоверных лабораторных индикаторов нейровоспаления длительное время позволяло недооценивать значимость этого механизма в этиопатогенезе нейродегенерации. Приведенный подход позволяет разработать инновационную терапевтическую стратегию, применимую при различных нейродегенеративных заболеваниях в силу его комплексного влияния.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Cova I, Markova A, Campini I, Grande G, Mariani C, Pomati S. Worldwide trends in the prevalence of dementia. *J NeurolSci.* 2017;379:259–260. doi: [10.1016/j.jns.2017.06.030](https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.06.030)
2. Adler CH, Beach TG, Hentz JG, Shill HA, Caviness JN, Driver-Dunckley E, Sabbagh MN, Sue LI, Jacobson SA, Belden CM, Dugger BN. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: clinicopathologic study. *Neurology.* 2014;83(5):406–412. doi: [10.1212/WNL.0000000000000641](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000641)
3. Alafuzoff I, Ince PG, Arzberger T, Al-Sarraj S, Bell J, Bodi I, Bogdanovic N, Bugiani O, Ferrer I, Gelpi E, Gentleman S, Giaccone G, Ironside JW, Kavantzias N, King A, Korkolopoulou P, Kovács GG, Meyronet D, Monoranu C, Parchi P, Parkkinen L, Patsouris E, Roggendorf W, Rozemuller A, Stadelmann-Nessler C, Streichenberger N, Thal DR, Kretzschmar H. Staging/typing of Lewy body related alpha-synuclein pathology: a study of the BrainNet Europe Consortium. *Acta Neuropathol.* 2009;117(6):635–652. doi: [10.1007/s00401-009-0523-2](https://doi.org/10.1007/s00401-009-0523-2)
4. Alafuzoff I, Thal DR, Arzberger T, Bogdanovic N, Al-Sarraj S, Bodi I, Boluda S, Bugiani O, Duyckaerts C, Gelpi E, Gentleman S, Giaccone G, Graeber M, Hortobagyi T, Höftberger R, Ince P, Ironside JW, Kavantzias N, King A, Korkolopoulou P, Kovács GG, Meyronet D, Monoranu C, Nilsson T, Parchi P, Patsouris E, Pikkarainen M, Revesz T, Rozemuller A, Seilhean D, Schulz-Schaeffer W, Streichenberger N, Wharton SB, Kretzschmar H. Assessment of beta-amyloid deposits in human brain: a study of the BrainNet Europe Consortium. *Acta Neuropathol.* 2009;117(3):309–320. doi: [10.1007/s00401-009-0485](https://doi.org/10.1007/s00401-009-0485)
5. Wyss-Coray T, Mucke L. Inflammation in neurodegenerative disease—a double-edged sword. *Neuron.* 2002;35(3):419–432. doi: [10.1016/s0896-6273\(02\)00794-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00794-8)
6. Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell.* 2010;140(6):918–934. doi: [10.1016/j.cell.2010.02.016](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.016)
7. Stephenson J, Nutma E, van der Valk P, Amor S. Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. *Immunology.* 2018;154(2):204–219. doi: [10.1111/imm.12922](https://doi.org/10.1111/imm.12922)
8. Subhramanyam CS, Wang C, Hu Q, Dheen ST. Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Semin Cell Dev Biol.* 2019;94:112–120. doi: [10.1016/j.semcdb.2019.05.004](https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.05.004)
9. Fields RD, Araque A, Johansen-Berg H, Lim SS, Lynch G, Nave KA, Nedergaard M, Perez R, Sejnowski T, Wake H. Glial biology in learning and cognition. *Neuroscientist.* 2014;20(5):426–431. doi: [10.1177/1073858413504465](https://doi.org/10.1177/1073858413504465)
10. Clarke LE, Barres BA. Emerging roles of astrocytes in neural circuit development. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14(5):311–321. doi: [10.1038/nrn3484](https://doi.org/10.1038/nrn3484)
11. Luo XG, Chen SD. The changing phenotype of microglia from homeostasis to disease. *Transl Neurodegener.* 2012;1(1):9. doi: [10.1186/2047-9158-1-9](https://doi.org/10.1186/2047-9158-1-9)
12. Bachiller S, Jiménez-Ferrer I, Paulus A, Yang Y, Swanberg M, Deierborg T, Boza-Serrano A. Microglia in Neurological Diseases: A Road Map to Brain-Disease Dependent-Inflammatory Response. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:488. doi: [10.3389/fncel.2018.00488](https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00488)
13. Liddelow SA, Barres BA. Reactive Astrocytes: Production, Function, and Therapeutic Potential. *Immunity.* 2017;46(6):957–967. doi: [10.1016/j.immuni.2017.06.006](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.06.006)
14. De Biase LM, Schuebel KE, Fufeld ZH, Jair K, Hawes IA, Cimbri R, Zhang HY, Liu QR, Shen H, Xi ZX, Goldman D, Bonci A. Local Cues Establish and Maintain Region-Specific Phenotypes of Basal Ganglia Microglia. *Neuron.* 2017;95(2):341–356.e6. doi: [10.1016/j.neuron.2017.06.020](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.020)
15. 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 Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(9):76–81. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20171179176-81](https://doi.org/10.17116/jnevro20171179176-81)
16. Takahashi N, Sakurai T, Davis KL, Buxbaum JD. Linking oligodendrocyte and myelin dysfunction to neurocircuitry abnormalities in schizophrenia. *Prog Neurobiol*. 2011;93(1):13–24. doi: [10.1016/j.pneurobio.2010.09.004](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.09.004)
17. Nave KA. Myelination and support of axonal integrity by glia. *Nature*. 2010;468:244–252. doi: [10.1038/nature09614](https://doi.org/10.1038/nature09614)
18. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(6):745–752. doi: [10.1136/jnnp.51.6.745](https://doi.org/10.1136/jnnp.51.6.745)
19. Dugger BN, Hentz JG, Adler CH, Sabbagh MN, Shill HA, Jacobson S, Caviness JN, Belden C, Driver-Dunkley E, Davis KJ, Sue LI, Beach TG. Clinico-pathological outcomes of prospectively followed normal elderly brain bank volunteers. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014;73(3):244–252. doi: [10.1097/NEN.0000000000000046](https://doi.org/10.1097/NEN.0000000000000046)
20. Adler CH, Connor DJ, Hentz JG, Sabbagh MN, Caviness JN, Shill HA, Noble B, Beach TG. Incidental Lewy body disease: clinical comparison to a control cohort. *Mov Disord*. 2010;25(5):642–646. doi: [10.1002/mds.22971](https://doi.org/10.1002/mds.22971)
21. Frigerio R, Fujishiro H, Ahn TB, Josephs KA, Maraganore DM, DelleDonne A, Parisi JE, Klos KJ, Boeve BF, Dickson DW, Ahlskog JE. Incidental Lewy body disease: do some cases represent a preclinical stage of dementia with Lewy bodies? *Neurobiol Aging*. 2011;32(5):857–863. doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2009.05.019](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.05.019)
22. Ghaziuddin M, Al-Khoury I, Ghaziuddin N. Autistic symptoms following herpes encephalitis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2002;11(3):142–146. doi: [10.1007/s00787-002-0271-5](https://doi.org/10.1007/s00787-002-0271-5)
23. Cornford ME, McCormick GF. Adult-onset temporal lobe epilepsy associated with smoldering herpes simplex 2 infection. *Neurology*. 1997;48(2):425–430. doi: [10.1212/wnl.48.2.425](https://doi.org/10.1212/wnl.48.2.425)
24. Simmons A. Herpesvirus and multiple sclerosis. *Herpes*. 2001;8(3):60–63. PMID: 11867021.
25. Camacho-Soto A, Faust I, Racette BA, Clifford DB, Checkoway H, Searles Nielsen S. Herpesvirus Infections and Risk of Parkinson's Disease. *Neurodegener Dis*. 2020;20(2–3):97–103. doi: [10.1159/000512874](https://doi.org/10.1159/000512874)
26. Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol*. 2007;6(11):1015–1028. doi: [10.1016/S1474-4422\(07\)70267-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70267-3)
27. Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT Jr, Swanson PD, Checkoway H. Diabetes, smoking, and other medical conditions in relation to Parkinson's disease risk. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12(3):185–189. doi: [10.1016/j.parkrel-dis.2005.09.004](https://doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2005.09.004)
28. Wang H, Liu X, Tan C, Zhou W, Jiang J, Peng W, Zhou X, Mo L, Chen L. Bacterial, viral, and fungal infection-related risk of Parkinson's disease: Meta-analysis of cohort and case-control studies. *Brain Behav*. 2020;10(3):e01549. doi: [10.1002/brb3.1549](https://doi.org/10.1002/brb3.1549)
29. Koyuncu OO, Hogue IB, Enquist LW. Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe*. 2013;13(4):379–393. doi: [10.1016/j.chom.2013.03.010](https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.03.010)
30. Kennedy PG, Rovnak J, Badani H, Cohrs RJ. A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. *J Gen Virol*. 2015;96(Pt 7):1581–1602. doi: [10.1099/vir.0.000128](https://doi.org/10.1099/vir.0.000128)
31. Schmutzhard E, Pohl P, Stanek G. Borrelia burgdorferi antibodies in patients with relapsing/remitting form and chronic progressive form of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(9):1215–1218. doi: [10.1136/jnnp.51.9.1215](https://doi.org/10.1136/jnnp.51.9.1215)
32. Vendrik KEW, Ooijselaar RE, de Jong PRC, Laman JD, van Oosten BW, van Hilten JJ, Ducarmon QR, Keller JJ, Kuijper EJ, Contarino MF. Fecal Microbiota Transplantation in Neurological Disorders. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:98. doi: [10.3389/fcimb.2020.00098](https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00098)
33. Hasegawa S, Goto S, Tsuji H, Okuno T, Asahara T, Nomoto K, Shibata A, Fujisawa Y, Minato T, Okamoto A, Ohno K, Hirayama M. Intestinal Dysbiosis and Lowered Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein in Parkinson's Disease. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142164. doi: [10.1371/journal.pone.0142164](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142164)
34. Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, Liu C, Henley KE, Wolcott RD, Youn E, Summanen PH, Granpeesheh D, Dixon D, Liu M, Molitoris DR, Green JA 3rd. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*. 2010;16(4):444–453. doi: [10.1016/j.anaerobe.2010.06.008](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2010.06.008)
35. Cosorich I, Dalla-Costa G, Sorini C, Ferrarese R, Messina MJ, Dolpady J, Radice E, Mariani A, Testoni PA, Canducci F, Comi G, Martinelli V, Falcone M. High frequency of intestinal T_H17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Sci Adv*. 2017;3(7):e1700492. doi: [10.1126/sciadv.1700492](https://doi.org/10.1126/sciadv.1700492)
36. Singh A, Dawson TM, Kulkarni S. Neurodegenerative disorders and gut-brain interactions. *J Clin Invest*. 2021;131(13):e143775. doi: [10.1172/JCI143775](https://doi.org/10.1172/JCI143775)
37. Burgdorf KS, Trøjberg BB, Pedersen MG, Nissen J, Banasik K, Pedersen OB, Sørensen E, Nielsen KR, Larsen MH, Erikstrup C, Bruun-Rasmussen P, Westergaard D, Thøner LW, Hjalgrim H, Paarup HM, Brunak S, Pedersen CB, Torrey EF, Werge T, Mortensen PB, Yolkien RH, Ullum H. Large-scale study of Toxoplasma and Cytomegalovirus shows an association between infection and serious psychiatric disorders. *Brain*

- Behav Immun.* 2019;79:152–158. doi: [10.1016/j.bbi.2019.01.026](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.01.026)
38. Fan CK, Holland CV, Loxton K, Barghouth U. Cerebral Toxocariasis: Silent Progression to Neurodegenerative Disorders? *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(3):663–686. doi: [10.1128/CMR.00106-14](https://doi.org/10.1128/CMR.00106-14)
 39. Alloo J, Leleu I, Grangette C, Pied S. Parasite infections, neuroinflammation, and potential contributions of gut microbiota. *Front Immunol.* 2022;13:1024998. doi: [10.3389/fimmu.2022.1024998](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1024998)
 40. Lombard F, Basset D, Cambonie G, Bastien P, Jezior-ski E. Pediatric angiostrongyliasis. *Med Sante Trop.* 2018;28(1):76–81. doi: [10.1684/mst.2018.0756](https://doi.org/10.1684/mst.2018.0756)
 41. Wu Y, Duffey M, Alex SE, Suarez-Reyes C, Clark EH, Weatherhead JE. The role of helminths in the development of non-communicable diseases. *Front Immunol.* 2022;13:941977. doi: [10.3389/fimmu.2022.941977](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.941977)
 42. Jackson H. Infestations, with particular reference to hydatid cysts of the brain. *Proc R Soc Med.* 1964;57(1):15–22. PMID: 14114170; PMCID: PMC1897287.
 43. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммуно-тест»): Медицинская технология. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016:32 с. ISBN 978-5-9986-0279-5
Laboratornaja diagnostika v monitoringe pacientov s jendogennymi psihozami (“Nejro-immuno-test”): Medicinskaja tehnologija. 2-e izd., ispr. i dop. M.: Medical Informational Agency, 2016:32 s. (In Russ.). ISBN 978-5-9986-0279-5

Сведения об авторах

Василий Олегович Генералов, профессор, доктор медицинских наук, врач-невролог, эпилептолог, руководитель клиники «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7328-5698>
planetamed@mail.ru

Татьяна Евгеньевна Ободзинская, врач-психиатр, психотерапевт, заведующий отделением митохондриальной медицины, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3371-7537>
dr.obodzinskaya@gmail.com

Тимур Русланович Садыков, кандидат медицинских наук, врач-невролог, заведующий стационарным отделением, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8319-7106>
veeg.russia@gmail.com

Антон Меликович Югай, врач-невролог, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0005-7190-7413>
tonyacedoc@gmail.com

Ангелина Николаевна Александренкова, врач-биохимик, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4238-5634>
videoeeg@mail.ru

Геннадий Владимирович Ларионов, врач-биохимик, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0006-8893-6402>
videoeeg@mail.ru

Любовь Владимировна Никулина, врач-биохимик, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0003-7778-1079>
videoeeg@mail.ru

Information about the authors

Vasily O. Generalov, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Neurologist, Epileptologist, Chief Medical Officer, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7328-5698>
planetamed@mail.ru

Tatyana E. Obodzinskaya, Psychiatrist, Psychotherapist, Head of Department of Mitochondrial Medicine, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3371-7537>
dr.obodzinskaya@gmail.com

Timur R. Sadykov, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Epileptologist, Head of Inpatient Unit, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8319-7106>
veeg.russia@gmail.com

Anton M. Yugay, Neurologist, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0005-7190-7413>

tonyacedoc@gmail.com

Angelina A. Aleksandrenkova, Clinical Biochemist, Scientific Department, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4238-5634>

videoeeg@mail.ru

Gennady V. Larionov, Clinical Biochemist, Scientific Department, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0006-8893-6402>

videoeeg@mail.ru

Lyubov V. Niculina, Clinical Biochemist, Scientific Department, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0003-7778-1079>

videoeeg@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The author declares no conflicts of interest.

Дата поступления 01.05.2023
Received 01.05.2023

Дата рецензии 21.08.2023
Revised 21.08.2023

Дата принятия 05.09.2023
Accepted for publication 05.09.2023

Реактивность микроглии в префронтальной коре при шизофрении

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

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

Резюме

Обоснование: шизофрения связана с нейровоспалением и дисрегуляцией иммунной системы с участием микроглии. Исследования реактивности микроглии при шизофрении находятся на начальном этапе. Результаты нейровизуализационных и постмортальных оценок противоречивы. **Цель исследования:** анализ и обобщение результатов морфометрического изучения реактивности микроглии на ультраструктурном уровне в префронтальной коре аутопсийного мозга при шизофрении по сравнению с контролем без психической патологии. **Материал и методы:** исследован слой 5 префронтальной коры (поле 10 по Бродману) в 21 случае шизофрении и 20 контрольных случаях с помощью трансмиссионной электронной микроскопии и морфометрии. **Результаты и заключение:** установлено, что шизофрения характеризуется сочетанием признаков активации прогрессирующей дистрофии и ускоренного старения микроглии. Реактивность микроглии при шизофрении связана с возрастом, возрастом начала болезни, длительностью болезни и типом течения болезни, что свидетельствует об участии микроглии в патологическом процессе при шизофрении. Повреждение и дефицит митохондрий и нарушения энергетического метаболизма могут играть ведущую роль в дисфункции микроглии при шизофрении.

Ключевые слова: микроглия, ультраструктура, морфометрия, префронтальная кора, шизофрения

Для цитирования: Уранова Н.А., Вихрева О.В. Реактивность микроглии в префронтальной коре при шизофрении. *Психиатрия*. 2023;21(5):25–39. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-25-39>

RESEARCH OVERVIEW

UDC 616.89; 615.832.9; 615.851

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-25-39>

Microglial Reactivity in the Prefrontal Cortex in Schizophrenia

Natalya A. Uranova, Olga V. Vikhreva

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

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

Summary

Background: schizophrenia is associated with neuroinflammation and dysregulation of the immune system involving microglia. The study of microglial reactivity in schizophrenia is at an early stage. The results of neuroimaging and postmortem studies are contradictory. **Aim of the study:** to analyze and summarize the results of morphometric studies of the microglial reactivity at the ultrastructural level in postmortem prefrontal cortex in schizophrenia compared to healthy controls. **Material and methods:** the study was performed in layer 5 of the prefrontal cortex in 21 cases of schizophrenia and 20 control cases using transmission electron microscopy and morphometry. **Results and conclusion:** we found that chronic schizophrenia is characterized by a combination of signs of activation, progressive dystrophy and accelerated aging of microglia. The reactivity of microglia in schizophrenia is associated with age, the age of onset of the disease, the duration of the disease and the type of course of the disease, which indicates the participation of microglia in the pathological process in schizophrenia. Damage and deficit mitochondria and the disturbance of energy metabolism can play a key role in microglial dysfunction in schizophrenia.

Keywords: microglia, ultrastructure, morphometry, prefrontal cortex, schizophrenia

For citation: Uranova N.A., Vikhreva O.V. Microglial Reactivity in the Prefrontal Cortex in Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(5):25–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-25-39>

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения связана с дисфункцией и дисрегуляцией иммунной системы. Одним из наиболее важных звеньев патогенеза шизофрении является наличие хронического умеренного нейровоспаления, связанного с активацией микроглии и нарушением периферических иммунных маркеров [1, 2]. Нейровоспаление — это воспаление нервной ткани с активацией микроглии и астроцитов, которое может быть вызвано в ответ на различные сигналы, такие как инфекции, черепно-мозговая травма, токсичные метаболиты или аутоиммунные заболевания. Микроглия образуется из примитивных макрофагов эмбрионального желточного мешка. Нейровоспаление сопровождается пролиферацией микроглии (микроглиоз) и продукцией провоспалительных цитокинов в мозге. Микроглия активно участвует в нейровоспалении и процессах пластичности мозга. Это представление основано на результатах исследования биомаркеров, таких как повышенный уровень провоспалительных цитокинов при первом эпизоде психоза и при шизофрении [1–3]. Цитокины, проникающие в мозг через нарушенный при шизофрении гематоэнцефалический барьер, активируют микроглию, что приводит к секреции провоспалительных цитокинов, хемокинов и протеаз в головном мозге [2]. Согласно микроглиальной гипотезе шизофрении [4, 5], это заболевание связано с дисфункцией и активацией микроглии в фазе острого психоза и при обострении болезни. Длительная активация микроглии может приводить к избыточной продукции провоспалительных цитокинов, снижению продукции противовоспалительных цитокинов и к дистрофическим и/или деструктивным изменениям в мозге. Пренатальная и перинатальная активация микроглии различными инфекционными или другими стресс-факторами может сделать микроглиальные клетки уязвимыми и приводить в дальнейшем к их последующей гиперактивации под воздействием стресс-факторов (two-hit hypothesis) [6, 7].

Исследования методом позитронно-эмиссионной томографии показали, что первый приступ шизофрении и обострение шизофрении связаны с активацией микроглии [8, 9]. Однако другие авторы не выявили признаков активации микроглии при шизофрении в нейровизуализационных исследованиях [10, 11]. Ранее мы обнаружили в моноцитах, выделенных из крови у молодых больных шизофренией в стадии обострения болезни до начала лечения, повышенную объемную фракцию митохондрий и лизосом, свидетельствующую об их активации, повышенную продукцию интерлейкина-1 β (IL-1 β) и положительные корреляции продукции IL-1 β с параметрами лизосом при шизофрении [12]. Эти данные свидетельствуют о том, что нейровоспаление участвует в патологическом процессе при шизофрении. Активация микроглии может происходить в разных клинических группах у больных шизофренией, что может отчасти

объяснить противоречивость нейровизуализационных исследований.

Одним из признаков активации микроглии в мозге является повышение численной плотности микроглии (микроглиоз), поскольку активированная микроглия может мигрировать к месту повреждения, пролиферировать и фагоцитировать клетки и их компоненты [13]. Метаанализ посмертных исследований показал повышение плотности микроглии при шизофрении и концентрации провоспалительных цитокинов [14]. В постмортальных иммуногистохимических исследованиях увеличенная численная плотность микроглии обнаружена в сером веществе префронтальной коры (ПФК), теменной коры, поясной извилины и в белом веществе префронтальной и теменной коры при шизофрении [15]. S.J. Fillman и соавт. [16] получили сходные результаты, коррелирующие положительно с экспрессией IL-1 β в белом веществе префронтальной коры при шизофрении. И.И. Глезер, Л.И. Сухорукова [17] в ультраструктурном исследовании показали, что реактивность микроглии связана с типом течения шизофрении. По мнению большинства исследователей, изучение роли микроглии при шизофрении, как и при других психических заболеваниях, находится на начальном этапе. Для изучения реактивности микроглии при шизофрении важно проводить исследования не только на гистологическом, но и на ультраструктурном уровне с применением современных морфометрических методов. При этом необходимо учитывать и анализировать влияние возраста, пола, возраста начала болезни, продолжительности болезни, типа течения шизофрении и нейролептической терапии.

Нейровизуализационные исследования подтверждают участие дисфункции ПФК в продукции позитивных, негативных симптомов и когнитивных нарушений при шизофрении [18, 19].

Цель — изучить реактивность микроглии при разных типах течения шизофрении по сравнению с контролем без психической патологии. Проведены качественное и морфометрические исследования численной плотности и ультраструктурных параметров микроглии в слое 5 ПФК (поле 10 по Бродману).

МАТЕРИАЛ И МЕТОД

В настоящей работе обобщены результаты и проведен анализ собственных исследований реактивности микроглии при шизофрении, частично опубликованных [20, 21] и доложенных на конференции «Нейровоспаление при заболеваниях мозга: фундаментальные и практические аспекты» 31.01.2023.

Изучен слой 5 префронтальной коры в постмортальных образцах в 21 случае шизофрении и 20 контрольных случаях без психической патологии [20] и в 19 случаях (10 случаев приступообразно-прогредиентной шизофрении и 9 случаев непрерывнотекущей шизофрении) [21] по сравнению с 20 контрольными случаями без психической патологии.

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика исследованных случаев (М ± ст. отклонение)
Table 1 Demographic and clinical data (M ± SD)

	Пол ^а /Sex ^a	Возраст (лет) ^б / Age (years) ^b	ПМИ (часы) ^в / PMI (hours) ^c	Длительность болезни (годы)/ Illness duration (years)	Возраст начала болезни (годы)/ Age at illness onset	ХПЭ, мг/CPZ, mg
Контроль (n = 20)/ Controls (n = 20)	12 М, 8 Ж	58,25 ± 12,6	6,1 ± 1,0			
Шизофрения (n = 21)/ Schizophrenia (n = 21)	11 М, 10 Ж	56,3 ± 16,8	6,2 ± 1,0	28,2 ± 13,0	28,1 ± 11,3	420,07 ± 309,2
ППШ (n = 10)/ ASch (n = 10)	5 М, 5 Ж	52,7 ± 12,2	5,4 ± 1,5	24,4 ± 13,7	27,6 ± 10,5	459,00 ± 327,1
НТШ (n = 9)/ CSch (n = 10)	6 М, 3 Ж	28,8 ± 17,3	6,1 ± 1,2	32,4 ± 12,3	26,3 ± 12,5	386,00 ± 310,9

Сокращения и примечание: ПМИ — постмортальный интервал; ХПЭ — хлорпромазиновый эквивалент. Контроль/шизофрения: ^а — χ^2 -тест ($p = 0,81$); ^б — ANOVA ($p = 0,24$); ^в — ANOVA ($p = 0,24$). ППШ — приступообразно-прогредиентная шизофрения; НТШ — непрерывнотекущая шизофрения.

Abbreviations and notes: PMI — postmortem interval; CPZ — chlorpromazine equivalent. Control/Schizophrenia: ^а — χ^2 -тест ($p = 0,81$); ^б — ANOVA ($p = 0,24$); ^в — ANOVA ($p = 0,24$). ASch — attack-like schizophrenia, CSch — continuous schizophrenia.

Этические аспекты

Родственники умерших пациентов дали информированное согласие на изучение препаратов мозга. 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

All patients' parents signed the informed consent to take part in a study. The Protocol of study was approved by the 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.

Демографическая и клиническая характеристика исследованных случаев представлены в табл. 1. Методы: трансмиссионная электронная микроскопия и морфометрия, статистические методы — ковариационный анализ ANCOVA, тест Дункана (post-hoc Duncan test), корреляционный анализ Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Микроглию можно идентифицировать как клетки небольших размеров, содержащие овальные, округлые или палочковидные ядра и электронно-плотный гетерохроматин, митохондрии, эндоплазматический ретикулум, рибосомы, лизосомы, липофусцин, комплекс Гольджи. Клетки микроглии расположены свободно в нейропиле и в непосредственной близости от нейронов, олигодендроцитов, астроцитов и кровеносных сосудов. Ультраструктура микроглии гетерогенна в контроле и при шизофрении. Наряду с нормальными присутствуют амебоидные клетки, а также клетки с признаками дистрофии и апоптоза. Нормальные клетки чаще всего содержат небольшую цитоплазму, митохондрии и цистерны эндоплазматического ретикулума. Амебоидная («активированная») микроглия имеет признаки гипертрофии, содержит инвагинированное ядро неправильной

формы и многочисленные вакуоли, образованные расширенными цистернами эндоплазматического ретикулума. Дистрофичная микроглия содержит мало нормальных митохондрий и набухшие митохондрии с поврежденными кристами, гранулы липофусцина и вакуоли. Апоптотическая микроглия отличается темным ядром и узкой гиперхромной цитоплазмой с малым количеством или отсутствием органелл. Во всех случаях, особенно в клинических группах, наблюдалось много переходных форм — от нормальных до апоптотических. Проведенные исследования показали более выраженную морфологическую гетерогенность реактивности микроглии при шизофрении по сравнению с контролем.

Морфометрическое исследование обнаружило достоверное повышение численной плотности микроглии в общей группе шизофрении по сравнению с контрольной группой (+20%, $p < 0,05$), в подгруппах молодых больных по сравнению с обеими возрастными контрольными подгруппами, в подгруппах с меньшей длительностью болезни и возрастом начала болезни < 21 года по сравнению с контрольной группой (рис. 1).

Также обнаружено уменьшение площади, объемной фракции (Vv) и количества (N) митохондрий и увеличение площади, Vv и N вакуолей и гранул липофусцина при шизофрении по сравнению с контрольной группой (все $p < 0,01$). Снижение Vv митохондрий и повышение площади липофусцина найдены в обеих возрастных подгруппах шизофрении по сравнению с контрольной подгруппой молодых субъектов (рис. 2, а, б).

Повышенная Vv вакуолей найдена в подгруппе пожилых больных по сравнению с обеими возрастными контрольными подгруппами и с подгруппой молодых больных (рис. 2, в). Важно отметить, что площади липофусцина и Vv вакуолей оказались повышенными в подгруппе пожилых больных по сравнению с подгруппой молодых больных (рис. 2, б, в). Обнаружена отрицательная корреляция между N вакуолей и Vv и N митохондрий в микроглии при шизофрении ($r = -0,51$,

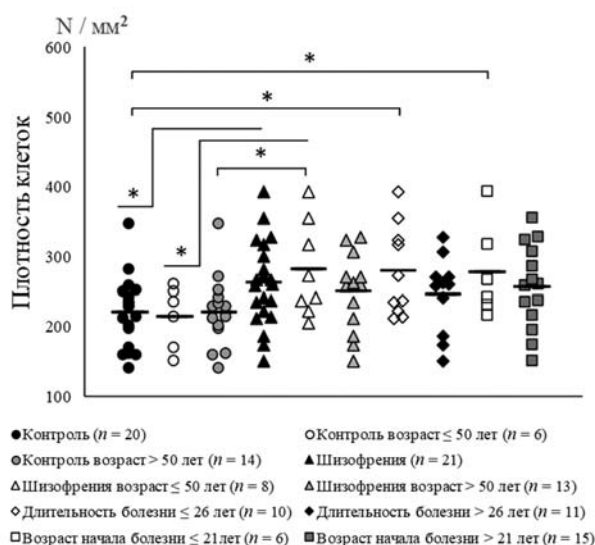


Рис. 1. Графики индивидуальных значений плотности микроглии в контрольной группе, группе шизофрении, в молодых (≤ 50 лет) и пожилых (> 50 лет) группах, в группах с более короткой (≤ 26 лет) и более продолжительной (> 26 лет) длительностью болезни, а также в группах раннего и среднего возраста начала болезни (≤ 21 и > 21 года) по сравнению с контрольной группой. Линии представляют собой средние значения. $*p < 0,05$ [20]

Fig. 1 Plots of individual values for microglial density in the control group, schizophrenia group, in young (≤ 50 years old) and elderly (> 50 years old) groups, in shorter (≤ 26 years) and longer (> 26 years) duration groups and in age at early onset and middle onset (≤ 21 and > 21 years old) groups as compared to the control group. Lines represent means. $*p < 0.05$ [20]

$-0,52, p = 0,01$), но не в контроле ($r = -0,1, p = 0,7$; $r = 0,28, p = 0,2$).

Длительность болезни также влияла на параметры микроглии. Так, сниженные Vv и N митохондрий и повышенные Vv и N липофусциновых гранул обнаружены в обеих подгруппах с меньшей (≤ 26 лет) и большей (> 26 лет) продолжительностью болезни по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$; $p < 0,01$). При этом Vv и N липофусциновых гранул были выше в подгруппе с большей длительностью болезни по сравнению с подгруппой с меньшей длительностью болезни ($p < 0,01$). Следует подчеркнуть, что Vv и N липофусциновых гранул коррелировали положительно с длительностью болезни только в подгруппе молодых больных ($r = 0,79, p = 0,02$; $r = 0,81, p = 0,01$). Выявлены особенности влияния возраста на момент начала заболевания на параметры микроглии. Микроглия в подгруппе с возрастом начала болезни ≤ 21 года характеризуется увеличением площади клетки, Vv и N липофусциновых гранул и уменьшением Vv и N митохондрий по сравнению с контрольной группой (все $p < 0,01$). В подгруппе с возрастом начала болезни > 21 года найдены более выраженное снижение показателей Vv и N митохондрий и повышение этих параметров липофусцина, чем при более раннем возрасте начала болезни по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Установлены сходство и особенности реактивности микроглии при разных типах течения шизофрении. Обнаружены сниженные показатели Vv и N митохондрий и повышенные — Vv, N и площади липофусциновых гранул в обеих группах по сравнению с контрольной группой (все $p < 0,001$). При этом площадь вакуолей повышена только в группе приступообразно-прогредиентной

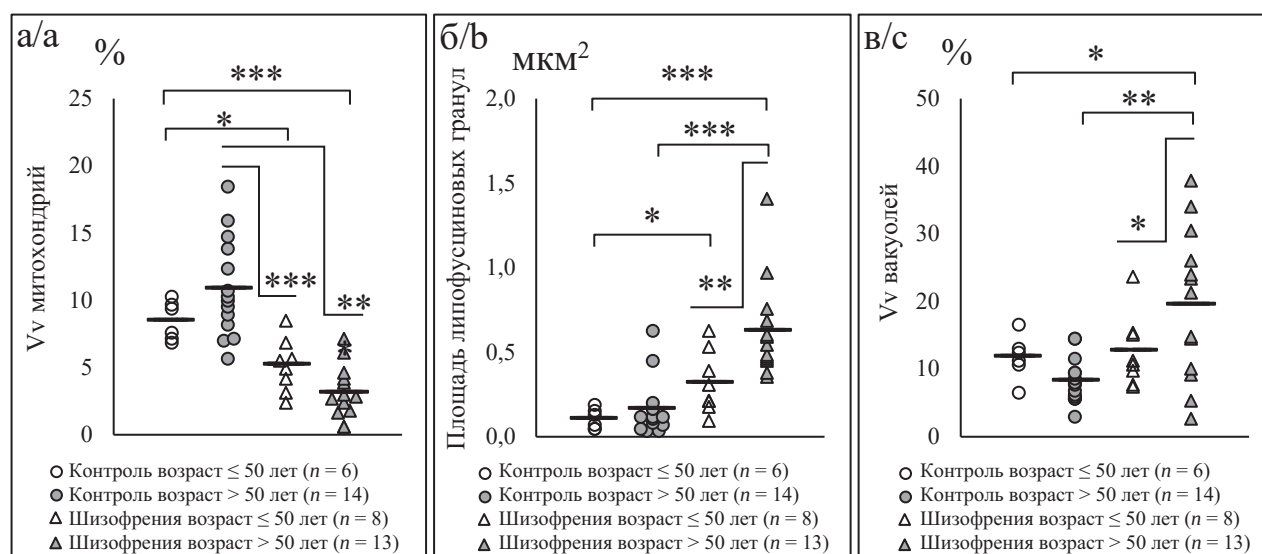


Рис. 2. Графики индивидуальных значений для Vv митохондрий (а), площади липофусциновых гранул (б) и Vv вакуолей (в) в группе шизофрении ≤ 50 лет, > 50 лет по сравнению с возрастными контрольными группами. Линии представляют собой средние значения. $*p < 0,05$; $**p < 0,01$; $***p < 0,001$ [20]

Fig. 2 Plots of individual values for Vv of mitochondria (a), area of lipofuscin granules (b) and Vv of vacuoles (c) in young (≤ 50 years old) and elderly (> 50 years old) schizophrenia groups as compared to age control groups. Lines represent means. $*p < 0.05$; $**p < 0.01$; $***p < 0.001$ [20]

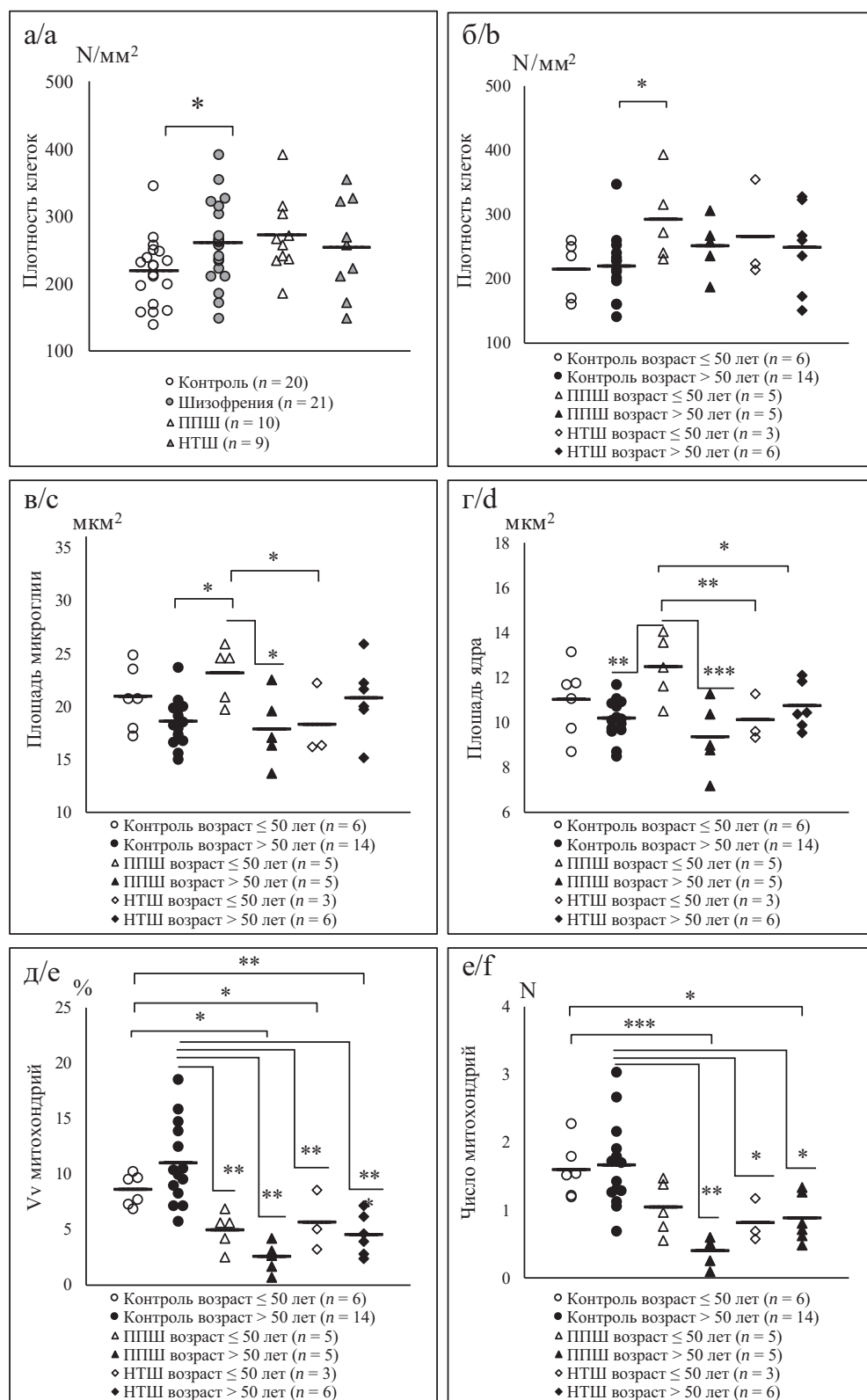


Рис. 3. Графики индивидуальных и средних значений для плотности микроглии в группах контроля, шизофрении, приступообразно-прогредиентной шизофрении (ППШ) и непрерывнотекущей шизофрении (НТШ) (а), для плотности микроглии (б), площади микроглии (в) и площади ядра микроглии (г) в разных возрастных подгруппах в контрольной группе и в группах ППШ и НТШ. Линии представляют собой средние значения. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ [21]

Fig. 3 Plots of individual case values and means for microglial density in the control group, in the schizophrenia group, in attack-like schizophrenia (ALSh) and in continuous schizophrenia (CSch) (a), for microglial density (b), area of microglia (c) and area of microglial nucleus (d) in different age subgroups in the control group, in attack-like schizophrenia (ALSch) and in continuous schizophrenia (CSch). * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ [21]

шизофрении по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Повышенная плотность микроглии в общей группе шизофрении по сравнению с контрольной группой (рис. 1, а) найдена только в подгруппе молодых больных приступообразно-прогредиентной шизофренией по сравнению с контрольной подгруппой пожилого возраста ($p < 0,05$) (рис. 3, б).

Площадь микроглии ($p < 0,05$) и ядра микроглии ($p < 0,01$) в подгруппе молодых больных, страдавших приступообразно-прогредиентной шизофренией, увеличена по сравнению с подгруппой молодых больных непрерывнотекущей шизофренией (рис. 3, в, г). Площадь ядра микроглии была достоверно больше в подгруппе молодых больных приступообразно-прогредиентной шизофренией, чем в группе пожилых больных, страдавших непрерывнотекущей шизофренией (рис. 3, г). Обращает на себя внимание, что сниженные показатели Vv и N митохондрий обнаружены в обеих возрастных подгруппах и в группах приступообразно-прогредиентной и непрерывнотекущей шизофрении по сравнению с контрольными подгруппами молодого и пожилого возраста (рис. 3, д, е).

Корреляционный анализ выявил наличие достоверных отрицательных корреляций площади микроглии, ядра микроглии и количества митохондрий с возрастом в группе приступообразно-прогредиентной шизофрении (рис. 4, а–в).

В этой группе площадь микроглии коррелировала отрицательно с возрастом начала болезни ($r = -0,69$, $p = 0,02$). Положительные корреляции обнаружены и между параметрами липофусцина и возрастом только в группе приступообразно-прогредиентной шизофрении (рис. 4, г, д). Площадь липофусциновых гранул в этой группе коррелировала положительно также с длительностью болезни (рис. 4, е). Эти результаты указывают на прогрессирующие дистрофические нарушения микроглии с возрастом при приступообразно-прогредиентной шизофрении в отличие от непрогрессирующих изменений микроглии при непрерывнотекущей шизофрении, что соответствует разной степени прогредиентности этих типов течения болезни.

Обнаруженные изменения не связаны с влиянием таких факторов, как постмортальный интервал и возраст, также не найдено корреляций между ними и исследованными параметрами микроглии. Известно, что клозапин, рисперидон и галоперидол снижают экспрессию IL-1 α и IL-1 β [22]. Антибиотик миноциклин имеет противовоспалительные, антиоксидантные и антиапоптотические свойства [23, 24], может способствовать снижению позитивных и негативных симптомов шизофрении [25].

Таким образом, проведенное исследование показало, что реактивность микроглии связана с возрастом, длительностью болезни, возрастом начала болезни и типом течения шизофрении.

Активация микроглии при шизофрении

Активация микроглии является ключевой реакцией в ответ на патологические изменения в ЦНС.

Микроглиоз (повышение численной плотности микроглии) включает не только клеточную пролиферацию, но и изменения в синтезе и секреции про- и противовоспалительных цитокинов. Повышенная численная плотность микроглии (микроглиоз) найдена в группе шизофрении по сравнению с контрольной группой (+20%, $p < 0,05$), в подгруппах молодых больных по сравнению с обеими возрастными контрольными подгруппами, в подгруппах с меньшей длительностью болезни и возрастом начала болезни < 21 года по сравнению с контрольной группой и в подгруппе молодых больных приступообразно-прогредиентной шизофренией по сравнению с контрольной подгруппой пожилых субъектов. Эти результаты согласуются с пролиферативно-дистрофическим характером реактивности микроглии при периодическом типе течения шизофрении, наличием дистрофических изменений в микроглии без признаков пролиферации при непрерывном типе течения болезни [17] и с результатами иммуногистохимических исследований, показавших микроглиоз в сером веществе префронтальной коры, теменной коры, поясной извины, в белом веществе префронтальной коры и теменной коры при шизофрении [15]. Однако другие исследователи не обнаружили изменений в численной плотности микроглии при шизофрении, что может быть связано с разными демографическими и клиническими показателями исследованных случаев, с выявляемым микроглиозом лишь в 40% случаев шизофрении и в случаях шизофрении с высоким уровнем транскрипции провоспалительных цитокинов [16].

Микроглия при активации приобретает амебондную форму и увеличивается в размерах. Нами обнаружена увеличенная площадь микроглии ($p < 0,05$) и ядра микроглии ($p < 0,01$) при приступообразно-прогредиентной шизофрении в подгруппе молодых (< 50 лет) больных по сравнению с подгруппой пожилых больных (> 50 лет) и с подгруппой молодых больных непрерывнотекущей шизофренией. В этой группе площадь микроглии коррелировала отрицательно с возрастом начала болезни. R. Guber и соавт. [15] также отмечают увеличение размера сомы микроглии, амебондную форму микроглии и связанную с возрастом сниженную арборизацию отростков в ПФК и теменной коре при шизофрении, что также указывает на активацию микроглии при этом заболевании. В постмортальном исследовании L.J. DePacker и соавт. [26] обнаружили связанное с возрастом увеличение экспрессии Iba1 только у пациентов, умерших во время психоза, по сравнению с пациентами без психоза.

