

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МАРКЕРЫ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

© 2024 г. А. В. Сахаров¹, *, С. Е. Голыгина¹

¹Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

*E-mail: sakharov-chita@yandex.ru

Поступила в редакцию 01.06.2023 г.

После доработки 24.06.2023 г.

Принята к публикации 25.06.2023 г.

В настоящее время не существует единой модели патогенеза шизофрении, при этом нейровоспаление считается одним из ключевых механизмов в развитии данного заболевания. Цель: проанализировать и обобщить литературные данные о роли маркеров нейровоспаления при шизофрении. По ключевым словам “нейровоспаление”, “цитокины”, “хемокины”, “микроциркуляция”, “микроглия”, “нейродеструкция”, “шизофрения” произведен поиск статей за период 1990–2003 гг. в базах данных PubMed и eLibrary.ru. В обзоре обсуждается комплексный подход к концепции нейровоспаления при шизофрении с учетом известных и перспективных маркеров данного нейробиологического процесса. Исследования, в том числе авторов статьи, свидетельствуют о существенной роли нарушений микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции, цитокинов и хемокинов, нейродеструкции в механизмах развития и течения шизофрении. Представленные научные результаты требуют более детальной разработки для установления новых нейробиологических и патогенетических функций нейровоспаления при шизофрении.

Ключевые слова: нейровоспаление, цитокины, хемокины, нейродеструкция, микроциркуляция, шизофрения

DOI: 10.31857/S1027813324010015, **EDN:** GZIKHW

ВВЕДЕНИЕ

Современные патофизиологические исследования в области психиатрии свидетельствуют о наличии целого комплекса нейробиологических процессов при психических и поведенческих расстройствах, таких как нейровоспаление, нейродеструкция и нейрогенез [1]. Это диктует необходимость системного подхода к поиску биомаркеров, обладающих диагностической или прогностической ценностью.

При этом современные гипотезы развития многих психических расстройств отдают ведущую роль в этиопатогенезе именно нейровоспалению, так как у больных определяются в крови маркеры воспаления при активации иммунной системы [2, 3].

Под нейровоспалением понимается активация иммунокомпетентных клеток мозга, прежде всего микро- и астроглии [4]. Данный процесс сопровождается повышенной экскрецией медиаторов воспаления в центральную нервную систему, угнетением активности глутаматергических рецепторов, что ведет к снижению синаптической нагрузки коры префронтальной зоны и апоптозу нейронов [5]. При этом нейровоспаление сопряжено с системным воспалением [6, 7] и сопровождается

активацией иммунных факторов, повышением в крови уровня воспалительных медиаторов, факторов свертываемости, протеолитических ферментов и маркеров апоптоза [8, 9]. Установлено, что такая активация иммунной системы с определенным набором количественных и качественных иммунных маркеров тесно связана с психопатологической картиной заболевания, а уровень активации иммунной системы напрямую коррелирует с тяжестью выявляемых у пациентов психопатологических симптомов [10–13].

Кроме того, эндогенные и экзогенные провоцирующие факторы психических и поведенческих расстройств, такие как инфекционные, психогенные, социальные, токсические, взаимодействуют с генетическими и эпигенетическими факторами в пренатальном и постнатальном периодах. Это, в свою очередь, также может приводить к нарушению морфогенеза мозга, центральной и периферической иммунной активации, и развитию системного воспаления [14–16].

Безусловно, среди всех психических расстройств особое место занимает шизофрения, которая считается тяжелым психическим заболеванием, имеющим широкую распространенность, нередко



Рис. 1. Механизмы нейровоспаления при шизофрении.

ведущую к инвалидизации и сокращению продолжительность жизни [17, 18]. Учитывая многообразие клинической картины шизофрении, ее считают группой хронических психических заболеваний эндогенного происхождения, при этом отсутствуют специфические биологические маркеры болезни, а этиология и патогенез остаются недостаточно изученными [19].