Другой отличительной особенностью приступообразно-прогредиентной шизофрении является увеличение площади вакуолей в микроглии по сравнению с контрольной группой. Вакуолизация цитоплазмы микроглии также может быть обусловлена активацией микроглии. Вакуоли в микроглии представляют собой расширенные цистерны эндоплазматического ретикула, и такие изменения считаются маркером

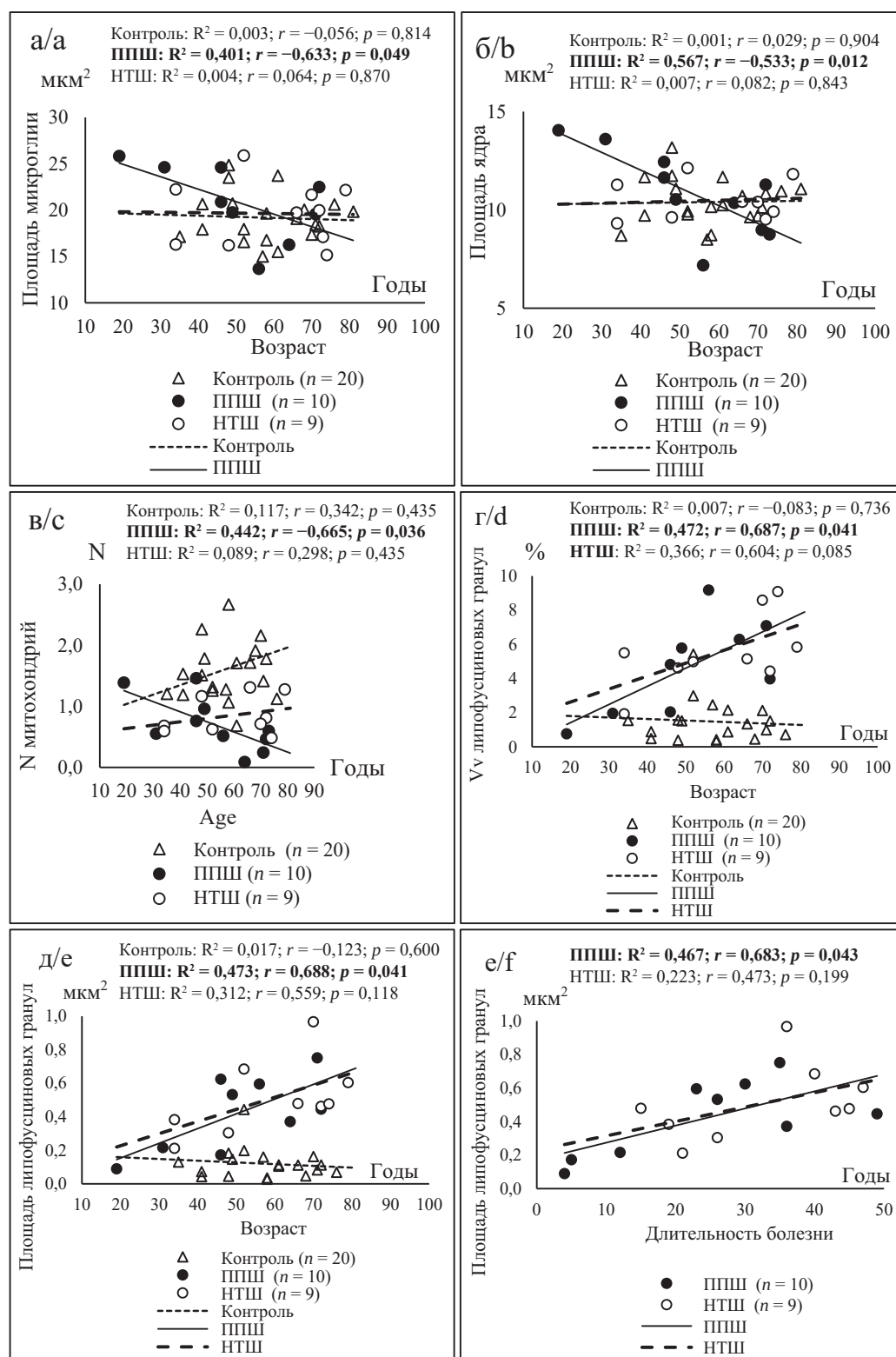


Рис. 4. Отрицательные достоверные корреляции Пирсона между площадью микроглии (а), площадью ядра микроглии (б), числом (N) митохондрий (в) и возрастом в группе приступообразно-прогредиентной шизофрении (ППШ) и положительные достоверные корреляции между объемной фракцией (Vv) липофусциновых гранул (г), площадью липофусциновых гранул (д) и возрастом и между площадью липофусциновых гранул и длительностью болезни (е) в группе ППШ. Отсутствие корреляций в группе непрерывнотекущей шизофрении (НТШ) [21]

Fig. 4 Significant negative Pearson correlations between area of microglia (a), area of microglial nucleus (b), the number (N) of mitochondria (c), and age in attack-like schizophrenia (ППШ) and significant positive correlations between volume fraction (Vv) of lipofuscin granules (д), area of lipofuscin granules (е) and age and between area of lipofuscin granules and illness duration) (ф) in attack-like schizophrenia (ППШ). These parameters were not correlated in continuous schizophrenia (НТШ) [21]

клеточного стресса. Поэтому более высокие показатели Vv и количество вакуолей в микроглии, обнаруженные в нашем исследовании, могут отражать стресс эндоплазматического ретикулума. Стресс связан с воспалением посредством провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, высвобождения кальция из эндоплазматического ретикулума, активации фактора транскрипции ядерного каппа-фактора (NF- κ B) [27]. Поскольку провоспалительные цитокины высвобождаются активированной микроглией, а воспаление связано с активацией микроглии, вакуолизация микроглии при шизофрении может быть косвенным маркером этого эффекта. В связи с этим следует отметить, что типичные и атипичные нейролептики снижают стресс эндоплазматического ретикулума [28] и уровень релизинга провоспалительных цитокинов и свободных радикалов из активированной микроглии [29]. Вакуолизация цитоплазмы микроглии может быть компенсаторной реакцией на дефицит митохондрий в микроглии, поскольку нами обнаружена отрицательная корреляция между количеством вакуолей, объемной фракцией и количеством митохондрий в микроглии при шизофрении, но не в контроле.

Нейровизуализационные исследования показали, что активация микроглии при шизофрении связана с фазой психоза [9], тяжестью позитивных симптомов [30] и продолжительностью болезни [8]. Эти результаты согласуются с результатами нашего предыдущего исследования [12], в котором в моноцитах у молодых больных шизофренией в стадии обострения болезни до начала лечения было найдено увеличение объемной фракции митохондрий и лизосом, свидетельствующее об активации моноцитов, достоверное повышение продукции интерлейкина-1 β и положительные корреляции продукции интерлейкина-1 β с параметрами лизосом при шизофрении. Все эти изменения прямо или косвенно свидетельствуют об участии активации микроглии и моноцитов в стадии обострения шизофрении.

Дистрофические нарушения микроглии при шизофрении

Морфологические признаки активации микроглии при шизофрении сочетаются с дистрофическими изменениями, которые на субклеточном уровне связаны с нарушением ультраструктурных компонентов. Как показали наши исследования, микроглия при возрасте начала болезни ≤ 21 года характеризуется не только микроглиозом, но и сниженными объемной фракцией и количеством митохондрий и повышенными объемной фракцией и количеством липофусциновых гранул, что отражает нарушения энергетического и липидного метаболизма и дисфункцию микроглии при шизофрении. Эти изменения, как и обнаруженная прогрессирующая с возрастом и длительностью болезни дистрофия микроглии при шизофрении, свидетельствуют об ускоренном старении микроглии при шизофрении и подтверждают гипотезу ускоренного старения мозга при шизофрении [31, 32]. Важно отметить, что объемная фракция и количество липофусциновых гранул

коррелировали положительно с длительностью болезни только в подгруппе шизофрении молодого возраста. Кроме того, найденные прогрессирующие с возрастом снижение площади сомы и ядра микроглиальных клеток, количества митохондрий и повышение объемной фракции липофусцина при приступообразно-прогредиентной шизофрении, но не при непрерывнотекущей шизофрении также показывают важное влияние возраста и типа течения на реактивность микроглии при шизофрении. Эти результаты в целом свидетельствуют о сочетании морфологических признаков активации микроглии в молодом возрасте, при раннем возрасте начала болезни, при приступообразно-прогредиентной шизофрении в молодом возрасте с прогрессированием дистрофических нарушениях микроглии с возрастом и длительностью болезни.

Участие микроглии в патологическом процессе при шизофрении

Относительно участия микроглии в патологическом процессе при шизофрении следует отметить сходство и различия в микроглиальной реактивности при разных типах течения шизофрении. Так, в обеих группах с разными типами течения болезни найдены достоверное снижение объемной фракции и количества митохондрий и повышение объемной фракции, количества и площади липофусциновых гранул по сравнению с контрольной группой, отражающие дистрофический характер изменений микроглии. Повышенная плотность микроглии при шизофрении по сравнению с контрольной группой обнаружена только в подгруппе молодых больных приступообразно-прогредиентной шизофренией по сравнению с контрольной подгруппой пожилого возраста. В группе приступообразно-прогредиентной шизофрении площади клетки и ядра микроглии повышены в подгруппе молодых больных по сравнению с контрольной подгруппой пожилого возраста и с молодыми больными непрерывнотекущей шизофренией.

Эти результаты указывают на повышенную реактивность и активацию микроглии, связанные, по-видимому, с обострением патологического процесса у молодых больных приступообразно-прогредиентной шизофренией, и на отсутствие остроты патологического процесса у пожилых больных и у больных непрерывнотекущей шизофренией в исследованных случаях. Такое предположение согласуется с активацией врожденного и приобретенного иммунитета при эндогенных приступообразных психозах в острой стадии заболевания у больных среднего возраста и наличием связи между иммунологическими показателями и клинической оценкой состояния пациентов по шкале PANSS [33], а также с отсутствием достоверных изменений иммунологических показателей у пациентов пожилого возраста в стадии обострения болезни по сравнению с пациентами без обострения [34]. Таким образом, приступообразно-прогредиентная шизофрения характеризуется повышенной реактивностью в молодом возрасте и дистрофическими нарушениями

микроглии, прогрессирующими с возрастом. Непрерывно текущая шизофрения связана со сниженной реактивностью микроглии, обусловленной ее дистрофическими и непрогрессирующими изменениями. Следовательно, реактивность микроглии может влиять на возникновение, обострение, прогрессирование шизофрении и сниженную нейронную пластичность, связанную с нарушением процесса старения микроглии. Этот вывод согласуется с существующим представлением о влиянии воспаления на возникновение и прогрессирование шизофрении [35].

Повреждения митохондрий связаны с патогенезом шизофрении

Митохондрии играют ключевую роль в энергетическом потенциале клетки, буферизации кальция, выработке активных форм кислорода, участвуют в регуляции апоптоза, активации эндоплазматического ретикула в ответ на стресс [36]. Снижение размеров и количества митохондрий в микроглии, связанное с возрастом, возрастом начала болезни, длительностью болезни и найденное при разных типах течения шизофрении, позволяет предполагать ведущую роль нарушения митохондриального метаболизма в микроглии при шизофрении. Полученные результаты согласуются с изменениями в ультраструктуре и снижении количества митохондрий при шизофрении [37] и с нарушениями энергетического метаболизма и функций митохондрий в мозге при шизофрении. Так, снижение уровня мозговой изоформы креатинфосфокиназы в мозге больных шизофренией может приводить к резкому нарушению энергетического метаболизма мозга [38]. Показаны сниженная экспрессия субъединиц митохондриального комплекса I (MKI) и функции MKI в аутопсийном мозге при шизофрении [39]. Нарушения функций митохондрий обнаружены у индивидов с высоким риском развития психоза, а функция митохондриального комплекса III и уровень лактата связаны с тяжестью продромальных негативных симптомов [40]. Авторы также обнаружили отрицательную корреляционную связь между функцией митохондриального комплекса IV и активацией микроглии в гиппокампе при шизофрении [40]. При шизофрении сообщалось о дефекте окислительного фосфорилирования (сниженной активности комплекса IV) в лобной коре головного мозга [41], измененной экспрессии генов, связанных с митохондриями, включая кодирующие компоненты дыхательной цепи [42]. По данным магнитно-резонансной спектроскопии нарушен энергетический и мембранный фосфолипидный метаболизм связан с гиперактивностью глутаматергической системы при шизофрении. Об этом свидетельствует отрицательная корреляция между уровнем глутамата и высокоэнергетического аденозинтрифосфата (АТФ) в префронтальной коре у больных шизофренией при первом эпизоде психоза без терапии нейролептиками [43]. Взаимодействие между дофамином и митохондриями также играет важную роль в патогенезе шизофрении [36]. Данные показывают, что нарушения

ультраструктуры и функции митохондрий могут возникать до начала психоза, в продромальной стадии, при разных типах течения шизофрении и приводить к нарушению обмена нейротрансмиттеров при шизофрении.

Нами не отмечено влияния терапии нейролептиками на параметры микроглии. L. Kung, R.C. Roberts [44] показали снижение количества митохондрий в аксонных терминалах у больных шизофренией, не получавших антипсихотическую терапию, по сравнению с больными на терапии и с контрольной группой, что также указывает на нарушения митохондрий, связанные с шизофренией. Однако нельзя исключить эффект антипсихотических препаратов, поскольку антипсихотические препараты могут изменять структуру и функцию митохондрий [45].

Митохондрии имеют контакты с эндоплазматическим ретикуломом, и поток Ca^{2+} из эндоплазматического ретикула в митохондрии поддерживает цикл Кребса [46]. Стресс-стимулы нарушают гомеостаз эндоплазматического ретикула и неправильно свернутые белки могут вызывать его стресс [46]. У млекопитающих некоторые вирусы, инвазивные бактерии и паразиты вызывают стрессовые реакции эндоплазматического ретикула [47]. Стресс эндоплазматического ретикула и увеличение выработки активных форм кислорода митохондриями активируют аутофагию, разрушающую подвергшиеся стрессу клеточные органеллы для восстановления гомеостаза [46, 48].

Ультраструктурные повреждения митохондрий в виде набухания крист и снижения количества митохондрий в микроглии при шизофрении, обнаруженные в настоящем исследовании, могут быть связаны с нарушенной экспрессией митохондриальных генов, найденной в префронтальной коре у больных шизофренией, не принимавших нейролептики [49, 50], мутациями митохондриальной ДНК [51, 52]. Эти данные показывают, что дефицит митохондрий в микроглии, по-видимому, не связан с влиянием антипсихотической терапии. Изменения митохондрий при шизофрении могут быть также связаны с дисфункцией системы окислительного фосфорилирования и повышенной продукцией активных форм кислорода, гипоплазией митохондрий [53, 54]. Митохондриальная аутофагия, или митофагопатия, играет важную роль в митохондриальном гомеостазе, дисфункции и старении [55]. H.G. Bernstein и соавт. [56] высказали предположение, что дефицит митохондрий при шизофрении может быть связан с повышенной митофагией. Таким образом, дефекты митохондрий, нарушающие их ультраструктуру и количество в микроглии, могут играть важную и/или ключевую роль в патогенезе шизофрении.

Возможные причины и механизмы нарушенной реактивности микроглии при шизофрении

В настоящее время наиболее вероятными причинами и механизмами измененной реактивности и дистрофических нарушений микроглии при шизофрении считаются сочетание влияния генетических факторов

и факторов окружающей среды. Известно, что на реактивность микроглии при шизофрении могут влиять генетические факторы, пренатальная гипоксия, инфекции, травмы, пре- и постнатальные стресс-факторы [57]. Аутоиммунные механизмы также участвуют в патогенезе шизофрении [58]. Ассоциированные с шизофренией гены, кодирующие главный комплекс гистосовместимости, экспрессируются микроглией. Повышенная экспрессия ассоциированного с шизофренией гена C4 системы комплемента, участвующая в повышенном прунинге синапсов, найдена в ассоциативных корковых структурах и в стриатуме при шизофрении [59]. При шизофрении показана повышенная экспрессия иммунных генов в префронтальной коре [60]. Обнаружена связь негативных симптомов шизофрении с генами иммунной системы, в том числе с IL-6, IL-28B, фактором некроза опухолей альфа (TNF- α) и геном IGSF9B [61].

Одним из важных компонентов патогенеза шизофрении является окислительный стресс, который связан с окислительно-восстановительным дисбалансом, ослаблением митохондриальной антиоксидантной защиты и ускоренным процессом старения [62]. Хронический стресс провоцирует клеточное старение, усиливает окислительный стресс и нейровоспаление, а также предрасполагает к различным заболеваниям на протяжении всей жизни [63]. Инфекция у матери с последующими иммуновоспалительными реакциями также связана с окислительным стрессом, влияя на уровень антиоксидантов, таких как глутатион [64]. Снижение уровня антиоксидантного глутатиона обнаружено в префронтальной коре у больных шизофренией в прижизненном [65] и постмортальном [66] исследованиях. Нарушение гомеостаза и дефицит глутатиона найдены в префронтальной коре у больных при раннем психозе [67]. В ответ на окислительный стресс поврежденные митохондрии в микроглии могут активировать иммуновоспалительные пути путем активации ядерного фактора карра В, который индуцирует экспрессию воспалительных генов [68]. У больных шизофренией воспаление и окислительный стресс могут влиять друг на друга, приводя к повреждению клеток [69].

Одной из основных причин нарушенной реактивности микроглии при шизофрении может быть хронический стресс из-за повышенной чувствительности к стрессовым факторам по сравнению с реактивностью микроглии при нормальном старении. В настоящее время признанным механизмом измененной реактивности микроглии при шизофрении считается «сенситизация» — процесс, в котором первичный иммунный ответ на стресс-стимулы, инфекционные или другие агенты повышает чувствительность к ответу на последующие сходные стимулы [6, 7]. Как пре-, так и постнатальный стресс в раннем возрасте может повышать реактивность микроглии, приводя к изменениям в поведении в более позднем возрасте [70, 71]. Длительная активация микроглии у экспериментальных животных на 5–7-й постнатальный день сопровождалась

дефицитом рабочей памяти только во взрослой жизни, что устранялось клозапином [72].

Участие микроглии в структурных нарушениях в мозге при шизофрении

Нейровоспаление через активацию микроглии вовлечено в патогенез шизофрении и связано со структурными изменениями в мозге. Так, в префронтальной коре дисрегуляция кинуренинового метаболизма при шизофрении, в котором участвует микроглия, обнаружена в подгруппе больных с повышенным уровнем цитокинов в плазме, коррелирующим отрицательно с объемом префронтальной коры [73]. Сниженный объем оперкулярной области (зона Брока) найден у больных шизофренией с повышенным уровнем цитокинов [74]. Микроглия регулирует процесс миелинизации и связанной с ним когнитивной функции для сохранения целостности миелина путем предотвращения его дегенерации [75]. Нейровоспаление и активация микроглии участвуют в повреждении белого вещества мозга при шизофрении, что может привести к структурным и функциональным нарушениям нейронных связей даже при первом эпизоде психоза [76]. Исследование методом диффузионно-тензорной визуализации показало, что нарушения целостности миелина при шизофрении связаны с активным воспалительным процессом в ЦНС во время обострения психоза [77]. Наши исследования выявили активированную микроглию, контактирующую с поврежденными миелиновыми волокнами [78], дистрофические нарушения олигодендроцитов, контактирующих с микроглией в белом веществе префронтальной коры, и их особенности при непрерывнотекущей и приступообразно-прогредиентной шизофрении [79]. Было показано, что микроглия в сером и белом веществе мозга при шизофрении не способна модулировать нормальную функцию мозга и участвует в снижении его пластичности при шизофрении.

Дефекты митохондриального метаболизма могут стать новой мишенью для стратегии лечения шизофрении. В недавнем исследовании на модели шизофрении у животных было показано, что трансплантация нормальных митохондрий в префронтальную кору предотвращает нарушение функции митохондрий в нейронах префронтальной коры и возникновение дефицита внимания [80]. Дальнейшее изучение взаимоотношений микроглии с нейронами и глией, оценка состояния гематоэнцефалического барьера, взаимосвязи реактивности микроглии с иммунологическими маркерами иммунитета на разных стадиях болезни и при разных типах течения шизофрении, влияние антипсихотических и противовоспалительных препаратов на микроглию будут способствовать развитию нового подхода к лечению шизофрении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реактивность микроглии при шизофрении связана с возрастом, возрастом начала, длительностью и типом

течения болезни. Приступообразно-прогредиентная шизофрения характеризуется повышенной реактивностью (микроглиоз) в молодом возрасте и дистрофическими нарушениями микроглии, прогрессирующими с возрастом и длительностью болезни. Непрерывно-текущая шизофрения связана со сниженной реактивностью микроглии, обусловленной ее дистрофическими и непрогрессирующими изменениями. Снижение размеров и количества митохондрий в микроглии при разных типах течения шизофрении свидетельствует о ведущей роли нарушения митохондриального метаболизма в микроглии при шизофрении. Дефекты митохондриального метаболизма могут стать новой мишенью для терапии шизофрении.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- 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)
- Mongan D, Ramesar M, Föcking M, Cannon M, Cotter D. Role of inflammation in the pathogenesis of schizophrenia: A review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment. *Early Interv Psychiatry.* 2020;14(4):385–397. doi: [10.1111/eip.12859](https://doi.org/10.1111/eip.12859)
- 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)
- Munn NA. Microglia dysfunction in schizophrenia: an integrative theory. *Med Hypotheses.* 2000 54(2):198–202. doi: [10.1054/mehy.1999.0018](https://doi.org/10.1054/mehy.1999.0018)
- 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)
- Bayer TA, Falkai P, Maier W. Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the “two hit hypothesis”. *J Psychiatr Res.* 1999;33(6):543–548. doi: [10.1016/S0022-3956\(99\)00039-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(99)00039-4)
- Feigensohn KA, Kusnecov AW, Silverstein SM. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;38:72–93. doi: [10.1016/j.neubiorev.2013.11.006](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.11.006)
- van Berckel BN, Bossong MG, Boellaard R, Kloet R, Schuitmaker A, Caspers E, Luurtsema G, Windhorst AD, Cahn W, Lammertsma AA, Kahn RS. Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry.* 2008;64(9):820–822. doi: [10.1016/j.biopsych.2008.04.025](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.025)
- 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)
- van der Doef TF, de Witte LD, Sutherland AL, Jobse E, Yaqub M, Boellaard R, de Haan L, Eriksson J, Lammertsma AA, Kahn RS, van Berckel BN. *In vivo* (R)-[(11)C]PK11195 PET imaging of 18kDa translocator protein in recent onset psychosis. *NPJ Schizophr.* 2016;31(2):16031. doi: [10.1038/npjschz.2016.31](https://doi.org/10.1038/npjschz.2016.31)
- Di Biase MA, Zalesky A, O’keefe G, Laskaris L, Baune BT, Weickert CS, Olver J, McGorry PD, Amminger GP, Nelson B, Scott AM, Hickie I, Banati R, Turkheimer F, Yaqub M, Everall IP, Pantelis C, Cropley V. PET imaging of putative microglial activation in individuals at ultra-high risk for psychosis, recently diagnosed and chronically ill with schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2017;7(8):e1225. doi: [10.1038/tp.2017.193](https://doi.org/10.1038/tp.2017.193)
- 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)
- Kettenmann H, Hanisch UK, Noda M, Verkhratsky A. Physiology of Microglia. *Physiol Rev.* 2011;91(2):461–553. doi: [10.1152/physrev.00011.2010](https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2010)
- van Kesteren CF, Gremmels H, de Witte LD, Hol EM, Van Gool AR, Falkai P.G., Kahn RS, Sommer IE. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies. *Transl Psychiatry.* 2017;7(3):e1075. doi: [10.1038/tp.2017.4](https://doi.org/10.1038/tp.2017.4)
- Gober R, Ardalani 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)
- 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)
- Глезер ИИ, Сухорукова ЛИ. Структурные особенности нейроглии при шизофрении с периодическим и непрерывным типами течения (гистологическое и электронно-микроскопическое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 1966;66(10):1529–1537. PMID: 6000316. Glezer II, Sukhorukova LI. Structural features of neuroglia in schizophrenia of the periodic and uninterrupted types (histological and electron microscopic study). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 1966;66(10):1529–1537 (In Russ.). PMID: 6000316.
- Limongi R, Mackinley M, Dempster K, Khan AR, Gati JS, Palaniyappan L. Frontal-striatal connectivity and positive symptoms of schizophrenia: implications for the mechanistic basis of prefrontal rTMS.

- Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021;271(1):3–15. doi: [10.1007/s00406-020-01163-6](https://doi.org/10.1007/s00406-020-01163-6)
19. Fuentes-Claramonte P, Ramiro N, Torres L, Argila-Plaza I, Salgado-Pineda P, Soler-Vidal J, García-León MÁ, Albacete A, Bosque C, Panicali F, Boix E, Munuera J, Tristany J, Sarró S, Bernardo M, Salvador R, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E. Negative schizophrenic symptoms as prefrontal cortex dysfunction: Examination using a task measuring goal neglect. *Neuroimage Clin.* 2022;35:103119. doi: [10.1016/j.nicl.2022.103119](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103119)
 20. Uranova NA, Vikhreva OV, Rakhmanova VI. Abnormal microglial reactivity in gray matter of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Asian J Psychiatry.* 2021;63:102752. doi: [10.1016/j.ajp.2021.102752](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2021.102752)
 21. 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)
 22. Giridharan VV, Scaini G, Colpo GD, Doifode T, Pinjari OF, Teixeira AL, Petronilho F, Macêdo D, Quevedo J, Barichello T. Clozapine Prevents Poly (I:C) Induced Inflammation by Modulating NLRP3 Pathway in Microglial Cells. *Cells.* 2020;9(3):577. doi: [10.3390/cells9030577](https://doi.org/10.3390/cells9030577)
 23. Zhang L, Zhao J. Profile of minocycline and its potential in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:1103–1111. doi: [10.2147/NDT.S64236](https://doi.org/10.2147/NDT.S64236)
 24. Lu Y, Zhou M, Li Y, Li Y, Hua Y, Fan Y. Minocycline promotes functional recovery in ischemic stroke by modulating microglia polarization through STAT1/STAT6 pathways. *Biochem Pharmacol.* 2021;186:114464. doi: [10.1016/j.bcp.2021.114464](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114464)
 25. Zheng W, Zhu XM, Zhang QE, Cheng G, Cai DB, He J, Ng CH, Ungvari GS, Peng XJ, Ning YP, Xiang YT. Adjunctive minocycline for major mental disorders: A systematic review. *J Psychopharmacol.* 2019;33(10):1215–1226. doi: [10.1177/0269881119858286](https://doi.org/10.1177/0269881119858286)
 26. 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)
 27. Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature.* 2008;454(7203):455–462. doi: [10.1038/nature07203](https://doi.org/10.1038/nature07203)
 28. Patel S, Sharma D, Kalia K, Tiwari V. Crosstalk between endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in schizophrenia: The dawn of new therapeutic approaches. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;83:589–603. doi: [10.1016/j.neubiorev.2017.08.025](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.025)
 29. Monji A, Kato TA, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, Yamauchi Y, Yamada S, Kanba S. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;42:115–121. doi: [10.1016/j.pnpbp.2011.12.002](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.12.002)
 30. 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)
 31. 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)
 32. 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)
 33. 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, Zozulya SA, Androsova LV, Sarmanova ZV, Otman IN, Dupin AM, Panteleeva GP, 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.).
 34. Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Зозуля СА, Дупин АМ, Ключник ТП. Маркеры воспаления при шизофрении позднего возраста. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2014;114(12):60–64. doi: [10.1016/j.schres.2015.07.018](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.018)
Androsova LV, Mikhaylova NM, Zozulia SA, Dupin AM, Klyushnik TP. Inflammatory markers in schizophrenia in aged. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(12):60–64. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201411412160-64](https://doi.org/10.17116/jnevro201411412160-64)
 35. Watkins CC, Andrews SR. Clinical studies of neuroinflammatory mechanisms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016;176(1):14–22. doi: [10.1016/j.schres.2015.07.018](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.018)
 36. Xu H, Yang F. The interplay of dopamine metabolism abnormalities and mitochondrial defects in the pathogenesis of schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):464. doi: [10.1038/s41398-022-02233-0](https://doi.org/10.1038/s41398-022-02233-0)

37. 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)
38. Савушкина ОК, Терешкина ЕБ, Прохорова ТА, Воробьева ЕА, Бокша ИС, Бурбаева ГШ. Распределение изоформы креатинкиназы Б в мозге при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2016;116(9):62–68. doi: [10.17116/jnevro20161169162-68](https://doi.org/10.17116/jnevro20161169162-68)
Savushkina OK, Tereshkina EB, Prokhorova TA, Vorobeva EA, Boksha IS, Burbaeva GSh. Creatine kinase isoform B distribution in the brain in schizophrenia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(9):62–68. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20161169162-68](https://doi.org/10.17116/jnevro20161169162-68)
39. Whitehurst T, Howes O. The role of mitochondria in the pathophysiology of schizophrenia: A critical review of the evidence focusing on mitochondrial complex one. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;132:449–464. doi: [10.1016/j.neubiorev.2021.11.047](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.047)
40. Da Silva T, Wu A, Laksono I, Prce I, Maheandiran M, Kiang M, Andreadza AC, Mizrahi R. Mitochondrial function in individuals at clinical high risk for psychosis. *Sci Rep*. 2018;18;8(1):6216. doi: [10.1038/s41598-018-24355-6](https://doi.org/10.1038/s41598-018-24355-6)
41. Maurer I, Zierz S, Moller H. Evidence for a mitochondrial oxidative phosphorylation defect in brains from patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;48(1):125–136. doi: [10.1016/s0920-9964\(00\)00075-x](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(00)00075-x)
42. Iwamoto K, Bundo M, Kato T. Altered expression of mitochondria-related genes in postmortem brains of patients with bipolar disorder or schizophrenia, as revealed by large-scale DNA microarray analysis. *Hum Mol Genet*. 2005;14(2):241–253. doi: [10.1093/hmg/ddi022](https://doi.org/10.1093/hmg/ddi022)
43. Smesny S, Gussew A, Biesel NJ, Schack S, Walther M, Rzanny R, Milleit B, Gaser C, Sobanski T, Schultz CC, Amminger P, Hipler UC, Sauer H, Reichenbach JR. Glutamatergic dysfunction linked to energy and membrane lipid metabolism in frontal and anterior cingulate cortices of never treated first-episode schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2015;168(1–2):322–329. doi: [10.1016/j.schres.2015.07.013](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.013)
44. Kung L, Roberts RC. Mitochondrial pathology in human schizophrenic striatum: a postmortem ultrastructural study. *Synapse*. 1999;31:67–75. doi: [10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199901\)31:1<67::AID-SYN9>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199901)31:1<67::AID-SYN9>3.0.CO;2-#)
45. 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)
46. Fan Y, Simmen T. Mechanistic Connections between Endoplasmic Reticulum (ER) Redox Control and Mitochondrial Metabolism. *Cells*. 2019;8(9):1071. doi: [10.3390/cells8091071](https://doi.org/10.3390/cells8091071)
47. He B. Viruses, endoplasmic reticulum stress, and interferon responses. *Cell Death Differ*. 2006;13(3):393–403. doi: [10.1038/sj.cdd.4401833](https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401833)
48. Ogata M, Hino S, Saito A, Morikawa K, Kondo S, Kanemoto S, Murakami T, Taniguchi M, Tanii I, Yoshinaga K, Shiosaka S, Hammarback JA, Urano F, Imaizumi K. Autophagy is activated for cell survival after endoplasmic reticulum stress. *Mol Cell Biol*. 2006;26(24):9220–9231. doi: [10.1128/MCB.01453-06](https://doi.org/10.1128/MCB.01453-06) Epub 2006 Oct 9. PMID: 17030611; PMCID: PMC1698520.
49. Prabakaran S, Swatton JE, Ryan MM, Huffaker SJ, Huang JT, Griffin JL, Wayland M, Freeman T, Dudgeon F, Lilley KS, Karp NA, Hester S, Tkachev D, Mimmack ML, Yolken RH, Webster MJ, Torrey EF, Bahn S. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. *Mol Psychiatry*. 2004;9(7):684–697,643. doi: [10.1038/sj.mp.4001511](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001511)
50. Schulmann A, Ryu E, Goncalves V, Rollins B, Christiansen M, Frye MA, Biernacka J, Vawter MP. Novel Complex Interactions between Mitochondrial and Nuclear DNA in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Mol Neuropsychiatry*. 2019;5(1):13–27. doi: [10.1159/000495658](https://doi.org/10.1159/000495658)
51. Ross T, Szczepanek K, Bowler E, Hu Y, Larner A, Lesnefsky EJ, Chen Q. Reverse electron flow-mediated ROS generation in ischemia-damaged mitochondria: role of complex I inhibition vs. depolarization of inner mitochondrial membrane. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(10):4537–4542. doi: [10.1016/j.bbagen.2013.05.035](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.05.035)
52. Suárez-Méndez S, García-de la Cruz DD, Tovilla-Zárate CA, Genis-Mendoza AD, Ramón-Torres RA, González-Castro TB, Juárez-Rojop IE. Diverse roles of mtDNA in schizophrenia: Implications in its pathophysiology and as biomarker for cognitive impairment. *Prog Biophys Mol Biol*. 2020;155:36–41. doi: [10.1016/j.pbiomolbio.2020.04.004](https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2020.04.004)
53. Ben-Shachar D. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: a possible linkage to dopamine. *J Neurochem*. 2002;83(6):1241–1251. doi: [10.1046/j.1471-4159.2002.01263.x](https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.01263.x)
54. Karry R, Klein E, Ben Shachar D. Mitochondrial complex I subunits expression is altered in schizophrenia: a postmortem study. *Biol Psychiatry*. 2004;55(7):676–684. doi: [10.1016/j.biopsych.2003.12.012](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.12.012)
55. Lemasters JJ. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction and aging. *Rejuvenation Res*. 2005;8(1):3–5. doi: [10.1089/rej.2005.8.3](https://doi.org/10.1089/rej.2005.8.3)
56. Bernstein HG, Keilhoff G, Dobrowolny H, Steiner J. Enhanced mitochondrial autophagy (mitophagy) in oligodendrocytes might play a role in white matter pathology in schizophrenia. *Med Hypotheses*. 2020;134:109443. doi: [10.1016/j.mehy.2019.109443](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109443)
57. 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)
58. 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)
 59. Rey R, Suaud-Chagny MF, Bohec AL, Dorey JM, d'Amato T, Tamouza R, Leboyer M. Overexpression of complement component C4 in the dorsolateral prefrontal cortex, parietal cortex, superior temporal gyrus and associative striatum of patients with schizophrenia. *Brain Behav Immun.* 2020;90:216–225. doi: [10.1016/j.bbi.2020.08.019](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.08.019)
 60. Arion D, Unger T, Lewis DA, Levitt P, Mirnics K. Molecular evidence for increased expression of genes related to immune and chaperone function in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2007;62(7):711–721. doi: [10.1016/j.biopsych.2006.12.021](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.12.021)
 61. Голимбет ВЕ, Ключник ТП. Молекулярно-генетический и иммунологический аспекты формирования психопатологических симптомов при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2022;122(10):66–71. doi: [10.17116/jnevro202212210166](https://doi.org/10.17116/jnevro202212210166)
 - Голимбет ВЕ, Ключник ТП. Molecular-genetic and immunological aspects of the formation of psychopathological symptoms in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/ Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2022;122(10):66–71. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202212210166](https://doi.org/10.17116/jnevro202212210166)
 62. Okusaga OO. Accelerated aging in schizophrenia patients: the potential role of oxidative stress. *Aging Dis.* 2013;5(4):256–262. doi: [10.14336/AD.2014.0500256](https://doi.org/10.14336/AD.2014.0500256)
 63. Miller BJ, Goldsmith DR. Towards an Immunophenotype of Schizophrenia: Progress, Potential Mechanisms, and Future Directions. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(1):299–317. doi: [10.1038/npp.2016.211](https://doi.org/10.1038/npp.2016.211)
 64. Anderson G, Maes M. Schizophrenia: linking prenatal infection to cytokines, the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, NMDA receptor hypofunction, neurodevelopment and neuroprogression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;42:5–19. doi: [10.1016/j.pnpbp.2012.06.014](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.06.014)
 65. Do KQ, Trabesinger AH, Kirsten-Krüger M, Lauer CJ, Dydak U, Hell D, Holsboer F, Boesiger P, Cuenod M. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *Eur J Neurosci.* 2000;12(10):3721–3728. doi: [10.1046/j.1460-9568.2000.00229.x](https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00229.x)
 66. Gawryluk JW, Wang JF, Andreatza AC, Shao L, Young LT. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14(1):123–130. doi: [10.1017/S1461145710000805](https://doi.org/10.1017/S1461145710000805)
 67. Xin L, Mekle R, Fournier M, Baumann PS, Ferrari C, Alameda L, Jenni R, Lu H, Schaller B, Cuenod M, Conus P, Gruetter R, Do KQ. Genetic Polymorphism Associated Prefrontal Glutathione and Its Coupling with Brain Glutamate and Peripheral Redox Status in Early Psychosis. *Schizophr Bull.* 2016;42(5):1185–1196. doi: [10.1093/schbul/sbw038](https://doi.org/10.1093/schbul/sbw038)
 68. Nakanishi H, Wu Z. Microglia-aging: roles of microglial lysosome- and mitochondria-derived reactive oxygen species in brain aging. *Behav Brain Res.* 2009;201(1):1–7. doi: [10.1016/j.bbr.2009.02.001](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.02.001)
 69. 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)
 70. Catale C, Girona S, Lo Iacono L, Carola V. Microglial Function in the Effects of Early-Life Stress on Brain and Behavioral Development. *J Clin Med.* 2020;9(2):468. doi: [10.3390/jcm9020468](https://doi.org/10.3390/jcm9020468)
 71. Ferle V, Repouskou A, Aspiotis G, Raftogianni A, Chrousos G, Stylianopoulou F, Stamatakis A. Synergistic effects of early life mild adversity and chronic social defeat on rat brain microglia and cytokines. *Physiol Behav.* 2020;215:112791. doi: [10.1016/j.physbeh.2019.112791](https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112791)
 72. Ribeiro BM, do Carmo MR, Freire RS, Rocha NF, Borella VC, de Menezes AT, Monte AS, Gomes PX, de Sousa FC, Vale ML, de Lucena DF, Gama CS, Macêdo D. Evidences for a progressive microglial activation and increase in iNOS expression in rats submitted to a neurodevelopmental model of schizophrenia: reversal by clozapine. *Schizophr Res.* 2013;151(1–3):12–19. doi: [10.1016/j.schres.2013.10.040](https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.040)
 73. Kindler J, Lim CK, Weickert CS, Boerrigter D, Galletly C, Liu D, Jacobs KR, Balzan R, Bruggemann J, O'Donnell M, Lenroot R, Guillemin GJ, Weickert TW. Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2020;25(11):2860–2872. doi: [10.1038/s41380-019-0401-9](https://doi.org/10.1038/s41380-019-0401-9)
 74. Fillman SG, Weickert TW, Lenroot RK, Catts SV, Bruggemann JM, Catts VS, Weickert CS. Elevated peripheral cytokines characterize a subgroup of people with schizophrenia displaying poor verbal fluency and reduced Broca's area volume. *Mol Psychiatry.* 2016;21(8):1090–1098. doi: [10.1038/mp.2015.90](https://doi.org/10.1038/mp.2015.90)
 75. McNamara NB, Munro DAD, Bestard-Cuche N, Uyeda A, Bogie JFJ, Hoffmann A, Holloway RK, Molina-Gonzalez I, Askew KE, Mitchell S, Mungall W, Dodds M, Dittmayer C, Moss J, Rose J, Szymkowiak S, Amann L, McColl BW, Prinz M, Spires-Jones TL, Stenzel W, Horsburgh K, Hendriks JJA, Pridans C, Muramatsu R, Williams A, Priller J, Miron VE. Microglia regulate central nervous system myelin growth and integrity. *Nature.* 2023;613(7942):120–129. doi: [10.1038/s41586-022-05534-y](https://doi.org/10.1038/s41586-022-05534-y)

76. Uranova N. The Neuropathology of white matter in schizophrenia. In: The Neuropathology of schizophrenia. Springer Nature. 2021:179–219. doi: [10.1007/978-3-030-68308-5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-68308-5)
77. Garver DL, Holcomb JA, Christensen JD. Compromised myelin integrity during psychosis with repair during remission in drug-responding schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11(1):49–61. doi: [10.1017/S1461145707007730](https://doi.org/10.1017/S1461145707007730)
78. Uranova NA, Vikhrevva OV, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD. Ultrastructural pathology of oligodendrocytes adjacent to microglia in prefrontal white matter in schizophrenia. *NPJ Schizophr*. 2018;4(1):26. doi: [10.1038/s41537-018-0068-2](https://doi.org/10.1038/s41537-018-0068-2)
79. Уранова НА, Вихрева ОВ, Романова ВИ. Особенности взаимодействия микроглии и олигодендроцитов в белом веществе при непрерывнотекущей шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2022;122(12):128–137. doi: [10.17116/jnevro2022122121128](https://doi.org/10.17116/jnevro2022122121128)
80. Robicsek O, Ene HM, Karry R, Ytzhaki O, Asor E, McPhie D, Cohen BM, Ben-Yehuda R, Weiner I, Ben-Shachar D. Isolated Mitochondria Transfer Improves Neuronal Differentiation of Schizophrenia-Derived Induced Pluripotent Stem Cells and Rescues Deficits in a Rat Model of the Disorder. *Schizophr Bull*. 2018;44(2):432–442. doi: [10.1093/schbul/sbx077](https://doi.org/10.1093/schbul/sbx077)

Сведения об авторах

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

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

Information about the authors

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

Olga V. Vikhrevva, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Neuropathology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6920-316X>
volgavasil@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления 16.05.2023
Received 16.05.2023

Дата рецензии 01.06.2023
Revised 01.06.2023

Дата принятия 05.09.2023
Accepted for publication 05.09.2023

© Голимбет В.Е., 2023

ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК 616.89-02-056.7

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-40-46>

Иммуногенетика шизофрении в свете современных геномных исследований

Вера Евгеньевна Голимбет

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Вера Евгеньевна Голимбет, golimbet@mail.ru

Резюме

Обоснование: иммунологические и генетические исследования шизофрении формируют два направления биологической психиатрии, в которых за последние годы достигнут значительный прогресс, связанный с пониманием роли в развитии этого заболевания как нейровоспаления, так и генетической уязвимости. Однако данных, позволяющих объяснить соучастие этих двух факторов в этиологии и патогенезе шизофрении, пока недостаточно. **Цель обзора** — проанализировать современные научные исследования о взаимодействии генетической предрасположенности и механизмов нейровоспаления в патогенезе шизофрении. **Материалы и метод:** по ключевым словам «полногеномный анализ ассоциаций», «менделевская рандомизация», «регуляторные участки», «активация материнского иммунитета», «синаптический прунинг», «микроглия» в международных и отечественных базах данных отобраны публикации о патогенетических механизмах шизофрении, генах, связанных с иммунной системой, а также о моделях, предусматривающих взаимодействие иммунологических и генетических факторов, в том числе с учетом неблагоприятных средовых воздействий. **Заключение:** исследования последних лет выявили геномные участки, в которых расположены гены, участвующие в функционировании иммунной системы. Особое внимание уделено участку, включающему в себя гены главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС), а одним из важнейших достижений при его исследовании стало установление роли гена комплемента (компонент С4А) в формировании синапсов и их аномальной элиминации. Интерес представляют и другие гены как внутри, так и вне участка МНС, функции которых в головном мозге и их участие в патогенезе шизофрении еще предстоит выявить. Установление причинно-следственных связей между полногеномными данными для шизофрении и иммунологическими индикаторами воспаления с помощью метода менделевской рандомизации (MR) указывает на то, что повышение уровня провоспалительных цитокинов у больных шизофренией представляет собой неотъемлемый признак болезни, а не является следствием течения патологического процесса. Внешние воздействия играют важную роль во взаимодействии ассоциированных с шизофренией генетических вариантов и активации микроглии, что ведет к синаптическим нарушениям.

Ключевые слова: полногеномный анализ ассоциаций, менделевская рандомизация, регуляторные участки, активация материнского иммунитета, синаптический прунинг, микроглия

Для цитирования: Голимбет В.Е. Иммуногенетика шизофрении в свете современных геномных исследований. *Психиатрия*. 2023;21(5):40–46. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-40-46>

RESEARCH OVERVIEW

UDC 616.89-02-056.7

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-40-46>

Immunogenetics of Schizophrenia in the Light of Modern Genome-Wide Association Studies

Vera E. Golimbet

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Vera E. Golimbet, golimbet@mail.ru

Summary

Background: Immunological and genetic studies of schizophrenia form two areas of biological psychiatry in which significant progress has been made in recent years related to understanding the role of both neuroinflammation and genetic vulnerability in the development of this disease. However, data to explain the complicity of these two factors in the etiology and pathogenesis of schizophrenia are still insufficient. **The aim of the review** is to assess the degree of interaction between genetic predisposition and neuroinflammation in the pathogenetic mechanisms of schizophrenia based on the currently available information on genes associated with the immune system according to genome-wide association analysis (GWAS), as well as models that involve the interaction of immunological and genetic factors, including taking into account environmental adversities. **Material and method:**

using keywords “genome-wide association study, Mendelian randomization, regulatory regions, maternal immunity activation, synaptic pruning, microglia” both in international and domestic databases the scientific publications selected. **Conclusions:** recent studies have identified genomic regions that contain genes involved in the functioning of the immune system. Particular attention is paid to the MHC region, and one of the most important achievements in its study is the establishment of the role of the complement gene (component C4A) in the formation of synapses and their abnormal elimination. Other genes, both inside and outside the major histocompatibility complex (MHC) region, are of interest, and their functions in the brain and their involvement in the pathogenesis of schizophrenia have yet to be elucidated. The establishment of causal relationships between GWAS data for schizophrenia and immunological indicators of inflammation using the Mendelian randomization (MR method) indicates that the increase in the level of pro-inflammatory cytokines in patients with schizophrenia is an intrinsic symptom of the disease, and is not a consequence of the course of the pathological process. Adverse environmental factors play an important role in the interaction of genetic variants associated with schizophrenia and microglial activation, which leads to synaptic disorders.

Keywords: genome-wide association study, Mendelian randomization, regulatory regions, maternal immunity activation, synaptic pruning, microglia

For citation: Golimbet V.E. Immunogenetics of Schizophrenia in the Light of Modern Genome-Wide Association Studies. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(5):40–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-40-46>

ВВЕДЕНИЕ

Иммунологические и генетические исследования шизофрении формируют два направления биологической психиатрии, в которых за последние годы достигнут значительный прогресс, связанный с пониманием роли в развитии этого заболевания как нейровоспаления, так и генетической уязвимости. В области генетики этот прогресс связан с возросшим пониманием структуры генома на всех его уровнях, расширением проведения постгеномных исследований, цель которых заключается в установлении функций выявленных в полногеномном анализе генов. В области нейроиммунологии шизофрении были получены новые данные о роли воспаления в патогенезе шизофрении, в частности сформулировано представление о вкладе иммунной активации микроглии в нарушение регуляции синаптической передачи [1–3]. Однако данных, позволяющих объяснить соучастие этих двух факторов в этиологии и патогенезе шизофрении, пока недостаточно. Нужно отметить, что накопление такого рода данных идет параллельно с развитием подходов к получению информации о генетической архитектуре шизофрении. Суммируя результаты доступных молекулярно-генетических исследований шизофрении, связанных с иммунновоспалительной системой, можно выделить два основных направления, в рамках которых они были получены:

- 1) полногеномные исследования с использованием анализа ассоциаций, позволяющего выявить как общую генетическую изменчивость, связанную с заболеванием, так и отдельные гены;
- 2) эпигеномные исследования, опирающиеся на данные по полногеномной генетической изменчивости.

Цель обзора — анализ данных современных исследований о степени соучастия генетической предрасположенности и нейровоспаления в патогенетических механизмах шизофрении на основании имеющихся на сегодняшний день сведений о генах, связанных с иммунной системой по данным полногеномного анализа, а также моделей, предусматривающих взаимодействие иммунологических и генетических факторов,

в том числе с учетом неблагоприятных средовых воздействий.

ГЕНЫ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ, ОБНАРУЖЕННЫЕ В ПОЛНОГЕНОМНОМ АНАЛИЗЕ АССОЦИАЦИЙ

Одним из наиболее значимых регионов генома, который был обнаружен уже в первых полногеномных исследованиях шизофрении, является участок на коротком плече хромосомы 6 (6p21). Он содержит гены, кодирующие главный комплекс гистосовместимости (МНС — от англ. major histocompatibility complex). Этот участок достаточно протяженный (семь с половиной миллионов пар нуклеотидов, находящихся в той или иной степени в единой группе сцепления) и включает в себя около 400 аннотированных генов, большая часть которых связана с иммунитетом. Значительная протяженность группы сцепления является основным препятствием для идентификации входящих в него генов и дальнейшего изучения их функций. Важным достижением в этом направлении стало обнаружение гена, кодирующего компонент C4 системы комплемента [4]. Интерес к его изучению был вызван тем, что ранее в некоторых исследованиях было отмечено увеличение активности C4 у больных шизофренией [5], а также тем, что продукт гена регулируется предполагаемым ингибитором комплемента CSMD1 (от англ. CUB and Sushi Multiple Domains 1), который также находится в ассоциированном с шизофренией районе генома, сцепленном с полиморфизмом rs10503253 [6]. Полиморфизм гена обусловлен разным числом копий, расположенных в виде тандема, число которых варьирует от 1 до 3. Каждая из них принадлежит к одному из двух функционально различных изоформ — C4A и C4B, при этом внутри изоформы может присутствовать копия мобильного генетического элемента ретровирусов HERV-K, не затрагивающая кодирующую последовательность гена. В зависимости от наличия этой копии выделяют длинные или короткие варианты изоформы. Для проверки гипотезы об ассоциации конкретных функциональных вариантов гена C4 с шизофренией A. Sekar и соавт.

[4] использовали несколько различных подходов: установление связи вариантов (аллелей) C4 с изменчивостью, определенной в полногеномном анализе ассоциаций; анализ влияния типа аллеля на экспрессию гена C4, исследование локализации C4 в тканях мозга и культурах нейронов. В результате было установлено, что риск шизофрении тем выше, чем больше в геноме копий гена, «длинных» копий с HERV-K (эндогенного ретровируса человека K) и копий изотипа C4A. Та же закономерность была обнаружена при оценке экспрессии гена *in vitro*. Более того, экспрессия C4 была повышена в аутопсийных образцах головного мозга больных шизофренией по сравнению со здоровыми людьми. Особенно выраженной она оказалась в передней поясной коре, теменной доле и орбитофронтальной коре головного мозга. Также выяснилось, что основным местом локализации C4 оказываются синапсы нейронов, что позволило предположить участие C4 в синаптическом прунинге, который рассматривается в качестве одной из причин развития шизофрении.

Еще один важный ген, расположенный внутри локуса МНС, относится к семейству бутирофилинов, принадлежащих к суперсемейству иммуноглобулинов трансмембранных молекул и родственных белку миелиновых олигодендроцитов. Ген входит в подсемейство BTN3A2 и, как показало недавнее исследование, основанное на комплексном подходе с использованием биоинформатических методов анализа аутопсийного головного мозга экспериментальных моделей, он связан с риском развития шизофрении [7]. Возможный механизм действия основан на том, что BTN3A2 функционирует как постсинаптический лиганд нейрональных мембранных белков нейрексинов для регуляции пресинаптического высвобождения глутамата, тем самым поддерживая баланс возбуждения/торможения в головном мозгу. Нарушение экспрессии BTN3A2 может вызвать дисбаланс синаптической передачи и, соответственно, повысить риск развития шизофрении.

В регион МНС также входит хорошо описанный ранее ген, кодирующий фактор некроза опухолей альфа (TNF- α). TNF- α относится к провоспалительным цитокинам и участвует в широком спектре биологических процессов, значимых для патогенеза шизофрении. Попадая в головной мозг из разных источников (посредством экспрессии в микроглии, нейронах, олигодендроцитах или за счет проникновения продуцирующих его периферических иммунокомпетентных клеток, способных преодолевать интактный гематоэнцефалический барьер), TNF- α увеличивает продукцию других провоспалительных цитокинов, что может послужить причиной хронического нейровоспаления за счет нарушения баланса про- и противовоспалительных факторов. Промоторная область гена TNF- α содержит несколько однонуклеотидных полиморфизмов, из которых особый интерес представляет полиморфизм G-308A (rs1800629), влияющий на экспрессию мРНК и белка TNF- α . Как показали эксперименты *in vitro*, замена нуклеотида гуанин (G)

на аденин (A) изменяет конформацию ДНК и, таким образом, доступность различных ядерных белков, что, вероятно, приводит к изменению транскрипционной активности. В случае варианта A промотор гена становится более доступным для связывания с факторами транскрипции, что ведет к увеличению экспрессии этого варианта [8]. Поэтому его рассматривают в качестве аллеля риска, связанного с шизофренией или ее клиническими особенностями. Действительно, в ряде исследований обнаружена связь аллеля A TNF- α с шизофренией [9], более ранним возрастом начала заболевания [10], большей выраженностью когнитивного дефицита [11].

Нужно отметить, что иммуногенетическая архитектура шизофрении не ограничивается только регионом МНС. В обзоре J.C. Pouget [12] на эту тему упоминается по крайней мере о 30 генах, из которых интерес представляют ген CD14, являющийся корецептором в клеточном рецепторном комплексе, который распознает бактериальный липополисахарид и таким образом участвует в иммунном ответе; кластерин, образующий функциональные комплексы с иммуноглобулинами и белками системы комплемента; гены дипептидилпептидазы-4, участвующей в иммунной регуляции; транскрипционного фактора EGR1, который активирует транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, и белок теплового шока HSPD1. Эти гены активны как в иммунных, так и в нейрональных клетках, что предполагает их двойную роль в иммунновоспалительной системе и функции ЦНС. Еще один вариант, ассоциированный с шизофренией в полногеномных анализах, находится внутри гена В-клеточной лимфомы лимфоидной ткани (BCL11). Являясь транскрипционным фактором, BCL11 регулирует активность генов, участвующих в развитии иммунной системы и передачи сигнала цитокинами. С помощью биоинформатического анализа было установлено, что некоторые из регулируемых BCL11 генов обогащены редкими образованными *de novo* вариантами, ассоциированными с шизофренией, вследствие чего изменение экспрессии BCL11B может привести к увеличению экспрессии этих генов и, соответственно, повышению риска развития шизофрении [13].

Результаты полногеномных исследований оказались полезны для оценки причинно-следственной связи между иммунологическими индикаторами и шизофренией. Это стало возможным благодаря применению подхода, который получил название менделевская рандомизация (МР). Этот подход использует генетическую изменчивость для установления влияния модифицирующего фактора, или биомаркера, на фенотип, в качестве которого рассматривают и определенное заболевание. Для проведения МР необходимы данные полногеномного анализа как для модифицирующего фактора, так и для рассматриваемого заболевания. Предполагается, что если биомаркер причинно связан с заболеванием, то генетические варианты, регулирующие уровни/активность этого биомаркера, также

должны быть связаны с этим заболеванием. Такой подход актуален для иммунологических исследований шизофрении, поскольку позволяет ответить на вопрос о том, является ли повышение уровня определенных иммунологических показателей следствием течения патологического процесса или же представляет собой неотъемлемый признак болезни.

На сегодняшний день метод МР для решения задач иммунопсихиатрии применен лишь в нескольких работах [14–16]. В наиболее представительной из них были использовано 20 иммунологических показателей, в том числе провоспалительные цитокины (IL-6, TNF- α , IL-12, IL-16, IL-17, IL-18), противовоспалительные цитокины (IL-1RA, IL-10, IL-13), хемокины (IL-8, MCP-1), маркер воспаления С-реактивный белок (СРБ) и др., для которых имеются данные полногеномного анализа ассоциаций. Нужно отметить, что связанные с перечисленными показателями генетические варианты, которые согласно методологии анализа ассоциаций выбираются на основании преодоления определенного порога статистической значимости, необязательно могут находиться внутри соответствующего гена. По результатам упомянутых выше исследований были выделены три иммунологических показателя, влияющих на риск развития шизофрении. Это IL-6, TNF- α и СРБ. Для IL-6 оказалось, что риск шизофрении увеличивается по мере повышения генетически предсказанного уровня этого интерлейкина на каждое стандартное отклонение, при этом связанные с уровнем IL-6 генетические варианты располагались вблизи или внутри гена IL6R [15]. Авторы предполагают, что фактором риска шизофрении может быть трансигнализация IL-6 за счет образования комплекса IL-6-sIL-6R, который индуцирует экспрессию IL6R. Риск шизофрении также увеличивался при повышении генетически предсказанного уровня TNF- α [16]. Полиморфизмы, выявленные в полногеномном анализе для уровня TNF- α , находились в других геномных регионах, что указывает на их опосредованное влияние на экспрессию этого цитокина. Заслуживают внимания данные об уменьшении риска шизофрении при повышении генетически предсказанного уровня СРБ. Это противоречащее клиническим наблюдениям [17, 18] обнаружение отмечено многими авторами [14, 15, 19, 20]. В качестве возможного объяснения рассматривается повышенная восприимчивость к инфекциям в раннем возрасте, происходящая вследствие блокады передачи сигналов IL-6 — индуктора белков острой фазы, включая СРБ [14]. Подтверждением этого предположения стали результаты наблюдательного исследования новорожденных детей, у которых в более позднем возрасте развивается шизофрения. По сравнению с контрольной группой у них обнаружено нарушение способности повышать уровень белков острой фазы, таких как СРБ, в ответ на материнские инфекции [21]. Важно отметить, что двунаправленная МР не выявила обратного эффекта, т.е. влияния генетического риска шизофрении на уровень IL-6, TNF- α и СРБ [14, 15, 19].

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ АКТИВАЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ШИЗОФРЕНИИ

В этом аспекте интерес представляют работы, в которых сделана попытка установить связь между иммунной системой и общей генетической изменчивостью, ассоциированной с шизофренией по данным полногеномного анализа. В одном из таких исследований проверялась гипотеза о том, что генетические варианты риска действуют посредством влияния на регуляторные элементы в специфических подтипах иммунных клеток, таким образом модулируя ответ этих клеток на инфекции и другие средовые воздействия [22]. Известно, что большинство генетических вариантов, связанных с риском шизофрении, находится в некодирующих областях генома, вероятно, проявляя свои эффекты путем изменения активности регуляторных элементов, таких как промоторы или энхансеры [23]. Некоторые регуляторные элементы контролируют экспрессию генов во многих тканях, но другие специфичны для конкретных тканей или определенных состояний клеток. Например, описаны энхансеры, которые активны в стимулированных, но не в покоящихся иммунных клетках [24]. Расположение и статус активности предполагаемых энхансеров и промоторов в данной ткани можно идентифицировать с помощью характерных эпигенетических модификаций, таких как модификации гистонов.

В исследовании М.Е. Lynall и соавт. [22] был проведен биоинформатический анализ общей генетической изменчивости для шизофрении в сопоставлении с эпигенетически активными геномными участками в различных типах клеток и тканей, включая иммунные клетки, ткани головного мозга и других органов. Оказалось, что генетические варианты присутствовали не только в клетках головного мозга, но и в периферических лимфоидных клетках. При этом эпигенетически активированные сайты в Т-клетках, в особенности стимулированные цитокинами CD4⁺, были в наибольшей степени обогащены генетическими вариантами, ассоциированными с шизофренией. Полученные данные позволили авторам предложить патогенетическую модель, согласно которой эти варианты взаимодействуют с эпигенетической активацией конкретных и специфических регуляторных элементов как в ЦНС, так и в адаптивной иммунной системе. В свою очередь, эпигенетическая модификация в участках Т-клеток, обогащенных генетическими вариантами риска, может быть вызвана инфекциями. Известно, что пренатальные или детские инфекции могут приводить к долгосрочным изменениям в фенотипах адаптивных иммунных клеток, включая Т-клеточную память об антигенах и выработку В-клетками антител, которые имеют решающее значение для формирования иммунитета во взрослом возрасте [25]. Таким образом, возможно, что эпигенетически активированные сайты, обогащенные

по генетическому риску в Т-клетках, подвержены воздействию инфекции или воспаления и что варианты риска модулируют индуцированную инфекцией активацию регуляторных элементов, что определяет появление атипичных Т-клеточных фенотипов после инфицирования у людей с генетическим риском шизофрении. Фенотипы атипичных Т-клеток, вероятно, могут оказывать влияние на головной мозг по крайней мере двумя путями: через активацию Т-клеток, управляемую стимулом, и через пути нейроразвития. Предполагается, что атипичные Т-клетки воздействуют на функцию нейронов посредством побочных эффектов растворимых медиаторов воспаления, через контактно-зависимые механизмы или через воздействие этих медиаторов на другие иммунные или неиммунные клетки, которые, в свою очередь, влияют на нейроны. В процессе развития Т-клетки играют важную физиологическую роль в контроле микроглиального фагоцитоза синаптических окончаний и нейритов как часть нормального процесса синаптического прунинга [26]. Поэтому возможно, что атипичные Т-клетки в мозговых оболочках или головном мозге могут приводить посредством атипичного сокращения синапсов к нарушению функциональной связности (connectivity), наблюдаемому при шизофрении.

Еще одним аргументом в пользу эпигеномного механизма реализации генетической предрасположенности в процессах иммунной активации являются данные, полученные в модельных исследованиях на животных. В эмбриональном мозге мыши при активации материнского иммунитета инфекционными агентами отмечена сниженная активность ассоциированных с шизофренией генов, причем это генотип-средовое взаимодействие было специфичным для определенных типов клеток, в частности корковых возбуждающих нейронов и тормозных интернейронов [27]. В другом исследовании изучали, как активация материнского иммунитета влияет на метилирование генов, связанных с шизофренией, в мозге эмбриона [28]. В результате было показано, что среди дифференциально метилированных генов преобладали гены, изменение экспрессии которых ранее отмечали в головном мозге больных шизофренией. Эти гены играют ключевую роль в биологических процессах, имеющих отношение к патогенезу шизофрении, таких как развитие нервной системы, формирование синаптических связей, митохондриальная функция. Изменения в метилировании таких генов во время развития нервной системы предполагают, что активация материнского иммунитета может ускорить совокупность аномальных изменений экспрессии генов, помимо тех, которые связаны непосредственно с заболеванием в полногеномном анализе ассоциаций.

Интересно отметить, что роль нейровоспаления подчеркнута в современной версии синаптической теории происхождения шизофрении [29]. В основе этой теории лежит феномен аномального синаптического прунинга у больных, однако до последнего времени не было предложено объясняющего его механизма,

в частности уточнения участия генетических и средовых факторов риска. O.D. Howes и E.C. Onwordi [29] постулируют, что в основе процесса лежит генетическая предрасположенность, в частности вариант гена комплемента C4, ассоциированный с увеличением опосредованной микроглией элиминацией синапсов. Далее на авансцену выходят перинатальные факторы (материнские инфекции и родовые осложнения), которые выполняют роль прайминга микроглии, повышая ее чувствительность к последующим негативным воздействиям. Эти воздействия, к которым можно отнести психосоциальные стрессоры, действующие в возрастные периоды, характерные для развития шизофрении, активируют микроглию и ведут к синаптическому прунингу. Таким образом, предложенная модель предполагает, что к дисфункции синапсов и опосредованному микроглией синаптическому прунингу приводит совокупное влияние как генетических, так и средовых факторов, причем для реализации этого патологического процесса необходимо несколько воздействий (англ. multihit model).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последних лет в области полногеномного анализа и иммунологии шизофрении указывают на соучастие генетической уязвимости и нейровоспаления в этиологии и патогенезе этого заболевания. Выявлены геномные участки, в которых расположены гены, участвующие в функционировании иммунной системы. Особое внимание уделено участку, включающему в себя гены МНС, а одним из важнейших достижений при его исследовании является установление роли гена комплемента (компонент C4A) в формировании синапсов и их аномальной элиминации. Интерес представляют и другие гены как внутри, так и вне участка МНС, функции которых в головном мозге и их участие в патогенезе шизофрении еще предстоит выявить. Установление причинно-следственных связей между полногеномными данными для шизофрении и иммунологическими индикаторами воспаления с помощью метода МР указывает на то, что повышение уровня провоспалительных цитокинов у больных шизофренией представляет собой неотъемлемый признак болезни, а не является следствием течения патологического процесса. Внешние воздействия играют важную роль во взаимодействии ассоциированных с шизофренией генетических вариантов и активации микроглии, что ведет к синаптическим нарушениям.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Ключник ТП, Смулевич АБ, Зозуля СА, Воронова ЕИ. Нейробиология шизофрении и клинико-психопатологические корреляты (к построению клинико-биологической модели). *Психиатрия*. 2021;19(1):6–15. doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15)

- Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Voronova EI. Neurobiology of schizophrenia (to the construction of clinical and biological model). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(1):6–15. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15)
2. Dietz AG, Goldman SA, Nedergaard M. Glial cells in schizophrenia: a unified hypothesis. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(3):272–281. doi: [10.1016/S2215-0366\(19\)30302-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30302-5)
3. Li J, Wang Y, Yuan X, Kang Y, Song X. New insight in the cross-talk between microglia and schizophrenia: From the perspective of neurodevelopment. *Front Psychiatry*. 2023;14:1126632. doi: [10.3389/fpsy.2023.1126632](https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1126632) eCollection 202
4. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, Tooley K, Presumey J, Baum M, Van Doren V, Genovese G, Rose SA, Handsaker RE; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Daly MJ, Carroll MC, Stevens B, McCarroll SA. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*. 2016;530(7589):177–183. doi: [10.1038/nature16549](https://doi.org/10.1038/nature16549)
5. Mayilyan KR, Dodds AW, Boyajyan AS, Soghoyan AF, Sim RB. Complement C4B protein in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(3):225–230. doi: [10.1080/15622970701227803](https://doi.org/10.1080/15622970701227803)
6. Escudero-Esparza A, Bartoschek M, Gialeli C, Okroj M, Owen S, Jirström K, Orimo A, Jiang WG, Pietras K, Blom AM. Complement inhibitor CSMD1 acts as tumor suppressor in human breast cancer. *Oncotarget*. 2016;7(47):76920–76933. doi: [10.18632/oncotarget.12729](https://doi.org/10.18632/oncotarget.12729)
7. Wu Y, Bi R, Zeng C, Ma C, Sun C, Li J, Xiao X, Li M, Zhang DF, Zheng P, Sheng N, Luo XJ, Yao YG. Identification of the primate-specific gene BTN3A2 as an additional schizophrenia risk gene in the MHC loci. *EBioMedicine*. 2019;44:530–541. doi: [10.1016/j.ebiom.2019.05.006](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.05.006)
8. Baseggio L, Bartholin L, Chantome A, Charlot C, Rimokh R, Salles G. Allele-specific binding to the –308 single nucleotide polymorphism site in the tumour necrosis factor- α promoter. *Eur J Immunogenet*. 2004;31(1):15–19. doi: [10.1111/j.1365-2370.2004.00440.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2370.2004.00440.x)
9. Suchanek-Raif, Paul-Samojedny M, Owczarek A, Kowalczyk M, Suchanek R, Palacz M, Kucia K, Fila-Daniłow A, Borkowska P, Kowalski J. Association of interleukin 2 (IL-2), interleukin 6 (IL-6), and TNF- α gene polymorphisms with paranoid schizophrenia in a Polish population. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013;25(1):72–82. doi: [10.1176/appi.neuropsych.12020021](https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.12020021)
10. Kampman O, Anttila S, Illi A, Mattila KM, Rontu R, Leinonen E, Lehtimäki T. Interaction of tumor necrosis α -G308A and epidermal growth factor gene polymorphisms in early-onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255(4):279–283. doi: [10.1007/s00406-004-0560-8](https://doi.org/10.1007/s00406-004-0560-8)
11. Kang N, Shin W, Jung S, Bang M, Lee SH. The Effect of TNF- α rs1800629 Polymorphism on White Matter Structures and Memory Function in Patients with Schizophrenia: A Pilot Study. *Psychiatry Investig*. 2022;19(12):1027–1036. doi: [10.30773/pi.2021.0326](https://doi.org/10.30773/pi.2021.0326)
12. Pouget JG. The Emerging Immunogenetic Architecture of Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2018;44(5):993–1004. doi: [10.1093/schbul/sby038](https://doi.org/10.1093/schbul/sby038)
13. Fahey L, Donohoe G, Broin PÓ, Morris DW. Genes regulated by BCL11B during T-cell development are enriched for de novo mutations found in schizophrenia patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2020;183(6):370–379. doi: [10.1002/ajmg.b.32811](https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32811)
14. Hartwig FP, Borges MC, Horta BL, Bowden J, Davey Smith G. Inflammatory Biomarkers and Risk of Schizophrenia: A 2-Sample Mendelian Randomization Study. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(12):1226–1233. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2017.3191](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3191)
15. Perry BI, Upthegrove R, Kappelmann N, Jones PB, Burgess S, Khandaker GM. Associations of immunological proteins/traits with schizophrenia, major depression and bipolar disorder: A bi-directional two-sample mendelian randomization study. *Brain Behav Immun*. 2021;97:176–185. doi: [10.1016/j.bbi.2021.07.009](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.009)
16. Ma N, Wang R. Mendelian randomization study on the effect of tumor necrosis factor on schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 2022;32(6):238–245. doi: [10.1097/YPG.0000000000000329](https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000329)
17. Miller BJ, Culpepper N, Rapaport MH. C-reactive protein levels in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2014;7(4):223–230. doi: [10.3371/CSRP.MICU.020813](https://doi.org/10.3371/CSRP.MICU.020813)
18. Orsolini L, Sarchione F, Vellante F, Fornaro M, Matarazzo I, Martinotti G, Valchera A, Di Nicola M, Carano A, Di Giannantonio M, Perna G, Olivieri L, De Berardis D. Protein-C Reactive as Biomarker Predictor of Schizophrenia Phases of Illness? A Systematic Review. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(5):583–606. doi: [10.2174/1570159X16666180119144538](https://doi.org/10.2174/1570159X16666180119144538)
19. Lin BD, Alkema A, Peters T, Zinkstok J, Libuda L, Hebebrand J, Antel J, Hinney A, Cahn W, Adan R, Luyckx JJ. Assessing causal links between metabolic traits, inflammation and schizophrenia: a univariable and multivariable, bidirectional Mendelian-randomization study. *Int J Epidemiol*. 2019;48(5):1505–1514. doi: [10.1093/ije/dyz176](https://doi.org/10.1093/ije/dyz176)
20. Said S, Pazoki R, Karhunen V, Vösa U, Ligthart S, Bodinier B, Koskeridis F, Welsh P, Alizadeh BZ, Chasman DI, Sattar N, Chadeau-Hyam M, Evangelou E, Jarvelin MR, Elliott P, Tzoulaki I, Dehghan A. Genetic analysis of over half a million people characterises C-reactive protein loci. *Nat Commun*. 2022;13(1):2198. doi: [10.1038/s41467-022-29650-5](https://doi.org/10.1038/s41467-022-29650-5)
21. Gardner RM, Dalman C, Wicks S, Lee BK, Karlsson H. Neonatal levels of acute phase proteins and later risk of non-affective psychosis. *Transl Psychiatry*. 2013;3(2):e228. doi: [10.1038/tp.2013.5](https://doi.org/10.1038/tp.2013.5)

22. Lynall ME, Soskic B, Hayhurst J, Schwartzentruber J, Levey DF, Pathak GA, Polimanti R, Gelernter J, Stein MB, Trynka G, Clatworthy MR, Bullmore E. Genetic variants associated with psychiatric disorders are enriched at epigenetically active sites in lymphoid cells. *Nat Commun.* 2022;13(1):6102. doi: [10.1038/s41467-022-33885-7](https://doi.org/10.1038/s41467-022-33885-7)
23. Gusev A, Lee SH, Trynka G, Finucane H, Vilhjálmsson BJ, Xu H, Zang C, Ripke S, Bulik-Sullivan B, Stahl E; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; SWE-SCZ Consortium; Kähler AK, Hultman CM, Purcell SM, McCarroll SA, Daly M, Pasaniuc B, Sullivan PF, Neale BM, Wray NR, Raychaudhuri S, Price AL; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; SWE-SCZ Consortium. Partitioning heritability of regulatory and cell-type-specific variants across 11 common diseases. *Am J Hum Genet.* 2014;95(5):535–552. doi: [10.1016/j.ajhg.2014.10.004](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.10.004)
24. Alasoo K, Rodrigues J, Mukhopadhyay S, Knights AJ, Mann AL, Kundu K; HIPSCI Consortium; Hale C, Dougan G, Gaffney DJ. Shared genetic effects on chromatin and gene expression indicate a role for enhancer priming in immune response. *Nat Genet.* 2018;50(3):424–431. doi: [10.1038/s41588-018-0046-7](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0046-7)
25. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci.* 2015;282(1821):20143085. doi: [10.1098/rspb.2014.3085](https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085)
26. Pasciuto E, Burton OT, Roca CP, Lagou V, Rajan WD, Theys T, Mancuso R, Tito RY, Kouser L, Callaerts-Vegh Z, de la Fuente AG, Prezzemolo T, Mascali LG, Brajic A, Whyte CE, Yshii L, Martinez-Muriana A, Naughton M, Young A, Moudra A, Lemaitre P, Poovathingal S, Raes J, De Strooper B, Fitzgerald DC, Dooley J, Liston A. Microglia Require CD4 T Cells to Complete the Fetal-to-Adult Transition. *Cell.* 2020;182(3):625–640. e24. doi: [10.1016/j.cell.2020.06.026](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.026)
27. Handunnetthi L, Saatci D, Hamley JC, Knight JC. Maternal immune activation downregulates schizophrenia genes in the foetal mouse brain. *Brain Commun.* 2021;3(4):fcab275. doi: [10.1093/braincomms/fcab275](https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab275) eCollection 2021
28. Johnson T, Saatci D, Handunnetthi L. Maternal immune activation induces methylation changes in schizophrenia genes. *PLoS One.* 2022;17(11):e0278155. doi: [10.1371/journal.pone.0278155](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278155) eCollection 2022
29. Howes OD, Onwordi EC. The synaptic hypothesis of schizophrenia version III: a master mechanism. *Mol Psychiatry.* 2023 Apr 11. doi: [10.1038/s41380-023-02043-w](https://doi.org/10.1038/s41380-023-02043-w)

Сведения об авторе

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

Information about the author

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

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflict of interest.

Дата поступления 27.04.2023
Received 27.04.2023

Дата рецензии 01.06.2023
Revised 01.06.2023

Дата принятия 05.09.2023
Accepted for publication 05.09.2023

Нейровоспалительный процесс как ключевой этиопатогенетический фактор в развитии расстройства аутистического спектра у пациентов детского возраста

Т.Е. Ободзинская, В.О. Генералов, Т.Р. Садыков, А.Н. Александренкова, Г.В. Ларионов, Л.В. Никулина
Клиника «Планета Мед», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Тимур Русланович Садыков, veeg.russia@gmail.com

Резюме

Обоснование: распространенность расстройств аутистического спектра (РАС) увеличивается с каждым годом, тем не менее диагностические и терапевтические возможности остаются ограниченными. **Цель:** выявление закономерностей нейровоспалительного процесса в этиопатогенезе РАС у пациентов детского возраста. **Пациенты и методы:** клинические, анамnestические и лабораторные данные 85 пациентов детского возраста с установленным диагнозом РАС и задержкой психоречевого развития (ЗПР). У каждого пациента до и после стандартизированного трехмесячного курса лечения определяли содержание нейроспецифических белков (нейронспецифическая енолаза (NSE), белок S100b), показатели панели «Нейро-иммуно-тест» (активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ), аутоантитела к белку S100b, аутоантитела к основному белку миелина) в сыворотке. Клиническую картину оценивали по рейтинговой шкале аутизма у детей (Childhood Autism Rating Scale, CARS). Расчет корреляционных показателей проводился в программе MS Excel. **Результаты и выводы:** в работе описывается динамика показателей нейровоспалительного процесса у детей с РАС и ЗПР до и после проведения комплексной противовоспалительной терапии. У 85% пациентов до начала лечения выявлено увеличение содержания NSE, белка S100b. Более 60% пациентов имели повышенные показатели панели «Нейро-иммуно-тест». Выраженность симптомов у пациентов по использованным шкалам соответствовала среднему и тяжелому аутизму. Содержание нейроспецифических белков и иммунологические показатели коррелировали с баллами по шкале CARS. После проведения противовоспалительной терапии наблюдалась положительная динамика клинической симптоматики и снижение изучаемых лабораторных показателей. **Вывод:** использование показателей панели «Нейро-иммуно-тест» позволяет объективно оценить степень тяжести иммуномитохондриального статуса пациента и конгруэнтные изменения на фоне проведения патогенетической терапии.

Ключевые слова: аутизм, задержка психоречевого развития, нейровоспаление, нейротест, нейронспецифическая енолаза, микроглия, кинуренин, хинолиновая кислота, нейромедиаторы

Для цитирования: Ободзинская Т.Е., Генералов В.О., Садыков Т.Р., Александренкова А.Н., Ларионов Г.В., Никулина Л.В. Нейровоспалительный процесс как ключевой этиопатогенетический фактор в развитии расстройства аутистического спектра у пациентов детского возраста. *Психиатрия*. 2023;21(5):47–55. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-47-55>

RESEARCH OVERVIEW

UDC 616.896

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-47-55>

Neuroinflammation Process as a Key Etiopathogenetic Factor in the Evolution of Autism Spectrum Disorders in Child Patients

T.E. Obodzinskaya, V.O. Generalov, T.R. Sadykov, A.A. Aleksandrenkova, G.V. Larionov, L.V. Niculina
Medical Center "PlanetaMed", Moscow Russia

Corresponding author: Timur R. Sadykov, veeg.russia@gmail.com

Summary

Background: the prevalence of autism spectrum disorders (ASD) is increasing every year, however, diagnostic and therapeutic options are still limited. **Aim:** identification the patterns of the neuroinflammation process in the etiopathogenesis of ASD of child patients. **Patients and methods:** clinical, anamnestic and laboratory data of 85 child patients with a confirmed ASD diagnosis. Each patient was assessed for the level of neurospecific proteins (neuron-specific enolase (NSE), S100b protein), the indices of the "Neuro-immuno-test" panel (leukocyte elastase (LE) and α_1 -proteinase inhibitor (α_1 -PI) activity, autoantibodies to S100b protein and myelin basic protein) in the blood before and after a standardized three-month-course of treatment. The reference interval of the laboratory was taken as normal values. The clinical picture was assessed according to the Childhood Autism Rating Scale (CARS). The correlation calculations were carried out in the MS Excel program. **Results:** in this work we

describe the dynamics of the neuroinflammation process parameters in children with autism-like syndrome and psycho-speech development delay on the basis of complex anti-inflammatory therapy. The results of the research prove the increase in NSE and S100b protein quantity among 85% of patients before the treatment. More than 60% of patients had the increase of the parameters of the Neuro-test panel. The severity levels of symptoms among patients according to the scales used specified moderate and severe autism. The quantity of neurospecific proteins and immunological parameters correlated with CARS scale scores. Positive dynamics of clinical symptoms and studied parameters decrease were observed while therapy. The use of the parameters allows to evaluate objectively the severity levels of the patient's immunomitochondrial status and shows a congruent change on the basis of etiopathogenetic therapy.

Keywords: autism, psycho-speech development delay, neuroinflammation, "Neuro-immuno-test", neuron-specific enolase, microglia, kynurenine, quinolinic acid, neurotransmitters

For citation: Obodzinskaya T.E., Generalov V.O., Sadykov T.R., Aleksandrenkova A.A., Larionov G.V., Niculina L.V. Neuroinflammation Process as a Key Etiopathogenetic Factor in the Evolution of Autism Syndrome in Child Patients. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(5):47–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-47-55>

ВВЕДЕНИЕ

Группа расстройств аутистического спектра (РАС) — это гетерогенная и поликаузальная совокупность диагностически и терапевтически сложных состояний, характеризующихся типичным психопатологическим паттерном (задержка психоречевого развития (ЗПР), нарушение коммуникации и типичные стереотипные девиации поведения), а также патогенетическим вовлечением многих органов и систем [1]. Исторически группу расстройств аутистического спектра описывали в основном как функциональное расстройство, тем не менее все больше современных данных свидетельствует о первичности нейробиохимических изменений, определяющих развитие регресса в психоречевом развитии и психопатологическую картину.

За последние два десятилетия распространенность расстройств аутистического спектра увеличилась на 289% [2]. По данным Минздрава РФ (Письмо Минздрава № 15-3/10/1-2140 от 08.05.2013 г.), распространенность расстройств аутистического спектра в России (как и в мире) составляет около 1% детской популяции. Внезапный и резкий рост не связан с улучшением диагностики или увеличением доступности медицинской помощи, в последнее время при неизменных стандартах выявления первичных пациентов с РАС тенденция к росту количества пациентов сохраняется.

Несмотря на значительную распространенность и тенденцию к наиболее тяжелому течению ЗПР и РАС у детей полноценная этиопатогенетическая картина развития данного состояния до сих пор не определена. В настоящее время диагностика и терапевтическая стратегия в целом основываются на клинко-психологических и педагогических аспектах, а лечебное вмешательство ограничивается назначением нейролептических средств и иных корректоров поведения, что приводит к нарастанию когнитивного дефицита и коммуникативных нарушений у пациентов. Несмотря на массив современных научных работ, посвященных нейроиммунологическим аспектам развития психоневрологической патологии, использование диагностических и терапевтических возможностей в клинической практике остается крайне ограниченным. Требуется дополнительное изучение данных подходов и выработка

алгоритмов применения их в практической работе врача с описываемым контингентом пациентов.

Исследования последних лет показывают, что многие пациенты с диагнозом РАС имеют патологию головного мозга, свидетельствующую о продолжающемся нейровоспалении или, предположительно, вялотекущем энцефалите [3, 4]. Особенно выражены иммунологические и метаболические сдвиги у пациентов с так называемым регрессивным типом аутизма. Концепция регрессии (потери ранее приобретенных навыков и способностей) у детей с РАС была подтверждена многими исследованиями [5–9].

Развитие и хронизация нейровоспалительного процесса неизбежно ведет к повреждению структур нейроваскулярной единицы, включающей в себя нейрональную клетку, структуры гематоэнцефалического барьера, астроцитарную и микроглиальную фракции. За счет избыточной активации микроглии поддерживается гиперпродукция провоспалительных цитокинов, а также нарастание синтеза нейротоксичных метаболитов, приводящих к развитию аутоиммунного повреждения [10].

Несмотря на то что исследования показывают, что воспалительный процесс, затрагивающий структуры головного мозга этих детей, встречается относительно часто, детям с диагнозом РАС никогда не устанавливается медицинский диагноз нейровоспалительного процесса или энцефалита. Вместо этого осуществляется диагностика с использованием только методов психиатрической оценки, а иммунологическая и нейробиохимическая составляющие этиопатогенеза в значительной степени недооцениваются врачами-психиатрами.

Частично это может быть связано с первоначальными неправильными представлениями о расстройстве, когда оно было впервые выявлено в 1943 г. Лео Каннером, который объяснил развитие аутизма психологическими причинами, в частности холодностью и эмоциональной недоступностью матери больного ребенка. Хотя это представление было ошибочным, оно изначально и надолго обозначило аутизм как психическое расстройство. В настоящее время, несмотря на опубликованную десятилетиями научную и медицинскую литературу, документирующую его соматические симптомы, аутизм чаще всего по-прежнему лечится как

психическое заболевание с помощью исключительно психиатрических препаратов.

В результате новые исследования соматических предикторов и методов их коррекции недооцениваются. Кроме того, временной разрыв между публикацией новых исследований и их включением в стандарты оказания медицинской помощи также способствует значительной задержке в диагностике и расширении терапевтических вмешательств.

Наиболее ранние научные работы по теме нейровоспаления были посвящены преимущественно поиску конкретного антигенного фактора, вызывающего нейровоспаление. Так, изолированно рассматривался вирусный генез [11, 12] развития нейровоспаления, бактериальный [13], причем длительное время среди наиболее «опасных» в плане хронического нейтрального воспаления рассматривался стрептококк и в целом острый педиатрический нейропсихический синдром (Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome, PANS) и его частный вариант острый педиатрический нейропсихический синдром, ассоциированный со стрептококковой инфекцией (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections, PANDAS). Существуют работы, описывающие роль микробиома желудочно-кишечного тракта [14] в развитии не только нейровоспалительного процесса, но и нейродегенерации с отчетливой клинической картиной неврологических расстройств. Преимущественный интерес отдавался изучению влияния анаэробной, в частности клостридиальной флоры, так как клостридии, помимо синтеза собственных токсических субстанций (клостридиальный токсин А и В), способны использовать поступающие с пищей ароматические аминокислоты (предшественники нейротрансмиттеров). Рассматривались как патогенные бактерии, синтезирующие прямые нейротоксические вещества (например, гемолитическая палочка), так и условно-патогенные в большом объеме.

Основная критика описываемых научных проектов строится на том, что при исследовании у разных пациентов с нейровоспалением обнаруживается различная антигенная картина. У пациентов детского возраста с наследственными заболеваниями обмена и метаболической энцефалопатией нейрональное повреждение происходит за счет накопления продуктов обмена, т.е. пусковым толчком для развития нейровоспаления становится нейроинтоксикация, а не действие антигенного фактора.

Описанная проблема привела к необходимости введения термина «суммационная антигенная и интоксикационная нагрузка», которая включает в себя влияние всех негативных внешних и внутренних факторов на нервную систему. Суммационная нагрузка реализуется в виде развития нейровоспаления или не реализуется в зависимости от компенсаторных возможностей, включающих иммунный, гормональный и детоксикационный статус организма пациента. Проведение комплексной противовирусной, антибактериальной

и противогрибковой терапии предполагает воздействие на суммационную нагрузку, а также на компенсаторные возможности, обеспечивая имунотропную, митохондриальную и гормональную поддержку.

Верификация и объективный лабораторный контроль нейровоспалительного процесса позволяют лечащему врачу выявить показатели, характеризующие патологический процесс на разных этапах терапевтического вмешательства.

Цель исследования — изучение динамики клинической картины и изменений лабораторных показателей с использованием терапевтического протокола, разработанного с позиций признания роли нейроинфламационного процесса в этиопатогенезе расстройств аутистического спектра и направленного на коррекцию нейровоспаления.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы клинические, анамнестические и лабораторные данные 85 пациентов детского возраста с установленным диагнозом PAC и ЗПР, проходивших лечение в клинике «ПланетаМед». В качестве контрольной группы были обследованы условно здоровые, нормотипичные дети в возрасте от 2 до 8 лет — 30 детей (15 мальчиков и 15 девочек).

Критерии включения:

- возраст пациента от 2 до 8 лет;
- установленный психиатром диагноз PAC и ЗПР;
- регрессивный тип аутизма (оценка CARS);
- наличие результатов полного обследования по протоколу лабораторной и инструментальной диагностики;
- письменное согласие родителей на участие детей в исследовании.

Критерии исключения:

- диагноз органического поражения центральной нервной системы (в том числе данные о перенесенной перинатальной травме, гипоксии в родах и др.) по консультации врача-невролога;
- наличие в анамнезе эпилептических приступов, эпилептиформной активности на ЭЭГ;
- прием психотропных, седативных, нейролептических или иных психоневрологических препаратов на момент начала исследования.

В исследование были включены 73 мальчика (10 — в возрасте 5 лет, 10 — в возрасте 7 лет, 20 — в возрасте 4 лет, 5 — в возрасте 3 лет, 15 — в возрасте 6 лет и 13 детей в возрасте 2 лет) и 12 девочек (6 — в возрасте 6 лет, 5 — в возрасте 3 лет, 1 ребенок в возрасте 7 лет). Установленный врачом-психиатром диагноз «расстройство аутистического спектра» (F84) отвечал критериям этого расстройства, разработанным в отечественной детской психиатрии [15, 16].

Все включенные в работу дети родились без выявленной врожденной неврологической патологии от условно здоровых матерей в возрасте 20–34 лет на период гестации и родов. В исследование не включались

Таблица 1. Общие характеристики изучаемой выборки пациентов**Table 1** General characteristics of the studied sample of patients

	Исследуемая группа/Study group			Контрольная группа/Control group		
	Всего/All	Мальчики/ Boys	Девочки/ Girls	Всего/All	Мальчики/ Boys	Девочки/ Girls
	n = 85	n = 73	n = 12	n = 30	n = 15	n = 15
Средний возраст (лет)/Average age (years)	4,57	4,5	4,8	5,08	4,8	5,3
Средний возраст регресса (месяцы)/Average age of regression (months)	19,3	19,9	16	NA		
Средний суммарный балл CARS до лечения/Average total score of CARS before treatment	42,53	41,64	40,83	17,3	18,3	16,3
Средний суммарный балл CARS после лечения/ Average total CARS score after treatment	33,7	34,4	29,5	NA		

дети, беременность которыми наступила в результате экстракорпорального оплодотворения.

Важно отметить, что включенные в исследование дети с момента появления первых психоневрологических жалоб были обследованы врачом-неврологом и психиатром, проходили все необходимые согласно клиническим рекомендациям обследования и получали стандартную ноотропную, сосудистую и психотропную (по показаниям) терапию. С момента появления первых симптомов дети систематически занимались у логопеда, психолога-педагога, нейропсихолога согласно Денверской стратегии раннего вмешательства (ESDM).

У всех включенных в исследование детей в анамнезе в возрасте от 12 мес. после иммунной компрометации (реализации иммунного триггера) произошел регресс психоречевого развития с последующим нарастанием поведенческих паттернов аутизма. Проанализирован средний возраст наступления регресса в развитии и предшествующие ему анамнестические события.

До и после лечения детям проводилось психолого-педагогическое исследование, консультации врача-невролога, психиатра, психотерапевта, иммунолога, педиатра. Клиническую картину в контрольных точках верифицировали по рейтинговой шкале аутизма у детей (CARS) [16] (табл. 1).

Согласно рейтинговой шкале CARS у всех обследованных детей до лечения отмечалась клиническая картина аутизма средней и тяжелой степени тяжести. Для категории детей старше пяти лет дополнительно для верификации диагноза использовалась система диагностического обследования при аутизме (the Autism Diagnostic Observation Schedule, ADOS-2).

Этические аспекты

Во всех случаях получено информированное согласие родителей детей на участие в обследовании. Исследование одобрено экспертами РФФИ и проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации ВМА 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг.

Ethic approval

The parents of all examined children signed the informed consent to take part in a study. This study was approved by RFBR experts (Russian Foundation for Basic Research, RFBR). This study complies with the Principles

of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

В контрольную группу включены 30 детей (15 девочек и 15 мальчиков). Все дети контрольной группы рождены от физиологической беременности, в анамнезе нормальное психоречевое развитие. Для верификации нормального соматического и психического статуса детям проведено неврологическое, психологическое, психиатрическое обследование, консультации врача-педиатра, иммунолога, а также блок лабораторных исследований.

У пациентов обеих групп до и после курса лечения оценивалось содержание нейроспецифических белков (нейронспецифическая енолаза (NSE), белок S100), показатели панели «Нейро-иммуно-тест» (активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ), аутоантитела к белку S100b, аутоантитела к основному белку миелина) в крови.

Показатели NSE и S100 исторически рассматриваются как показатели прогрессирующего повреждения нейрональных и астроцитарных структур [15]. Нейронспецифическая енолаза (neuron-specific enolase, NSE) — одна из изоформ фермента енолазы. Енолазы участвуют в процессе гликолиза, поэтому обнаруживаются во всех клетках, однако изоформы являются тканеспецифичными. Так, нейронспецифическая енолаза — это изоформа, характерная для нейрональной ткани. Помимо цитоплазмы нейронов, нейронспецифическая енолаза встречается в клетках экстракраниальных нейроэндокринных тканей (хромаффинных клетках мозгового вещества надпочечников, парафолликулярных клетках щитовидной железы и др.). Прогрессирующее повреждение нейрональных структур, сопряженное с резким нарастанием скорости гликолиза, приводят к повышению концентрации NSE в крови. Из-за чувствительности показателя к ускорению гликолиза NSE используется не только как показатель церебрального повреждения, но и в качестве маркера онкологических заболеваний. Однако интерпретация повышения нейронспецифической енолазы в аспекте подозрения на онкологическую патологию имеет значение при субмаксимальных повышениях концентрации фермента в крови. Церебральное поражение характеризуется повышением концентрации ферментов

в пределах 60–80 нг/мл (за исключением клинически тяжелых панэнцефалитов, протекающих с подъемом показателя до 150 нг/мл и выше).