В многочисленных исследованиях выдвинуто множество гипотез, механизмов и причин развития шизофрении [20–23], при этом нейровоспаление считается одним из ключевых факторов. Этот процесс зафиксирован на всем протяжении заболевания, независимо от формы течения и характера психопатологической симптоматики [24]. При этом имеются данные, что у лиц с шизофренией системное воспаление наиболее выражено при первом психотическом эпизоде [25].

В работах разных авторов описаны сдвиги в гуморальной и клеточной системах иммунитета. Происходит активация аутоиммунных механизмов [26–28]; увеличивается продукция цитокинов и других провоспалительных пептидов [29] с последующим повреждением гематоэнцефалического барьера, миграцией иммунных клеток; хроническая активация микроглии [30, 31], следствием чего является воспаление, нейродеструкция и нарушения нейротрансмиссии [32, 33].

На сегодняшний день проведено достаточно исследований, отражающих роль иммунных

нарушений при различных формах шизофрении [34, 35]. Немаловажная роль отводится моноцитам / макрофагам, Т-лимфоцитам и продуцируемым ими цитокинам — их изучение легло в основу макрофагальной-Т-лимфоцитарной теории развития шизофрении [27, 28]. Так, установлено, что у пациентов увеличивается количество активных циркулирующих моноцитов / макрофагов [36], которые в результате повреждения гематоэнцефалического барьера мигрируют в центральную нервную систему (ЦНС) [31]. Активированные моноциты / макрофаги и клетки микроглии, которые являются аналогами описываемых клеток в ЦНС, синтезируют биологически активные провоспалительные вещества: цитокины: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-D; хемокины, а также рецепторы к ним. Эти факторы играют существенную роль в иммунном воспалении, которое дестабилизирует мозг и может приводить к развитию шизофрении [32]. Также происходит повышение уровня белков острой фазы, макрофагальных и лимфоцитарных провоспалительных факторов, включая клетки естественного и адаптивного иммунитета, а также противовоспалительных белков [37]. Взаимосвязь иммунологических, воспалительных нарушений с клиническими проявлениями шизофрении была показана в исследовании российских ученых [14], в котором были выявлены нейрокогнитивные и иммунные маркеры, такие как IL-10 IL-12p40, NGF, обладающие противовоспалительной регуляцией.

В процессе нейровоспаления ведущая роль отводится микроглии, выполняющей функции различных иммунных клеток [38]. При этом процесс воспаления в головном мозге связан не только с активацией микроглии, но и сопровождается морфологическими и функциональными изменениями. Активированная микроглия выполняет функцию макрофагов головного мозга, быстро реагирует на патологические изменения в ЦНС и может способствовать синтезу повышенного количества провоспалительных цитокинов, вызывающих дисбаланс нейротрансмиттеров, а также различные цитотоксические факторы, способствующие нейродегенеративным процессам [29].

На наш взгляд, ведущие патофизиологические механизмы нейровоспаления при шизофрении можно представить следующим образом, представленным на рис. 1.

ИЗМЕНЕНИЯ В МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОМ РУСЛЕ

Предполагается, что все описанные выше иммунные нарушения сочетаются с расстройствами микроциркуляции крови и активацией перекисного окисления липидов [34, 35, 39, 40]. Так, при морфологическом исследовании головного мозга