Известно, что у здоровых, иммунологически не компрометированных детей до 6 мес. за счет формирования гематоэнцефалического барьера повышение NSE свыше референсного значения встречается в 60% случаев и не имеет прогностического значения. У детей старше шестимесячного возраста к 12 мес. концентрация нейронспецифической енолазы в норме не превышает 15–16 ммоль/л. Наибольшее клиническое значение этот показатель имеет для категории пациентов от 6 мес. до семилетнего возраста, так как у детей старше 7 лет и у взрослых за счет полного формирования ГЭБ и снижения интенсивности иммунологических реакций повышение NSE и S100 становится менее выраженным. Так, у взрослых пациентов значительное превышение концентрации нейронспецифической енолазы действительно в большинстве случаев требует проведение онкопоиска, а повышение NSE у детей в подавляющем количестве случаев служит отражением нейровоспалительного процесса. Тем не менее изолированное использование одного показателя NSE не дает полного представления о протекании нейровоспалительного процесса, поэтому наиболее рационален анализ результатов полного лабораторного комплекса, описываемого ниже.

Вторым показателем, рассматриваемым у наших пациентов, является белок S100. Семейство белков S100 — это группа небольших кальций-связывающих белков, относящихся к суперсемейству, в которое входит кальмодулин и тропонин С. В современной литературе описывается около 25 белков S100, каждый из которых выполняет свой набор функций. В центральной нервной системе белок S100B синтезируется астроцитами. Увеличение концентрации белка S100 в крови и спинномозговой жидкости достоверно коррелирует с повреждением нервной ткани, особенно на фоне гипоксии, воспалительного процесса или интоксикации [17]. Совместный анализ концентрации белка S100 и NSE позволяет оценить у детей пропорцию нейронального и астроцитарного повреждения, в исследовании рассматривается динамика изменений этих показателей и их взаимодействия на фоне терапии.

Несмотря на широкое использование нейроспецифических белков, ключевое значение для нашего исследования имеет изучение у пациентов показателей панели «Нейро-иммуно-тест», включающей активность лейкоцитарной эластазы, активность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ), количество антител к белку S100B и антитела к общему белку миеллина (ОБМ). Лабораторная панель «Нейро-иммуно-тест» достоверно отображает иммунологический статус пациента [18].

Лейкоцитарная эластаза (ЛЭ) — это фермент, который участвует в повреждении эндотелия капиллярных сосудов. Лейкоцитарная эластаза относится к протеолитическим ферментам, содержащимся в нейтрофильных гранулах. Дегрануляция нейтрофильных

гранул активируется экзо- и эндогенными стимулами и приводит к высвобождению фермента во внеклеточное пространство. Увеличение концентрации лейкоцитарной эластазы приводит к системному повышению проницаемости сосудистой стенки, в том числе и капилляров центральной нервной системы. Лейкоцитарная эластаза является наиболее показательным маркером повреждения гематоэнцефалического барьера [19]. Проницаемость гематоэнцефалического барьера в значительной степени определяет тяжесть нейровоспалительного процесса [20, 21].

Во время системного воспалительного процесса в печени образуется ряд провоспалительных интерлейкинов, которые, в свою очередь, стимулируют синтез белков острой фазы. Белки острой фазы, в том числе α_1 -протеиназный ингибитор, антихимотрипсин и α_2 -макрглобулин, обладают антипротеазной активностью. Важнейшая функция антипротеазной активности белков острой фазы заключается в ограничении активности воспалительных реакций и ингибировании активности протеаз, которые поступают во внеклеточное пространство при дегрануляции нейтрофилов. Таким образом, активность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) характеризует компенсаторный потенциал сыворотки крови. Важны не только изолированные повышения лейкоцитарной эластазы и α_1 -ПИ, но и их соотношение между собой. Так, конгруэнтное повышение ЛЭ и α_1 -ПИ свидетельствует о текущем воспалительном процессе с активацией компенсаторного потенциала, что обуславливает тенденцию к восстановлению гомеостаза. Неконгруэнтные изменения ЛЭ и α_1 -ПИ характерны для пациентов с нарушением функциональности нейтрофилов. Так, снижение ЛЭ характерно для иммунодефицитного статуса, чаще всего вследствие длительного воспалительного процесса.

Значительное внимание придавалось уровню аутоантител к основному белку миеллина и белку S100B. Обнаружение аутоантител свидетельствует о длительности патологического процесса, сопутствует наиболее тяжелым клиническим проявлениям и характерно для пациентов более старшего возраста.

За нормальные величины показателей принимали референсный интервал лабораторий, выполнявших исследования. Расчет статистических и корреляционных показателей проводился в программе MS Excel, пакета программного обеспечения Statistica 7.0 («Stat Soft., Inc.», США), использовались тест Манна–Уитни для расчета межгрупповых показателей, корреляционный анализ осуществляли с расчетом коэффициента Спирмена, для множественных сравнений использовался тест Краскела–Уоллиса. Данные представлены с указанием медиан и квартилей — Me [Q1–Q3]. Уровень статистической значимости различий $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

В работе описывается динамика показателей нейровоспалительного процесса у детей с аутистическим

синдромом и психоречевой задержкой на фоне проводимой терапии.

По результатам работы, почти у 90% пациентов до начала лечения выявлено увеличение содержания NSE (средняя концентрация 26,5 нг/мл), белка S100 (средняя концентрация 0,170). Содержание нейроспецифических белков и иммунологические показатели достоверно коррелировали с клинической оценкой психического состояния и уровнем по шкале CARS (средний балл по всей исследуемой группе 42,53, у мальчиков 41,64, у девочек 40,83).

У 75% пациентов повышение нейронспецифической енолазы было конгруэнтно повышению белка S100, что отображало примерно одинаковое по объему повреждение нейрональной и астроцитарной фракции. У данной группы пациентов присутствовала как негативная симптоматика в виде редукции приобретенных до когнитивного регресса навыков, негативизма, снижения способностей к эмпатии, эмоционально-волевого потенциала, так и позитивная симптоматика в виде комплексных паттернов отклонений в поведении, стереотипий, вокализаций и др.

У пациентов с преимущественным повышением NSE на первое место выступали негативные симптомы со снижением когнитивных функций, у пациентов с преимущественным повышением белка S100 превалировали поведенческие симптомы и нарушение понимания обращенной речи, чаще всего без потери глобального понимания при постоянной визуальной поддержке. 10% пациентов (преимущественно семи лет, т.е. старшие дети из изучаемой выборки) при наличии клинической и лабораторной картины нейровоспаления (конгруэнтные психоневрологическим феноменам повышения системных показателей воспаления, показателей аллергического воспаления, в особенности концентрации иммуноглобулина Е и эозинофильного катионного белка) не имели клинически значимого повышения концентраций нейронспецифической енолазы и белка S100. При использовании панели «Нейро-иммуно-тест» у этой категории пациентов выявлено достоверное повышение концентраций лейкоцитарный эластазы, снижение уровня альфа-1-антитрипсина и повышение концентрации антител к белку миеллина и белку S100. Это наблюдение показывает, что с возрастом и длительностью течения нейровоспалительного процесса снижается острота непосредственного повреждения нейрональной ткани с постепенным формированием аутоиммунного компонента.

У 70% детей контрольной группы концентрация нейроспецифических белков и показателей нейротеста не превышали референсных значений. У 30% детей группы контроля наблюдалось повышение показателей лейкоцитарной эластазы и преимущественно повышение альфа-1-антитрипсина, у 15% из них было обнаружено незначительное повышение концентрации нейроспецифических белков без наличия антител. Выявление субклинического течения нейровоспалительного процесса даже без наличия клинических симптомов

не должно игнорироваться врачом или ведущим педиатром. Подобную лабораторную клиническую картину при отсутствии клинических признаков следует рассматривать как проявление риска и проводить дополнительные исследования.

Среди пациентов исследуемой группы до лечения более 60% (50) пациентов имели превышение показателей панели «Нейро-иммуно-тест». Выраженность симптомов среди пациентов по использованным шкалам соответствовала среднему и тяжелому аутизму. У детей с наиболее тяжелой клинической картиной отмечались высокие концентрации нейроспецифических белков с повышением аутоантител и выраженное повышение лейкоцитарной эластазы при снижении альфа-1-антитрипсина, что можно интерпретировать как развернутый системный воспалительный процесс с истощением компенсаторных возможностей сыворотки, нарастающим повреждением гематоэнцефалического барьера и прогрессией нейровоспаления. Использование данных показателей позволяет объективно оценить степень тяжести иммуномитохондриального статуса пациента и конгруэнтное изменение на фоне проведения этиопатогенетической терапии.

Так, спустя 3 мес. стандартизированной противовоспалительной терапии, включавшей в себя применение антибактериальных, противовирусных и противогрибковых препаратов широкого спектра, наблюдалась положительная динамика клинической симптоматики и снижение изученных лабораторных показателей, у 60% пациентов достигавшее нормальных и субнормальных значений. Средний балл по исследуемой группе после курса лечения — 33,7 (у мальчиков — 34,4; у девочек — 29,5). Средняя концентрация нейронспецифической енолазы после курса лечения составила 21,4 нг/мл, средняя концентрация белка S100 — 0,115 нг/мл, что коррелировало с положительной динамикой в клинической картине и балльной оценкой CARS.

После проводимого курса лечения показатели панели «Нейро-иммуно-тест» нормализовались у 35% пациентов исследуемой группы, у 10% пациентов выявлено снижение концентрации лейкоцитарной эластазы и нормализация концентрации альфа-1-антитрипсина при незначительном снижении концентрации аутоантител. Лабораторная и иммунологическая картина у этих пациентов соответствовала изначально наиболее тяжелой клинической картине и наличию полифармакорезистентности в анамнезе. Группа нонреспондеров должна рассматриваться как отдельная когорта пациентов, для которых в терапевтической стратегии на первое место должны выступать инфузионные методы проведения терапии и инвазивные методики детоксикационной терапии (комплексная инфузионно-детоксикационная терапия, плазмаферез и др.).

Таким образом, сопоставление полученных клинико-лабораторных данных выявляет четкие корреляционные взаимоотношения между степенью лабораторных индикаторов системного и нейровоспаления

и уровнем когнитивных и психических нарушений при РАС, что, в свою очередь, определяет перспективные пути и терапевтические стратегии коррекции описанных нарушений.

Данное научно-исследовательское направление требует масштабных исследований и формирования на основании их результатов клинических рекомендаций по ведению пациентов с установленным фактом нейровоспалительного процесса.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic Criteria for Autistic Disorder. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edn. 2013. Washington, DC: American Psychiatric Association.
2. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, Visser S, Kogan MD. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997–2008. *Pediatrics*. 2011;127(6):1034–1042. doi: [10.1542/peds.2010-2989](https://doi.org/10.1542/peds.2010-2989)
3. Pardo CA, Vargas DL, Zimmerman AW. Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17(6):485–495. doi: [10.1080/02646830500381930](https://doi.org/10.1080/02646830500381930)
4. Tetreault NA, Hakeem AY, Jiang S, Williams BA, Allman E, Wold BJ, Allman JM. Microglia in the cerebral cortex in autism. *J Autism Dev Disord*. 2012;42(12):2569–2584. doi: [10.1007/s10803-012-1513-0](https://doi.org/10.1007/s10803-012-1513-0) PMID: 22466688.
5. Tuchman RF. Trastornos pervasivos del desarrollo. Perspectiva neurológica [Pervasive developmental disorders: neurological perspectives]. *Rev Neurol*. 1996;24(135):1446–50. (Spanish). PMID: 8974753.
6. Davidovitch M, Glick L, Holtzman G, Tirosh E, Safir MP. Developmental regression in autism: maternal perception. *J Autism Dev Disord*. 2000;30(2):113–119. doi: [10.1023/a:1005403421141](https://doi.org/10.1023/a:1005403421141)
7. Goldberg WA, Osann K, Filipek PA, Laulhere T, Jarvis K, Modahl C, Flodman P, Spence MA. Language and other regression: assessment and timing. *J Autism Dev Disord*. 2003;33(6):607–616. doi: [10.1023/b:jadd.0000005998.47370.ef](https://doi.org/10.1023/b:jadd.0000005998.47370.ef) PMID: 14714930.
8. Werner E, Dawson G. Validation of the phenomenon of autistic regression using home videotapes. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(8):889–895. doi: [10.1001/archpsyc.62.8.889](https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.8.889) PMID: 16061766.
9. Hansen RL, Ozonoff S, Krakowiak P, Angkustsiri K, Jones C, Deprey LJ, Le DN, Croen LA, Hertz-Picciotto I. Regression in autism: prevalence and associated factors in the CHARGE Study. *Ambul Pediatr*. 2008;8(1):25–31. doi: [10.1016/j.ambp.2007.08.006](https://doi.org/10.1016/j.ambp.2007.08.006) PMID: 18191778.
10. Rossignol DA, Frye RE. Evidence linking oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation in the brain of individuals with autism. *Front Physiol*. 2014;5:150. doi: [10.3389/fphys.2014.00150](https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00150) PMID: 24795645; PMCID: PMC4001006.
11. Ghaziuddin M, Al-Khouri I, Ghaziuddin N. Autistic symptoms following herpes encephalitis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2002;11(3):142–146. doi: [10.1007/s00787-002-0271-5](https://doi.org/10.1007/s00787-002-0271-5) PMID: 12369775.
12. Matta SM, Hill-Yardin EL, Crack PJ. The influence of neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder. *Brain Behav Immun*. 2019;79:75–90. doi: [10.1016/j.bbi.2019.04.037](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.04.037) Epub 2019 Apr 25. PMID: 31029798.
13. Hsu CJ, Wong LC, Lee WT. Immunological Dysfunction in Tourette Syndrome and Related Disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):853. doi: [10.3390/ijms22020853](https://doi.org/10.3390/ijms22020853) PMID: 33467014; PMCID: PMC7839977.
14. Bianchimano P, Britton GJ, Wallach DS, Smith EM, Cox LM, Liu S, Iwanowski K, Weiner HL, Faith JJ, Clemente JC, Tankou SK. Mining the microbiota to identify gut commensals modulating neuroinflammation in a mouse model of multiple sclerosis. *Microbiome*. 2022;10(1):174. doi: [10.1186/s40168-022-01364-2](https://doi.org/10.1186/s40168-022-01364-2) PMID: 36253847; PMCID: PMC9575236.
15. Симашкова НВ, Коваль-Зайцев АА, Зверева НВ, Хромов АИ. Когнитивный дефицит в структуре расстройств аутистического спектра. *Психиатрия*. 2010;6(48):5–15.
Simashkova NV, Koval-Zaytsev AA, Zvereva NV, Khromov AI. Cognitive Deficit in the Structure of Autistic Spectrum Disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2010;6(48):5–15. (In Russ.).
16. Симашкова НВ, Ключник ТП, Якупова ЛП. Клинико-биологические подходы к диагностике и обоснованию персонализированной терапии у пациентов с расстройствами аутистического спектра. *Психиатрия*. 2018;78(2):17–24. doi: [10.30629/2618-6667-2018-78-17-24](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2018-78-17-24)
Simashkova NV, Klyushnik TP, Yakupova LP. Clinical and biological approaches to the diagnostics and substantiation of personalized therapy in patients with autism spectrum disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2018;78(2):17–24. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2018-78-17-24](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2018-78-17-24)
17. Симашкова НВ, Ключник ТП, Коваль-Зайцев АА, Якупова ЛП. Клинико-биологические подходы к диагностике. *Аутизм и нарушения развития*. 2016;14(4):51–67. doi: [10.17759/autdd.2016140408](https://doi.org/10.17759/autdd.2016140408)
Simashkova NV, Klyushnik TP, Koval'-Zajcev AA, Yakupova LP. Kliniko-biologicheskie podhody k diagnostike. *Autizm i narusheniya razvitiya*. 2016;14(4):51–67. doi: [10.17759/autdd.2016140408](https://doi.org/10.17759/autdd.2016140408)
18. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord*. 1980;10(1):91–103.
19. Infante JR, Martínez A, Ochoa J, Cañadillas F, Torres-Avisbal M, Vallejo JA, González FM, Pacheco C, Latre JM. Niveles de S-100 y enolasa neuroespecífica en líquido cefalorraquídeo de enfermos con patología neurológica [Level of S-100 and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid from subjects with neurological pathologies]. *Rev Esp Med Nucl*.

- 2003;22(4):238–243. (Spanish). doi: [10.1016/s0212-6982\(03\)72192-2](https://doi.org/10.1016/s0212-6982(03)72192-2) PMID: 12846948.
20. Langeh U, Singh S. Targeting S100B Protein as a Surrogate Biomarker and its Role in Various Neurological Disorders. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2021;19(2):265–277. doi: [10.2174/1570159X18666200729100427](https://doi.org/10.2174/1570159X18666200729100427) PMID: 32727332; PMCID: PMC8033985.
21. Ключник ТП. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммуно-тест»). Медицинская технология. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016:31с. ISBN: 599860279X; ISBN-13(EAN): 9785998602795
Kljushnik TP. Laboratornaja diagnostika v monitoringe pacientov s jendogennymi psihozami (nejro-immuno-test). Medicinskaja tehnologija. M.: Medical Informational Agency, 2016:31s. (In Russ.). ISBN: 599860279X; ISBN-13(EAN): 9785998602795
22. Клименко НА, Шелест МА. Функциональная активность нейтрофилов периферической крови при хроническом бронхите. *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация*. 2013;11(154)(22):129132.
Klimenko NA, Shelest MA. Functional activity of peripheral blood neutrophils in chronic bronchitis. *Nauchnye vedomosti BelGU. Ser. Meditsina. Farmatsiya*. 2013;11(154)(22):129–132. (In Russ.).
23. Отман ИН, Кожевникова ЕН, Зозуля СА, Петкевич НП, Иншакова ВМ, Сидякин АА, Морозов СГ, Ключник ТП. Оценка прогностической значимости технологии «Нейро-тест» у детей с перинатальными поражениями нервной системы. *Вопросы практической педиатрии*. 2015;10(6):68–71.
Otman IN, Kozhevnikova EN, Zozulja SA, Petkevich NP, Inshakova VM, Sidjakin AA, Morozov SG, Kljushnik TP. Ocenka prognosticheskoj znachimosti tehnologii “Nejro-test” u detej s perinataľnymi porazhenijami nervnoj sistemy. *Voprosy prakticheskoj pediatrii*. 2015;10(6):68–71. (In Russ.).

Сведения об авторах

Татьяна Евгеньевна Ободзинская, врач-психиатр, психотерапевт, заведующая отделением митохондриальной медицины, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3371-7537>
dr.obodzinskaya@gmail.com

Василий Олегович Генералов, доктор медицинских наук, профессор, врач-невролог, эпилептолог, руководитель клиники, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7328-5698>
planetamed@mail.ru

Тимур Русланович Садыков, кандидат медицинских наук, врач-невролог, заведующий стационарным отделением, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8319-7106>
veeg.russia@gmail.com

Ангелина Николаевна Александренкова, врач-биохимик, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4238-5634>
videoeeg@mail.ru

Геннадий Владимирович Ларионов, врач-биохимик, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0006-8893-6402>
videoeeg@mail.ru

Любовь Владимировна Никулина, врач-биохимик, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0003-7778-1079>
videoeeg@mail.ru

Information about the authors

Tatyana E. Obodzinskaya, Psychiatrist, Psychotherapist, Head of Department of Mitochondrial Medicine of Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3371-7537>
dr.obodzinskaya@gmail.com

Vasily O. Generalov, Dr. of Sci. (Med.), Neurologist, Epileptologist, Head of Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7328-5698>
planetamed@mail.ru

Timur R. Sadykov, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Epileptologist, Head of Inpatient Department of Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8319-7106>
veeg.russia@gmail.com

Angelina A. Aleksandrenkova, Clinical Biochemist, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4238-5634>
videoeeg@mail.ru

Gennady V. Larionov, Clinical Biochemist, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0006-8893-6402>
videoeeg@mail.ru
Lyubov V. Niculina, Clinical Biochemist, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0003-7778-1079>
videoeeg@mail.ru
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.
Исследование не имело финансовой поддержки.
The study had no sponsor support.

Дата поступления 29.04.2023 Received 29.04.2023	Дата рецензии 30.08.2023 Revised 30.08.2023	Дата принятия 05.09.2023 Accepted for publication 05.09.2023
--	--	---

Нейровоспаление как этиопатогенетический фактор развития медикаментозно-резистентных эпилепсий и эпилептических энцефалопатий

Т.Р. Садыков, В.О. Генералов, Т.Е. Ободзинская, А.М. Югай, А.Н. Александренкова, Г.В. Ларионов, Л.В. Никулина
Клиника «Планета Мед», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Тимур Русланович Садыков, veeg.russia@gmail.com

Резюме

Обоснование: несмотря на большое количество вновь появляющихся противоэпилептических препаратов, частота резистентных к лечению форм эпилепсии не снижается, составляя в среднем 25–30%. Также отмечается увеличение частоты эпилептических энцефалопатий раннего детского возраста. Одной из причин развития лекарственной резистентности является нейровоспаление. **Цель работы:** оценить роль нейровоспаления в патогенезе тяжелых форм эпилепсии детского возраста и резистентных эпилепсий взрослых. **Пациенты и методы:** основная группа 1 — 94 пациента детского возраста с эпилептическими энцефалопатиями, средний возраст $20,4 \pm 6,2$ мес. Группа контроля 1 — 42 пациента детского возраста, находящиеся в ремиссии эпилепсии, средний возраст $21,3 \pm 5,7$ мес. Основная группа 2 — 35 пациентов взрослого возраста с резистентными формами эпилепсии, средний возраст $38,3 \pm 7,9$ года. Группа контроля 2 — пациенты взрослого возраста, находящиеся в ремиссии эпилепсии 47 пациентов, средний возраст $34,2 \pm 8,6$ года. Проведен анализ уровня маркеров воспаления в крови обследованных: нейронспецифической енолазы, белка S100, эозинофильного катионного белка, уровня общего IgE, суммарного уровня циркулирующих иммунных комплексов, лейкоцитарной эластазы и альфа-1-антитрипсина. **Результаты:** в группе пациентов детского возраста с эпилептическими энцефалопатиями выявлено увеличение показателей нейровоспаления у большинства пациентов. Средний уровень нейронспецифической енолазы $27,6 \pm 5,3$ нг/мл в сравнении с $14,2 \pm 3,5$ нг/мл в контрольной группе. Средний уровень белка S100 $0,232 \pm 0,041$ нг/мл в сравнении с $0,092 \pm 0,024$ нг/мл в контрольной группе. Средний уровень эозинофильного катионного белка $39,7 \pm 9,4$ нг/мл в сравнении с $18,2 \pm 5,3$ нг/мл в контрольной группе. Средний уровень IgE $157,3 \pm 64,2$ МЕ/мл в сравнении с $42,2 \pm 17,5$ МЕ/мл в контрольной группе. Средний уровень циркулирующих иммунных комплексов $265,6 \pm 54,4$ УЕ/мл в сравнении с $56,8 \pm 16,8$ УЕ/мл в контрольной группе. В группе пациентов взрослого возраста с резистентными формами эпилепсии выявлено увеличение показателей нейровоспаления у большинства пациентов. Средний уровень нейронспецифической енолазы $19,2 \pm 7,2$ нг/мл в сравнении с $13,1 \pm 4,1$ нг/мл в контрольной группе. Средний уровень белка S100 $0,115 \pm 0,037$ нг/мл в сравнении с $0,093 \pm 0,018$ нг/мл в контрольной группе. Средний уровень эозинофильного катионного белка $24,2 \pm 6,7$ нг/мл в сравнении с $18,8 \pm 4,7$ нг/мл в контрольной группе. Средний уровень общего IgE $117,9 \pm 32,6$ МЕ/мл в сравнении с $53,4 \pm 18,2$ МЕ/мл в контрольной группе. Средний уровень циркулирующих иммунных комплексов $235,2 \pm 43,7$ УЕ/мл в сравнении с $62,6 \pm 20,4$ УЕ/мл в контрольной группе. Уровень лейкоцитарной эластазы повышен у 32 (91,4%) пациентов, средний уровень $267,2 \pm 36,8$ нмоль/мин $\times$ мл в сравнении с $175,2 \pm 23,8$ нмоль/мин $\times$ мл в контрольной группе. Уровень альфа-1-антитрипсина повышен у 33 (94,3%) пациентов, средний уровень $55,2 \pm 12,1$ нг/мл в сравнении с $26,4 \pm 15,6$ нг/мл в контрольной группе. **Заключение:** нейровоспаление является фактором развития тяжелых форм эпилепсии и формирования резистентности при эпилептических энцефалопатиях. Эпилептические энцефалопатии раннего детского возраста с учетом их этиопатогенеза правомерно рассматривать в рубрике подострого энцефалита, где судороги являются лишь одним из проявлений патологического воспалительного процесса. Основной клинической задачей лечения эпилептических энцефалопатий является диагностика суммационной антигенной нагрузки и подбор противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: эпилепсия, нейровоспаление, энцефалопатия

Для цитирования: Садыков Т.Р., Генералов В.О., Ободзинская Т.Е., Югай А.М., Александренкова А.Н., Ларионов Г.В., Никулина Л.В. Нейровоспаление как этиопатогенетический фактор развития медикаментозно-резистентных эпилепсий и эпилептических энцефалопатий. *Психиатрия*. 2023;21(5):56–66. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-56-66>

Neuroinflammation as a Main Etiopathogenetic Factor in the Development of Drug-Resistant Epilepsies and Epileptic Encephalopathies

T.R. Sadykov, V.O. Generalov, T.E. Obodzinskaya, A.M. Yugay, A.A. Aleksandrenkova, G.V. Larionov, L.V. Niculina

Medical Center "PlanetaMed", Moscow Russia

Corresponding author: Timur R. Sadykov, veeg.russia@gmail.com

Summary

Background: despite the large number of newly emerging antiepileptic drugs, the frequency of treatment-resistant forms of epilepsy has not decreased, averaging 25–30%. Moreover the number of epileptic encephalopathies of early childhood has increased. One of the reasons of drug resistance is neuroinflammation. **Aim:** to evaluate the role of neuroinflammation in the pathogenesis of severe forms of childhood epilepsy and resistant adult epilepsy. **Patients and methods:** the main group 1 — 94 pediatric patients with epileptic encephalopathies, average age 20.4 ± 6.2 months. The control group 1 — 42 pediatric patients in remission of epilepsy, average age 21.3 ± 5.7 months. The main group 2 — 35 adult patients with resistant forms of epilepsy, average age 38.3 ± 7.9 years. The control group 2 — adult patients in remission of epilepsy 47 patients, average age 34.2 ± 8.6 years. The following blood levels were analyzed: neuron-specific enolase, S100 protein, eosinophilic cationic protein, IgE total level, total level of circulating immune complexes, leukocyte elastase and alpha-1 antitrypsin. **Results:** in the group of children with epileptic encephalopathies, an increase in neuroinflammation indicators was revealed in most patients. The average level of neuron-specific enolase is 27.6 ± 5.3 ng/ml compared to 14.2 ± 3.5 ng/ml in the control group. The average S100 protein level is 0.232 ± 0.041 ng/ml compared to 0.092 ± 0.024 ng/ml in the control group. The average level of eosinophilic cationic protein is 39.7 ± 9.4 ng/ml compared with 18.2 ± 5.3 ng/ml in the control group. The average IgE level is 157.3 ± 64.2 IU/ml compared to 42.2 ± 17.5 IU/ml in the control group. The average level of circulating immune complexes is 265.6 ± 54.4 UE/ml compared to 56.8 ± 16.8 UE/ml in the control group. In the group of adult patients with resistant forms of epilepsy, an increase in neuroinflammation indicators was revealed in most patients. The average level of neuron-specific enolase is 19.2 ± 7.2 ng/ml compared to 13.1 ± 4.1 ng/ml in the control group. The average S100 protein level is 0.115 ± 0.037 ng/ml compared to 0.093 ± 0.018 ng/ml in the control group. The average level of eosinophilic cationic protein is 24.2 ± 6.7 ng/ml compared to 18.8 ± 4.7 ng/ml in the control group. The average level of total IgE is 117.9 ± 32.6 IU/ml compared to 53.4 ± 18.2 IU/ml in the control group. The average level of circulating immune complexes is 235.2 ± 43.7 UE/ml compared to 62.6 ± 20.4 UE/ml in the control group. The level of leukocyte elastase was increased in 32 (91.4%) patients, the average level was 267.2 ± 36.8 nmol/min $\times$ ml compared with 175.2 ± 23.8 nmol/min $\times$ ml in the control group. The level of alpha-1 antitrypsin was increased in 33 (94.3%) patients, the average level was 55.2 ± 12.1 ng/ml compared with 26.4 ± 15.6 ng/ml in the control group. **Conclusion:** neuroinflammation is the factor of the development of severe forms of epilepsy and the formation of resistance in epileptic encephalopathies. Epileptic encephalopathies of early childhood according to their etiopathogenesis should be considered as subacute encephalitis, where seizures are only one sign of the pathological inflammatory process. The main clinical aim of the treatment of epileptic encephalopathies is the diagnosis of cumulative antigenic load and the selection of anti-inflammatory therapy.

Keywords: epilepsy, neuroinflammation, encephalopathy

For citation: Sadykov T.R., Generalov V.O., Obodzinskaya T.E., Yugay A.M., Aleksandrenkova A.A., Larionov G.V., Niculina L.V. Neuroinflammation as a Main Etiopathogenetic Factor in the Development of Drug-Resistant Epilepsies and Epileptic Encephalopathies. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(5):56–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-56-66>

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия, согласно классическому, пусть и устаревшему определению Международной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE), это заболевание головного мозга, характеризующееся повторными приступами нарушений двигательных, чувствительных, мыслительных или психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов в коре головного мозга. Согласно действующему определению ILAE (2014), «эпилепсия — заболевание головного мозга, соответствующее любому из следующих состояний: 1) не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 ч; 2) один неспровоцированный (или рефлекторный) эпилептический приступ и вероятность повторных приступов, соответствующая общему риску рецидива

(равному 60% или более) в следующие 10 лет после двух неспровоцированных эпилептических приступов».

С течением времени многократно менялись классификации эпилепсий, и результатом данной эволюции стала классификация эпилепсий по их этиологии. Тем не менее даже по современным канонам сохранена группа эпилепсий так называемой «неизвестной этиологии», заменившая ранее существовавший термин «криптогенные эпилепсии». Наличие эпилепсии неизвестной этиологии требовало проведения все новых исследований, направленных на поиск причины заболевания. Длительное время лечение эпилепсии было симптоматическим, основным подходом являлся подбор терапии на основании возраста дебюта заболевания, типа эпилептических приступов, картины ЭЭГ и результатов нейровизуализации. Воздействие на этиологический фактор применялось ограниченно и не являлось основной задачей

лечения. Так как в основе терапии лежала лишь задача подавления чрезмерного возбуждения нейронов, фармацевтическая промышленность породила десятки различных противосудорожных препаратов от фенобарбитала, чей противосудорожный эффект был открыт во втором десятилетии XX в., до препаратов 3-го поколения, открытых с конца XX в. до наших дней. При этом частота встречаемости медикаментозно-резистентных форм с течением времени существенно не изменялась, несмотря на открытие все новых и новых препаратов, и составляла в среднем около 25–30% [1, 2].

В своей практике мы отмечаем увеличение частоты резистентных к лечению форм эпилепсии детского возраста и частоты форм с прогрессирующим течением (эпилептических энцефалопатий), характеризующихся частыми эпилептическими приступами (преимущественно эпилептическими спазмами и миоклониями), регрессом когнитивных функций и слабым нестойким эффектом противосудорожной терапии. Единственным методом лечения, способным оказать существенный клинический эффект при эпилептических энцефалопатиях, является применение гормональной терапии, однако и ее эффект не всегда стойкий. Несмотря на активную диагностическую работу, причина возникновения эпилептических энцефалопатий зачастую остается неизвестной. В процессе поиска причин одним из механизмов развития тяжелых резистентных к лечению форм эпилепсии предположен механизм нейровоспаления. Нейровоспаление является вариантом воспаления, вовлекающим нервные ткани. При этом воспаление может иметь как инфекционный, так и аутоиммунный характер. В частности, в последние десятилетия именно выявление аутоантител позволило в ряде случаев выявить причину «криптогенной» эпилепсии, подтвердив связь между аутоиммунитетом и эпилепсией. Также в дополнение к повышенной восприимчивости к судорогам, вызванным воспалением, была признана прямая эпилептогенная роль многих специфических аутоантител, в основном направленных против антигенов поверхности нейронов [3, 4].

По данным обширных когортных исследований, у 11–20,5% пациентов с эпилепсией неизвестной этиологии в крови выявлено увеличение уровня специфических антител [5, 6].

И даже при классических вариантах структурной (т.е. имеющей выявленный очаг нарушения структуры мозга) эпилепсии, в частности при мезиальном темпоральном склерозе (склерозе гиппокампа), показано влияние нейровоспаления. Так, в биоптатах гиппокампа пациентов с резистентной к лекарственным препаратам височной эпилепсией и склерозом гиппокампа выявлена активация микроглии, повышенная экспрессия провоспалительных молекул (IL-1, IL-6 и TNF- α), IL-1 β , ядерный фактор каппа-B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) [7, 8]. Более того, именно уровень нейровоспаления оказывал непосредственное влияние на прогноз оперативного лечения у пациентов с мезиальным темпоральным склерозом. В частности, отмечается

прямая зависимость длительного успешного исхода операции (отсутствие рецидива приступов) от уровня воспалительных маркеров. Так, отмечалось снижение сывороточного уровня IL-1 β и IL-6 после оперативного лечения резистентной височной эпилепсии. Динамика снижения коррелировала с исходом операции (точки контроля 12 и 24 мес.) — рецидив приступов сопровождался повышением уровня данных провоспалительных цитокинов [9]. Признаки нейровоспаления были выявлены при ряде форм эпилепсии, имеющих другие первичные причины: генетические факторы (протокадгерин-18 (protocadherin-18), PCDH18), ген SHANK3, гены пути мишени пути млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR), новообразования головного мозга, травмы головного мозга, аномалии развития мозга (включая фокальные корковые дисплазии) [10].

В процессе нейровоспаления цитокины и хемокины активируют микроглию в рамках первичного иммунного ответа в центральной нервной системе. Непрерывная активация микроглии вызывает рекрутирование периферических иммунных клеток, таких как макрофаги и В- и Т-лимфоциты. Эти иммунные клетки могут проникать в мозг через скомпрометированный гематоэнцефалический барьер, вызывая обширное хроническое воспаление и нейродегенеративные эффекты. Далее хроническое нейрональное воспаление приводит к нарушению организации межнейронных синаптических контактов, в частности уменьшению количества дендритных шипиков, редукции дендритных окончаний, увеличению количества аксосоматических типов синапсов. Кроме того, экстравазация альбумина во время повреждения сосудов активирует сигнальный путь рецептора I трансформирующего фактора роста бета (transforming growth factor beta, TGF- β) и способствует эпилептогенезу. Все это ведет к легкости запуска деполяризации и активации эпилептического процесса.

Ключевую роль в эпилептогенезе играют IL-1 β , его рецептор (IL-1R) и антагонист его рецептора (IL-1Ra). IL-1 β стимулирует высвобождение глутамата из астроцитов, снижает повторное поглощение глутамата, что приводит к повышению доступности глутамата, и снижает ингибирующую ГАМК-опосредованную нейротрансмиссию [11]. TNF- α увеличивает высвобождение глутамата микроглией за счет активации глутамины, повышая экспрессию рецептора AMPA и индуцируя эндоцитоз рецептора GABA, что приводит к изменениям в сетях возбудимости [12]. Активация воспаления вызывает эффекты на уровне внеклеточного матрикса, повышая уровни окислительно-восстановительной металлопротеиназы матрикса MMP-9 в эпилептическом мозге [13].

Семейство пентраксинов участвует в иммунном ответе, способствующем развитию эпилепсии. Пентраксин-3 экспрессируется в головном мозге, секреторясь лейкоцитами в ответ на воспалительные сигналы. Взаимодействуя с внеклеточным матриксом, он участвует в ремоделировании AMPA-рецепторов, регулируя возбудимость [14]. Особую роль в активации эпилептогенеза играет активация Toll-like-рецепторов [15].

Другими биомаркерами, повышение уровня которых играет роль в эпилептогенезе, являются трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), тромбоспондин (thrombospondin 1, TSP-1) [16]. Также связь нейровоспаления и эпилептогенеза осуществляется через активацию пути mTOR [17].

В литературе описаны различные механизмы влияния нейровоспаления на развитие лекарственной резистентности. Основным механизмом является индукция дисфункции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) путем разрушения плотных контактов или индуцирования транцитоза, aberrантного ангиогенеза, приводящего к увеличению проницаемости сосудов, что способствует экспрессии воспалительных молекул в астроцитах. При этом дисфункция ГЭБ усиливает экстравазацию альбумина в паренхиму головного мозга и потенциально увеличивает буферный эффект связывания альбумина с лекарствами, снижая функционально значимые уровни свободной фракции антиконвульсантов [18].

Другим механизмом резистентности является увеличение уровня Р-гликопротеина (P-glycoprotein 1, Pgp), что приводит к обратному транспорту лекарственных препаратов, снижая их эффективность. Увеличение уровня Pgp в том числе имеет связь с увеличением уровня циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) и простагландина E_2 . Так была обнаружена связь между экспрессией ЦОГ-2 в нейронах и глии, экспрессией ЦОГ-1 в микроглии и повышенной экспрессией Pgp в микрососудах в резецированной такни пациентов с мезиальной височной эпилепсией [19]. Кроме того, была выявлена связь между уровнем Pgp и активацией пути IL-1 β [20]. Медиаторы воспаления также могут индуцировать посттрансляционные модификации в потенциалзависимых и управляемых рецепторами ионных каналах, снижая чувствительность к противоэпилептическим препаратам [21].

Таким образом, можно говорить о значительной роли нейровоспаления в патогенезе тяжелых резистентных к лечению форм эпилепсии. Классическим вариантом подобных форм эпилепсии являются именно эпилептические энцефалопатии детского возраста, такие как синдромы Веста, Драве, Леннокса–Гасто и др. Для данных форм характерны фебрильно спровоцированные приступы, статусное течение эпилептических приступов, прогрессирующая потеря навыков, резистентность к противосудорожным препаратам, временный эффект лечения («ускользание» эффекта).

Цель исследования — проанализировать возможную роль нейровоспаления в патогенезе тяжелых форм эпилепсии детского возраста и провести аналогичное исследование у пациентов взрослого возраста, страдающих резистентными формами эпилепсии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные 94 пациентов детского возраста (51 девочка, 43 мальчика, средний возраст

20,4 $\pm$ 6,2 мес.) с эпилептическими энцефалопатиями. Проявления патологии соответствовали следующим критериям: ежедневные эпилептические приступы, мультифокальная или диффузная эпилептическая активность высокого индекса пароксизмальности на ЭЭГ, регресс или отсутствие прогресса психомоторного развития после дебюта эпилептических приступов, отсутствие эффекта от 3 и более противозепилептических препаратов в дозе не менее среднетерапевтической. По данным нейровизуализации у 52 пациентов регистрировались структурные потенциально эпилептогенные изменения головного мозга, у 42 пациентов данные изменения отсутствовали. В качестве группы контроля выбраны 42 пациента детского возраста (26 девочек, 16 мальчиков; средний возраст 21,3 $\pm$ 5,7 мес.), находящиеся в ремиссии эпилепсии. Диагноз в этих случаях соответствовал следующим критериям: возраст до 3 лет, наличие в анамнезе судорожных приступов, эпилептическое происхождение которых подтверждалось данными ЭЭГ, стабильная медикаментозная ремиссия, составляющая не менее 10 межприступных интервалов.

Проанализированы данные 35 взрослых пациентов (21 мужчина, 14 женщин, средний возраст 38,3 $\pm$ 7,9 года) с резистентными формами эпилепсии. Диагностика в этих случаях соответствовала следующим критериям: отсутствие эффекта от 3 и более противозепилептических препаратов в дозе не менее средней терапевтической. В качестве группы контроля выбраны пациенты взрослого возраста (47 пациентов, 29 мужчин, 18 женщин, средний возраст 34,2 $\pm$ 8,6 года) с эпилепсией в ремиссии. Для отбора этих случаев использованы следующие критерии: наличие эпилептических приступов в анамнезе, эпилептическое происхождение которых подтверждалось данными ЭЭГ, стабильная медикаментозная ремиссия, составляющая не менее 10 межприступных интервалов.

Этические аспекты

Участие в исследовании предварялось добровольным информированным согласием. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации ВМА 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено экспертами РФФИ.

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. The research protocol was approved by RFBR experts.

Всем пациентам проведен анализ маркеров нейровоспаления, показателей напряженности иммунитета. В качестве диагностической панели были выделены следующие показатели (концентрация в сыворотке): нейронспецифическая енолаза, белок S100, эозинофильный катионный белок, общий уровень IgE, суммарный уровень циркулирующих иммунных комплексов. Отдельно проведен анализ уровня лейкоцитарной эластазы и альфа-1-антитрипсина. Расчет

Таблица 1. Сравнение уровня маркеров нейровоспаления у пациентов детского возраста с эпилептическими энцефалопатиями и пациентов, находящихся в ремиссии эпилепсии

Table 1 Comparison of the level of neuroinflammation markers in pediatric patients with epileptic encephalopathies and patients in remission of epilepsy

Маркер/Parameter	Основная группа/ Main group (n = 94)	Группа сравнения/ Comparison group (n = 42)	Статистическая значимость различий/Statistical significance of differences
Нейронспецифическая енолаза/Neuron specific enolase	27,6 ± 5,3 нг/мл	14,2 ± 3,5 нг/мл	p < 0,05
Белок S100/S100 protein	0,232 ± 0,041 нг/мл	0,092 ± 0,024 нг/мл	p < 0,05
Эозинофильный катионный белок/Eosinophilic cationic protein	39,7 ± 9,4 нг/мл	18,2 ± 5,3 нг/мл	p < 0,05
IgE общий/IgE summary	157,3 ± 64,2 МЕ/мл	42,2 ± 17,5 МЕ/мл	p < 0,05
Циркулирующие иммунные комплексы/Circulating immune complexes	265,6 ± 54,4 УЕ/мл	56,8 ± 16,8 УЕ/мл	p < 0,05

Таблица 2. Сравнение уровня маркеров нейровоспаления у пациентов взрослого возраста с резистентными эпилепсиями и пациентов, находящихся в ремиссии эпилепсии

Table 2 Comparison of the level of neuroinflammation markers in adult patients with drug-resistant epilepsy and patients in remission of epilepsy

Маркер/Parameter	Основная группа/ Main group (n = 94)	Группа сравнения/ Comparison group (n = 42)	Статистическая значимость различий/Statistical significance of differences
Нейронспецифическая енолаза/Neuron specific enolase	19,2 ± 7,2 нг/мл	13,1 ± 4,1 нг/мл	p < 0,05
Белок S100/S100 protein	0,115 ± 0,037 нг/мл	0,093 ± 0,018 нг/мл	p > 0,05
Эозинофильный катионный белок/Eosinophilic cationic protein	24,2 ± 6,7 нг/мл	18,8 ± 4,7 нг/мл	p > 0,05
IgE общий/IgE summary	117,9 ± 32,6 МЕ/мл	53,4 ± 18,2 МЕ/мл	p < 0,05
Циркулирующие иммунные комплексы/Circulating immune complexes	235,2 ± 43,7 УЕ/мл	62,6 ± 20,4 УЕ/мл	p < 0,05

статистических показателей проводился в программе MS Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе пациентов детского возраста с эпилептическими энцефалопатиями зафиксировано статистически значимое превышение уровня маркеров нейровоспаления в сравнении с группой пациентов, находящихся в ремиссии (табл. 1).

- Увеличение уровня нейронспецифической енолазы зафиксировано у 88 (93,6%) из 94 пациентов. Средний уровень нейронспецифической енолазы (норма до 17,0 нг/мл) 27,6 ± 5,3 нг/мл.
- Увеличение уровня белка S100 зафиксировано у 86 (91,5%) из 94 пациентов. Средний уровень белка S100 (норма до 0,105 нг/мл) 0,232 ± 0,041 нг/мл.
- Увеличение уровня эозинофильного катионного белка зафиксировано у 84 (89,3%) из 94 пациентов. Средний уровень эозинофильного катионного белка (норма до 24 нг/мл) 39,7 ± 9,4 нг/мл.
- Увеличение общего уровня IgE зафиксировано у 86 (91,5%) из 94 пациентов. Средний уровень IgE (норма для исследованной возрастной группы до 60 МЕ/мл) 157,3 ± 64,2 МЕ/мл.
- Увеличение уровня циркулирующих иммунных комплексов (суммарно) зафиксировано у 90

(94,7%) из 94 пациентов. Средний уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке (норма до 120 УЕ/мл) 265,6 ± 54,4 УЕ/мл.

Значимых различий между подгруппой пациентов со структурными потенциально эпилептогенными нарушениями головного мозга и подгруппой пациентов, не имевших данных нарушений, не зарегистрировано.