пациентов, страдавших шизофренией, обнаружено существенное повышение проницаемости сосудистой стенки, выраженные изменения эндотелия и капиллярных мембран, что доказывает имевшееся повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера [41, 42]. Сосудистые нарушения были подтверждены нарушениями гемодинамических показателей в ЦНС у пациентов с шизофренией [43]. Выявлены нарушения тонуса сосудистой стенки, которые приводят к замедлению скорости кровотока в микроциркуляторном русле и более крупных сосудах [35, 44]. У ряда пациентов наблюдается вазоконстрикция и пониженное артериальное давление, что, предполагается, может приводить к усилению клинических нарушений, снижению терапевтического ответа и резистентности к терапии [45]. Нарушения в микрокровотоке закономерно сопровождаются явлениями гипоксии [42, 46]. Для оценки имеющихся изменений в общей микроциркуляции крови применялись метод реактивной гиперемии [47] и метод лазерной доплеровской флоуметрии [48]. По нашим данным, нарушения микроциркуляции крови у пациентов с параноидной формой шизофрении носят выраженный и распространенный характер, при этом изменения показателей в остром психотическом состоянии характеризуются чрезмерным усилением локальных механизмов регуляции микрокровотока и приводят к их патологическому действию в течение более длительного времени [48].

Помимо нарушений со стороны тока крови через микроциркуляторное русло, у больных шизофренией были обнаружены и многочисленные признаки эндотелиальной дисфункции [38, 49, 50]. Дисфункция эндотелия может проявиться дисбалансом в системе медиаторов, регулирующих агрегацию тромбоцитов, коагуляцию и фибринолиз, а также нарушением синтеза других биологически активных веществ [50]. У пациентов с первым психотическим эпизодом зафиксированы изменения показателей синтазы оксида азота [51], оксида азота и эндотелина-1 [38]. У первичных пациентов с шизофренией, не принимавших медикаментозное лечение, обнаружено повышение уровня sL-селектина [52]. На экспериментальных моделях животных было доказано, что не только сам патологический процесс может вызывать дисфункцию эндотелия, но также применение антипсихотических препаратов. Так, прием рисперидона может нарушать функцию эндотелия сосудов за счет активации молекул клеточной адгезии ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина [49].

Стоит отметить, что в настоящее время единого представления об изменениях в микроциркуляции крови, эндотелиальных факторах, состоянии и функционировании циркулирующих в кровотоке эндотелиоцитов при шизофрении не сформировано, в том числе в условиях терапии

современными антипсихотиками. Дискутабелен вопрос о первичности данных изменений для повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера, а также взаимосвязь с запуском и поддержанием процесса нейровоспаления.

ЦИТОКИНЫ

Общеизвестно, что ключевыми молекулами, оказывающими влияние на головной мозг при шизофрении, являются цитокины, продуцируемые множеством иммунных и неиммунных клеток. Цитокины производят активацию специфических рецепторов на различных клетках-мишенях, влияют на регуляцию процесса воспаления, включающего активацию, пролиферацию и дифференцировку иммунных клеток, а также увеличение кровоснабжения и проницаемости сосудов [53]. Поэтому изменения содержания провоспалительных цитокинов при шизофрении приводят к активации иммунных нарушений, сопровождающихся повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, что в свою очередь способствует процессам нейродеструкции и появлению в крови мозго-специфических белков [54]. В обычных условиях цитокины в головном мозге практически не представлены, как и рецепторы к ним. В случае повреждающего воздействия на нервную ткань происходит быстрая активация провоспалительных цитокинов и их рецепторов, которая зависит от силы, вида и объема повреждения [55–57]. Одновременно секретируемые противовоспалительные цитокины снижают экспрессию провоспалительных цитокинов и уменьшают проявления воспаления. По этой причине цитокины могут участвовать как в нейродеструкции, так и в нейрорепарации, принимая участие в самых разнообразных иммунных реакциях в центральной нервной системе [58–60], в том числе при шизофреническом процессе [61].

Перспективным, на наш взгляд, является изучение содержания и роли ранее не исследуемых при шизофрении цитокинов. Так, одним из основных медиаторов острой фазы воспаления считается интерлейкин-6 (IL-6). Он секретируется макрофагами, фибробластами, клетками эндотелия сосудов, Т-клетками, глиальными клетками после их активации. IL-6 выполняет несколько важных ролей в центральной нервной системе: регуляция развития мозга, синаптической пластичности, сна и стресса. Некоторые авторы относят интерлейкин-6 к нейротрофинам [62]. Его рассматривают как потенциальный биомаркер шизофрении, поскольку уровень IL-6 повышен при первом эпизоде и рецидиве заболевания и снижается при лечении антипсихотиками. Повышенный уровень IL-6 также связан с длительностью заболевания [63, 64].

Интерлейкин-18 (IL-18) является провоспалительным цитокином, экспрессируемым многими клетками и обладает большим набором биологических эффектов. Он смещает равновесие цитокинов в пользу клеточного иммунитета, индуцируя образование IFN- γ , TNF- α , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, IL-2; регулирует перфоринзависимую цитотоксичность и Fas-лиганд-опосредованный апоптоз. IL-18 увеличивает образование молекул адгезии, которые участвуют в механизмах клеточной миграции, что имеет большое влияние на формирование иммунного ответа. Кроме того, он стимулирует продукцию IFN- γ , представляя тем самым свое значение как участника противовоспалительной защиты организма [65].

Еще одним важным провоспалительным цитокином является фактор некроза опухоли- α (TNF- α). Он обуславливает нейровоспалительные процессы в головном мозге, регулирует множество биологических процессов: образование, рост и гибель клеток, участвует в формировании структуры органов и тканей, ремиелинизация нейронов [66]. Провоспалительные эффекты TNF- α представлены за счет влияния на содержание основных медиаторов воспаления: интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-18, хемокинов, циклооксигеназ-2 и 5, липоксигеназы [67].

В нашем раннем исследовании обнаружено, что при манифестации шизофренического психоза до назначения антипсихотической терапии отмечается повышение уровня интерлейкина-6 в 1.8 раза относительно группы здоровых при неотличимых от них показателях интерлейкина-18 и фактора некроза опухоли- α . Через 8 недель терапии содержание IL-6 имеет тенденцию к росту независимо от принимаемого антипсихотика. После лечения галоперидолом зафиксировано существенное повышение содержания TNF- α , а также тенденции к снижению IL-18. При приеме в течение 8 недель рисперидона уровень TNF- α сохраняется на уровне контрольных значений, величина IL-18 — уменьшается в 1.75 раза [68].

ХЕМОКИНЫ

Еще одними малоизученными при шизофреническом процессе представителями цитокинов являются хемокины. Они представляют собой семейство хемотаксических цитокинов, индуцирующих хемотаксис и миграцию лейкоцитов в органы и ткани, где их рецепторы и лиганды широко экспрессируются, как при физиологических, так и при патологических состояниях [69]. Известно, что хемокины в ЦНС выполняют широкий спектр различных функций. Так, эндотелиальные клетки гематоэнцефалического барьера при воспалении способны синтезировать некоторые хемокины,

такие как CCL 2, CCL 4 и CCL 5 [70, 71]. При этом наиболее признанной функцией хемокинов в головном мозге является регуляция нейровоспаления [72]. Многие хемокины синтезируются в активированных астроцитах и микроглиальных клетках, участвуя в процессах миграции иммунных клеток в ЦНС за счет увеличения проницаемости гематоэнцефалического барьера [71], что подтверждает их участие в процессах нейродеструкции, нейрорепарации и нейропластичности [73, 74]. Кроме того, они участвуют в сопровождении развития и пластичности нейронов, пролиферации, миграции и дифференцировке нейронных клеток-предшественников [75, 76], в регуляции нейроэндокринных функций [77, 78]. Имеются указания, что хемокины обладают нейромедиаторной и нейромодулирующей активностью [77, 79]. При этом точная роль хемокинов в механизмах развития шизофрении и влиянии на клиническую картину до сих пор неизвестна. Многочисленные доказательства указывают на периферическое провоспалительное состояние с экспрессией хемокинов и нейровоспаление, по крайней мере, у трети пациентов с шизофренией [80].