В группе пациентов взрослого возраста с резистентными формами эпилепсии зафиксировано статистически значимое превышение уровня маркеров нейровоспаления в сравнении с группой пациентов, находящихся в ремиссии, однако значимость этих различий была меньше, чем в группе пациентов детского возраста (табл. 2).

- Увеличение уровня нейронспецифической енолазы зафиксировано у 19 (54,3%) из 35 пациентов. Средний уровень нейронспецифической енолазы (норма до 17,0 нг/мл) 19,2 ± 7,2 нг/мл.
- Увеличение уровня белка S100 зафиксировано у 20 (57,1%) из 35 пациентов. Средний уровень белка S100 (норма до 0,105 нг/мл) 0,115 ± 0,037 нг/мл.
- Увеличение уровня эозинофильного катионного белка зафиксировано у 17 (48,6%) из 35 пациентов. Средний уровень эозинофильного катионного белка (норма до 24 нг/мл) 24,2 ± 6,7 нг/мл.
- Увеличение общего уровня IgE зафиксировано у 19 (54,3%) из 35 пациентов. Средний уровень

Таблица 3. Сравнение уровня лейкоцитарной эластазы и альфа-1-антитрипсина у пациентов взрослого возраста с резистентными эпилепсиями и пациентов, находящихся в ремиссии эпилепсии**Table 3** Comparison of the level of leukocyte elastase and α_1 -antitrypsin in adult patients with drug-resistant epilepsy and patients in remission of epilepsy

Маркер/Parameter	Основная группа/Main group (n = 94)	Группа сравнения/Comparison group (n = 42)	Статистическая значимость различий/Statistical significance of differences
Лейкоцитарная эластаза/Leukocyte elastase	267,2 ± 36,8 нмоль/мин × мл	175,2 ± 23,8 нмоль/мин × мл	$p < 0,05$
Альфа-1-антитрипсин/ α_1 -antitrypsine	55,2 ± 12,1 нг/мл	26,4 ± 15,6 нг/мл	$p < 0,05$

IgE (норма для исследованной возрастной группы до 100 МЕ/мл) 117,9 ± 32,6 МЕ/мл.

- Увеличение уровня циркулирующих иммунных комплексов (суммарно) зафиксировано у 27 (77,1%) из 35 пациентов. Средний уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке (норма до 120 УЕ/мл) 235,2 ± 43,7 УЕ/мл.

С учетом менее выраженных различий между группами пациентов взрослого возраста для уточнения характера нейровоспаления у пациентов взрослого возраста с резистентными формами эпилепсии было проведено расширение спектра диагностики. С этой целью использована панель «Нейро-иммуно-тест» [22] с проведением анализа уровня лейкоцитарной эластазы и альфа-1-антитрипсина. Дополнительная диагностика позволила получить достоверно более высокие показатели маркеров воспаления у пациентов с резистентными формами эпилепсии (табл. 3).

- Увеличение уровня лейкоцитарной эластазы зафиксировано у 32 (91,4%) из 35 пациентов. Средний уровень лейкоцитарной эластазы (норма 150–200 нмоль/мин × мл) 267,2 ± 36,8 нмоль/мин × мл.
- Увеличение уровня альфа-1-антитрипсина зафиксировано у 33 (94,3%) из 35 пациентов. Средний уровень альфа-1-антитрипсина (норма до 30 ИЕ/мл) 55,2 ± 12,1 нг/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нейровоспаление многократно рассматривалось в литературе в качестве этиологического фактора эпилептических энцефалопатий. В частности, при синдроме Веста, являющемся классическим вариантом эпилептических энцефалопатий, доказано участие иммунных и воспалительных процессов в виде изменения концентрации цитокинов в крови и ликворе до лечения и изменение их уровня на фоне лечения, например повышение уровня IL-1Ra, снижение уровня IL-1 β в крови, а также снижение CD4⁺ или CD4⁺/CD8⁺ отношения после терапии аденокортикотропного гормона [23]. В другом исследовании выявлено значимое увеличение IL-2, TNF- α , интерферона-альфа (IFN- α) в крови пациентов с синдромом Веста относительно группы здоровых пациентов [24].

В том числе и с активацией воспаления связано развитие синдрома Веста на фоне туберозного склероза, в основе которого лежит активация пути mTOR, принимающего участие в развитии нейровоспаления. По этой причине применение рапамицина оказывает влияние

не только на развитие туберозного склероза, но и на течение синдрома Веста [17]. И именно подавлением нейровоспаления объясняется эффективность гормональной терапии при синдроме Веста [25].

Иммунные и воспалительные факторы были также выявлены и при синдроме Леннокса–Гасто, других эпилептических энцефалопатиях, включая тяжелые миоклонические эпилепсии детства, с чем связывается положительный эффект от применения внутривенной иммуноглобулинотерапии при данном типе эпилептических энцефалопатий [26, 27].

С учетом важной роли нейровоспаления в течении тяжелых форм эпилепсии мы проанализировали уровень воспалительных маркеров у пациентов с эпилептическими энцефалопатиями раннего детского возраста и у взрослых пациентов с резистентными формами эпилепсии. Основными маркерами нейровоспаления в нашем исследовании были выбраны нейронспецифическая енолаза и белок S100. Нейронспецифическая енолаза — гликолитический фермент, обнаруженный в нейронах и нейроэндокринных тканях, принимающий участие как в развитии нейровоспаления, так и в процессах нейропротекции при травматических повреждениях нервных тканей и при нейродегенеративных состояниях. Повышение нейронспецифической енолазы свидетельствует о деградациии экстрацеллюлярного матрикса, пролиферации воспалительных глиальных клеток и ремоделировании актина, что вызывает миграцию активированных макрофагов и микроглии в место повреждения и способствует гибели нейронов [28]. Белок S100B представляет собой белок, связанный с различными неврологическими расстройствами посредством активации пути митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase (MAPK), повышенной экспрессии транскрипционного фактора NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B). Экспрессия этого белка непосредственно нацелена на активацию астроцитов и способствует нейровоспалению. Повышенный уровень S100B используется для оценки высвобождения воспалительных маркеров, оксида азота и зависимой от эксайтотоксичности гибели нейронов [29]. Повышенный уровень нейронспецифической енолазы и белка S100 при эпилепсии и роль данных маркеров в нейровоспалении подтверждена в ряде научных работ [30–32].

Показатели уровня эозинофильного катионного белка и суммарного уровня иммуноглобулина IgE были проанализированы для оценки уровня аллергического воспаления.

Для оценки состояния напряженности иммунитета, в том числе аутоиммунитета, был проанализирован суммарный уровень циркулирующих иммунных комплексов. Данные комплексы представляют собой соединения антитела, антигена и комплемента. Высокий уровень показателя говорит о выраженном воспалении и невозможности в полной мере обеспечить удаление антигенов из организма.

В качестве дополнительных маркеров нейровоспаления была выбрана диагностическая панель «Нейро-иммуно-тест», включающая в себя оценку уровня лейкоцитарной эластазы и альфа-1-антитрипсина, отражающих активность нейровоспалительного процесса и потенциального повреждения гематоэнцефалического барьера.

По результатам полученных данных можно говорить о наличии выраженных признаков нейровоспаления у большинства пациентов — как у детей с эпилептическими энцефалопатиями, так и у взрослых пациентов с резистентными формами эпилепсии. С учетом увеличения уровня маркеров нейровоспаления у большинства пациентов резистентные эпилептические энцефалопатии раннего детского возраста целесообразно рассматривать как подостро текущий энцефалит, а резистентное течение эпилепсии у взрослых оценивать как результат нейровоспаления. При этом панель «Нейро-иммуно-тест» следует расценивать как интегративный показатель оценки нейровоспаления, более чувствительный к выявлению воспаления, чем другие применявшиеся диагностические маркеры.

Для борьбы с нейровоспалением как причиной резистентных эпилепсий в литературе предлагаются различные подходы, основанные на патогенезе воспалительных процессов. В частности, в качестве неспецифического подавления иммунного ответа применяются глюкокортикоиды, антагонисты Toll-подобных рецепторов (TLR), иммуноглобулины, миноциклин (как вещество, подавляющее активацию микроглиального воспаления). Для подавления отдельных звеньев воспаления применяются моноклональные антитела: ритуксимаб (антитела к антигенам CD20), эфализумаб (подавляет активацию Т-лимфоцитов за счет связывания с CD11a), натализумаб (за счет подавления $\alpha 4$ -интегрина), тоцилизумаб (за счет блокирования IL-6), адалимумаб (за счет блокирования TNF- α). Как альтернативный вариант лечения предлагается применение каннабиноидов, ингибирующих активность циклооксигеназы-2, 5-липоксигеназы, снижающих экспрессию простагландинов и лейкотриенов. Отдельным направлением является применение ингибиторов потенциалзависимых калиевых каналов Kv1.3. Для блокирования пути «интерлейкин-1 β –интерлейкин-1–сигнальный рецептор типа 1» возможно применение рекомбинантного варианта белка-антагониста рецептора интерлейкина-1 (анакинра) и ингибитора каспазы-1, являющегося ферментом, участвующим в биосинтезе икотогенного цитокина IL-1 β (белнаказан (VX-765)). В качестве методики

подавления пути mTOR рекомендуется применение эверолимуса (рапамицина) и кетогенной диеты [33].

При этом, несмотря на наличие обоснований воспалительного происхождения эпилепсии, теория нейровоспаления встречает критику, основанную на информации о недостаточной эффективности противовоспалительных методик в лечении данного заболевания, в частности антибиотикотерапии, противовирусной терапии, иммуноглобулинотерапии, плазмафереза. На наш взгляд, данное мнение основано на оценке результатов изолированного применения противовоспалительных методик лечения. Мы рассматриваем нейровоспаление при эпилепсии как полиэтиологический процесс, увеличивающий антигенную нагрузку, приводящий, с одной стороны, к вторичному иммунодефициту, а с другой стороны — к активации аутоиммунных процессов. Разумеется, с учетом подобного механизма течения воспалительного процесса применение изолированных методик лечения не будет эффективным.

Необходимо учитывать, что воспаление у пациентов с резистентными формами эпилепсии может быть как локальным, первично нейрональным (т.е. находящимся в пределах гематоэнцефалического барьера), так и экстрацеребральным, приводящим к проникновению воспалительных факторов через гематоэнцефалический барьер. При этом локальные процессы, увеличивающие проницаемость ГЭБ, способствуют усилению выраженности воспаления. К экстрацеребральному воспалению можно отнести воспаление в близких к мозгу отделах (носоглотка, ротоглотка, слюнные железы), воспаление в кишечнике (выделяется отдельно в силу частоты нарушений и легкости проникновения воспалительных агентов из кишечника), воспаление в отдаленных органах (органы мочеполовой системы, суставы). В целом у пациентов с резистентными формами эпилепсии нейровоспаление является составной частью системного воспаления.

Для выбора оптимального протокола лечения в случае выявления нейровоспаления при эпилепсии по данным скрининговых методик (анализ уровня белка s100, нейронспецифической енолазы, IgE, эозинофильного катионного белка, циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке) представляется целесообразным расширение спектра диагностики за счет проведения анализа крови на другие воспалительные маркеры: фактор некроза опухолей альфа, С-реактивный белок, антистрептолизин О, интерлейкин-6, интерлейкин-8, антинуклеарный фактор. При подозрении на антинейрональный аутоиммунный процесс рекомендуется анализ крови на антитела к рецепторам и синаптическим белкам нейронов (а именно к рецепторам типа NMDA, LGI1, CASPR2, AMPA1, AMPA2, GABAB1), а также антител к миелину. В случае клинических признаков аутоиммунного процесса в кишечнике рекомендуется анализ на уровень кальпротектина и зонулина в кале, а также на уровень антител к сахаромикетам, бокаловидным клеткам кишечника, GP2 в крови.

Для уточнения этиологии нейровоспаления при эпилепсии рекомендуется анализ на содержание в крови и слюне вирусов герпеса 1-го, 2-го и 6-го типа, вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса и отдельно проведение анализа крови на содержание парвовируса В19, обладающего высоким нейровоспалительным потенциалом. Для исключения наличия источника воспаления в ротоглотке следует провести микробиологическое исследование соскоба с ротоглотки и носоглотки. С учетом крайне выраженной нейротропности боррелии обосновано проведение иммуноблотинга IgM и IgG к *Borrelia burgdorferi*. Помимо этого, целесообразно проведение анализа на состав микробиоты кишечника для поиска возможного источника воспаления. Анализ мочи на содержание органических кислот позволяет выявить как сам факт воспаления (за счет определения уровня хинолиновой кислоты, пара-гидроксифенилмолочной, пара-гидроксифенилпировиноградной кислот, соотношения уровня хинолиновой и ксантуреновой кислот), так и определить характер воспаления (за счет анализа уровня бензойной, трикарбиловой, винной, лимонно-яблочной кислот).

Анализируя характер нейровоспаления при эпилепсии, правомерным представляется вывод о полигенности воспаления, т.е. участия в воспалении и бактериальной, и грибковой, и вирусной, и даже паразитарной флоры. Более того, важен даже не индивидуальный вклад каждого из патогенов, а формирование массивного пула антигенов, и задачей лечения является именно снижение суммарной антигенной нагрузки. Другим аспектом характера воспаления при эпилепсии, требующим внимания, является изменение иммунореактивности организма в ответ на антигенную нагрузку. С одной стороны, именно нарушенная иммунореактивность способствует неадекватно слабой реакции на антигенную инвазию, с другой — массивная суммационная антигенная нагрузка ведет к истощению иммунореактивности организма. Оптимальным диагностическим набором для оценки этих показателей является панель «Нейро-иммуно-тест» [22], так как уровень лейкоцитарной эластазы отражает суммарные показатели активности иммунитета, а также уровень выработки провоспалительных цитокинов. Уровень альфа-1-антитрипсина, в свою очередь, отражает комплексные иммунные возможности сыворотки крови.

Таким образом, одними из основных задач лечения пациентов с нейровоспалением при эпилепсии должны быть снижение антигенной нагрузки и иммунозаместительная терапия. Составными частями терапии являются детоксикация, комплексная противовоспалительная терапия, коррекция рациона, митохондриальная терапия, гормональная коррекция. Проведение детоксикации в качестве первого этапа лечения признается крайне важным для снижения антигенной нагрузки и в силу возможной интоксикации при коррекции рациона и противовоспалительной терапии. При признаках выраженной интоксикации проведение плазмафереза позволяет удалить из организма токсины и облегчить работу иммунной системы (при невозможности удаления

иммунных комплексов из организма, что определяется по уровню циркулирующих иммунных комплексов). Другим способом детоксикации становится применение инфузионных вливаний метаболических препаратов, позволяющих скомпенсировать имеющиеся у пациента нарушения внутренних систем детоксикации.

Особая роль в протоколе лечения пациентов с резистентными формами эпилепсии отводится коррекции рациона, в основе чего лежит элиминационный формат диеты на основе имеющихся метаболических особенностей больного. В случае отсутствия противопоказаний применяется формат низкоуглеводной диеты, вплоть до варианта кетогенной диеты, обладающей высоким противовоспалительным эффектом [34].

При наличии нарушений обмена белков проводится элиминация продуктов, содержащих соответствующие имеющейся патологии аминокислоты. Нарушение обмена жиров, соответственно, требует применения низкожировых вариантов диеты.

Основным компонентом протокола коррекции нейровоспаления при резистентных формах эпилепсии является единовременная комплексная терапия антибактериальными, противогрибковыми и противовирусными препаратами для устранения суммационной антигенной нагрузки. Предпочтение отдается парентеральному введению препаратов с целью получения более высокой концентрации действующего вещества в очаге воспаления. В качестве антибактериальных препаратов назначаются антибиотики широкого спектра действия, преимущественно «защищенные» антибиотики, а также препараты, чувствительность к которым была определена по результатам дополнительных исследований. Аналогичный подход применяется в противогрибковой и противовирусной терапии. С учетом выраженного нейровоспалительного процесса, лежащего в основе тяжелых форм эпилепсии, обязательной составляющей терапии является применение высоких доз иммуноглобулинов. Иммуноглобулинотерапия в данной ситуации становится иммунозаместительной, в то время как комплексная антибактериальная, противогрибковая и противовирусная терапия выполняет функцию снижения антигенной нагрузки. Длительность противовоспалительного парентерального курса может составлять от 5 до 10 дней в зависимости от тяжести воспалительного процесса. При необходимости парентеральный курс дополняется пероральным приемом препаратов с более длительным периодом применения. В обязательном порядке данный курс проводится при наличии выявленного воспалительного процесса в кишечнике, так как в этом случае инфекционные процессы приводят к высвобождению в системный кровоток токсических провоспалительных веществ, а повышенная проницаемость кишечника за счет нарушения плотности контактов энтероцитов усугубляет данные процессы.

Помимо подавления патогенных бактерий, грибов и вирусов, также применяется противопаразитарный протокол, особенно в случае прямых (выявление

гельминтов в кале или антител к гельминтам) или косвенных признаков (увеличение сыровоточного уровня эозинофильного катионного белка и общего уровня иммуноглобулина Е) гельминтоза, вносящего свой вклад в суммационную антигенную нагрузку. В качестве клинического признака паразитарной инвазии привлекает внимание циклический характер эпилептических приступов, когда регулярное учащение приступов, появление серийных приступов с постоянным повторяющимся промежутком времени, может совпадать с циклом размножения паразита.

В случае выявления при эпилепсии антинейрональных антител акцент лечения, наоборот, смещается на иммуносупрессию, включающую в себя применение глюкокортикоидов и иммуносупрессоров. При этом данное направление лечения сочетается с противоинфекционной терапией, так как в основе аутоиммунных процессов лежит в том числе и увеличение инфекционной нагрузки, а также механизмы перекрестного действия антител, когда антитела, вырабатываемые в ответ на антигены возбудителя, оказывают негативное влияние на антигены нейрональной ткани организма.

С учетом тесного взаимоотношения воспаления и метаболического фона, при котором воспалительные факторы оказывают непосредственное влияние на метаболические нарушения, а те в свою очередь создают основу для формирования воспалительных изменений, важное значение следует придавать коррекции биохимических нарушений. В первую очередь необходима нормализация функции митохондрий, так как иммунный ответ во многом зависит от состояния митохондриальной функции. Митохондрии являются «центральным хабом» иммунной системы и управляют иммунитетом, модулируя как метаболические, так и физиологические состояния различных типов иммунных клеток [35]. Наряду с применением препаратов, нормализующих митохондриальную функцию (L-карнитин, убихинон, витамины группы В, альфа-липоевая кислота и др.), обосновано применение методик гипербарической оксигенации, озонотерапии, интервальной гипоксии/гиперокситерапии, что может привести к увеличению количества полноценно работающих митохондрий. Помимо лечения, направленного на устранение митохондриальной дисфункции, целесообразна коррекция других выявляемых биохимических нарушений: патологии кислотно-щелочного состояния, бета-окисления жирных кислот, разветвленных и ароматических аминокислот. Нормализация обменных процессов позволяет иммунной системе адекватно реагировать на инфекционные агенты в силу устранения негативного воздействия дисметаболических синдромов на клеточный и гуморальный иммунитет.

Обязательной составляющей терапии является восполнение гормональных дефицитов, имеющих у пациента, в первую очередь дисфункции щитовидной железы и дисбаланса в системе глюкокортикоидов, играющих непосредственную роль в адекватности иммунного ответа при инфекционных процессах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование позволяет считать нейровоспаление основным фактором развития тяжелых форм эпилепсии и формирования резистентности при эпилептических энцефалопатиях, что предполагает необходимость комплексного системного подхода к лечению метаболических и воспалительных нарушений. Эпилептические энцефалопатии раннего детского возраста с учетом их этиопатогенеза правомерно рассматривать в рубрике подострого энцефалита, где судороги являются лишь одним из проявлений патологического воспалительного процесса. Основной клинической задачей ведения случаев эпилептических энцефалопатий является диагностика суммационной антигенной нагрузки и подбор противовоспалительной терапии. Клиническими критериями эффекта терапии становится динамика частоты эпилептических приступов и когнитивного состояния пациента, лабораторными — динамика уровня маркеров нейровоспаления.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia*. 2008;49(7):1230–1238. doi: [10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x)
2. Sultana B, Panzini MA, Veilleux Carpentier A, Comtois J, Rioux B, Gore G, Bauer PR, Kwon CS, Jetté N, Josephson CB, Keezer MR. Incidence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2021;96(17):805–817. doi: [10.1212/WNL.0000000000011839](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011839)
3. Geis C, Planagumà J, Carreño M, Graus F, Dalmau J. Autoimmune seizures and epilepsy. *J Clin Invest*. 2019;129(3):926–940. doi: [10.1172/JCI125178](https://doi.org/10.1172/JCI125178)
4. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev*. 2017;97(2):839–887. doi: [10.1152/physrev.00010.2016](https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2016)
5. Brenner T, Sills GJ, Hart Y, Howell S, Waters P, Brodie MJ, Vincent A, Lang B. Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(6):1028–1035. doi: [10.1111/epi.12127](https://doi.org/10.1111/epi.12127)
6. Dubey D, Pittcock SJ, McKeon A. Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy score: Increased specificity and applicability. *Epilepsia*. 2019;60(2):367–369. doi: [10.1111/epi.14649](https://doi.org/10.1111/epi.14649)
7. Beach TG, Woodhurst WB, MacDonald DB, Jones MW. Reactive microglia in hippocampal sclerosis associated with human temporal lobe epilepsy. *Neurosci Lett*. 1995;191(1–2):27–30. doi: [10.1016/0304-3940\(94\)11548-1](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)11548-1)
8. Crespel A, Coubes P, Rousset MC, Brana C, Rougier A, Rondouin G, Bockaert J, Baldy-Moulinier M,

- Lerner-Natoli M. Inflammatory reactions in human medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Res.* 2002;952(2):159–169. doi: [10.1016/s0006-8993\(02\)03050-0](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)03050-0)
9. Lorigados Pedre L, Morales Chacón LM, Pavón Fuentes N, Robinson Agramonte MLA, Serrano Sánchez T, Cruz-Xenes RM, Díaz Hung ML, Estupiñán Díaz B, Báez Martín MM, Orozco-Suárez S. Follow-Up of Peripheral IL-1 β and IL-6 and Relation with Apoptotic Death in Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy Patients Submitted to Surgery. *Behav Sci (Basel)*. 2018;8(2):21. doi: [10.3390/bs8020021](https://doi.org/10.3390/bs8020021)
 10. Pracucci E, Pillai V, Lamers D, Parra R, Landi S. Neuroinflammation: A Signature or a Cause of Epilepsy? *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6981. doi: [10.3390/ijms22136981](https://doi.org/10.3390/ijms22136981)
 11. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018;281(1):8–27. doi: [10.1111/imr.12621](https://doi.org/10.1111/imr.12621)
 12. Galic MA, Riazzi K, Pittman QJ. Cytokines and brain excitability. *Front Neuroendocrinol.* 2012;33(1):116–125. doi: [10.1016/j.yfrne.2011.12.002](https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.12.002)
 13. Bronisz E, Kurkowska-Jastrzębska I. Matrix Metalloproteinase 9 in Epilepsy: The Role of Neuroinflammation in Seizure Development. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:7369020. doi: [10.1155/2016/7369020](https://doi.org/10.1155/2016/7369020)
 14. Pepys MB. The Pentraxins 1975–2018: Serendipity, Diagnostics and Drugs. *Front Immunol.* 2018;9:2382. doi: [10.3389/fimmu.2018.02382](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02382)
 15. Xiang W, Chao ZY, Feng DY. Role of Toll-like receptor/ MYD88 signaling in neurodegenerative diseases. *Rev Neurosci.* 2015;26(4):407–414. doi: [10.1515/revneuro-2014-0067](https://doi.org/10.1515/revneuro-2014-0067)
 16. Lin Z, Gu Y, Zhou R, Wang M, Guo Y, Chen Y, Ma J, Xiao F, Wang X, Tian X. Serum Exosomal Proteins F9 and TSP-1 as Potential Diagnostic Biomarkers for Newly Diagnosed Epilepsy. *Front Neurosci.* 2020;14:737. doi: [10.3389/fnins.2020.00737](https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00737)
 17. Hodges SL, Lugo JN. Therapeutic role of targeting mTOR signaling and neuroinflammation in epilepsy. *Epilepsy Res.* 2020;161:106282. doi: [10.1016/j.eplepsyres.2020.106282](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106282)
 18. Salar S, Maslarova A, Lippmann K, Nichtweiss J, Weissberg I, Sheintuch L, Kunz WS, Shorer Z, Friedman A, Heinemann U. Blood-brain barrier dysfunction can contribute to pharmacoresistance of seizures. *Epilepsia.* 2014;55(8):1255–1263. doi: [10.1111/epi.12713](https://doi.org/10.1111/epi.12713)
 19. Weidner LD, Kannan P, Mitsios N, Kang SJ, Hall MD, Theodore WH, Innis RB, Mulder J. The expression of inflammatory markers and their potential influence on efflux transporters in drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy tissue. *Epilepsia.* 2018;59(8):1507–1517. doi: [10.1111/epi.14505](https://doi.org/10.1111/epi.14505)
 20. Deng X, Shao Y, Xie Y, Feng Y, Wu M, Wang M, Chen Y. MicroRNA-146a-5p Downregulates the Expression of P-Glycoprotein in Rats with Lithium-Pilocarpine-Induced Status Epilepticus. *Biol Pharm Bull.* 2019;42(5):744–750. doi: [10.1248/bpb.b18-00937](https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00937)
 21. Bazhanova ED, Kozlov AA, Litovchenko AV. Mechanisms of Drug Resistance in the Pathogenesis of Epilepsy: Role of Neuroinflammation. A Literature Review. *Brain Sci.* 2021;11(5):663. doi: [10.3390/brainsci11050663](https://doi.org/10.3390/brainsci11050663)
 22. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммуно-тест»): Медицинская технология. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. Laboratory diagnostics in the monitoring of patients with endogenous psychosis (“Neuro-immuno-test”): Medical technology. 2nd edition, revised and supplemented. M.: Medical Informational Agency, 2016. (In Russ.).
 23. Shiihara T, Miyashita M, Yoshizumi M, Watanabe M, Yamada Y, Kato M. Peripheral lymphocyte subset and serum cytokine profiles of patients with West syndrome. *Brain Dev.* 2010;32(9):695–702. doi: [10.1016/j.braindev.2009.11.001](https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.11.001)
 24. Liu ZS, Wang QW, Wang FL, Yang LZ. Serum cytokine levels are altered in patients with West syndrome. *Brain Dev.* 2001;23(7):548–551. doi: [10.1016/s0387-7604\(01\)00313-8](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(01)00313-8)
 25. Snead OC 3rd. How does ACTH work against infantile spasms? Bedside to bench. *Ann Neurol.* 2001;49(3):288–289. PMID: 11261501.
 26. Carvalho KS, Walleigh DJ, Legido A. Generalized epilepsies: immunologic and inflammatory mechanisms. *Semin Pediatr Neurol.* 2014;21(3):214–220. doi: [10.1016/j.spen.2014.08.003](https://doi.org/10.1016/j.spen.2014.08.003)
 27. Verhelst H, Boon P, Buyse G, Ceulemans B, D’Hooghe M, Meirleir LD, Hasaerts D, Jansen A, Lagae L, Meurs A, Coster RV, Vonck K. Steroids in intractable childhood epilepsy: clinical experience and review of the literature. *Seizure.* 2005;14(6):412–421. doi: [10.1016/j.seizure.2005.07.002](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2005.07.002)
 28. Haque A, Polcyn R, Matzelle D, Banik NL. New Insights into the Role of Neuron-Specific Enolase in Neuro-Inflammation, Neurodegeneration, and Neuroprotection. *Brain Sci.* 2018;8(2):33. doi: [10.3390/brainsci8020033](https://doi.org/10.3390/brainsci8020033)
 29. Langeh U, Singh S. Targeting S100B Protein as a Surrogate Biomarker and its Role in Various Neurological Disorders. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(2):265–277. doi: [10.2174/1570159X18666200729100427](https://doi.org/10.2174/1570159X18666200729100427)
 30. Mu RZ, Liu S, Liang KG, Jiang D, Huang YJ. A Meta-Analysis of Neuron-Specific Enolase Levels in Cerebrospinal Fluid and Serum in Children With Epilepsy. *Front Mol Neurosci.* 2020;13:24. doi: [10.3389/fnmol.2020.00024](https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00024)
 31. Palmio J, Keränen T, Alapirtti T, Hulkkonen J, Mäkinen R, Holm P, Suhonen J, Peltola J. Elevated serum neuron-specific enolase in patients with temporal lobe epilepsy: a video-EEG study. *Epilepsy Res.* 2008;81(2–3):155–160. doi: [10.1016/j.eplepsyres.2008.05.006](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.05.006)
 32. Banote RK, Akel S, Zelano J. Blood biomarkers in epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2022;146(4):362–368. doi: [10.1111/ane.13616](https://doi.org/10.1111/ane.13616)

33. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev.* 2020;72(3):606–638. doi: [10.1124/pr.120.01953](https://doi.org/10.1124/pr.120.01953)
34. Dupuis N, Curatolo N, Benoist JF, Auvin S. Ketogenic diet exhibits anti-inflammatory properties. *Epilepsia.* 2015;56(7):e95–98. doi: [10.1111/epi.13038](https://doi.org/10.1111/epi.13038)
35. Breda CNS, Davanzo GG, Basso PJ, Saraiva Câmara NO, Moraes-Vieira PMM. Mitochondria as central hub of the immune system. *Redox Biol.* 2019;26:101255. doi: [10.1016/j.redox.2019.101255](https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101255)

Сведения об авторах

Тимур Русланович Садыков, кандидат медицинских наук, врач-невролог, заведующий стационарным отделением, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8319-7106>.

veeg.russia@gmail.com

Василий Олегович Генералов, доктор медицинских наук, профессор, врач-невролог, эпилептолог, руководитель клиники, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7328-5698>

planetamed@mail.ru

Татьяна Евгеньевна Ободзинская, врач-психиатр, психотерапевт, заведующая отделением митохондриальной медицины, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3371-7537>

dr.obodzinskaya@gmail.com

Антон Меликсович Югай, врач-невролог, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0005-7190-7413>

tonyacedoc@gmail.com

Ангелина Николаевна Александренкова, врач-биохимик, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4238-5634>

videoeeg@mail.ru

Геннадий Владимирович Ларионов, врач-биохимик, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0006-8893-6402>

videoeeg@mail.ru

Любовь Владимировна Никулина, врач-биохимик, клиника «ПланетаМед», Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0003-7778-1079>

videoeeg@mail.ru

Information about the authors

Timur R. Sadykov, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Epileptologist, Head of Inpatient Department, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8319-7106>

veeg.russia@gmail.com

Vasily O. Generalov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Neurologist, Epileptologist, Head of Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7328-5698>

planetamed@mail.ru

Tatyana E. Obodzinskaya, Psychiatrist, Psychotherapist, Head of Department of Mitochondrial Medicine of Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3371-7537>

dr.obodzinskaya@gmail.com

Anton M. Yugay, Neurologist, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0005-7190-7413>

tonyacedoc@gmail.com

Angelina A. Aleksandrenkova, Clinical Biochemist, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4238-5634>

videoeeg@mail.ru

Gennady V. Larionov, Clinical Biochemist, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0006-8893-6402>

videoeeg@mail.ru

Lyubov V. Niculina, Clinical Biochemist, Medical Center “PlanetaMed”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0009-0003-7778-1079>

videoeeg@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The authors declare no conflicts of interest.

Дата поступления 29.04.2023
Received 29.04.2023

Дата рецензии 16.08.2023
Revised 16.08.2023

Дата принятия 05.09.2023
Accepted for publication 05.09.2023

Роль маркеров воспаления в диагностике и оптимизации терапии в психиатрии

Г.И. Копейко, Т.П. Ключник, С.А. Зозуля, Л.В. Андросова, О.А. Борисова
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Григорий Иванович Копейко, gregory_kopeyko@mail.ru

Резюме

Обоснование: результаты изучения роли нейровоспаления в патогенезе хронических психических заболеваний направляют научный поиск возможностей приложения концептуальных представлений к клинической практике. **Цель:** обобщить результаты клинко-биологических исследований, проведенных совместно клиницистами и сотрудниками лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» и направленных на определение значимости иммунных биомаркеров для задач диагностики, прогноза и терапии различных видов психической патологии. **Метод:** методическое оснащение этого пула исследований обеспечено использованием разработанной в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» оригинальной медицинской технологии «Нейро-иммуно-тест» в сопоставлении с клиническими данными. **Результаты и обсуждение:** показано, что различные маркеры воспаления, определяемые в крови пациентов, могут использоваться для оценки уровня воспаления в мозге. Исследованиями на разных группах пациентов обнаружено, что уровень этих маркеров отражает тяжесть и остроту патологического процесса в мозге и коррелирует с особенностями клинической симптоматики больных. Наиболее значимыми для объективной оценки клинического статуса пациентов и прогноза течения заболевания являются не отдельные воспалительные маркеры, а их комбинации и соотношения. Установлено, что количественное изменение иммунологических маркеров опережает изменение показателей клинических, подтверждая их прогностическую значимость. Повышение иммунологических показателей в крови на этапах заболевания, предшествующих развитию выраженной клинической симптоматики, может служить объективным критерием наличия текущего патологического процесса в мозге пациентов с высоким риском манифестации эндогенного психоза. Проведенные иммунологические исследования с применением технологии «Нейро-иммуно-тест» выявили различную активацию иммунной системы у пациентов с когнитивным снижением различной тяжести — от мягкого когнитивного снижения до деменции при болезни Альцгеймера (БА). **Заключение:** обнаруженные с помощью «Нейро-иммуно-теста» различия иммунофенотипов, имеющих определенные количественные и качественные особенности спектра воспалительных и аутоиммунных маркеров, чрезвычайно важны как для диагностических и прогностических целей, так и для оптимизации терапии.

Ключевые слова: воспаление, «Нейро-иммуно-тест», воспалительные и аутоиммунные маркеры, эндогенные психические заболевания, мягкое когнитивное снижение, болезнь Альцгеймера

Для цитирования: Копейко Г.И., Ключник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В., Борисова О.А. Роль маркеров воспаления в диагностике и оптимизации терапии в психиатрии. *Психиатрия*. 2023;21(5):67–76. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-67-76>

RESEARCH OVERVIEW

UDC 616.89; 616-002.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-67-76>

The Role of Inflammatory Markers for Diagnostics and Optimization of Therapy in Psychiatry

G.I. Kopeyko, T.P. Klyushnik, S.A. Zozulya, L.V. Androsova, O.A. Borisova
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Grigoriy I. Kopeyko, gregory_kopeyko@mail.ru

Summary

Background: the results of studying the role of neuroinflammation in the pathogenesis of chronic mental disorders guide the scientific search for ways to apply conceptual notions to clinical practice. **The aim:** to present an overview of clinical and biological studies conducted jointly by clinicians and employees of the Laboratory of Neuroimmunology of the FSBSI "Mental Health Research Centre" and aimed at determination of the significance of immune biomarkers for the diagnosis, prognosis and treatment of various types of mental pathology. **Method:** the methodological equipment of this study is provided by the use of the original "Neuro-

immuno-test" medical technology, developed at the FSBSI "Mental Health Research Centre", in comparison with the clinical data. **Results and discussion:** summarizing the results of many years of research showed that various inflammatory markers, determined in the blood of patients, can be used to assess the level of inflammation in the brain. Studies in various groups of patients showed that the level of these markers reflected the severity and acuteness of the pathological process in the brain and correlated with the characteristics of the clinical symptoms of patients. The most significant for an objective assessment of the clinical status of patients and the prognosis of the course of the disease are not individual inflammatory markers, but their combinations and ratios. It was found that the quantitative change in immunological parameters was ahead of the change in clinical indicators, confirming their prognostic significance. Elevated blood markers at the stages of the disease, preceding the development of pronounced clinical symptoms, can serve as an objective criterion for the presence of a current pathological process in the brain of patients with a high risk of manifestation of endogenous psychosis. The conducted immunological studies using the "Neuro-Immuno-Test" technology revealed different activation of the immune system in patients with cognitive impairment of varying severity, i.e. from mild cognitive impairment to dementia in Alzheimer's disease (AD). **Conclusion:** differences in immunophenotypes, which have certain quantitative and qualitative features of the spectrum of inflammatory and autoimmune markers, found using the "Neuro-Immuno-Test", are extremely important both for diagnosis and prognosis, and for therapy optimization.

Keywords: inflammation, "Neuro-Immuno-Test", inflammatory and autoimmune markers, endogenous mental disorders, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease

For citation: Kopeyko G.I., Klyushnik T.P., Zozulya S.A., Androsova L.V., Borisova O.A. The Role of Inflammatory Markers for Diagnostics and Optimization of Therapy in Psychiatry. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(5):67-76. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-67-76>

ВВЕДЕНИЕ

По современным представлениям ключевую роль в развитии эндогенных психических заболеваний играет процесс воспаления в мозге (нейровоспаление), ассоциированный с системным воспалением (кровеносное русло) [1, 2]. Нейровоспаление/воспаление рассматривается также в качестве важного механизма патогенеза возраст-ассоциированных заболеваний, затрагивающих мозговые структуры и проявляющихся когнитивными нарушениями. При болезни Альцгеймера (БА) нейровоспаление вовлечено в патогенетические пути образования бляшек бета-амилоида и нейрофибриллярных клубков [3, 4].

Активация воспалительных реакций в тканях мозга может определяться генетическими особенностями пациента. Триггерами служат различные стимулы инфекционного генеза, стресс, нарушения в нейроэндокринной системе и др. Нейровоспаление способствует нарушениям передачи нервного импульса, а также нейродегенеративным изменениям и ассоциировано с развитием когнитивных нарушений [5, 6].

Реализация воспалительного ответа в крови осуществляется преимущественно нейтрофилами и моноцитами, происходит путем презентации антигена, фагоцитоза и опосредована синтезом большого количества медиаторов воспаления — провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода (АФК) и азота, протеолитических ферментов и др. [2, 5].

Вследствие нейроиммунных взаимосвязей различные маркеры воспаления, определяемые в крови пациентов, могут использоваться для оценки уровня воспаления в мозге. Это положение подтверждается выявлением корреляций различной силы между уровнем периферических маркеров воспаления и особенностями психопатологической симптоматики пациентов с психическими заболеваниями [6, 7]. По данным литературы, с этой целью изучаются интерлейкины, хемокины, рецепторы к цитокинам, иммунциты, показатели гемостаза, белки системы комплемента,

протеолитические ферменты, маркеры апоптоза, молекулы клеточной адгезии, нейроантигены и нейроспецифические антитела и др. [3–5].

Исследования свидетельствуют, что наиболее значимыми для объективной оценки клинического статуса пациентов и прогноза течения заболевания являются не отдельные воспалительные маркеры, а их комбинации и соотношения [8–10].

На основе результатов многолетних клинико-биологических исследований в НЦПЗ разработана оригинальная медицинская технология «Нейро-иммуно-тест», включающая в себя комплексное определение ряда воспалительных и аутоиммунных маркеров крови у пациентов с психическими заболеваниями. Исследованиями на различных группах пациентов показано, что уровень этих маркеров отражает тяжесть и остроту патологического процесса в мозге и коррелирует с особенностями клинической симптоматики больных [11–13].

Цель исследования — провести обзор результатов многолетних клинико-биологических исследований в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», посвященных изучению роли воспаления в развитии эндогенных психических и нейродегенеративных заболеваний, а также использованию в клинической практике медицинской технологии «Нейро-иммуно-тест», включающей комплексное определение в крови пациентов воспалительных и аутоиммунных маркеров.

Основными показателями, входящими в технологию «Нейро-иммуно-тест», являются:

- энзиматическая активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ);
- функциональная активность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ);
- уровень аутоантител (аАТ) к астроцитарному белку S100B и основному белку миелину.

ЛЭ — протеолитический фермент нейтрофилов, который выбрасывается в кровь при дегрануляции этих клеток в ходе развития воспаления. Субстратом ЛЭ являются эластиновые волокна сосудистой стенки,

в том числе сосудов гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что способствует увеличению их проницаемости. α 1-ПИ — острофазный белок, синтезируемый клетками печени, являющийся одновременно основным эндогенным ингибитором ЛЭ и ограничивающий ее деструктивный потенциал. Уровень аАТ к белку S100B и основному белку миелина отражает аутоиммунный компонент. Известно, что аутоантитела, синтезируемые в крови, способны мигрировать через нарушенный ГЭБ в мозг, связываться с белками-мишенями и способствовать развитию вторичных метаболических нарушений, в связи с чем повышение уровня аАТ в крови пациентов рассматривается в качестве неблагоприятного фактора, отражающего качественное изменение иммунного воспаления, связанное с утяжелением течения заболевания [14].

По совокупности показателей «Нейро-иммуно-теста» проводится комплексная оценка уровня активации иммунной системы, учитывающая корпоративные взаимодействия между врожденным и приобретенным иммунитетом, а также гуморальные и клеточные составляющие. По соотношению активности ЛЭ и α 1-ПИ оценивается также активность протеолитической системы воспаления [15], которая может существенно изменяться при наиболее тяжелых формах психических заболеваний в связи с критическим нарушением проницаемости ГЭБ и/или функциональной истощенностью нейтрофилов вследствие длительного течения патологических процессов, ассоциированных с воспалением [16].

К преимуществам «Нейро-иммуно-теста» относятся прежде всего высокая концентрация определяемых маркеров воспаления и их относительная стабильность

в крови пациентов. Методы, используемые для определения вышеперечисленных иммунологических показателей, являются достаточно простыми, что позволяет анализировать большое количество образцов крови и создавать репрезентативные базы данных. Важно также, что используемый кинетический спектрофотометрический метод определения энзиматической активности ЛЭ позволяет оценивать общую активность этого фермента (около 70% ЛЭ в крови находится в комплексе с ингибитором α 1-ПИ). Количественная оценка активности α 1-ПИ отражает остроту воспалительного процесса вследствие тесной взаимосвязи этого белка с провоспалительным цитокином IL-6, который является индуктором его синтеза в печени. Выявлены также корреляционные связи средней и высокой силы между активностью ЛЭ и α 1-ПИ с другими острофазными белками, а также с тромбодинамическими показателями [17].

«Нейро-иммуно-тест» хорошо зарекомендовал себя как в научных исследованиях, так и в клинической практике. Практические вопросы, которые позволяет решить «Нейро-иммуно-тест», касаются диагностики, включая раннюю диагностику, мониторинга, прогноза, оценки качества ремиссий и эффективности терапии. Подробные результаты клинко-иммунологических сопоставлений, проведенных на выборках пациентов различных возрастных групп с основными психическими заболеваниями, отражены в соответствующих публикациях [11–13, 18–21]. В настоящей обзорной работе приводятся основные положения и закономерности, которые важны с позиции применения этой лабораторной технологии для клинической психиатрической практики.



Рис. 1. Взаимосвязь психопатологических синдромов с иммунологическими показателями

Fig. 1 Correlation of psychopathological syndromes and immunological parameters

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ «НЕЙРО-ИММУНО-ТЕСТА» ПРИ ЭНДОГЕННЫХ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Исследования свидетельствуют, что увеличение тяжести патологического процесса в мозге в ряду нозологических состояний — от аффективных психозов к шизоаффективным психозам и далее к шизофрении — сопровождается нарастанием уровня активации иммунной системы. В крови пациентов наблюдается увеличение активности ЛЭ и α 1-ПИ от умеренного до значительного по сравнению с контрольными значениями, а также повышение уровня аутоантител к нейроантигенам. Отметим, что появление в крови аутоантител к белкам нервной ткани сопровождается преимущественно необратимыми патологическими процессами в нервной ткани головного мозга, наиболее характерными для тяжелых форм психических заболеваний (рис. 1).

Схожая тенденция наблюдается у пациентов детского возраста с расстройствами аутистического спектра (РАС) и шизофренией. Показано, что эволютивный аутизм (синдром Аспергера) сопровождается лишь незначительной активацией иммунной системы. Напротив, у пациентов с психотическими формами расстройств аутистического спектра (РАС) уровень активации нарастает от детского психоза к атипичному детскому психозу, достигая максимальных значений при детской шизофрении, что отражает большую тяжесть психопатологических расстройств у таких пациентов (рис. 2).

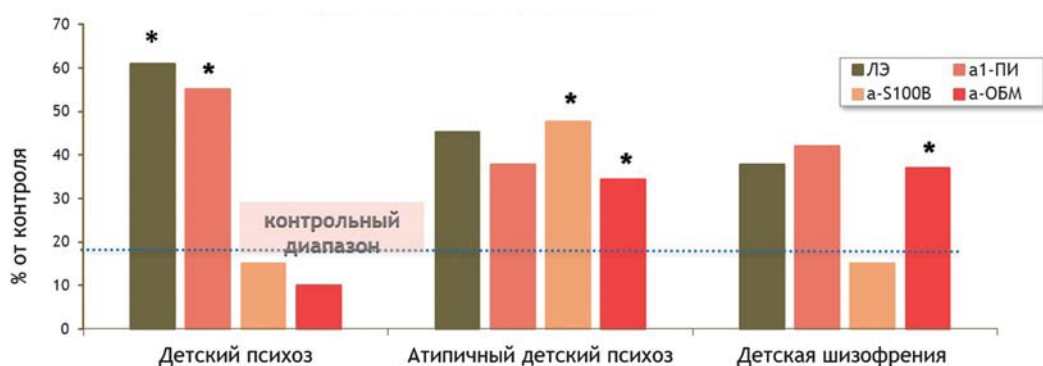
Показано также, что изменение вышеперечисленных иммунологических показателей по сравнению с контрольными значениями не только отражает особенности психического состояния пациента, в том числе и в динамике заболевания, но может опережать его оценку методом клинического наблюдения [11–13].