В литературе имеются данные, в которых установлена связь многих хемокинов включая CXCL8 (IL-8), CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α) и CCL5 с психическими расстройствами, в том числе с шизофренией [81]. Так, было обнаружено повышенное содержание некоторых хемокинов с нейромимным регуляторным действием в плазме крови у пациентов с шизофренией, особенно у длительно болеющих данным расстройством: хемоаттрактантного белка-1 моноцитов (MCP-1/CCL2), воспалительного белка макрофагов-1 β (MIP-1 β /CCL4), эотаксина-1 (CCL11), хемокина, TARC/CCL17, производного хемокинов MDC/CCL22 [82].

Была обнаружена прямо пропорциональная взаимосвязь содержания провоспалительных хемокинов с когнитивными нарушениями у пациентов с расстройствами шизофренического спектра [83]. Рядом авторов была определена возможная корреляционная связь между уровнем хемокинов и терапией антипсихотиками, что предположительно может служить биомаркером положительного ответа на терапию [84]. Наиболее перспективными из хемокинов являются следующие.

CCL2 (MCP-1) — моноцитарный хемоаттрактантный белок — провоспалительный хемокин, модулирующий привлечение, миграцию и инфильтрацию макрофагов и моноцитов в места воспаления. Повышение уровня данного белка может быть связано с различными нейродегенеративными и нейровоспалительными процессами [85, 86]. Имеются данные, указывающие на участие CCL2 в высвобождении дофамина в ЦНС [87], что косвенно может указывать на его возможную роль в патогенезе шизофрении. В нашей работе уровень

CCL2 у больных первым эпизодом шизофрении оказался повышенным в 1.6 раза относительно контрольных значений [88].

CCL4 или макрофагальный воспалительный белок-1 β является хемоаттрактантом для естественных клеток-киллеров, моноцитов и других иммунных клеток. Данный хемокин участвует в поддержании хронического воспаления, также имеются данные о его роли в процессе нейровоспаления [89, 90].

CCL11 (Eotaxin) — эозинофильный хемотаксический белок, предположительно связан с нейрогенезом и нейродегенерацией, так как способен влиять на нейрональные клетки и микроглию. CCL11 стимулирует активацию микроглии, потенцирует глутамат-индуцированную гибель нейронов. Повышение данного белка было описано при шизофрении и имеет связь с тяжестью психопатологических и когнитивных расстройств [91].

CCL20 (MIP-3 α) — макрофагальный белок воспаления 3 — регулирует миграцию и активацию лейкоцитов, в том числе моноцитов/макрофагов, в очаг воспаления, которые осуществляют воспалительные реакции под влиянием провоспалительных цитокинов. По данным литературы, у больных шизофренией, особенно пожилого возраста, наблюдается повышение уровня данного хемокина [32].

Еще два хемокина: CXCL1 (GRO- α) — связанный с ростом онкоген α , CXCL5 (ENA-78) — пептид, активирующий нейтрофилы эпителиального происхождения, — являются мощными хемоаттрактантами нейтрофилов в ЦНС за счет взаимодействия с CXCR2-рецептором, поэтому они участвуют в запуске процессов нейровоспаления [92, 93]. Они в большом количестве определялись в тканях мозга при шизофрении [94].

CXCL8 (IL-8) — провоспалительный хемокин, индуцирующий хемотаксис гранулоцитов, моноцитов/макрофагов и лимфоцитов в очаг воспаления. Активирует нейтрофилы, усиливает выработку провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками, неблагоприятно влияет на функции микроциркуляторного русла, способствует окислительному повреждению эндотелия. По единичным данным, у пациентов при шизофрении отмечается повышение данного показателя в сыворотке крови и тканях головного мозга [95, 96].

CXCL9 (MIG) — монокин, индуцируемый гамма-интерфероном (IFN- γ) вовлечен в нейрон-глиальное взаимодействие [97], экспрессируется на астроцитах и эндотелиальных клетках микрососудов головного мозга человека [96], участвует в запуске нейровоспаления [98]. Данные о роли CXCL9 при шизофрении нами не найдены.

CXCL10 (IP-10) — интерферон-гамма индуцированного белка 10 — секретируется макрофагальными

клетками, усиливает проницаемость гематоэнцефалического барьера, запускает эксайтотоксичность [99], участвует в рекрутировании микроглии [100], реализуя нейровоспаление и нейродеструкцию.

Таким образом, хемокины выполняют разнообразные нейробиологические функции в ЦНС, включая нейровоспаление и изменение нейротрансмиссии [101]. По нашим данным, при манифестации шизофренического психоза присутствует повышение в крови уровня следующих хемокинов: CCL4 (MIP-1 β) — в 1.1 раза, CXCL9 (MIG) — в 1.4 раза, CCL11 (Eotaxin), CXCL5 (ENA-78), CXCL10 (IP-10) — в 1.5 раза, CXCL1 (GRO- α) — в 1.6 раза, CCL20 (MIP-3 α) — в 2.1 раза, CXCL8 (IL-8) — в 21.0 раз относительно показателей у здоровых лиц [102].

В одном из исследований была высказана гипотеза, что имеется связь между активацией материнского иммунитета и риском развития шизофрении. Предполагается, что цитокины, хемокины, антитела и белки острой фазы воспаления высвобождаясь в кровотоки матери, проникают через гематоэнцефалический барьер плода, активируя клетки микроглии, тем самым запуская процесс нейровоспаления. При этом нейровоспаление может влиять на нормальное созревание мозга. Данные маркеры активации микроглии были обнаружены в высокой концентрации в мозге людей с шизофренией [103].

Еще одними перспективными маркерами нейровоспаления являются VILIP-1, TREM-1 и RAGE.

VILIP-1 — визинин-подобный белок 1 — имеет большое значение в опосредовании кальций-зависимой нейротоксичности ввиду того, что его функции заключаются в модуляции многочисленных путей передачи клеточных сигналов, в том числе посредством ионных каналов и рецепторов, включая каналы кальция. Данные функции VILIP-1 могут приводить к повреждению и гибели нейронов [104].

TREM-1 (запускающий рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках) принадлежит к семейству, относящемуся к рецепторам естественных клеток-киллеров, и экспрессируется на поверхности нейтрофилов миелоидных клеток, моноцитов и макрофагов. Схожим действием обладает TREM-2. Это трансмембранный рецептор, который экспрессируется преимущественно микроглией центральной нервной системы. Немногочисленные исследования указывают на участие TREM-1 и TREM-2 в процессе нейровоспаления [105].

RAGE — рецептор конечных продуктов гликирования белков — трансмембранный гликопротеин типа I, принадлежащий к семейству иммуноглобулинов. Имеются описания связи между sRAGE и нейродегенерацией за счет развития нейровоспаления, которое ассоциировано с активацией

клеток микроглии и развитием окислительного стресса, а также с нарушением нейрон-астроглиальных взаимодействий [106].

В проведенном нами исследовании было установлено, что при манифестации шизофрении присутствует повышение в крови относительно уровня значений здоровых людей триггерного рецептора миелоидных клеток 1 (sTREM-1) — в 2.2 раза, рецептора конечных продуктов гликозилирования (sRAGE) — в 1.75 раза, визинин-подобного белка 1 (VILIP-1) — в 1.6 раза. При этом содержание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) оказалось сниженным в 1.25 раза. При этом, через 8 недель лечения как галоперидолом, так и рисперидоном наблюдается рост содержания в крови пациентов VILIP-1, а также снижение sRAGE [88].