Результаты, иллюстрирующие применение «Нейро-иммуно-теста» для мониторинга состояния пациентов с шизофренией, представлены на рис. 2. Можно видеть, что при наблюдении пациента в течение нескольких лет клинические (по шкале позитивных и негативных симптомов шизофрении, PANSS) и иммунологические маркеры демонстрируют схожую динамику. Изменение иммунологических показателей опережает изменение клинических показателей, подтверждая прогностическую значимость биомаркеров (рис. 3).

Данные исследований последних лет свидетельствуют, что повышение вышеперечисленных иммунологических показателей в крови наблюдается также на этапах заболевания, предшествующих развитию выраженной клинической симптоматики, что может служить объективным критерием наличия текущего патологического процесса в мозге. «Нейро-иммуно-тест» хорошо зарекомендовал себя, что позволяет использовать этот инструмент для выявления пациентов с высоким риском манифестации эндогенного психоза [18].

Обнаружение динамического изменения (повышения) уровня маркеров воспаления на начальных этапах развития психотического состояния, когда внешне отсутствуют или минимально выражены клинические признаки остроты патологического процесса, позволяет также заблаговременно производить коррекцию психотропной терапии, тем самым предупреждая обострение психоза.

Следует отметить, что группы пациентов со сходными клиническими признаками и синдромокомплексами могут иметь значительный количественный разброс анализируемых иммунологических показателей, и, напротив, сходные спектры иммунных маркеров могут выявляться в группах пациентов с различными синдромокомплексами. На рис. 4 приведено сравнение активности ЛЭ и уровня аАТ к белку S100B у больных шизофренией с различными психопатологическими синдромами.



* Статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$)

Simashkova N.V., Boksha I.S., Klyushnik T.P., Iakupova L.P., Ivanov M.V., Mukaetova-Ladinska E.B.

Diagnosis and Management of Autism Spectrum Disorders in Russia: Clinical-Biological Approaches.

Journal of Autism and Developmental Disorders. 2019, Vol. 49, Issue 9, pp. 3906–3914. Q1

Уточнение диагноза, прогноза, персонализированного подхода к терапии

Рис. 2. Дифференциация РАС и шизофрении у детей по иммунологическим показателям

Fig. 2 The differentiation of Autism spectrum disorders (ASD) and schizophrenia in children using immunological parameters

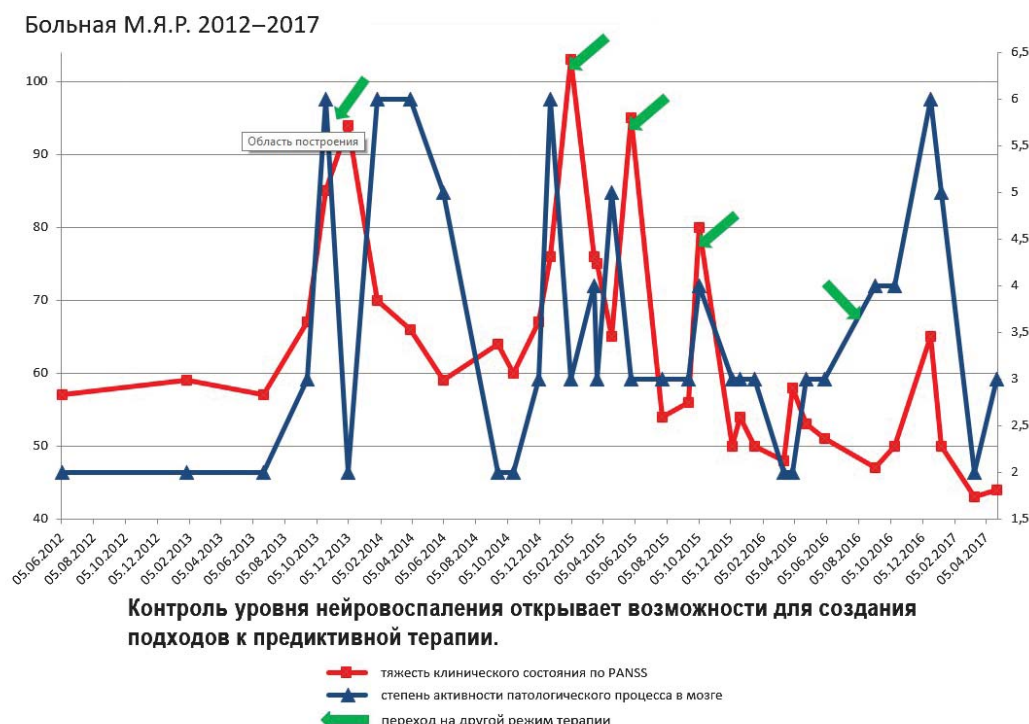


Рис. 3. Мониторинг иммунологических показателей и динамики эффективности терапии при шизофрении
Fig. 3 Monitoring of immunological parameters and dynamics of treatment effectiveness in schizophrenia

В связи с вышесказанным с целью персонализированного подхода представляется целесообразным выделение различных иммунофенотипов, характеризующих иммунологический статус конкретного пациента, и анализ изменения этого иммунофенотипа в динамике заболевания. Исследования свидетельствуют, что некоторые иммунофенотипы, имеющие определенные количественные и качественные особенности спектра анализируемых воспалительных и аутоиммунных маркеров, чрезвычайно важны как для диагностических и прогностических целей, так и для оптимизации терапии.

Особый интерес представляет иммунофенотип с низкой активностью ЛЭ. Показатель ЛЭ в пределах контрольного диапазона или выходящий за его нижнюю границу сочетается со значительным повышением активности α 1-ПИ и уровня других маркеров воспаления (IL-6, С-реактивного белка и др.), а в ряде случаев сопровождается также повышением уровня аутоантител.

Такой профиль иммунных маркеров отражает развитие астении при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра, атипичное течение депрессий с преобладанием апатоадинамической



Рис. 4. Иммунологическая гетерогенность синдромокомплексов шизофрении

* Статистически значимые различия с контролем ($p < 0,05$)

Fig. 4 The immunological variations of syndromes in schizophrenia

* Significant differences vs control ($p < 0.05$)

и дисфорической симптоматики в присутствии негативных расстройств, а также такие наиболее тяжелые психопатологические состояния, как паракинети́ческая кататония и параноидная шизофрения с бредом воздействия и явлениями психического автоматизма [19–23]. Показано, что этот иммунофенотип является неблагоприятным для развития патологического процесса и ассоциирован с терапевтической резистентностью. Как правило, пациенты с таким иммунофенотипом отличаются наибольшей длительностью заболевания, а также большей отягощенностью соматической патологией. Предположительно, такой иммунный профиль может быть связан с функциональной истощенностью нейтрофилов вследствие длительно текущего патологического процесса и/или отражением критического нарушения проницаемости ГЭБ и трансмиграции нейтрофилов из крови в мозг.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ «НЕЙРО-ИММУНО-ТЕСТА» У ПАЦИЕНТОВ С МЯГКИМ КОГНИТИВНЫМ СНИЖЕНИЕМ И БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Проведенные иммунологические исследования с применением технологии «Нейро-иммуно-тест» выявили активацию иммунной системы у пациентов с БА различной тяжести: для пациентов характерно

повышение активности острофазного белка $\alpha 1$ -ПИ, а также уровня аутоантител к нейроантигенам. При использовании расширенного варианта «Нейро-иммуно-теста», включающего также другие маркеры воспаления, выявлено увеличение уровня провоспалительных цитокинов и острофазных белков, например IL-6 и СРБ, что согласуется с результатами других авторов и подтверждает вовлеченность воспаления в патогенез этого заболевания. Вместе с тем в этой группе пациентов наблюдалась особенность спектра иммунных маркеров, связанная с низкой активностью в крови лейкоцитарной эластазы, отрицательно коррелирующей с тяжестью БА [24, 25]. Результаты этих исследований отражены на рис. 5.

В крови пациентов с мягким когнитивным снижением (МКС) выявляется широкий диапазон активности ЛЭ — от высоких значений, соответствующих уровню других воспалительных маркеров, до значений, находящихся в диапазоне контрольной группы или выходящих за его нижнюю границу, что характерно для пациентов с БА [26, 27].

Катамнестическое клиническое обследование этих пациентов показало, что иммунофенотип, связанный со сниженной активностью ЛЭ на фоне высокого уровня других маркеров воспаления, является иммунологическим предиктором дальнейшего ухудшения когнитивного функционирования пациентов с МКС или развития у них деменции. Когнитивное функционирование

Результаты Дисбаланс уровня воспалительных медиаторов и дегрануляционной активности нейтрофилов при БА

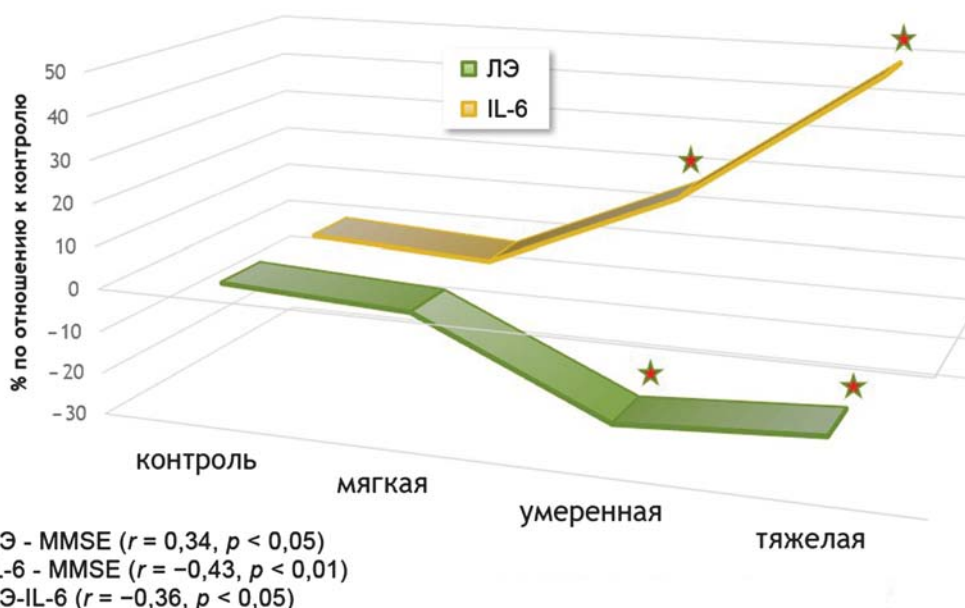


Рис. 5. Соотношение уровня иммунных маркеров (ЛЭ и IL-6) и тяжести когнитивного снижения при БА

*Статистически значимые отличия от контроля

Fig. 5 Immune markers (LE and IL-6) level ratio and the severity of cognitive decline in Alzheimer disease

*Significant difference vs control

пациентов с МКС, иммунофенотип которых характеризовался умеренным повышением всех анализируемых маркеров, оставалось на прежнем уровне, или наблюдалось небольшое улучшение. Отметим, что все пациенты получали схожую терапию [28].

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные результаты серии многолетних клинико-иммунологических исследований подтвердили роль нейровоспаления в патогенезе хронических психических заболеваний. Использование инновационной медицинской технологии «Нейро-иммуно-тест» на современном этапе развития нейронаук обеспечило современный дизайн исследований и позволило получить новые представления о фундаментальных основах наиболее частых форм психической патологии. Результаты во многом совпадают с данными других исследований роли нейровоспаления при нейродегенеративной патологии [7–9, 14, 16]. Преимущество проведенных в НЦПЗ исследований состоит в особенностях дизайна, обеспечивающего комплексную оценку целой панели иммунных маркеров и детальное клиническое определение психического состояния и этапа заболевания у обследованных пациентов.

В целом на основе совокупности результатов многолетнего применения «Нейро-иммуно-теста» в различных группах пациентов с эндогенными психическими заболеваниями можно заключить, что:

- уровень активации иммунной системы отражает тяжесть и остроту патологического процесса в мозге;
- ремиссия заболевания ассоциирована со снижением уровня иммунных маркеров и уровня активации иммунной системы;
- высокий уровень антител к нейроантигенам — маркер наиболее тяжелых (необратимых) патологических состояний мозга;
- повышение/снижение уровня воспалительных маркеров предшествует изменению психического состояния пациентов;
- клинически схожие группы пациентов могут иметь качественные и количественные различия спектра иммунных маркеров, и, напротив, схожие спектры иммунных маркеров могут выявляться в группах пациентов с различными синдромокомплексами;
- иммунофенотип, связанный с низкой активностью ЛЭ на фоне высокого уровня активации иммунной системы, является наиболее неблагоприятным в плане дальнейшего прогноза течения заболевания.

Результаты длительного применения «Нейро-иммуно-теста» для обследования пациентов с мягким когнитивным снижением амнестического типа и болезнью Альцгеймера позволяют заключить, что:

- активация иммунной системы, связанная с повышением уровня воспалительных и аутоиммунных

маркеров, может быть выявлена на самых ранних стадиях развития когнитивного снижения, что делает правомерным использование «Нейро-иммуно-теста» для прогнозирования развертывания картины заболевания и своевременного назначения адекватной терапии;

- иммунологическим предиктором неблагоприятного течения МКС является иммунофенотип, связанный с низкой активностью ЛЭ на фоне высокого уровня активации иммунной системы. Наличие такого иммунофенотипа у пациентов с МКС позволяет отнести их к группе высокого риска развития деменции и, возможно, предполагает проведение превентивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многолетних клинико-биологических исследований по изучению роли воспаления в патогенезе эндогенных психических и нейродегенеративных заболеваний положены в основу создания лабораторной технологии «Нейро-иммуно-тест». Эта технология предназначена для комплексного определения в крови пациентов воспалительных и аутоиммунных маркеров. «Нейро-иммуно-тест» хорошо зарекомендовал себя в психиатрической практике, существенно дополняя клиническое и психопатологическое обследование пациентов, способствуя решению диагностических задач, таких как оценка остроты и тяжести состояния, а также определению вероятностного прогноза дальнейшей траектории заболевания. Уровень иммунных биомаркеров подлежит рассмотрению при персонифицированном подходе к терапии и оценке ее эффективности, при формировании групп высокого риска манифестации эндогенного психоза и другой патологии, в частности болезни Альцгеймера. Использование технологии «Нейро-иммуно-тест» расширяет возможности научного поиска в фундаментальном изучении психической патологии и оптимизации практической помощи пациентам.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Barichello T, Simoes LR, Quevedo J, Zhang XY. Microglial activation and psychotic disorders: evidence from pre-clinical and clinical studies. *Curr Top Behav Neurosci*. 2020;44:161–205. doi: [10.1007/7854_2018_81](https://doi.org/10.1007/7854_2018_81)
2. Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation*. 2013;10:43. doi: [10.1186/1742-2094-10-43](https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-43) PMID: 23547920; PMCID: PMC3626880.
3. Dionisio-Santos DA, Olschowka JA, O'Banion MK. Exploiting microglial and peripheral immune cell crosstalk to treat Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):74. doi: [10.1186/s12974-019-1453-0](https://doi.org/10.1186/s12974-019-1453-0) PMID: 30953557; PMCID: PMC6449993.
4. Schram MT, Euser SM, de Craen AJ, Witteman JC, Frölich M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM,

- Westendorp RG. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(5):708–716. doi: [10.1111/j.1532-5415.2007.01159.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01159.x)
5. Martos D, Tuka B, Tanaka M, Vécsei L, Telegdy G. Memory enhancement with kynurenic acid and its mechanisms in neurotransmission. *Biomedicines.* 2022;10(4):849. doi: [10.3390/biomedicines10040849](https://doi.org/10.3390/biomedicines10040849)
 6. Ermakov EA, Mednova IA, Boiko AS, Buneva VN, Ivanova SA. Chemokine Dysregulation and Neuroinflammation in Schizophrenia: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2215. doi: [10.3390/ijms24032215](https://doi.org/10.3390/ijms24032215) PMID: 36768537; PMCID: PMC9917146.
 7. Jeppesen R, Orlovska-Waast S, Sørensen NV, Christensen RHB, Benros ME. Cerebrospinal Fluid and Blood Biomarkers of Neuroinflammation and Blood-Brain Barrier in Psychotic Disorders and Individually Matched Healthy Controls. *Schizophr Bull.* 2022;48(6):1206–1216. doi: [10.1093/schbul/sbac098](https://doi.org/10.1093/schbul/sbac098) PMID: 35939296; PMCID: PMC9673272.
 8. Lee EE, Ancoli-Israel S, Eyler LT, Tu XM, Palmer BW, Irwin MR, Jeste DV. Sleep Disturbances and Inflammatory Biomarkers in Schizophrenia: Focus on Sex Differences. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2019;27(1):21–31. doi: [10.1016/j.jagp.2018.09.017](https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.09.017) Epub 2018 Oct 11. PMID: 30442531; PMCID: PMC6489497.
 9. Adamowicz DH, Shilling PD, Palmer BW, Nguyen TT, Wang E, Liu C, Tu X, Jeste DV, Irwin MR, Lee EE. Associations between inflammatory marker profiles and neurocognitive functioning in people with schizophrenia and non-psychiatric comparison subjects. *J Psychiatr Res.* 2022;149:106–113. doi: [10.1016/j.jpsychires.2022.02.029](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.02.029) Epub 2022 Mar 2. PMID: 35259663; PMCID: PMC9933244.
 10. Zhu X, Zhou J, Zhu Y, Yan F, Han X, Tan Y, Li R. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in schizophrenia. *Australas Psychiatry.* 2022;30(1):95–99. doi: [10.1177/10398562211022753](https://doi.org/10.1177/10398562211022753) Epub 2021 Jun 16. PMID: 34134532.
 11. Ключник ТП, Зозуля СА, Андросова ЛВ, Сарманова ЗВ, Отман ИН, Дупин АМ, Пантелеева ГП, 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, Zozulya SA, Androsova LV, Sarmanova ZV, Otman IN, Dupin AM, Panteleeva GP, Abramova LI, Stoliarov SA, Shipilova ES, Borisova OA. Immunological monitoring of endogenous attack-like psychoses. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(2):37–41. (In Russ.).
 12. Ключник ТП, Зозуля СА, Олейчик ИВ. Маркеры активации иммунной системы в мониторинге течения эндогенных психических заболеваний. В кн.: Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение. Под ред. академика РАН Н.А. Бохана, профессора С.А. Ивановой. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2017:34–46.
Klyushnik TP, Zozulya SA, Olejchik IV. Markery aktivatsii immunoj sistemy v monitoringe techenija jendogennyh psichicheskikh zabolevanij. V kn.: Biologicheskie markery shizofrenii: poisk i klinicheskoe primenenie. Pod red. akademika RAN N.A. Bohana, professora S.A. Ivanovoj. Novosibirsk: Izd-vo SO RAN, 2017:34–46. (In Russ.).
 13. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммунно-тест»): Медицинская технология. 2-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016.
Laboratornaja diagnostika v monitoringe pacientov s jendogennymi psihozami (“Nejro-immuno-test”): Medicinskaja tehnologija. 2-e izd., ispr. i dop. M.: ООО Medical Informational Agency, 2016.
 14. Endres D, von Zedtwitz K, Matteit I, Bünger I, Foverskov-Rasmussen H, Runge K, Feige B, Schlump A, Maier S, Nickel K, Berger B, Schiele MA, Cunningham JL, Domschke K, Prüss H, Tebartz van Elst L. Spectrum of Novel Anti-Central Nervous System Autoantibodies in the Cerebrospinal Fluid of 119 Patients With Schizophreniform and Affective Disorders. *Biol Psychiatry.* 2022;92(4):261–274. doi: [10.1016/j.biopsych.2022.02.010](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.02.010) Epub 2022 Feb 19. PMID: 35606187.
 15. Парамонова НС, Карчевский АА, Шулика ВР. Диагностика и прогнозирование течения деструктивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки на основе определения протеолитически-антипротеолитической системы сыворотки крови у детей с дисплазией соединительной ткани. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2017;2:210–215.
Paramonova NS, Karchevski AA, Shulika VR. Diagnostic and prognosis of destrutive ulcerative mucosial lesions of the stomach and duodenum on the basis of assessment of elastase inhibitor system in children with connective tissue displasia. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2017;2:210–215. (In Russ.).
 16. Santos-Lima B, Pietronigro EC, Terrabuio E, Zenaro E, Constantin G. The role of neutrophils in the dysfunction of central nervous system barriers. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:965169. doi: [10.3389/fnagi.2022.965169](https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.965169) PMID: 36034148; PMCID: PMC9404376.
 17. Брусов ОС, Матвеев ИА, Кириллов ПС, Фактор МИ, Карпова НС, Васильева ЕФ, Катаонов АБ, Зозуля СА, Ключник ТП. Оценка риска тромботических нарушений у больных шизофренией и шизоаффективными расстройствами в остром периоде болезни с использованием технологии «фибринодинамика». *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2017;117(11):91–100. doi: [10.17116/jnevro20171171191-100](https://doi.org/10.17116/jnevro20171171191-100)

- Brusov OS, Matveev K, Kirillov PS, Faktor MI, Karpova NS, Vasil'eva EF, Katasonov AB, Zozulya SA, Klyushnik TP. Risk assessment of thrombotic events in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder in the acute state: the "fibrinodynamics" technology. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(11):91–100. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20171171191-100](https://doi.org/10.17116/jnevro20171171191-100)
18. Ключник ТП, Зозуля СА, Каледа ВГ, Омелченко МА, Сарманова ЗВ, Отман ИН. Клинико-иммунологические предикторы манифестации эндогенных психозов. Медицинская технология. М., 2022. Klyushnik TP, Zozulya SA, Kaleda VG, Omelchenko MA, Sarmanova ZV, Otman IN. Clinical and immunological predictors of manifestations of endogenous psychoses. Medical technology. M., 2022. (In Russ.).
 19. Ключник ТП, Смулевич АБ, Зозуля СА, Борисова ПО, Лобанова ВМ. Кататония: иммунологический аспект (на модели двигательных симптомокомплексов в клинике шизофрении и расстройств шизофренического спектра). *Психиатрия*. 2022;20(1):17–25. 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: 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)
 20. Ключник ТП, Смулевич АБ, Зозуля СА, Романов ДВ., Лобанова ВМ. Бредовые расстройства при параноидной шизофрении (иммунологические аспекты). *Психиатрия*. 2023;2:6–17. doi: [10.30629/2618-6667-2023-21-2-6-16](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-2-6-16) Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Romanov DV, Lobanova VM. Delusional disorders in paranoid schizophrenia (immunological aspects). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;2:6–17. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2023-21-2-6-16](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-2-6-16)
 21. Якимец АБ, Зозуля СА, Олейчик ИВ, Ключник ТП. Особенности динамики клинико-биологических показателей астенического симптомокомплекса у больных шизофренией в процессе имунотропной 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, Olejchik IV, Klyushnik TP. Dynamics of clinical and biological indices of the asthenic symptom-complex during immunotropic therapy of patients with schizophrenia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(3):70–76. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20181183170-76](https://doi.org/10.17116/jnevro20181183170-76)
 22. Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Андросова ЛВ, Симонов АН, Ключник ТП. Некоторые факторы воспаления и иммунофенотипы при депрессии у пожилых больных. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2020;120(2):53–58. doi: [10.17116/jnevro202012002153](https://doi.org/10.17116/jnevro202012002153) Safarova TP, Yakovleva OB, Androsova LV, Simonov AN, Klyushnik TP. Some inflammation factors and immunophenotypes of depression in elderly patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/ Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(2):53–58. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202012002153](https://doi.org/10.17116/jnevro202012002153)
 23. Ключник ТП, Зозуля СА, Олейчик ИВ, Левченко НС, Субботская НВ, Бархатова АН, Сафарова ТП, Омелченко МА, Андросова ЛВ. Статус лейкоцитарно-ингибиторной системы воспаления при эндогенных депрессиях у пациентов разных возрастных групп. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(5-2):67–74. doi: [10.17116/jnevro202112105267](https://doi.org/10.17116/jnevro202112105267) Klyushnik TP, Zozulya SA, Oleichik IV, Levchenko NS, Subbotskaya NV, Barkhatova AN, Safarova TP, Omelchenko MA, Androsova LV. The status of leukocyte-inhibitory system of inflammation in different age groups of patients with endogenous depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/ Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. Special issues*. 2021;121(5-2):67–74. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202112105267](https://doi.org/10.17116/jnevro202112105267)
 24. Ключник ТП, Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Колыхалов ИВ, Зозуля СА, Дупин АМ. Системные воспалительные маркеры при возрастном когнитивном снижении и болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017;117(7):74–79. doi: [10.17116/jnevro20171177174-79](https://doi.org/10.17116/jnevro20171177174-79) Klyushnik TP, Androsova LV, Mikhaylova NM, Kolykhalov IV, Zozulya SA, Dupin AM. Systemic inflammatory markers in age-associated cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(7):74–79. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20171177174-79](https://doi.org/10.17116/jnevro20171177174-79)
 25. Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Зозуля СА, Дупин АМ, Ключник ТП. Иммунобиохимические маркеры воспаления при деменциях, ассоциированных с возрастом. *Российский психиатрический журнал*. 2017;4:61–66. Androsova LV, Mikhaylova NM, Zozulya SA, Dupin AM, Klyushnik TP. Immunobiochemical markers of inflammation in development of age-associated dementia. *Russian psychiatric journal*. 2017;4:61–66. (In Russ.).
 26. Симонов АН, Ключник ТП, Андросова ЛВ, Михайлова НМ. Использование кластерного анализа и логистической регрессии для оценки риска болезни Альцгеймера у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(12):40–43. doi: [10.17116/jnevro201811812140](https://doi.org/10.17116/jnevro201811812140) Simonov AN, Klyushnik TP, Androsova LV, Mikhaylova NM. The use of cluster analysis and logistic regression for assessing the risk of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment, amnestic

type. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(12):40–43. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201811812140](https://doi.org/10.17116/jnevro201811812140)

27. Курмышев МВ, Зозуля СА, Захарова НВ, Бархатова АН, Никифорова ИЮ, Ключник ТП. Маркеры системного воспаления в оценке эффективности нейрокогнитивной реабилитации у пожилых пациентов с мягким когнитивным снижением. *Психиатрия*. 2022;20(3):47–56. doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-3-47-56](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-47-56)

Kurmyshev MV, Zozulya SA, Zakharova NV, Barkhatova AN, Nikiforova IYu, Klyushnik TP. Markers of Systemic Inflammation in Assessing the Effectiveness of Neurocognitive Rehabilitation in Aged Patients with Mild Cognitive Impairment. *Psychiatry*

(Moscow) (*Psikhiatriya*). 2022;20(3):47–56. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-3-47-56](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-47-56)

28. Пономарева ЕВ, Крынский СА, Гаврилова СИ. Прогноз синдрома мягкого когнитивного снижения амнестического типа: клинико-иммунологические корреляции. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(10–2):16–22. doi: [10.17116/jnevro202112110216](https://doi.org/10.17116/jnevro202112110216)

Ponomareva EV, Krynskiy SA, Gavrilova SI. Prognosis of amnestic mild cognitive impairment: clinical and immunological correlations. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. Special issues*. 2021;121(10–2):16–22. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202112110216](https://doi.org/10.17116/jnevro202112110216)

Сведения об авторах

Григорий Иванович Копейко, кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной части, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8580-9890>
gregory_kopeyko@mail.ru

Татьяна Павловна Ключник, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией, лаборатория нейроиммунологии, директор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>
klushnik2004@mail.ru

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

Любовь Васильевна Андросова, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2433-8810>
androsL@mail.ru

Ольга Александровна Борисова, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отдел юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7429-7244>
olga.borisova@gmail.com

Information about the authors

Grigori I. Kopeyko, Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for the Scientific Part, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8580-9890>
gregory_kopeyko@mail.ru

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

Lubov V. Androsova, Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2433-8810>
androsL@mail.ru

Olga A. Borisova, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Youth Psychiatry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7429-7244>
olga.borisova@gmail.com

Дата поступления 28.08.2023
Received 28.08.2023

Дата рецензии 04.09.2023
Revised 04.09.2023

Дата принятия 05.09.2023
Accepted for publication 05.09.2023

Фрагменты окисленной внеклеточной ДНК влияют на развитие окислительного стресса в мононуклеарах периферической крови *in vitro* пациентов с детским аутизмом

Ю.М. Чудакова^{1,2}, С.Г. Никитина³, Л.Н. Пороховник¹, Е.С. Ершова¹, Г.В. Шмарина¹, Н.Н. Вейко¹, А.В. Мартынов¹, Е.Е. Балакирева³, С.В. Костюк¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

³ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Юлия Михайловна Чудакова, julia.chudakova@yandex.ru

Резюме

Актуальность: этиология и патогенез детского аутизма (ДА) — одна из важных нерешенных проблем детской психиатрии. Ранее было показано, что концентрация внеклеточной ДНК (вкДНК) в крови значительно повышается у детей, страдающих ДА, причем в наибольшей степени у пациентов с тяжелой формой течения ДА. В этих случаях также значительно выше содержание маркера окисленной ДНК 8-OHdG (8-оксогуанозин) в образцах внеклеточной и ядерной ДНК и маркера двунитевых разрывов γ H2AX (фосфорилированная форма гистонового белка X из семейства H2A). **Цель:** изучить влияние фрагментов окисленной вкДНК на образование свободных радикалов, окисление и разрывы ядерной ДНК *in vitro* в мононуклеарах периферической крови пациентов с диагнозом ДА. **Пациенты и методы:** в исследование включены 13 пациентов с диагнозом F84.02 по МКБ-10 и 10 условно здоровых детей в качестве группы сравнения. Используемые методы: клинико-психопатологический, молекулярно-биологический, статистический. **Результаты:** окисленные модельные фрагменты ДНК воздействуют на мононуклеары периферической крови детей с ДА и условно здоровых доноров по-разному. В мононуклеарах условно здоровых доноров в ответ на воздействие фрагментов окисленной ДНК повышаются уровни активных форм кислорода (АФК) ($p < 0,05$), окисления ДНК ($p < 0,05$) и поврежденности хромосом ($p < 0,05$), но в течение следующих 24 ч эти показатели возвращаются к прежнему уровню. При этом в мононуклеарах детей с ДА уровни АФК, окисления ДНК и поврежденности хромосом тоже повышаются, но последующее понижение происходит медленнее, и эти показатели не возвращаются к прежним значениям. **Заключение:** на основании полученных результатов можно выдвинуть гипотезу об участии фрагментов окисленной внеклеточной ДНК в патогенезе ДА.

Ключевые слова: аутизм, внеклеточная ДНК, свободные радикалы, окислительный стресс

Для цитирования: Чудакова Ю.М., Никитина С.Г., Пороховник Л.Н., Ершова Е.С., Шмарина Г.В., Вейко Н.Н., Мартынов А.В., Балакирева Е.Е., Костюк С.В. Фрагменты окисленной внеклеточной ДНК влияют на развитие окислительного стресса в мононуклеарах периферической крови *in vitro* пациентов с детским аутизмом. *Психиатрия*. 2023;21(5):77–85. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-77-85>

RESEARCH OVERVIEW

UDC 616.89-02-053

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-77-85>

Fragments of Oxidized Extracellular DNA Affect the Development of Oxidative Stress in the Peripheral Blood Mononuclear Cells *in vitro* in Patients with Childhood Autism

Ju.M. Chudakova^{1,2}, S.G. Nikitina³, L.N. Porokhovnik¹, E.S. Ershova¹, G.V. Shmarina¹, N.N. Veiko¹, A.V. Martynov¹, E.E. Balakireva³, S.E. Kostuk¹

¹FSBSI "Research Centre for Medical Genetics", Moscow, Russia

²The Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Julia M. Chudakova, julia.chudakova@yandex.ru

Summary

Background: the etiology and pathogenesis of childhood autism (CA) is one of the important unresolved problems of child psychiatry. It has been shown that the concentration of extracellular DNA (cfDNA) in the blood significantly increases in children with CA, and to the greatest extent in patients with severe CA. Patients with more severe CA also have significantly elevated levels of the oxidized DNA marker 8-OHdG in cfDNA and nuclear DNA samples and the double-strand break marker γ H2AX. **The aim** was to study the effect of oxidized cfDNA fragments on the formation of free radicals, oxidation and breaks of nuclear DNA in the peripheral blood mononuclear cells *in vitro* in children with CA. **Patients and methods:** the study involved 13 patients diagnosed

with F84.02 according to ICD-10 and 10 conditionally healthy children as a control group. Clinical-psychopathological, molecular-biological, statistical methods were used. **Results:** oxidized model DNA fragments affect the peripheral blood mononuclear cells of children with CA and conditionally healthy donors in different ways. In the mononuclear cells of conditionally healthy donors, in response to exposure to oxidized DNA fragments, the levels of ROS (reactive oxygen species) ($p < 0.05$), DNA oxidation ($p < 0.05$) and chromosome damage ($p < 0.05$) increase, but within the next 24 hours these indicators return to the previous level. At the same time, in the mononuclear cells of children with CA, the levels of ROS, DNA oxidation, and chromosome damage also increase, but the subsequent decrease occurs more slowly, and the levels of these indicators do not return to their previous values. **Conclusion:** on the basis of the obtained results, it is possible to put forward a hypothesis about the participation of fragments of oxidized extracellular DNA in the pathogenesis of CA.

Keywords: autism, extracellular DNA, free radical, oxidative stress

For citation: Chudakova Ju.M., Nikitina S.G., Porokhovnik L.N., Ershova E.S., Shmarina G.V., Veiko N.N., Martynov A.V., Balakireva E.E., Kostuk S.E. Fragments of Oxidized Extracellular DNA Affect the Development of Oxidative Stress in the Peripheral Blood Mononuclear Cells *in vitro* in Patients with Childhood Autism. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(5):77–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-77-85>

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос этиологии и патогенеза детского аутизма (ДА) остается открытым в современной детской психиатрии. Клинически это расстройство характеризуется манифестацией в возрасте до трех лет, наличием аномалий и задержек в развитии, ограниченным, стереотипным поведением, дефицитом общения и социального взаимодействия. Описанные нарушения сопровождаются наличием неспецифических синдромов: кататонического, тревожно-фобического, психопатоподобного, аффективного, что приводит к трудностям клинической диагностики как внутри расстройств аутистического спектра (РАС), так и в рамках других нозологических групп [1–3].

Существует множество гипотез развития ДА, однако в настоящее время считается, что ключевую роль в развитии ДА играет сочетание двух факторов: генетической предрасположенности и воздействия факторов окружающей среды [4–6]. Выделяют три физиологические и метаболические причины ДА: иммунную дисфункцию, окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию [7–10]. Окислительный стресс влияет на развитие структур головного мозга [11, 12]. Было показано, что у детей с диагнозом ДА окислительный стресс наблюдается не только в клетках мозга, но и в клетках крови [11–13]. В ранее проведенных исследованиях обнаружено, что у пациентов с тяжелой формой ДА значимо повышен уровень активных форм кислорода (АФК) в мононуклеарах периферической крови, в то время как у пациентов с легкой формой ДА наблюдается тенденция к повышению этого показателя, но уровень статистической значимости не достигается. Кроме того, у пациентов с ДА значимо повышен уровень 8-OHdG (маркера окисления ДНК 8-оксогуанозина) в геномной ДНК мононуклеаров периферической крови [14].

Фрагменты молекул ДНК постоянно присутствуют в крови и других биологических жидкостях каждого человека и носят название внеклеточной ДНК (вкДНК). Основным источником вкДНК являются гибнущие клетки [15]. В отличие от ядерной ДНК вкДНК не несет кодирующую функцию как материальный носитель наследственности, но является биологически активной

молекулой, сигнализирующей о массивной гибели или повреждении клеток при травме или инфекции [16–18]. Показано, что концентрация вкДНК в крови значимо повышается у детей с ДА, причем в наибольшей степени у пациентов с тяжелой формой течения ДА [14, 19]. Также обнаружено значительное повышение уровня 8-OHdG (8-оксогуанозина, маркера окисления ДНК) в образцах вкДНК и образцах ядерной ДНК, выделенной из мононуклеаров периферической крови пациентов с более тяжелой формой ДА. У этих пациентов уровень фосфорилированной формы гистона γ H2AX — маркера двуниевых разрывов ДНК — тоже был значительно повышен [14]. При этом ранее было показано, что при депрессивном расстройстве концентрация вкДНК в плазме крови значимо не отличается, а уровень 8-OHdG значимо повышен по сравнению со здоровыми детьми из группы контроля [20, 21]. Окисленная вкДНК при воздействии на мезенхимальные стволовые клетки *in vitro* усиливает образование АФК и повышает уровень поврежденности и окисленности ядерной ДНК клеток [22]. Предполагается, что и в патогенезе ДА фрагменты вкДНК также могут играть роль в развитии окислительного стресса в клетках.

Целью данной работы было изучение влияния фрагментов окисленной вкДНК на образование АФК, окисление и повреждение ядерной ДНК *in vitro* в мононуклеарах периферической крови детей с диагнозом ДА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели были изучены две выборки общим количеством 23 человека. Выборки представлены пациентами с детским аутизмом ($n = 13$, мальчики в возрасте 4–15 лет) и условно здоровыми детьми ($n = 10$, мальчики того же возрастного диапазона). Клиническая группа была сформирована врачами ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», пациенты наблюдались в стационаре. Пробы венозной крови забирались у пациентов при первой госпитализации, до начала фармакологической терапии. В контрольную группу условно здоровых детей вошли учащиеся спортивной школы. Поскольку контрольная группа включала только мальчиков, было решено

обеспечить совпадение по полу и отобрать пациентов только мужского пола. Учитывая известное отклонение в сторону значительно большей доли мальчиков (в 3–4 раза больше, чем девочек) среди детей, страдающих данным заболеванием, мы сочли данное ограничение по полу (отсутствие девочек) некритичным.

Критерии включения: возраст от 4 до 15 лет (включительно); диагноз «Детский аутизм» (F84.02 в МКБ-10).

Критерии не включения: умственная отсталость, обусловленная тяжелыми органическими повреждениями мозга, в том числе у больных с ДЦП; верифицированные генетические аномалии; иные формы ДА, за исключением указанной в критериях включения.

Этические аспекты

Исследование проведено с соблюдением положений Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. по вопросам медицинской этики, пересмотренной в 1975–2013 гг. Родители всех участников подписывали информированное согласие на участие детей в исследовании. Работа получила одобрение Локального этического комитета ФГБНУ

«МГНЦ» (Медико-генетический научный центр им. Н.П. Бочкова, протокол № 6/4 от 15.11.2016).

Ethical approval

This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. The parents of all examined children signed the informed consent to take part their children in a study. This study was approved by the Ethical Committee of FSBSI “Research Centre for Medical Genetics” (protocol # 6/4 from 15.11.2016).

Сформированная выборка пациентов с ДА характеризовалась наличием текущего кататонического ($n = 6$, 46%) или полиморфного ($n = 7$, 53%) психотического приступа в рамках основного заболевания. У обследованных наблюдалась персистенция кататонической симптоматики гипер- и гипокINETического типа с проявлениями негативизма, импульсивности, эпизодов «замирания», стереотипных действий, преходящего повышения мышечного тонуса. Указанные расстройства сопровождались психопатоподобными нарушениями в виде агрессии, аутоагрессии, патологии влечений в 69% случаев ($n = 9$), аффективными нарушениями

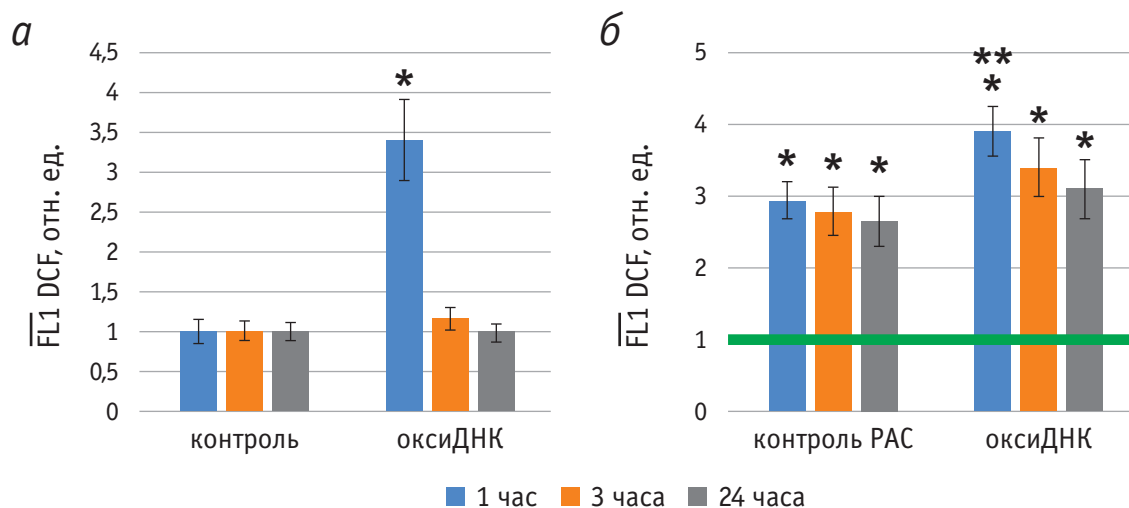


Рис. 1. Уровень АФК (активных форм кислорода) при воздействии окисленных фрагментов ДНК в культурах лимфоцитов здоровых доноров (а) и пациентов с ДА (б). Даны усредненные значения по всем индивидам в соответствующей выборке и доверительный интервал, обозначенный отрезками на вершине каждого столбика: а — уровень АФК в клетках здоровых доноров при действии окисленных фрагментов ДНК (50 нг/мл) по сравнению с контролем (необработанными клетками здоровых доноров): * — различия с контролем (необработанными клетками здоровых доноров) достоверны, $p < 0,05$; б — уровень АФК в клетках детей с ДА при действии окисленных фрагментов ДНК (50 нг/мл) по сравнению с базовым уровнем — необработанными клетками того же донора: зеленая горизонтальная линия — уровень АФК в мононуклеарах здоровых доноров; * — различия с контролем (интактными мононуклеарами здоровых доноров) достоверны, $p < 0,05$; ** — различия с контролем ДА (интактными мононуклеарами доноров с аутизмом) достоверны, $p < 0,05$

Fig. 1 The level of ROS when exposed to oxidized DNA fragments in lymphocyte cultures of healthy donors (a) and patients with ASD (b): a — the level of reactive oxygen species in cultures of mononuclear cells from healthy donors under the action of oxidized DNA fragments (50 ng/ml) compared with the control: * — differences with control are significant, $p < 0.05$; б — the level of reactive oxygen species in cultures of mononuclear cells of children with ASD under the action of oxidized DNA fragments (50 ng/ml) compared with the control of RAS — intact mononuclear cells of the same donor: the green horizontal line is the level of ROS in the mononuclear cells of healthy donors; * — differences with the control (mononuclear cells of a healthy donor) are significant, $p < 0.05$; ** — differences with RAS control (intact mononuclear cells from the same donor) are significant, $p < 0.05$

в 77% ($n = 10$) в виде плаксивости, раздражительности. У всех обследованных пациентов отмечались нарушения речевого развития, трудности в социализации, проявления когнитивного дизонтогенеза.

Методы исследования: клинко-психопатологический, молекулярно-биологический, статистический.

ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. *Выделение и культивация мононуклеаров.* Биологическим материалом в исследовании служили 6 мл гепаринизированной периферической крови. Из образцов крови в стерильных условиях выделяли G_0 -мононуклеары методом центрифугирования в градиенте плотности фиколла-верографина ($1,077 \text{ г/см}^3$) («Панэко», Россия). Полученные клетки культивировали *in vitro* в среде, содержащей раствор Хенкса и 1 ммоль/л HEPES («Fluka») с 10% эмбриональной телячьей сывороткой («Панэко») [23].

2. *Создание модельной окисленной вкДНК.* Для создания модельных фрагментов окисленной вкДНК в пробу геномной ДНК (для всех экспериментов использовали геномную ДНК одного участника контрольной выборки)

добавили перекись водорода 300 мМ и облучили ультрафиолетом ($\lambda = 312 \text{ нм}$), при этом в ходе химической реакции образуются активные формы кислорода, которые окисляют ДНК. Полученную окисленную ДНК добавляли к индивидуальным культурам мононуклеаров (50 нг/мл) и культивировали в течение 1,3 и 24 ч [24].

3. *Исследование уровня γH2AX .* Степень повреждения ДНК мононуклеаров оценивали по уровню фосфорилированной формы гистона H2AX (γH2AX) в клетке, который определяли методом проточной цитофлуориметрии (Partec CyFlow® ML) с использованием антител к H2AX (γH2AX) [25].

4. *Исследование уровня активных форм кислорода (АФК).* Уровень АФК в мононуклеарах определяли при окрашивании клеток красителем DCFH-DA [26]. Это соединение в присутствии АФК окисляется до DCF (2,7-дихлорфлуоресцеина). Уровень флуоресценции оценивали на проточном цитофлуориметре (Partec CyFlow® ML).

5. *Исследование уровня 8-OHdG.* Содержание 2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) в клетках рассчитывали по показателю метода проточной цитофлуориметрии (Partec CyFlow® ML) с использованием антител

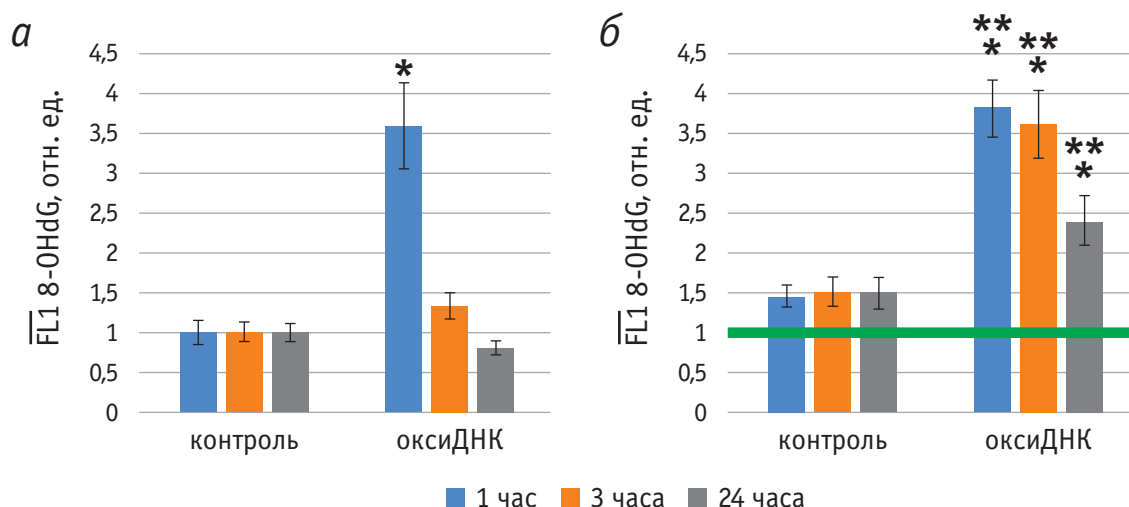


Рис. 2. Уровень 8-OHdG при воздействии окисленных фрагментов ДНК на мононуклеары периферической крови здоровых доноров (а) и пациентов с ДА (б). Даны усредненные значения по всем индивидам в соответствующей выборке и доверительный интервал, обозначенный отрезками на вершине каждого столбика: а — уровень 8-OHdG в культурах мононуклеаров здоровых доноров при действии окисленных фрагментов ДНК (50 нг/мл) по сравнению с контролем: * — различия с контролем достоверны, $p < 0,05$; б — уровень 8-OHdG в культурах мононуклеаров детей с ДА при действии окисленных фрагментов ДНК (50 нг/мл) по сравнению с контролем ДА — интактными мононуклеарами того же донора: * — различия с контролем (мононуклеарами здорового донора) достоверны, $p < 0,05$; ** — различия по сравнению с контролем (интактные клетки того же пациента с ДА, без воздействия ДНК) достоверны, $p < 0,01$

Fig. 2 The level of 8-OHdG when exposed to oxidized DNA fragments on peripheral blood mononuclear cells of healthy donors (a) and patients with ASD (b): a — the level of 8-OHdG in cultures of mononuclear cells from healthy donors under the action of oxidized DNA fragments (50 ng/ml) compared with the control: * — differences with control are significant, $p < 0.05$; б — the level of 8-OHdG in cultures of mononuclear cells of children with ASD under the action of oxidized DNA fragments (50 ng/ml) compared with the control of RAS — intact mononuclear cells of the same donor: * — differences with the control (mononuclear cells of a healthy donor) are significant, $p < 0.05$; ** — differences compared to individual control (intact MNCs of the same patient with ASD, without DNA exposure) are significant, $p < 0.01$

к 8-OHdG, меченных FITC (sc393871 «SantaCruz», США) [12, 22].

6. *Статистический анализ данных.* Данные обрабатывали в программе InStat GraphPad (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA) с применением U-критерия Манна–Уитни. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$ или $p < 0,01$ (указано на рисунках).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование влияния окисленных фрагментов ДНК на образование активных форм кислорода (АФК) in vitro в мононуклеарах крови детей с ДА

Мононуклеары детей с ДА и условно здоровых детей реагировали на окисленные модельные фрагменты ДНК по-разному. В культурах клеток условно здоровых детей уровень АФК повышался через час в 3–3,5 раза, а затем снижался через 3–24 ч до уровня интактных клеток (рис. 1, а). Можно предположить, что окисленные фрагменты быстро проникают в мононуклеары здоровых доноров, возможно, путем эндоцитоза [20,

24], и активируют ферменты, синтезирующие АФК. В то время как уровень АФК в мононуклеарах пациентов с ДА при воздействии на них окисленной ДНК в течение 1 ч значительно повышался относительно интактных клеток детей с ДА и в 3,7–4,3 раза по сравнению с интактными клетками условно здоровых доноров, после чего постепенно уменьшался в течение следующих 23 ч, оставаясь значимо выше интактного контроля с ДА и тем более здорового контроля (рис. 1, б).

Изучение воздействия окисленных фрагментов ДНК in vitro на окисление ДНК в мононуклеарах крови детей с ДА

В ходе описанного выше эксперимента *in vitro* оценивали генотоксический эффект модельных фрагментов вДНК в культивируемых мононуклеарах здоровых доноров и доноров с ДА. В мононуклеарах условно здоровых детей после 1 ч воздействия окисленной ДНК уровень 8-OHdG (маркера окислительных повреждений) в ядерной ДНК повысился в 3,5 раза, а после 3–24 ч воздействия снизился до уровня интактных клеток (рис. 2, а). Клетки детей с ДА реагировали на воздействие по-другому. Через 1 ч инкубации

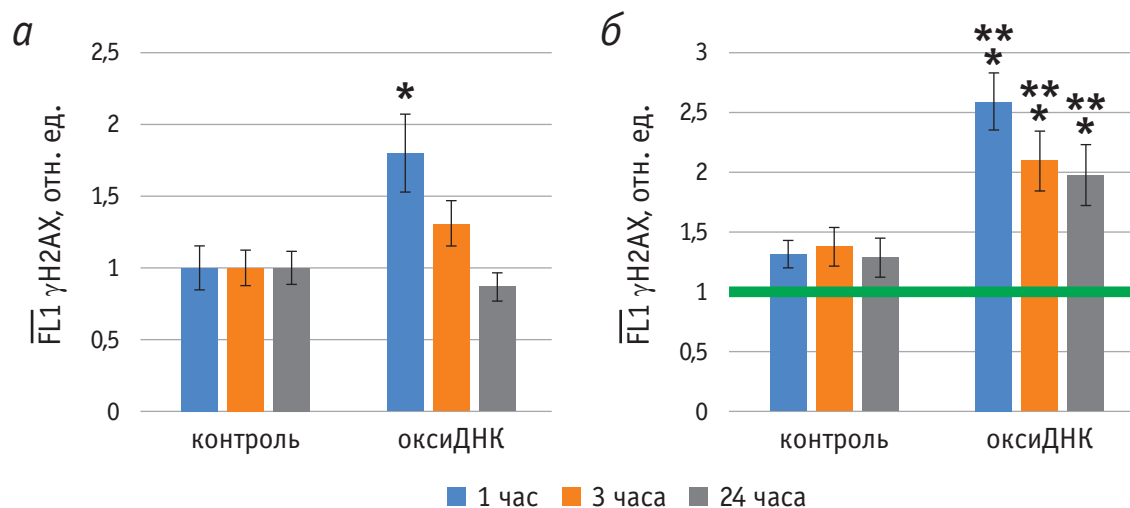


Рис. 3. Уровень двунитевых разрывов при воздействии окисленных фрагментов ДНК на мононуклеары периферической крови здоровых доноров (а) и пациентов с ДА (б) *in vitro*. Даны усредненные значения по всем индивидам в соответствующей выборке и доверительный интервал, обозначенный отрезками на вершине каждого столбика: а — уровень двунитевых разрывов в культурах мононуклеаров здоровых доноров при действии окисленных фрагментов ДНК (50 нг/мл) по сравнению с контролем (интактными мононуклеарами здоровых доноров): * — различия с контролем (интактными мононуклеарами здоровых доноров) достоверны, $p < 0,05$; б — уровень двунитевых разрывов в культурах мононуклеаров детей с ДА при действии окисленных фрагментов ДНК (50 нг/мл) по сравнению с контролем ДА — интактными мононуклеарами того же донора: * — различия с контролем (мононуклеарами здорового донора) достоверны, $p < 0,05$; ** — различия с контролем ДА (интактными мононуклеарами того же донора) достоверны, $p < 0,01$

Fig. 3 The level of double-strand breaks when exposed to oxidized DNA fragments on peripheral blood mononuclear cells of healthy donors (а) and patients with ASD (б) *in vitro*: а — the level of double-strand breaks in cultures of mononuclear cells from healthy donors under the action of oxidized DNA fragments (50 ng/ml) compared with the control: * — differences with control are significant, $p < 0.05$; б — the level of double-strand breaks in cultures of mononuclear cells from children with ASD under the action of oxidized DNA fragments (50 ng/ml) compared with the ASD control — intact mononuclear cells from the same donor: * — differences with the control (mononuclear cells of a healthy donor) are significant, $p < 0.05$; ** — differences with RAS control (intact mononuclear cells from the same donor) are significant, $p < 0.01$

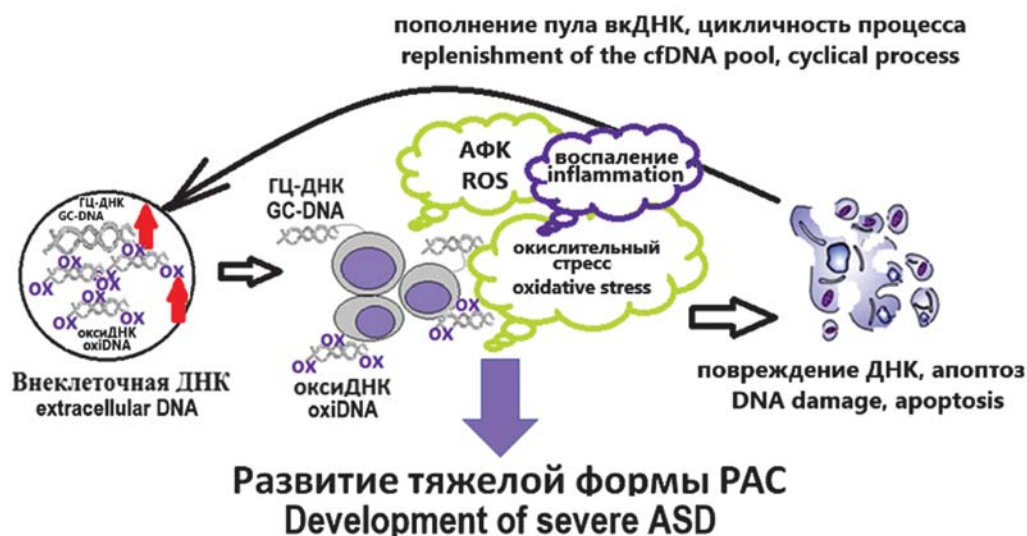


Рис. 4. Предположительный механизм развития тяжелой формы ДА
Fig. 4 The proposed mechanism for the development of a severe form of autism

с окисленными фрагментами ДНК уровень окислительных повреждений ядерной ДНК также повысился в 3,5–3,8 раза по сравнению с контролем, а в течение следующих 23 ч происходило снижение, но незначительное. В итоге уровень маркера окислительных повреждений оставался повышенным в 2–2,5 раза по сравнению со здоровым контролем и в 1,5–2 раза по сравнению с интактными клетками донора с ДА (рис. 2, б).

Исследование воздействия окисленных фрагментов ДНК на повреждение ДНК in vitro в мононуклеарах крови детей с ДА

В ходе экспериментов *in vitro* сравнивали также уровень γ H2AX — маркера двунитевых разрывов ядерной ДНК — в мононуклеарах детей с ДА и условно здоровых доноров под воздействием окисленных фрагментов ДНК. Обнаружено, что и в этом случае мононуклеары реагируют на окисленную ДНК по-разному. В мононуклеарах условно здоровых детей после 1 ч воздействия окисленной ДНК уровень γ H2AX повышался, а после 3–24 ч воздействия снижался до уровня интактных клеток (рис. 3, а). В мононуклеарах периферической крови детей с ДА наблюдался повышенный уровень двунитевых разрывов ДНК, который сохранялся в течение последующих 23 ч (рис. 3, б).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, окисленные модельные фрагменты ДНК воздействуют на мононуклеары в периферической крови детей с ДА и условно здоровых доноров по-разному. В мононуклеарах условно здоровых доноров в ответ на воздействие фрагментов окисленной ДНК повышаются уровни АФК (активных форм кислорода, т.е. свободных радикалов), окисления ДНК и двунитевых разрывов ДНК, однако в течение следующих 24 ч эти показатели возвращаются к прежнему уровню. В мононуклеарах детей с ДА уровни АФК, окисления ДНК и поврежденности ДНК тоже повышаются,

но последующее понижение происходит медленнее, и уровни этих показателей не возвращаются к прежним значениям. Интерпретация этих результатов позволяет считать ответ клеток здоровых доноров на воздействие вкДНК адаптивным, а клеток детей с ДА — дезадаптивным. Вероятнее всего, причины таких отличий коренятся в генетических или эпигенетических различиях.

Полученные данные подтверждают выдвинутую ранее гипотезу о том, что окисленная вкДНК принимает участие в патогенезе ДА. Повышение уровня окисленной вкДНК приводит к усилению окислительного стресса в клетках и активации синтеза АФК. Можно предположить, что усиление синтеза АФК увеличивает окисление и повреждение ДНК. Повреждение ядерной ДНК может вызывать апоптоз клеток, погибшие клетки становятся источником новых фрагментов вкДНК в кровотоке, обуславливая цикличность процесса и усиливая симптомы ДА (рис. 4).

Запуск такого патогенетического «замкнутого круга» может быть осуществлен при воздействии какого-либо стресс-фактора, приводящего к разрушению клеток и выбросу вкДНК, включая интеркуррентные заболевания, аллергические реакции, прививки или даже психоэмоциональный стресс [20]. Данная патогенетическая схема полностью соответствует многофакторной гипотезе патогенеза ДА, которая предполагает наложение наследственной предрасположенности и средовых воздействий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Симашкова НВ, Коваль-Зайцев АА, Иванов МВ, Никитина СГ. Диагностические, клинико-психопатологические, патопсихологические аспекты обследования детей с расстройствами аутистического спектра. *Психиатрия*. 2021;19(1):45–53. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-1-45-53

- Simashkova NV, Koval-Zaitsev AA, Ivanov MV, Nikitina SG. Diagnostic, clinical, psychopathological, psychological aspects of the examination of children with autism spectrum disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(1):45–53. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-1-45-53](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-45-53)
2. Симашкова НВ, Ключник ТП. Расстройства аутистического спектра. ГЭОТАР-Медиа. 2016:292. Simashkova NV, Klyushnik TP. Autism Spectrum Disorders. GEOTAR-Media. 2016:292. (In Russ.).
3. Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, Amoakohene E, Bakian AV, Bilder DA, Durkin MS, Fitzgerald RT, Fournier SM, Hughes MM, Ladd-Acosta CM, McArthur D, Pas ET, Salinas A, Vehorn A, Williams S, Esler A, Grzybowski A, Hall-Lande J, Nguyen RHN, Pierce K, Zahorodny W, Hudson A, Hallas L, Mancilla KC, Patrick M, Shenouda J, Sidwell K, DiRienzo M, Gutierrez J, Spivey MH, Lopez M, Pettygrove S, Schwenk YD, Washington A, Shaw KA. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR. Surveill. Summ.* 2016;65(3):1–23. doi: [10.15585/mmwr.ss6513a1](https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6513a1) PMID: 30439868 PMCID: PMC6237390.
4. Ng M, de Montigny JG, Ofner M, Do MT. Environmental factors associated with autism spectrum disorder: a scoping review for the years 2003–2013. *Heal. Promot. chronic Dis. Prev. Canada Res.* 2017;37(1):1–23. doi: [10.24095/hpcdp.37.1.01](https://doi.org/10.24095/hpcdp.37.1.01) PMID: 28102992 PMCID: PMC5480297
5. Porokhovnik LN, Pisarev VM, Chumachenko AG, Chudakova JM, Ershova ES, Veiko NN, Gorbachevskaya NL, Mamokhina UA, Sorokin AB, Basova AY, Lapshin MS, Izhevskaya VL, Kostyuk SV. Association of NEF2L2 Rs35652124 Polymorphism with Nrf2 Induction and Genotoxic Stress Biomarkers in Autism. *Genes (Basel)*. 2023;14(3):718. doi: [10.3390/genes14030718](https://doi.org/10.3390/genes14030718)
6. Hodges H, Fealko C, Soares N. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Transl Pediatr.* 2020;9(S1):S55–S65. doi: [10.21037/tp.2019.09.09](https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.09) PMID: 32206584. PMCID: PMC7082249.
7. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, Miller J, Fedele A, Collins J, Smith K, Lotspeich L, Croen LA, Ozonoff S, Lajonchere C, Grether JK, Risch N. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(11):1095–102. doi: [10.1001/archgenpsychiatry.2011.76](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.76) PMID: 21727249. PMCID: PMC4440679.
8. Frustaci A, Neri M, Cesario A, Adams JB, Domenici E, Dalla BB, Bonassi S. Oxidative stress-related biomarkers in autism: Systematic review and meta-analyses. *Free Radic Biol Med.* 2012;52(10):2128–2141. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2012.03.011](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.03.011) PMID: 22542447
9. Yoon SH, Choi J, Lee WJ, Do JT. Genetic and Epigenetic Etiology Underlying Autism Spectrum Disorder. *J Clin Med.* 2020;9(4):966. doi: [10.3390/jcm9040966](https://doi.org/10.3390/jcm9040966) PMID: 32244359 PMCID: PMC7230567
10. Pangrazzi L, Balasco L, Bozzi Y. Oxidative Stress and Immune System Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):1–14. doi: [10.3390/ijms21093293](https://doi.org/10.3390/ijms21093293) PMID: 32384730 PMCID: PMC7247582
11. Shmarina GV, Ershova ES, Simashkova NV, Nikitina SG, Chudakova JM, Veiko NN, Porokhovnik LN, Basova AY, Shaposhnikova AF, Pukhalskaya DA, Pisarev VM, Korovina NJ, Gorbachevskaya NL, Dolgikh OA, Bogush M, Kutsev SI, Kostyuk SV. Oxidized cell-free DNA as a stress-signaling factor activating the chronic inflammatory process in patients with autism spectrum disorders. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):212. doi: [10.1186/s12974-020-01881-7](https://doi.org/10.1186/s12974-020-01881-7) PMID: 32677958; PMCID: PMC7364812.
12. Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. *Pathophysiology.* 2006;13(3):171–181. doi: [10.1016/j.pathophys.2006.05.007](https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2006.05.007) PMID: 16766163.
13. Koga M, Serritella AV, Sawa A, Sedlak TW. Implications for reactive oxygen species in schizophrenia pathogenesis. *Schizophr Res.* 2016;176(1):52–71. doi: [10.1016/j.schres.2015.06.022](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.06.022) Epub 2015 Nov 15. PMID: 26589391.
14. Никитина СГ, Ершова ЕС, Чудакова ЮМ, Шмарина ГВ, Вейко НН, Мартынов АВ, Костюк СЭ, Модестов АА, Рожнова ТМ, Ижевская ВЛ, Костюк СВ, Симашкова НВ. Окислительные повреждения ДНК клеток периферической крови и внеклеточной ДНК плазмы крови как показатель тяжести окислительного стресса при расстройствах аутистического спектра и шизофрении у детей. *Психиатрия.* 2021;19(4):15–25. doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-4-15-25](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-15-25)
15. Nikitina SG, Ershova ES, Chudakova JM, Shmarina GV, Veiko NN, Martynov AV, Kostyuk SE, Modestov AA, Rozhnova TM, Izhevskaya VL, Kostuk SV, Simashkova NV. Oxidative DNA Damage of Peripheral Blood Cells and Blood Plasma Cell-Free DNA as an Indicator of the Oxidative Stress Level in Children with Autism Spectrum Disorders and Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(4):15–25. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-4-15-25](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-4-15-25)
16. Kostyuk SV, Porokhovnik LN, Ershova ES, Malinetskaya EM, Konkova MS, Kameneva LV, Dolgikh OA, Veiko VP, Pisarev VM, Martynov AV, Sergeeva VA, Kalyanov AA, Filev AD, Chudakova JM, Abramova MS, Kutsev SI, Izhevskaya VL, Veiko NN. Changes of KEAP1/NRF2 and IKB/NF-κB Expression Levels Induced by Cell-Free DNA in Different Cell Types. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2018;2018(1052413). doi: [10.1155/2018/1052413](https://doi.org/10.1155/2018/1052413)
17. Lo YM, Rainer TH, Chan LY, Hjelm NM, Cocks R. Plasma DNA as a prognostic marker in trauma patients. *Clin Chem.* 2000;46(3):319–323. PMID: 10702517.
18. Ngan RK, Yip TT, Cheng WW, Chan JK, Cho WC, Ma VW, Wan KK, Au SK, Law CK, Lau WH. Circulating

- Epstein–Barr virus DNA in serum of patients with lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: a potential surrogate marker for monitoring disease. *Clin Cancer Res.* 2002;8(4):986–994. PMID: 11948104.
18. Jiang W, Lederman MM, Hunt P, Sieg SF, Haley K, Rodriguez B, Landay A, Martin J, Sinclair E, Asher AI, Deeks SG, Douek DC, Brenchley JM. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection. *J Infect Dis.* 2009;199(8):1177–1185. doi: [10.1086/597476](https://doi.org/10.1086/597476) PMID: 19265479. PMCID: PMC2728622.
 19. El-Ansary A, Cannell JJ, Bjørklund G, Bhat RS, Al Dbass AM, Alfawaz HA, Chirumbolo S, Al-Ayadhi L. In the search for reliable biomarkers for the early diagnosis of autism spectrum disorder: the role of vitamin D. *Metab Brain Dis.* 2018;33:917–931. doi: [10.1007/s11011-018-0199-1](https://doi.org/10.1007/s11011-018-0199-1). PMID: 29497932.
 20. Filev AD, Shmarina GV, Ershova ES, Veiko NN, Martynov AV, Borzikova MA, Poletkina AA, Dolgikh OA, Veiko VP, Bekker AA, Chirkov AV, Volynshchikov ZN, Deviataikina AS, Shashin DM, Puretskiy VK, Tabakov VJ, Izhevskaya VL, Kutsev SI, Kostyuk SV, Umriukhin PE. Oxidized Cell-Free DNA Role in the Antioxidant Defense Mechanisms under Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019(1245749):1. doi: [10.1155/2019/1245749](https://doi.org/10.1155/2019/1245749)
 21. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Cuijpers P, Penninx BW. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;51:164–175. doi: [10.1016/j.psyneuen.2014.09.025](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.09.025) PMID: 25462890.
 22. Sergeeva VA, Ershova ES, Veiko NN, Malinovskaya EM, Kalyanov AA, Kameneva LV, Stukalov SV, Dolgikh OA, Konkova MS, Ermakov AV, Veiko VP, Izhevskaya VL, Kutsev SI, Kostyuk SV. Low-Dose Ionizing Radiation Affects Mesenchymal Stem Cells via Extracellular Oxidized Cell-Free DNA: A Possible Mediator of Bystander Effect and Adaptive Response. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:9515809. doi: [10.1155/2017/9515809](https://doi.org/10.1155/2017/9515809) Epub 2017 Aug 22.
 23. Pavlushina SV, Orlova TG, Tabagari DZ. Isolation of mononuclear cells from the bone marrow of patients with hemoblastoses using one-step ficoll-verograph density gradient separation. *Eksp Onkol.* 1984;6(2):68–70. PMID: 6595113.
 24. Kostyuk SV, Tabakov VJ, Chestkov VV, Konkova MS, Glebova KV, Baydakova GV, Ershova ES, Izhevskaya VL, Baranova A, Veiko NN. Oxidized DNA induces an adaptive response in human fibroblasts. *Mutat Res Mol Mech Mutagen.* 2013;747–748:6–18. doi: [10.1016/j.mrfmmm.2013.04.007](https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2013.04.007) PMID: 23644378
 25. Jacobs KM, Misri S, Meyer B, Raj S, Zobel CL, Sleckman BP, Hallahan DE, Sharma GG. Unique epigenetic influence of H2AX phosphorylation and H3K56 acetylation on normal stem cell radioresponses. *Mol Biol Cell.* 2016;27(8):1332–1345. doi: [10.1091/mbc.E16-01-0017](https://doi.org/10.1091/mbc.E16-01-0017) PMID: 26941327 PMCID: PMC4831886.
 26. LeBel CP, Ischiropoulos H, Bondy SC. Evaluation of the probe 2',7'-dichlorofluorescein as an indicator of reactive oxygen species formation and oxidative stress. *Chem Res Toxicol.* 1992;5(2):227–231. doi: [10.1021/tx00026a012](https://doi.org/10.1021/tx00026a012) PMID: 1322737.
 27. Chestkov IV, Jestkova EM, Ershova ES, Golimbet VG, Lezheiko TV, Kolesina NY, Dolgikh OA, Izhevskaya VL, Kostyuk GP, Kutsev SI, Veiko NN, Kostyuk SV. ROS-Induced DNA Damage Associates with Abundance of Mitochondrial DNA in White Blood Cells of the Untreated Schizophrenic Patients. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:8587475. doi: [10.1155/2018/8587475](https://doi.org/10.1155/2018/8587475) PMID: 29682166. PMCID: PMC5845523.
 28. Melamud MM, Buneva VN, Ermakov EA. Circulating Cell-Free DNA Levels in Psychiatric Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2023;24:3402. doi: [10.3390/ijms24043402](https://doi.org/10.3390/ijms24043402) PMID: 36834811 PMCID: PMC9963116.

Сведения об авторах

Юлия Михайловна Чудакова, кандидат биологических наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярной биологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-0299-426X>

julia.chudakova@yandex.ru

Светлана Геннадьевна Никитина, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-7775-1692>

Nikitina.svt@mail.ru

Лев Николаевич Пороховник, кандидат биологических наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярной биологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-3664-6685>

med-gen@mail.ru

Елизавета Сергеевна Ершова, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория молекулярной биологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-1206-5832>

es-ershova@rambler.ru

Галина Васильевна Шмарина, кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник, лаборатория молекулярной биологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-4851-8987>

sakmarariver@yahoo.com

Наталья Николаевна Вейко, доктор биологических наук, доцент, главный научный сотрудник, лаборатория молекулярной биологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-1847-0548>

ribgene@rambler.ru

Андрей Владимирович Мартынов, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория молекулярной биологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-6697-8306>

avm@med-gen.ru

Елена Евгеньевна Балакирева, кандидат медицинских наук, и.о. заведующей отделом, старший научный сотрудник, отдел детской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-3919-7045>

balakirevalena@yandex.ru

Светлана Викторовна Костук, доктор биологических наук, доцент, заведующая лабораторией, лаборатория молекулярной биологии, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-6336-9900>

svet-vk@yandex.ru

Information about the authors

Julia M. Chudakova, Cand. of Sci. (Biol.), Researcher, Molecular Biology Laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-0299-426X>

julia.chudakova@yandex.ru

Svetlana G. Nikitina, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Child Psychiatry, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-7775-1692>

nikitina.svt@mail.ru

Lev N. Porokhovnik, Cand. of Sci. (Biol.), Researcher, Molecular Biology Laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-3664-6685>

med-gen@mail.ru

Elizaveta S. Ershova, Cand. of Sci. (Biol.), Assistant Professor, Lead Researcher, Molecular Biology Laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-1206-5832>

med-gen@mail.ru

Galina V. Shmarina, Cand. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Molecular Biology Laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-4851-8987>

sakmarariver@yahoo.com

Natalia N. Veiko, Dr. of Sci. (Biol.), Chief Scientific Officer, Molecular Biology Laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-4851-8987>

ribgene@rambler.ru

Andrey V. Martynov, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher, Molecular Biology Laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-6697-8306>

avm@med-gen.ru

Elena E. Balakireva, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Acting Head of the Department, Department of Child Psychiatry, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-3919-7045>

balakirevalena@yandex.ru

Svetlana V. Kostuk, Dr. of Sci. (Biol.), Head of Laboratory, the Molecular Biology Laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-6336-9900>

svet-vk@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Дата поступления 27.05.2023
Received 27.05.2023

Дата рецензии 15.08.2023
Revised 15.08.2023

Дата принятия 05.09.2023
Accepted for publication 05.09.2023

© Зозуля С.А. и др., 2023

ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК 616.34-008.1; 616-092; 616-002; 616.89-02-092

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-86-96>

Микробиота кишечника и (нейро)воспаление: участие эндотоксина в патогенезе эндогенных психозов

Светлана Александровна Зозуля¹, Михаил Юрьевич Яковлев^{2,3}, Татьяна Павловна Ключник¹¹ФГБУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия²ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия³ООО «Клинико-диагностическое общество», Институт общей и клинической патологии РАЕН, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Светлана Александровна Зозуля, s.ermakova@mail.ru

Резюме

Обоснование: между микробиотой кишечника (МК) и мозгом существует двусторонняя связь как в норме, так и при патологии. Предполагается, что нарушения состава и функции МК могут приводить к активации (нейро)воспаления или его поддержанию при психических заболеваниях. **Цель:** анализ научных публикаций, включая результаты собственных исследований, посвященных микробиоте кишечника, ее роли в модуляции функций мозга и вовлеченности в поддержание (нейро)воспаления при эндогенных психических заболеваниях. **Материал и метод:** по ключевым словам «микробиота кишечника», «ось микробиота–кишечник–мозг/психические заболевания», «воспаление», «нейровоспаление» осуществлен поиск статей и обзоров в базах данных и электронных библиотеках Medline/PubMed, Scopus, Google Scholar, РИНЦ и иных источниках. **Результаты:** на основе проведенного анализа источников приводятся общие сведения о МК, ее составе, функциях и основных путях взаимодействия с мозгом. Обсуждается роль МК в развитии и поддержании (нейро)воспаления, рассматриваемого в настоящее время в качестве одного из патогенетических механизмов психических заболеваний. Особое внимание уделяется результатам собственных исследований, посвященных изучению роли эндотоксина (ЭТ) (липополисахарида — ЛПС) и показателей воспаления в развитии эндогенных психозов и связи этих показателей с эффективностью проведенной фармакотерапии. **Заключение:** установлено, что МК является важным участником и регулятором нейроиммунных взаимодействий. Выявлена ее возможная роль в поддержании (нейро)воспаления при эндогенных психических заболеваниях, а также участие эндотоксиновой агрессии (ЭА) в формировании терапевтической резистентности при эндогенных психозах.

Ключевые слова: микробиота, (нейро)воспаление, эндотоксин (липополисахарид), системная эндотоксинемия, эффективность терапии, эндогенные психические заболевания

Для цитирования: Зозуля С.А., Яковлев М.Ю., Ключник Т.П. Микробиота кишечника и (нейро)воспаление: участие эндотоксина в патогенезе эндогенных психозов. *Психиатрия*. 2023;21(5):86–96. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-86-96>

RESEARCH OVERVIEW

UDC 616.34-008.1; 616-092; 616-002; 616.89-02-092

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-86-96>

Gut Microbiota and (Neuro)Inflammation: Involvement of Endotoxin in the Pathogenesis of Endogenous Psychoses

Svetlana A. Zozulya¹, Mikhail Yu. Yakovlev^{2,3}, Tatyana P. Klyushnik¹¹FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia²FSBSI "Research Institute of General Pathology and Pathophysiology", Moscow, Russia³Ltd. Clinical Diagnostics Society, Institute of General and Clinical Pathology RANS, Moscow, Russia

Corresponding author: Svetlana A. Zozulya, s.ermakova@mail.ru

Summary

Background: there is a two-way relationship between the gut microbiota (GM) and the brain, both in normal and pathological conditions. It has been suggested that disturbances in GM composition and function can lead to the activation of (neuro)inflammation or its maintenance in mental disorders. **Objective:** analysis of scientific publications, including the results of our own research on the gut microbiota, its role in the modulation of brain functions and involvement in the maintenance of (neuro)inflammation in endogenous mental disorders. **Material and method:** using the keywords "gut-microbiota" and "microbiota-gut-brain axis/mental disorders", "inflammation", "neuroinflammation", articles and reviews were searched in databases and electronic libraries of scientific publications Medline/PubMed, Scopus, Google Scholar, RSCI, and other sources. **Results:** on the basis of the analysis of literature sources, general information about GM, its composition, functions and main ways of interaction with the brain is given. The role of GM in the development and maintenance of (neuro)inflammation, currently

considered as one of the pathogenetic mechanisms of mental disorders, is discussed. Particular attention is paid to the results of own studies on the role of endotoxin (ET) (lipopolysaccharide — LPS) and inflammation in the development of endogenous psychoses and the relationship of these indicators with the effectiveness of pharmacotherapy. **Conclusion:** it has been established that GM is an important participant and regulator of neuro-immune interactions. The possible role of GM in the maintenance of (neuro)inflammation in endogenous mental disorders and the participation of endotoxin aggression (EA) in the formation of therapeutic resistance in endogenous psychoses were revealed.

Keywords: microbiota, (neuro)inflammation, endotoxin (lipopolysaccharide), systemic endotoxemia, effectiveness of therapy, endogenous mental disorders

For citation: Zozulya S.A., Yakovlev M.Yu., Klyushnik T.P. Gut Microbiota and (Neuro)Inflammation: Involvement of Endotoxin in the Pathogenesis of Endogenous Psychoses. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(5):86–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-86-96>

ВВЕДЕНИЕ

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что одним из ключевых механизмов развития эндогенных психических расстройств является воспаление [1–3]. В регуляции и поддержании воспаления принимают участие многочисленные факторы внешней и внутренней среды [4], среди которых важное место принадлежит микробиоте кишечника (МК). Настоящий обзор посвящен анализу научных публикаций, содержащих современные представления о МК и ее роли в патогенезе психических заболеваний, а также обобщение результатов собственных исследований, касающихся изучения роли липополисахарида (ЛПС) в развитии эндогенных психозов.

Цель обзора: анализ публикаций результатов исследований, посвященных МК, ее роли в модуляции функций мозга и вовлеченности в поддержание (нейро)воспаления при эндогенных психических заболеваниях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОД

По ключевым словам «микробиота кишечника» и «ось микробиота–кишечник–мозг/психические заболевания», «воспаление», «нейровоспаление» осуществлен поиск научных статей и обзоров в базах данных и электронных библиотеках научных публикаций Medline/PubMed, Scopus, Google Scholar, РИНЦ, а также других источниках. Предпочтение отдавалось научным публикациям последних 10 лет (2013–2023 гг.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа научных публикаций представлены в виде следующих разделов:

- состав и основные функции микробиоты;
- механизмы взаимосвязи между МК и головным мозгом;
- липополисахарид (ЛПС) — экспериментальная модель для изучения (нейро)воспаления.

Состав и основные функции микробиоты

По современным представлениям, в кишечнике человека (преимущественно в его толстом отделе) сосредоточено до 95% всего микробного состава организма. Микроколонии бактерий, вирусов, простейших

и продуцируемые ими метаболиты, а также муцин, эпителиальные клетки слизистой оболочки и их гликокаликс, клетки стромы слизистой оболочки (фибробласты, лейкоциты, нейроэндокринные клетки и клетки микроциркуляторного русла) образуют единый микроботканевый комплекс [5].

Считается, что общее количество микроорганизмов, населяющих кишечник, составляет $\sim 10^{14}$, а масса всей совокупности — около 2 кг. По данным крупнейших проектов, занимающихся изучением микробиоты (Human Microbiome Project, HMP и METAGENomics of the Human Intestinal Tract, MetaHIT) с помощью методов секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS), установлено, что в составе кишечной микрофлоры взрослого человека преобладают четыре типа бактерий: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria* [6]. Совокупный геном микроорганизмов содержит в 50–150 раз большее количество генов по сравнению с геномом человека, а также обладает большей пластичностью и изменчивостью, что определяет появление новых ферментативных путей метаболизма, не закодированных в организме хозяина и связанных с уникальными бактериальными генами [7]. Широкое генетическое разнообразие позволяет МК быстро приспосабливаться к изменяющимся условиям окружающей среды, что облегчает выживание и распространение микроорганизмов и обеспечивает лучшую адаптацию организма к воздействию неблагоприятных факторов [5]. На видовом и штаммовом уровне структура МК специфична для каждого человека наподобие «отпечатка пальцев» [8].

Условно МК разделяют на облигатную, факультативную и транзитную. Облигатная флора — большая часть микроорганизмов, которые постоянно присутствуют в кишечнике (например, бактерии, относящиеся к родам *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*). Факультативная (условно-патогенная) флора составляет около 10% всей микробиоты и состоит из микроорганизмов, которые при определенных условиях могут становиться патогенными (представители родов *Escherichia*, *Clostridium*, *Enterococcus*). Транзитная флора занимает не более 1% и представлена микроорганизмами, занесенными из внешней среды и неспособными к длительному существованию в здоровом организме, но при ослаблении защитных функций облигатной флоры способными вызывать развитие

инфекций (бактерии родов *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Proteus*) [5, 9].

Известно, что состав МК меняется в течение жизни и напрямую зависит от возраста человека. В настоящее время удалось обнаружить микроорганизмы в местах, которые прежде считались стерильными (матка, плацента). Во время внутриутробного развития происходит контакт между плодом и микробами материнского организма, что способствует активному участию микроорганизмов в дальнейшем заселении кишечника и становлении иммунитета новорожденного. Обсуждается вопрос колонизации плода микробами пуповины, кишечника, а также ротовой полости матери [10]. Активное заселение кишечника происходит во время родов и в значительной мере зависит от типа родоразрешения. Так, состав МК детей, рожденных путем кесарева сечения, отличается сниженным микробным разнообразием и характеризуется преобладанием видов микроорганизмов, колонизирующих кожные покровы матери [11]. Важен также материнский возраст гестации к моменту рождения. Микробиота младенцев отличается невысоким таксономическим разнообразием, а определяющими факторами ее формирования являются метод вскармливания, а также контакты с окружающей средой (наличие других детей, домашних животных, гигиена и др.). Примерно к трем годам жизни формируется взрослый тип МК, в норме отличающийся постоянством состава на уровне доминирующего типа бактерий [5, 12].

С возрастом устойчивое видовое разнообразие микробиоты постепенно снижается, происходят количественные и качественные изменения микробного состава, связанные преимущественно с уменьшением количества бактерий, относящихся к представителям типа *Bacteroidetes* и рода *Bifidobacterium*, а также снижением функциональной активности микроорганизмов [5, 13] и изменением колонизационной резистентности, что приводит к повышению проницаемости тканевых барьеров и способствует развитию воспаления [14–15]. Интересно отметить, что долгожители характеризуются типом МК, обладающей выраженным «противовоспалительным» потенциалом по сравнению с микробиотой менее пожилых людей, с большей представленностью «полезных» бактерий, синтезирующих масляную кислоту [16].

Функционально МК представляет собой сложно-организованный и метаболически активный «сенсорный орган», который оказывает комплексное влияние на гомеостаз [8]. Функции МК в организме человека чрезвычайно разнообразны. Пищеварительная функция реализуется посредством участия МК в метаболизме холестерина, желчных кислот, синтезе ферментов, витаминов В, К, С, фолиевой кислоты, незаменимых аминокислот, гормонов, а также в регуляции моторики кишечника. Энергетическая функция связана с расщеплением неферментируемых пищевых поли-, олигосахаридов, что сопровождается высвобождением энергии и продукцией короткоцепочечных жирных кислот

(КЦЖК) — важнейшего энергетического субстрата для энтероцитов и других эпителиальных клеток. Защитная функция микроорганизмов заключается в обеспечении колонизационной резистентности эпителия — защиты ЖКТ от внедрения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов путем образования пристеночных биопленок, синтеза естественных антибиотиков-бактериоцинов, а также конкуренции нормальной микрофлоры с патогенными микроорганизмами за источники питания [5, 11, 17, 18]. К другим важным функциям МК относят поддержание целостности кишечного барьера, влияние на процессы развития различных систем организма (в том числе нервной системы), нейтрализацию некоторых лекарств и ксенобиотиков, иммуномодулирующие эффекты, а также эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов [19].

Для гомеостаза крайне важным является поддержание стабильности и разнообразия микроорганизмов, что в нормальных физиологических условиях обеспечивается симбиозом МК и организма-хозяина [8, 20, 21]. Изменение состава МК, или дисбактериоз, сопровождается уменьшением микробного разнообразия и сдвигом соотношения между «полезными» и патогенными бактериями [22].

Становится все более очевидным, что нарушение состава микробиоты кишечника вовлечено в патогенез многих заболеваний. Высказано предположение, что определенные качественные и количественные особенности МК, включая соотношение разных видов и типов бактерий, а также некоторые метаболиты микроорганизмов могут служить в качестве диагностических и прогностических биомаркеров, специфичных для конкретных заболеваний [18]. Однако этот вопрос в настоящее время до конца не исследован. Разными авторами получены неоднозначные данные, что во многом определяется использованием разных методических подходов для анализа микробного состава кишечника и, кроме того, разнообразием факторов, которые оказывают влияние на состав и метаболическую активность МК. К таким факторам относятся регион проживания, раса, возраст, гормональный статус, тип питания (диета), физические упражнения, режим сна, прием антибиотиков, инфекции, наличие сопутствующих соматических заболеваний и др. [23]. В последнее десятилетие активно изучается связь между состоянием МК и реакцией организма на стресс (как острый, так и хронический) [24].

Механизмы взаимосвязи между МК и головным мозгом

Мозг находится в тесной двусторонней коммуникационной взаимосвязи с МК, обозначаемой как «ось микробиота–кишечник–мозг» (*Microbiota–Gut–Brain Axis*). Эта связь реализуется посредством нервных, иммунных, эндокринных и гуморальных механизмов [8, 25].

В кишечнике синтезируется большое количество метаболитов и соединений, обладающих нейроактивными свойствами: нейромедиаторы (ГАМК, серотонин,

норадреналин, дофамин, ацетилхолин), гормоны и медиаторы (мелатонин, гистамин и др.), регуляторные пептиды, незаменимые аминокислоты (триптофан), нейротрофические факторы (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), короткоцепочечные жирные кислоты, оксид азота и др. [26] Эти биологически активные соединения при определенных условиях могут проникать в кровоток и через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) попадают в мозг, где способны оказывать модулирующее влияние на функционирование микроглии и астроглии [24]. Показано, что они играют определенную роль в миелинизации аксонов и модуляции нейротрансмиссии, а также в сохранении интактности ГЭБ [25].

Незаменимая ароматическая аминокислота триптофан метаболизируется МК по двум основным направлениям. Одно из них связано с синтезом серотонина, а второе, ассоциированное с воспалением, — с синтезом кинуренина, который может также проникать в мозг, где преобразуется в кинурениновую кислоту, характеризующуюся нейропротекторным действием, или 3-гидрокскинуренин и хиноленовую кислоту, обладающие нейротоксическими эффектами. При развитии нейровоспаления уровень нейротоксических метаболитов преобладает над нейропротекторными [26].

Синтезируемые МК метаболиты способны влиять на активность мозга путем прямой передачи сигналов через волокна блуждающего нерва (*n. vagus*), являющегося важным регулятором ключевых эффекторных функций кишечника. При перерезании блуждающего нерва у экспериментальных животных передача сигналов тормозится [27].

Важную роль во взаимоотношениях между МК (опосредовано ЛПС) играет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС), т.е. стресс, обуславливающий развитие эндотоксиновой агрессии (ЭА) и индукцию системного воспаления за счет сунтирования портального кровотока и липолиза [28–30].

Но МК и напрямую может быть причиной развития ЭА, поскольку изменения ее структуры способны повышать кишечную проницаемость, активировать ГГНС и снижать стрессоустойчивость [31].

Изменения психического и психоэмоционального состояния могут сопровождаться изменением моторики кишечника, а при длительном течении — состава и метаболической активности МК, нарушением кишечной проницаемости и иммунной дисфункцией [32].

Таким образом, за последнее десятилетие накоплено большое количество данных, свидетельствующих о том, что МК — важный участник нейроиммуноэндокринных взаимодействий как в норме, так и при различных патологических состояниях.

Иммунная система кишечника является частью общей иммунной системы организма. Известно, что в слизистой оболочке кишечника сосредоточено более 60% иммунокомпетентных клеток, формирующих местный иммунитет (Gut-Associated Lymphoid Tissue, GALT). Клеточные элементы GALT включают различные

иммунные клетки — лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки, гранулоциты. Главными функциями GALT-системы считают распознавание и устранение антигенов или сохранение иммунологической толерантности [20].

При нарушениях микробного баланса наблюдается активация иммунного ответа с презентацией антигенов Т-хелперам и макрофагам и дальнейшей выработкой провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α), активацией фагоцитоза, миграцией нейтрофилов, усилением окислительных реакций и синтезом секреторного IgA, связывающего антигены и предотвращающего развитие воспаления [33–34].

Ряд микробных метаболитов и ферментов оказывают модулирующее влияние на различные сигнальные пути, поддерживая иммунный гомеостаз кишечника и организма-хозяина. Например, секретируемые метаболиты МК могут связываться с рецепторами на энтероцитах и активировать внутриклеточные или цитозольные сигнальные пути, индуцировать синтез цитопротекторных белков, защищая клетки от повреждения. Они могут откладываться на белках внеклеточного матрикса или поверхности бактерий, изменяя их активность, а также влиять на гликозилирование, модифицируя функцию рецепторов и способствуя их обнаружению иммунными клетками [35]. Отдельные метаболиты могут распознавать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) и ингибировать активацию ядерного фактора NF- κ B [36], а также модулировать продукцию провоспалительных факторов [37], среди которых ведущая роль принадлежит ЛПС [29].