Безусловно, представленные маркеры нейровоспаления являются далеко не единственными, перечень их весьма широк, но они требуют активного изучения при расстройствах шизофренического спектра, в том числе с учетом разной антипсихотической терапии [107, 108], которую получают пациенты. Это в перспективе может иметь серьезное практическое значение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем обзоре продемонстрировано разнообразие взглядов на концепцию нейровоспаления при шизофрении, представлены как хорошо исследованные, так и перспективные маркеры данного нейробиологического процесса при этом заболевании. Результаты многочисленных исследований, в том числе авторов статьи, свидетельствуют о весомой роли нарушений микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции, цитокинов и хемокинов, процесса нейродеструкции в механизмах развития и течения расстройств шизофренического спектра, в том числе при психофармакотерапии и во взаимосвязи с клиническими проявлениями. Однако эти фундаментальные научные данные требуют дальнейшего подтверждения, в результате, возможно, раскроются новые нейробиологические и патогенетические функции маркеров нейровоспаления при шизофрении.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки, выполнялось за счет бюджетного финансирования.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое одобрение. Обзор подготовлен в рамках исследования, одобренного в локальном этическом комитете ФГБОУ ВО “Читинская государственная

медицинская академия” Минздрава России 10.11.2021 (протокол № 117).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галкин С.А., Левчук Л.А., Симуткин Г.Г., Иванова С.А., Бохан Н.А. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023. Т. 123. № 3. С. 82–87.
2. Troubat R., Barone P., Leman S., Cressant A., Atanasiou B., Brizard B., El Hage W., Surget A., Belzung C., Vincent Camus V. // Eur. J. Neurosci. 2021. V. 53. № 1. P. 151–171.
3. Ключник Т.П., Зозуля А., Олейчик И.В. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение. Новосибирск: СО РАН, 2017. С. 34–46.
4. Ключник Т.П. // Сборник материалов конференции “Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы”. 2018. С. 393–400.
5. Паршина А.Ю., Подсеваткин В.Г., Кирюхина С.В., Лабунский Д.А., Юрасова Е.Ю. // Материалы всероссийской с международным участием научной конференции “Огоревские чтения”. 2022. С. 336–345.
6. Dunn G.A., Loftis J.M., Sullivan E.L. // Pharmacol. Biochem. Behav. 2020. V. 196. P. 172981.
7. Vallee A. // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. № 5. P. 2810.
8. Yuan N., Chen Y., Xia Y., Dai J., Liu C. // Transl. Psychiatry. 2019. V. 9. № 1. P. 233.
9. Najjar S., Steiner J., Najjar A., Bechter K. // J. Neuroinflammation. 2018. V. 13. № 1. P. 40.
10. Ключник Т.П., Смулевич А.Б., Зозуля С.А., Борисова П.О., Лобанова В.М. // Психиатрия. 2022. Т. 20. № 1. С. 17–25.
11. Ключник Т.П., Смулевич А.Б., Зозуля С.А., Романов Д.В., Лобанова В.М. // Психиатрия. 2023. Т. 21. № 3. С. 6–12.
12. Зозуля С.А., Сизов С.В., Олейчик И.В., Ключник Т.П. // Социальная и клиническая психиатрия. 2019. Т. 29. № 4. С. 5–13.
13. Ключник Т.П., Андросова Л.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Никитина В.Б., Ветлугина Т.П. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2018. № 2(99). С. 64–69.
14. Малашенкова И.К., Ушаков В.Л., Захарова Н.В., Крынский С.А., Огуцов Д.П., Хайлов Н.А., Чекулаева Е.И., Ратушный А.Ю., Карташев С.И., Костюк Г.П., Дидковский Н.А. // Современные технологии в медицине. 2022. Т. 13. № 6. С. 24–35.
15. Miller B.J., Goldsmith D.R. // Neuropsychopharmacology. 2017. V. 42. № 1. P. 299–317.
16. Батурина М.В., Боев О.И., Бейер Э.В., Яровицкий В.Б., Харитонова Я.П., Батулин В.А. //