Роль универсальных коммуникаторов этой связи принадлежит провоспалительным цитокинам, проникающим через ГЭБ и вызывающим активацию микроглии. Активированная микроглия синтезирует ряд цитокинов и низкомолекулярных медиаторов воспаления, что приводит к развитию в мозге нейровоспалительных реакций, повреждению и гибели нейронов, нарушению межнейронных связей и нейродегенерации [38].

В литературе описаны многочисленные свидетельства, подтверждающие участие МК в развитии психических и нейродегенеративных заболеваний [39–41]. Результаты клинических исследований свидетельствуют о высокой частоте встречаемости нарушений функционирования ЖКТ у пациентов, а также изменении качественного и количественного состава их МК. Выявлено ухудшение клинического состояния пациентов после применения антибиотиков и, напротив, улучшение поведенческих и когнитивных функций после целенаправленного воздействия на микробиоту больных путем трансплантации фекальной микробиоты от здоровых волонтеров [42–43]. Нормализация микрофлоры кишечника путем использования пробиотиков и пребиотиков также способствует улучшению клинического состояния пациентов при психических расстройствах [44].

На безмикробных экспериментальных моделях выявлено изменение уровня тревожности, нарушение

социального поведения и когнитивных функций у животных, а также измененные реакции на стресс, опосредованные нарушениями в ГГНС [45]. В мозге экспериментальных животных наблюдается уменьшение числа нейронов, повышение скорости метаболизма, изменение уровня некоторых нейротрансмиттеров (серотонина, дофамина, ГАМК), снижение уровня BDNF и аномально высокий уровень АКТГ и кортикостерона [39], что также может быть следствием прямого патогенного действия ЭА.

Липополисахарид (ЛПС) — экспериментальная модель для изучения (нейро)воспаления

В настоящее время расшифрованы отдельные молекулярные механизмы влияния микробиоты кишечника на развитие нейровоспаления. Один из таких механизмов связан с действием липополисахарида, или кишечного эндотоксина — облигатного компонента мембраны всех грамотрицательных бактерий [46–48].

В молекуле ЛПС выделяют гидрофильную О-полисахаридную часть, которая включает в себя олигосахариды ядра, содержащие 10–12 сахаров, и полисахаридные повторяющиеся О-специфические цепи, которые лежат в основе серологической верификации разных грамотрицательных бактерий. Гидрофобная часть, или Re-гликолипид, состоит из липида А и трех остатков кетодезоксиоктулоновой кислоты. Она очень консервативна, что обеспечивает практически весь спектр общих биологических свойств ЛПС грамотрицательных бактерий [29].

На экспериментальных моделях животных показано, что в низких дозах ЛПС не проявляет патогенного действия, выполняя функции регулятора нейроиммунноэндокринных взаимодействий. Нарастание концентрации ЭТ в общем кровотоке (т.е. при развитии ЭА) вызывает системную воспалительную реакцию, сопряженную с активацией клеточного и гуморального иммунитета, факторов коагуляции, увеличением сосудистой проницаемости и эндотелиальной дисфункцией. В мозге ЛПС приводит к активации структур, вовлеченных в регуляцию цикла сна и бодрствования, пищевого поведения, водно-солевого обмена и др.

Влияние эндотоксина на клетки организма-хозяина реализуется через связывание с Toll-подобным рецептором 4 (TLR4) — главным рецептором, локализованным на многих клетках организма и, в первую очередь, на иммунокомпетентных клетках (как в кровяном русле, так и в мозге). Результатом активации TLR4 становится выработка провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL-1b) и последующее разворачивание воспалительных реакций [48].

Одними из эффекторных клеток воспаления являются нейтрофильные гранулоциты. Связывание эндотоксина с TLR4 на поверхности этих клеток вызывает их активацию с последующей дегрануляцией, высвобождением протеолитических ферментов, образованием активных форм кислорода и развитием воспалительных и аутоиммунных реакций, способствующих вторичным метаболическим повреждениям [49].

Системное введение ЛПС приводит к воспалительному процессу в нервной системе, в связи с чем ЛПС используется в качестве инструмента для изучения модуляции нейровоспаления на экспериментальных моделях [50]. В мозге ЛПС связывается с TLR4 на поверхности глиальных клетках, вызывая активацию микроглии (Iba-1), повышение уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6), простагландина E (PGE₂) и других воспалительных факторов. Он способствует увеличению экспрессии в мозге циклооксигеназы-2 (COX-2) и индуцибельной NO-синтазы (iNOS), а также вызывает митохондриальную дисфункцию, что приводит к потере нейронов, синапсов, усилению апоптоза и повреждению ГЭБ [8, 51].

Принимая во внимание роль ЛПС в индукции и поддержании нейровоспаления, в качестве рабочей гипотезы нами было высказано предположение, что повышение концентрации ЭТ в крови (при снижении антиэндотоксинового иммунного ответа) может являться одним из факторов, способствующих утяжелению психопатологической симптоматики и формированию терапевтической резистентности у больных с эндогенными психозами.

Это положение было подтверждено в клинко-биологическом исследовании, проведенном в ФГБНУ НЦПЗ совместно с лабораторией системной эндотоксинемии и шока ФГБНУ НИИОПП, подробные результаты которого были частично изложены ранее [52–53].

Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 588 от 05.11.2019 г.).

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 #588 from 05.11.2019). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

В исследование были включены 40 пациентов с эндогенными психозами (F20, F25 по МКБ-10) (15 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 23 до 49 лет (средний возраст $29,8 \pm 8,2$ года).

Клинко-психометрическая оценка состояния больных была проведена с использованием шкалы PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), краткой шкалы психиатрической оценки BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) и шкалы общего клинического впечатления CGI (Clinical Global Impression Scale).

Контрольная группа состояла из 25 психически и соматически здоровых людей (15 мужчин и 10 женщин), сопоставимых по возрасту с пациентами. Средний возраст обследованных в контрольной группе составил $32,6 \pm 7,4$ года.

Таблица 1. Показатели воспаления и системной эндотоксинемии у пациентов с эндогенными психозами с разным ответом на фармакотерапию и в контрольной группе (Me, IQR)**Table 1** Indicators of inflammation and systemic endotoxemia in patients with endogenous psychoses with different responses to pharmacotherapy and in the control group (Me, IQR)

Группы/Groups Показатели/Indicators	Респондеры/ Responders (n = 25)	Нонреспондеры/ Non-responders (n = 15)	Контрольная группа/Control group (n = 25)	p (критерий Манна-Уитни)/ p (Mann-Whitney test)
Активность ЛЭ, нмоль/мин × мл/LE activity, nmol/ min × ml	264,6 (248,5–272) p < 0,001*	217,1 (197,7–226,5)	209,7 (195,2–216)	< 0,05
Активность α1-ПИ, ИЕ/мл/α1-PI activity, IU/ml	48,5 (39,7–51,2) p < 0,001*	41,2 (36,2–47,2) p < 0,001*	31,5 (29,0–33,3)	0,71
СРБ, мг/л/CRP, mg/l	5,1 (1,3–6,2) p < 0,01*	8,5 (1,62–15,1) p < 0,001*	1,4 (0,9–1,7)	< 0,05
АТ к белку S100B, е.о.п./AB to S100B protein, O.D.	0,72 (0,62–0,9)	0,74 (0,63–0,82)	0,74 (0,63–0,78)	0,62
АТ к ОБМ, е.о.п./AT to MBP, O.D.	0,77 (0,6–1,0)	0,63 (0,60–0,79)	0,74 (0,66–0,81)	0,43
Эндотоксин, ЕУ/мл/Endotoxin, EU/ml	0,6 (0,3–1,05)	1,2 (0,75–1,8) p < 0,05*	0,45 (0,3–0,75)	< 0,05
АТ к гидрофобной части ЛПС, е.о.п./AB to the hydrophobic part of LPS, O.D.	172,5 (117,5–236,0)	102 (93,0–162,5) p < 0,05*	202 (192,5–210,5)	< 0,05
АТ к гидрофильной части ЛПС, е.о.п./AB to the hydrophilic part of LPS, O.D.	353,0 (248,0–525,5)	197,0 (171,5–388,0) p < 0,05*	399,0 (389,0–409,0)	< 0,05

Примечание: * — статистические значимые различия с контрольной группой (p < 0,05).

Note: * — statistically significant differences with control group (p < 0.05).

Обследование пациентов при поступлении в стационар (в остром психотическом состоянии) и перед выпиской (после проведенной фармакотерапии) позволило разделить их на две группы. В 1-ю группу (респондеры) вошли 25 пациентов, которые отвечали на стандартную фармакотерапию значительной редукцией психопатологической симптоматики. Во 2-ю группу (нонреспондеры) были включены 15 пациентов с терапевтически резистентной шизофренией. Эффективность терапии оценивалась согласно критериям, разработанным рабочей группой Treatment Response and Resistance in Psychosis [54].

В плазме крови определяли показатели воспаления — активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), α₁-протеиназного ингибитора (α1-ПИ) (спектрофотометрические кинетические методы), концентрацию С-реактивного белка (иммуноферментный анализ, ИФА, «Вектор бест», Новосибирск), а также уровень аутоантител (АТ) к белку S100B и основному белку миелина (ОБМ) (ИФА). В сыворотке крови оценивали показатели системной эндотоксинемии — концентрацию эндотоксина (метод коагуляции белковых фракций лизата амёбоцитов *Limulus Polyphemus*, «Микро-ЛАЛ-тест») и уровень антиэндотоксиновых антител (АТ) к гидрофобной и гидрофильной частям молекулы ЛПС (метод «СОИС-ИФА») [52].

Статистический анализ данных проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics 23

(непараметрический модуль). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — Me (IQR). Сравнение групп проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен методом непараметрической ранговой корреляции по Спирмену.

Результаты проведенного исследования представлены в табл. 1.

Из приведенных в табл. 1 результатов следует, что обе группы пациентов характеризуются разной степенью повышения уровня маркеров воспаления по отношению к контролю. Так, в группе респондеров выявлено выраженное повышение активности ЛЭ и α1-ПИ, а также незначительное повышение уровня С-реактивного белка (СРБ). Напротив, в группе нонреспондеров умеренное повышение активности ЛЭ и α1-ПИ ассоциировано с высокой концентрацией СРБ. Уровень антител к нейроантигенам в обеих группах находится в пределах диапазона контрольных значений, однако большая частота встречаемости пациентов с высоким уровнем антител, по крайней мере к одному из изучаемых нейроантигенов, выявлена в группе респондеров по сравнению с нонреспондерами (44 и 20% соответственно).

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлены различия в спектрах показателей воспаления и системной эндотоксинемии в группах респондеров и нонреспондеров. Профиль, характерный

для респондеров, отличается значимым повышением всех воспалительных маркеров и отражает сбалансированный иммунный ответ, что согласуется с результатами, полученными нами ранее на других выборках пациентов с эндогенными психозами [52]. Характерной особенностью профиля воспалительных маркеров, выявленного у нонреспондеров, было незначительное повышение активности лейкоцитарной эластазы, находящееся в диапазоне контрольных значений, на фоне высокого уровня других показателей воспаления, что, предположительно, может служить признаком истощенности нейтрофилов вследствие длительно текущего патологического процесса и/или их возможной трансмиграции в мозг вследствие критического нарушения проницаемости ГЭБ.

Определение концентрации эндотоксина и уровня антиэндотоксиновых антител в группах пациентов с разным ответом на фармакотерапию показало, что содержание эндотоксина, а также уровень антител к ЛПС в группе респондеров не отличались от контрольных показателей. Напротив, группа нонреспондеров характеризовалась высокой концентрацией ЛПС и выраженным снижением уровня антиэндотоксиновых антител по сравнению с контролем.

Корреляционный анализ выявил разнонаправленные связи между исследуемыми показателями. Так, для группы респондеров было характерно наличие положительных корреляций между концентрацией эндотоксина и уровнем АТ к белку S100B ($p = 0,32$, $p = 0,04$) и ОБМ ($p = 0,35$, $p = 0,047$), а также между уровнем АТ к белку S100B и АТ к гидрофильной части молекулы ЛПС ($p = 0,57$, $p = 0,004$). В группе нонреспондеров активность ЛЭ положительно коррелировала с уровнем АТ к гидрофобной части молекулы ЭТ ($p = 0,56$, $p = 0,02$), а активность $\alpha 1$ -ПИ была отрицательно взаимосвязана с уровнем АТ к гидрофильной части ($p = -0,61$, $p = 0,02$).

Более высокие концентрации ЛПС у нонреспондеров ассоциированы с высоким уровнем воспаления и низкой активностью лейкоцитарной эластазы, связанной, предположительно, с истощенностью клеточного звена иммунитета и критическим нарушением проницаемости ГЭБ, способствуют длительному поддержанию воспаления и формированию у пациентов терапевтической резистентности. Использование средств нормализации показателей системной эндотоксинемии (про- и пребиотики, энтеросорбенты и ЛПС-фильтры, гемодиализ и плазмаферез, диета, иммунопрепараты и иные средства повышения антиэндотоксинового иммунного ответа [55–59]) в схеме лечения таких пациентов может способствовать преодолению у них терапевтической резистентности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в настоящем обзоре результаты отечественных и зарубежных исследователей убедительно свидетельствуют об участии МК в развитии

(нейро)воспаления. В клинических и экспериментальных исследованиях выявлены различные пути взаимодействия между мозгом и МК, а также расшифрованы отдельные молекулярные механизмы, посредством которых микроорганизмы могут влиять на развитие (нейро)воспаления, вовлеченного в патогенез различных психических расстройств. Одним из таких механизмов является повышение в крови пациентов уровня ЛПС — микробного фактора кишечного происхождения.

Результаты собственных исследований свидетельствуют о вовлеченности показателей воспаления и системной эндотоксинемии в патогенез эндогенных психозов и демонстрируют связь этих параметров с ответом на терапию у обследованных пациентов, что может использоваться в диагностических и прогностических целях. Эндотоксиновая агрессия является фактором, способствующим поддержанию воспаления и снижению эффективности лечения. Перспективным представляется использование средств нормализации показателей системной эндотоксинемии в схеме лечения таких пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Miller BJ, Goldsmith DR. Evaluating the hypothesis that schizophrenia is an inflammatory disorder. *J FOCUS*. 2020;18(4):391–401. doi: [1176/appi.focus.20200015](https://doi.org/10.1176/appi.focus.20200015)
2. Jeppesen R, Orlovskaa-Waast S, Sørensen NV, Christensen RHB, Benros ME. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers of neuroinflammation and blood-brain barrier in psychotic disorders and individually matched healthy controls. *Schizophr Bull*. 2022;48(6):1206–1216. doi: [10.1093/schbul/sbac098](https://doi.org/10.1093/schbul/sbac098)
3. Голимбет ВЕ, Ключник ТП. Молекулярно-генетические иммунологические аспекты формирования психопатологических симптомов при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2022;122(10):66–71. doi: [10.17116/jnevro202212210166](https://doi.org/10.17116/jnevro202212210166)
Golimbet VE, Klyushnik TP. Molecular-genetic and immunological aspects of the formation of psychopathological symptoms in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of neurology and psychiatry/ Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(10):66–71. (In Russ). doi: [10.17116/jnevro202212210166](https://doi.org/10.17116/jnevro202212210166)
4. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, Ferrucci L, Gilroy DW, Fasano A, Miller GW, Miller AH, Mantovani A, Weyand CM, Barzilai N, Goronzy JJ, Rando TA, Effros RB, Lucia A, Kleinstreuer N, Slavich GM. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822–1832. doi: [10.1038/s41591-019-0675-0](https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0)
5. Кайбышева ВО, Жарова МЕ, Филимендикова КЮ, Никонов ЕЛ. Микробиом человека: возрастные

- изменения и функции. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):42–55. doi: [10.17116/dokgastro2020902142](https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902142)
- Kaibysheva VO, Zharova ME, Filimendikova KYu, Nikonov EL. Human microbiome: age-related changes and functions. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(2):42–55. (In Russ.). doi: [10.17116/dokgastro2020902142](https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902142)
6. Arora T, Bäckhed F. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives. *J Intern Med*. 2016;280(4):339–349. doi: [10.1111/joim.12508](https://doi.org/10.1111/joim.12508).
 7. Moya A, Ferrer M. Functional redundancy-induced stability of gut microbiota subjected to disturbance. *Trends in Microbiology*. 2016;24(5):402–413. doi: [10.1016/j.tim.2016.02.002](https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.02.002)
 8. Черневская ЕА, Белобородова НВ. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор). *Общая реаниматология*. 2018;14(5):96–119. doi: [10.15360/1813-9779-2018-5-96-119](https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-5-96-119)
 - Chernevskaya EA, Beloborodova NV. Gut microbiome in critical illness (review). *General Reanimatology*. 2018;14(5):96–119. (In Russ.). doi: [10.17116/dokgastro2020902142](https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902142)
 9. Микробиота: под ред. ЕЛ. Никонова, ЕН Поповой. М.: Издательство Медиа Сфера; 2019.
 - Microbiota: pod red. E.L. Nikonova, E.N. Popovoy. M.: Izdatel'stvo Media Sfera; 2019. (In Russ.)
 10. Боярский КЮ, Кахиани ЕИ. Микробиом репродуктивной системы человека. *Проблемы репродукции*. 2019;25(4):27–34. doi: [10.17116/repro20192504127](https://doi.org/10.17116/repro20192504127)
 - Bojarskij KIu, Kachiani EI. Microbiome of the human reproductive system. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(4):27–34. (In Russ.). doi: [10.17116/repro20192504127](https://doi.org/10.17116/repro20192504127)
 11. Юдина ЮВ, Корсунский АА, Аминова АИ, Абдуллаева ГД, Протеус АП. Микробиота кишечника как отдельная система организма. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(4):36–43. doi: [10.17116/dokgastro2019804-05136](https://doi.org/10.17116/dokgastro2019804-05136)
 - Yudina YuV, Korsunsky AA, Aminova AI, Abdullaeva GD, Prodeus AP. Gut microbiota as a separate body system. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(4):36–43. (In Russ.). doi: [10.17116/dokgastro2019804-05136](https://doi.org/10.17116/dokgastro2019804-05136)
 12. Sarkar A, Yoo JY, Valeria Ozorio Dutra S, Morgan KH, Groer M. The association between early-life gut microbiota and long-term health and diseases. *J Clin Med*. 2021;10(3):459. doi: [10.3390/jcm10030459](https://doi.org/10.3390/jcm10030459)
 13. Meng Y, Sun J, Zhang G. Fecal microbiota transplantation holds the secret to youth. *Mech Ageing Dev*. 2023;14:111823. doi: [10.1016/j.mad.2023.111823](https://doi.org/10.1016/j.mad.2023.111823). Epub ahead of print.
 14. Тренева ЕВ, Булгакова СВ, Романчук ПИ, Захарова НО, Сиротко ИИ. Мозг и микробиота: нейроэндокринные и гериатрические аспекты. *Бюллетень науки и практики*. 2019;5(9):26–52. doi: [10.33619/2414-2948/46/03](https://doi.org/10.33619/2414-2948/46/03)
 - Trenea EV, Bulgakova SV, Romanchuk PI, Zakharova NO, Sirotko II. The brain and microbiota: neuroendocrine and geriatric aspects. *Bulletin of Science and Practice*. 2019;5(9):26–52. (In Russ.). doi: [10.33619/2414-2948/46/03](https://doi.org/10.33619/2414-2948/46/03)
 15. Ghosh TS, Shanahan F, O'Toole PW. The gut microbiome as a modulator of healthy ageing. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(9):565–584. doi: [10.1038/s41575-022-00605-x](https://doi.org/10.1038/s41575-022-00605-x)
 16. Sato Y, Atarashi K, Plichta DR, Arai Y, Sasajima S, Kearney SM, Suda W, Takeshita K, Sasaki T, Okamoto S, Skelly AN, Okamura Y, Vlamakis H, Li Y, Tanoue T, Takei H, Nittono H, Narushima S, Irie J, Itoh H, Moriya K, Sugiura Y, Suematsu M, Moritoki N, Shibata S, Littman DR, Fischbach MA, Uwamino Y, Inoue T, Honda A, Hattori M, Murai T, Xavier RJ, Hirose N, Honda K. Novel bile acid biosynthetic pathways are enriched in the microbiome of centenarians. *Nature*. 2021;599(7885):458–464. doi: [10.1038/s41586-021-03832-5](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03832-5)
 17. Кузнецова ЭЭ, Горохова ВГ, Богородская СЛ. Микробиота кишечника. Роль в развитии различных патологий. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(10):723–726. doi: [10.18821/0869-2084-2016-61-10-723-726](https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-10-723-726)
 - Kuznetsova EE, Gorokhova VG, Bogorodskaya SL. The microbiota of intestine. The role in development of various pathologies. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika/Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2016;61(10):723–726. (In Russ.). doi: [10.18821/0869-2084-2016-61-10-723-726](https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-10-723-726)
 18. Мазанкова ЛН, Рыбальченко ОВ, Николаева ИВ. Микродисбиоз и эндогенные инфекции: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
 - Mazankova LN, Rybal'chenko OV, Nikolaeva IV. Mikrodisbioz i endogennye infekcii: rukovodstvo dlya vrachej. M.: GEOTAR-Media, 2018. (In Russ.)
 19. Dothel G, Barbaro MR, Di Vito A, Ravegnini G, Gorini F, Monesmith S, Coschina E, Benuzzi E, Fuschì D, Palombo M, Bonomini F, Morroni F, Hrelia P, Barbara G, Angelini S. New insights into irritable bowel syndrome pathophysiological mechanisms: contribution of epigenetics. *J Gastroenterol*. 2023. doi: [10.1007/s00535-023-01997-6](https://doi.org/10.1007/s00535-023-01997-6) Epub ahead of print.
 20. Оганезова И.А. Кишечная микробиота и иммунитет: иммуномодулирующие эффекты *Lactobacillus rhamnosus* GG. *ПМЖ*. 2018;9:39–44.
 - Oganezova IA. Intestinal microbiota and immunity: immunomodulatory effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *RMJ*. 2018;9:39–44. (In Russ.)
 21. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, Almeida M, Quinquis B, Levenez F, Galleon N, Gougis S, Rizkalla S, Batto JM, Renault P; ANR MicroObes consortium; Doré J, Zucker JD, Clément K, Ehrlich SD. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 2013;500(7464):585–588. doi: [10.1038/nature12480](https://doi.org/10.1038/nature12480)

22. Hrnčir T. Gut microbiota dysbiosis: triggers, consequences, diagnostic and therapeutic options. *Microorganisms*. 2022;10(3):578. doi: [10.3390/microorganisms10030578](https://doi.org/10.3390/microorganisms10030578)
23. Panthee B, Gyawali S, Panthee P, Techato K. Environmental and Human Microbiome for Health. *Life (Basel)*. 2022;12(3):456. doi: [10.3390/life12030456](https://doi.org/10.3390/life12030456)
24. Комарова ОН, Хавкин АИ. Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(1):18–24. doi: [10.15690/pf.v17i1.2078](https://doi.org/10.15690/pf.v17i1.2078)
Komarova ON, Khavkin AI. Correlation between stress, immunity and intestinal microbiota. *Pediatricheskaya farmakologiya/Pediatric pharmacology*. 2020;17(1):18–24. (In Russ.). doi: [10.15690/pf.v17i1.2078](https://doi.org/10.15690/pf.v17i1.2078)
25. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The Microbiota–Gut–Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1486–1501. doi: [10.1053/j.gastro.2020.10.066](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.066)
26. Haq S, Grondin JA, Khan WI. Tryptophan-derived serotonin-kynurenine balance in immune activation and intestinal inflammation. *FASEB J*. 2021;35(10):e21888. doi: [10.1096/fj.202100702R](https://doi.org/10.1096/fj.202100702R)
27. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Vagus nerve stimulation at the interface of brain-gut interactions. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9(8):a034199. doi: [10.1101/cshperspect.a034199](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a034199)
28. Яковлев МЮ. Кишечный эндотоксин и воспаление. В кн.: Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. ЮС Бутова, ЮК Скрипкина, ОЛ Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013:70–76.
Yakovlev MYu. Kishechnyj endotoksin i vospalenie. V kn.: Dermatologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Pod red. YuS Butova, YuK Skripkina, OL Ivanova. M.: GEOTAR-Media, 2013:70–76. (In Russ.).
29. Яковлев МЮ. Системная эндотоксинемия: гомеостаз и общая патология. М.: Издательство «Наука», 2021. 182 с.
Yakovlev MYu. Sistemnaya endotoksinemiya: gomeostaz i obshchaya patologiya. M.: Izdatel'stvo "Nauka", 2021. 182 s. (In Russ.).
30. Okorokov PL, Anikhovskaya IA, Yakovleva MM, Lazareva SI, Melamud AA, Meshkov MV, Salachov IM, Enuchidze GG, Yakovlev MYu. Nutritional factors of inflammation induction or lipid mechanism of endotoxin transport. *Human Physiology*. 2012;(38)6:649–655. doi: [10.1134/S0362119712060102](https://doi.org/10.1134/S0362119712060102)
31. Sun LJ, Li JN, Nie YZ. Gut hormones in microbiota-gut-brain cross-talk. *Chin Med J*. 2020;5:133(7):826–833. doi: [10.1097/CM9.0000000000000706](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000706)
32. Borre YE, Moloney RD, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential. *Adv Exp Med Biol*. 2014;817:373–403. doi: [10.1007/978-1-4939-0897-4_17](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_17)
33. Takahashi D, Kimura S, Hase K. Intestinal immunity: to be, or not to be, induced? That is the question. *Int Immunol*. 2021;25;33(12):755–759. doi: [10.1093/intimm/dxab051](https://doi.org/10.1093/intimm/dxab051).
34. Pietrzak B, Tomela K, Olejnik-Schmidt A, Mackiewicz A, Schmidt M. Secretory IGA in intestinal mucosal secretions as an adaptive barrier against microbial cells. *Int J Mol Sci*. 2020;4;21(23):9254. doi: [10.3390/ijms21239254](https://doi.org/10.3390/ijms21239254)
35. Ivanov II, Littman DR. Modulation of immune homeostasis by commensal bacteria. *Curr Opin Microbiol*. 2011;14(1):106–114. doi: [10.1016/j.mib.2010.12.003](https://doi.org/10.1016/j.mib.2010.12.003)
36. Peng C, Ouyang Y, Lu N, Li N. The NF-κB signaling pathway, the microbiota, and gastrointestinal tumorigenesis: recent advances. *Front Immunol*. 2020;11:1387. doi: [10.3389/fimmu.2020.01387](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01387)
37. Peterson CT, Sharma V, Elmén L, Peterson SN. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clin Exp Immunol*. 2015;179(3):363–377. doi: [10.1111/cei.12474](https://doi.org/10.1111/cei.12474)
38. Molinero N, Antón-Fernández A, Hernández F, Ávila J, Bartolomé B, Moreno-Arribas MV. Gut microbiota, an additional hallmark of human aging and neurodegeneration. *Neuroscience*. 2023;518:141–161. doi: [10.1016/j.neuroscience.2023.02.014](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2023.02.014)
39. Rudzki L, Szulc A. “Immune gate” of psychopathology—the role of gut derived immune activation in major psychiatric disorders. *Front Psychiatry*. 2018;9:205. doi: [10.3389/fpsy.2018.00205](https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00205)
40. Сиденкова АП, Мякотных ВС, Ворошилина ЕС, Мельник АА, Боровкова ТА, Проценко ДА. Механизмы влияния кишечной микробиоты на процессы старения ЦНС и формирование когнитивных расстройств при болезни Альцгеймера. *Психиатрия*. 2022;20(3):98–111. doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-3-98-111](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-98-111)
Sidenkova AP, Myakotnykh VS, Voroshilina ES, Melnik AA, Borovkova TA, Proshchenko DA. Mechanisms of influence of intestinal microbiota on the processes of aging of the CNS and the formation of cognitive disorders in Alzheimer's disease. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(3):98–111. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-3-98-111](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-98-111)
41. Благонравова АС, Жилыева ТВ, Квашнина ДВ. Нарушения кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра: новые горизонты в поиске патогенетических подходов к терапии. Ось кишечник–мозг в патогенезе расстройств аутистического спектра. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021;98(2):221–230. doi: [10.36233/0372-9311-83](https://doi.org/10.36233/0372-9311-83)
Blagonravova AS, Zhilyaeva TV, Kvashnina DV. Dysbiosis of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: new horizons in search for pathogenetic approaches to therapy. Gut–brain axis in pathogenesis of autism spectrum disorders *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2021;98(2):221–230. (In Russ.). doi: [10.36233/0372-9311-83](https://doi.org/10.36233/0372-9311-83)

42. Катасонов АБ. Кишечный микробиом как терапевтическая мишень при лечении депрессии и тревоги. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2021;121(11):129–135. doi: [10.17116/jnevro2021121111129](https://doi.org/10.17116/jnevro2021121111129)
Katasonov AB. Gut microbiome as a therapeutic target in the treatment of depression and anxiety. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova/S.S. Korsakov Journal of neurology and psychiatry*. 2021;121(11):129–135. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro2021121111129](https://doi.org/10.17116/jnevro2021121111129)
43. Nagpal J, Cryan JF. Microbiota–brain interactions: Moving toward mechanisms in model organisms. *Neuron*. 2021;109(24):3930–3953. doi: [10.1016/j.neuron.2021.09.036](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.09.036)
44. Cerdó T, Ruíz A, Suárez A, Campoy C. Probiotic, prebiotic, and brain development. *Nutrients*. 2017;9(11):1247. doi: [10.3390/nu9111247](https://doi.org/10.3390/nu9111247)
45. Luczynski P, McVey Neufeld KA, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;12;19(8):pyw020. doi: [10.1093/ijnp/pyw020](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw020)
46. Яковлев МЮ. Роль кишечной микрофлоры и недостаточность барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления. *Казанский медицинский журнал*. 1988;69(5):353–358.
Yakovlev MYu. Rol' kishechnoj mikroflory i nedostatocnost' bar'ernoj funkcii pecheni v razvitii endotoksinemii i vospaleniya. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 1988;69(5):353–358. (In Russ.).
47. Аниховская ИА, Белоглазов ВА, Гордиенко АИ, Иванов ЮД, Кубышкин АВ, Маркелова ММ, Покусаева ДП, Яковлев МЮ. Краткая история изучения роли кишечного фактора в старении и/или индукции системного воспаления: достижения, проблемы, перспективы. *Патогенез*. 2019;17(1):4–17. doi: [10.25557/2310-0435.2019.01.4-17](https://doi.org/10.25557/2310-0435.2019.01.4-17)
Anikhovskaya IA, Beloglazov VA, Gordienko AI, Ivanov YuD, Kubyshkin AV, Markelova MM, Pokusayeva DP, Yakovlev MYu. A brief history of studying the role of intestinal factor in aging and/or induction of systemic inflammation: Achievements, challenges, and prospects. *Patogenez/Pathogenesis*. 2019;17(1):4–17. (In Russ.). doi: [10.25557/2310-0435.2019.01.4-17](https://doi.org/10.25557/2310-0435.2019.01.4-17)
48. Batista CRA, Gomes GF, Candelario-Jalil E, Fiebich BL, de Oliveira ACP. Lipopolysaccharide-induced neuroinflammation as a bridge to understand neurodegeneration. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2293. doi: [10.3390/ijms20092293](https://doi.org/10.3390/ijms20092293)
49. Lajqi T, Braun M, Kranig SA, Frommhold D, Pöschl J, Hudalla H. LPS induces opposing memory-like inflammatory responses in mouse bone marrow neutrophils. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9803. doi: [10.3390/ijms22189803](https://doi.org/10.3390/ijms22189803)
50. Калашникова СА, Полякова ЛВ. Использование бактериального липополисахарида для моделирования патологических процессов в медико-биологических исследованиях (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2017;24(2):209–219. doi: [10.12737/article_5947d50a4ddf68.91843258](https://doi.org/10.12737/article_5947d50a4ddf68.91843258)
Kalashnikova SA, Polyakova LV. The use of bacterial lipopolysaccharide for pathological processes modeling on biomedical research (literature review). *Journal of new medical technologies*. 2017;24(2):209–219. (In Russ.). doi: [10.12737/article_5947d50a4ddf68.91843258](https://doi.org/10.12737/article_5947d50a4ddf68.91843258)
51. Muhammad T, Ikram M, Ullah R, Rehman SU, Kim MO. Hesperetin, a citrus flavonoid, attenuates LPS-induced neuroinflammation, apoptosis and memory impairments by modulating TLR4/NF-κB signaling. *Nutrients*. 2019;11(3):648. doi: [0.3390/nu11030648](https://doi.org/10.3390/nu11030648)
52. Зозуля СА, Отман ИН, Олейчик ИВ, Аниховская ИА, Яковлев МЮ, Ключник ТП. Сопряженность процессов системного воспаления и системной эндотоксинемии при эндогенных психозах. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2020;3(108):17–27. doi: [10.26617/1810-3111-2020-3\(108\)-17-27](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-3(108)-17-27)
Zozulya SA, Otman IN, Oleichik IV, Anikhovskaya IA, Yakovlev MYu, Klyushnik TP. Conjugacy between processes of systemic inflammation and systemic endotoxemia in endogenous psychoses. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2020;3(108):17–27. (In Russ.). doi: [10.26617/1810-3111-2020-3\(108\)-17-27](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2020-3(108)-17-27)
53. Зозуля СА, Отман ИН, Юнилайнен ОА, Аниховская ИА, Ключник ТП, Яковлев МЮ. Показатели маркеров системного воспаления и системной эндотоксинемии у пациентов с эндогенными психозами. *Патогенез*. 2020;18(1):34–41. doi: [10.25557/2310-0435.2020.01.34-41](https://doi.org/10.25557/2310-0435.2020.01.34-41)
Zozulya SA, Otman IN, Unilainen OA, Anikhovskaya IA, Klyushnik TP, Yakovlev MYu. Markers of systemic inflammation and systemic endotoxemia in patients with acute endogenous psychoses. *Patogenez/Pathogenesis*. 2020;18(1):34–41. (In Russ.). doi: [10.25557/2310-0435.2020.01.34-41](https://doi.org/10.25557/2310-0435.2020.01.34-41)
54. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birnbaum ML, Bloomfield MA, Bressan RA, Buchanan RW, Carpenter WT, Castle DJ, Citrome L, Daskalakis ZJ, Davidson M, Drake RJ, Dursun S, Ebdrup BH, Elkis H, Falkai P, Fleischacker WW, Gadelha A, Gaughran F, Glenthøj BY, Graff-Guerrero A, Hallak JE, Honer WG, Kennedy J, Kinon BJ, Lawrie SM, Lee J, Leweke FM, MacCabe JH, McNabb CB, Meltzer H, Möller HJ, Nakajima S, Pantelis C, Reis Marques T, Remington G, Rossell SL, Russell BR, Siu CO, Suzuki T, Sommer IE, Taylor D, Thomas N, Üçok A, Umbricht D, Walters JT, Kane J, Correll CU. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. 2017;174(3):216–229. doi: [10.1176/appi.ajp.2016.16050503](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503)

55. Anikhovskaia IA, Vyshegurov IaKh, Usov IA, Iakovlev MYu. Bifidobacteria as a means of prevention or treatment of endotoxin aggression in patients with chronic diseases during remission or exacerbation. *Human Physiology*. 2004;30(6):732–733. doi: [10.1023/B:HUMP.0000049597.09577.22](https://doi.org/10.1023/B:HUMP.0000049597.09577.22)
56. Chernikhova EA, Anikhovskaya IA, Gataullin YuK, Ivanov VB, Yakovlev MYu. Enterosorbption as an approach to the elimination of chronic endotoxin aggression. *Human Physiology*. 2007;33(3):373–374. doi: [10.1134/s0362119707030164](https://doi.org/10.1134/s0362119707030164)
57. Аниховская ИА, Кубатиев АА, Майский ИА, Маркелова ММ, Салахов ИМ, Яковлев МЮ. Направления поиска средств снижения концентрации эндотоксина в общей гемодинамике. *Патогенез*. 2014;12(4):25–30.
Anikhovskaya IA, Kubatiev AA, Maisky IA, Markelova MM, Salakhov IM, Yakovlev MYu. The search directions of means for reduction of endotoxin concentration in the general hemocirculation. *Patogenez/Pathogenesis*. 2014;12(4):25–30. (In Russ.).
58. Gordienko AI, Khimich NV, Beloglazov VI, Yakovlev MYu. Polyreactive transformation of class g immunoglobulins as a vector for search of potential means for improving the activity of anti-endotoxin immunity. *Human Physiology*. 2020;46(5):554–559. doi: [10.1134/S0362119720040052](https://doi.org/10.1134/S0362119720040052)
59. Белоглазов ВА, Яцков И, Кумельский ЕД, Половинкина ВВ. Метаболическая эндотоксинемия: возможные причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):320–326. doi: [10.14341/omet12750](https://doi.org/10.14341/omet12750)
Beloglazov VA, Yatskov IA, Kumelsky ED, Polovinkina VV. Metabolic endotoxemia: possible causes and consequences. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):320–326. (In Russ.). doi: [10.14341/omet12750](https://doi.org/10.14341/omet12750)

Сведения об авторах

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

Михаил Юрьевич Яковлев, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории системной эндотоксинемии и шока, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; генеральный директор, ООО «Клинико-диагностическое общество»; директор, Институт общей и клинической патологии РАН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7166-9372>
yakovlev-lps@yandex.ru

Татьяна Павловна Ключник, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией, лаборатория нейроиммунологии, директор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>
klushnik2004@mail.ru

Information about the authors

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

Mikhail Yu. Yakovlev, Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory, Laboratory of Systemic Endotoxemia and Shock, FSBSI “Research Institute of General Pathology and Pathophysiology”; General Director, Ltd “Clinical Diagnostic Society”; Director, Institute of General and Clinical Pathology of the RANS, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7166-9372>
yakovlev-lps@yandex.ru

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Дата поступления 20.05.2023
Received 20.05.2023

Дата рецензии 04.07.2023
Revised 04.07.2023

Дата принятия 05.09.2023
Accepted for publication 05.09.2023

Памяти Анатолия Никифоровича Симонова (04.08.1951–03.08.2023)

***In Memory of Anatoly N. Simonov
(04.08.1951–03.08.2023)***



Администрация ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» с прискорбием сообщает, что 3 августа 2023 г. скоропостижно ушел из жизни руководитель лаборатории доказательной медицины и биостатистики, кандидат биологических наук Анатолий Никифорович Симонов.

Анатолий Никифорович в 1978 г. окончил 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова, получив специальность врача-биофизика. С 1978 по 1991 г. он занимался научными исследованиями в области биофизики мембран, в 1988 г. защитил диссертацию «Влияние постоянного магнитного поля на электрические свойства бислойных липидных мембран» с присуждением ученой степени кандидата биологических наук. С 1991 по 2008 г. Анатолий Никифорович продолжил научные исследования в области математического анализа получаемых в исследованиях данных, создания и управления базами данных при проведении клинических исследований фармакологических препаратов. А.Н. Симонов занимался статистическим анализом прессы в еженедельнике

«Аргументы и факты». В дальнейшем он работал в области планирования и статистической обработки многоцентровых клинических исследований в контрактно-исследовательской организации МатриксФарм.

В 2008 г. Анатолий Никифорович стал сотрудником ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» и много лет был заведующим лабораторией доказательной медицины и биостатистики.

Основными направлениями научной деятельности лаборатории, которым четко следовал Анатолий Никифорович, были разработка и внедрение в практику психиатрии прогностических алгоритмов на основе методов машинного обучения; объективная оценка результатов исследования на основе критериев доказательной медицины; консультативно-практическая помощь научным сотрудникам по всем вопросам биостатистики; участие в планировании и статистическом анализе клинических исследований.

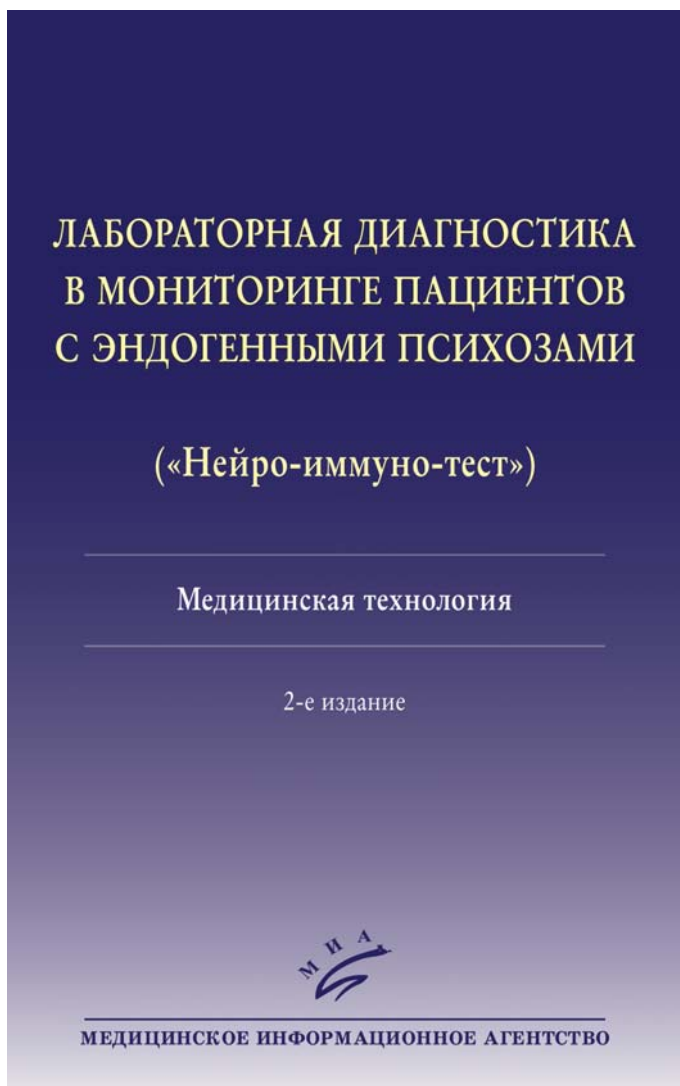
Являясь высококвалифицированным специалистом в области доказательной медицины и биостатистики, Анатолий Никифорович щедро делился своими знаниями с сотрудниками центра, активно помогал в проведении и анализе клинических исследований. В рамках данного сотрудничества в работу отделов активно внедрялся новейший статистический метод с использованием компьютерных технологий — бустреп-метод.

В лаборатории под руководством Анатолия Никифоровича была успешно разработана математическая модель бинарной логистической регрессии, связывающая риск болезни Альцгеймера с некоторыми маркерами воспаления. На основе этой модели был предложен и запатентован способ прогнозирования риска развития этого заболевания в позднем возрасте. Помимо этого, с использованием кластерного анализа и логистической регрессии в лаборатории было проведено исследование риска инверсии мягкого когнитивного снижения амнестического типа в деменцию при болезни Альцгеймера.

А.Н. Симонов — автор более 50 научных работ, выполненных на современном уровне. Он активно участвовал в научно-общественной работе, являясь

членом правления московского отделения Межрегиональной общественной организации «Общество специалистов доказательной медицины».

Анатолий Никифорович навсегда останется в нашей памяти высокоэрудированным ученым, скромным и доброжелательным человеком.



Авторы:

проф., д.м.н. Т.П. Ключник;
к.б.н. С.А. Зозуля;
к.б.н. Л.В. Андросова;
к.м.н. З.В. Сарманова;
И.Н. Отман;
проф., д.м.н. Г.П. Пантелеева;
д.м.н. И.В. Олейчик;
к.м.н. Г.И. Копейко;
к.м.н. О.А. Борисова;
д.м.н. Л.И. Абрамова;
к.м.н. П.В. Бологов;
С.А. Столяров.

«Нейро-иммуно-тест» предназначен для лабораторного мониторинга состояния пациентов с эндогенными психозами, а также для оценки остроты психического состояния, качества и степени полноты ремиссии, наступающей после снижения активности болезненного процесса. Технология включает определение ряда иммунологических показателей сыворотки крови, вовлеченных в процесс функционирования нервной системы, и их изменения в динамике заболевания. Анализируются такие иммунологические показатели, как энзиматическая активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональная активность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ), уровень аутоантител к нейроантгенам — основному белку миелина (ОБМ) и белку S100B, которые сопоставляются с динамическими поэтапными характеристиками эндогенного психоза. Комплексная оценка этих показателей дает объективное представление об особенностях патологического процесса в головном мозге на определенном временном отрезке развития заболевания, дополняя персонифицированные данные клинического обследования пациентов, отражающие степень активности (остроты) психотического состояния. Определение лабораторных показателей может осуществляться врачами лаборатории клинической диагностики или квалифицированными лаборантами. Предлагаемая технология предназначена для использования в клинической практике врачей-психиатров. Рекомендуются для проведения мониторинга изменения психического состояния пациентов и объективной оценки динамики продуктивной симптоматики (степени ее редукции или обострения) на каждом из этапов заболевания, а также для предикции возможности обострения процесса.

Медицинская технология «Нейро-иммуно-тест» разработана в ФГБНУ «НЦПЗ» и заявлена лабораторией нейроиммунологии и отделом по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний.

Технология утверждена ученым советом ФГБНУ «НЦПЗ» РАМН (протокол № 8 от 03.12.2013).