- Забайкальский медицинский вестник. 2023. № 1. С. 10–16.
17. *Laursen T.M., Nordentoft M., Mortensen P.B.* // Annu. Rev. Clin. Psychol. 2014. V. 10. P. 425–448.
18. *Corsi-Zuelli F.M.D.G., Brognara F., Quirino G.F.D.S., Hiroki C.H., Fais R.S., Del-Ben C.M., Ulloa L., Salgado H.C., Kanashiro A., Loureiro C.M.* // Front. Immunol. 2017. V. 8. P. 618.
19. *Шмакова А.А., Семина Е.В., Нейфельд Е.А., Цыганков Б.Д., Караяур М.Н.* // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023. Т. 123. № 2. С. 26–36.
20. *Орлова В.А.* // Российский психиатрический журнал. 2003. № 1. С. 31–35.
21. *Карлсон А., Лекрубьер И.* Прогресс дофаминовой теории шизофрении: справочное пособие для врачей. Швеция, 2003. С. 104.
22. *Малашенкова И.К., Крынский С.А., Огурцов Д.П., Мамошина М.В., Захарова Н.В.* // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 12. С. 72–80.
23. *Шмуклер А.Б.* // Шизофрения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. С. 176.
24. *Костюкова А.Б., Мосолов С.Н.* // Современная терапия психических расстройств. 2013. № 4. С. 8–17.
25. *Ushakov V.L., Sharaev M.G., Malashenkova I.K., Krynskiy S.A., Kartashov S.I., Orlov V.A., Malakhov D.G., Hailov N.A., Ogurtsov D.P., Zakharova N.V., Didkovsky N.A., Maslennikova A.V., Arkhipov A. Yu., Strelets V.B., Arsalidou M., Velichkovsky B.M., Kostyuk G.P.* // Procedia. Comput. Sci. 2018. V. 145. P. 596–603.
26. *Khandaker G.M., Dantzer R., Jones P.B.* // Psychol. Med. 2017. V. 47. № 13. P. 2229–2237.
27. *Smith R.S.* // Med. Hypotheses. 1992. V. 39. № 3. P. 248–57.
28. *Nikkilä H.V., Müller K., Ahokas A., Miettinen K., Rimon R., Andersson L.* // J. Psychiatry. 1999. V. 156. № 11. P. 1725–1729.
29. *Monji A., Kato T., Kanba S.* // Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2009. V. 63. P. 257–265.
30. *Hafizi S., Tseng H.H., Rao N., Selvanathan T., Kenk M., Bazinet R., Suridjan I., Wilson A., Meyer J., Remington G., Houle S., Rusjan P., Mizrahi R.* // Am.J. Psychiatry. 2017. V. 174. № 2. P. 118–124.
31. *Takahashi V., Yu Z., Sakai M., Tomita H.* // Front. Cell. Neurosci. 2016. V. 10. P. 144.
32. *Васильева Е.Ф., Брусов О.С.* // Психиатрия. 2020. Т. 18. № 3. С. 76–85.
33. *Голимбет В.Е., Щербатых Т.В., Абрамова З.И.* // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000. Т. 101. № 10. С. 40–41.
34. *Голимбет В.Е., Митюшина З.Г., Носиков В.В.* // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001. Т. 101. № 54. С. 48–50.
35. *Березовская М.А.* // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2011. № 4. С. 119–120.
36. *Theodoropoulou S., Spanakos G., Baxevanis C.N., Economou M., Gritzapis A.D., Papamichail M.P., Stefanis C.N.* // Schizophr. Res. 2001. V. 479. № 1. P. 13–25.
37. *Neugebauer K., Hammans C., Wensing T., Kumar V., Grodd W., Mevissen L., Sternkopf M.A., Novakovic A., Abel T., Habel U., Nickl-Jockschat T.* // Front. Psychiatry. 2019. V. 10. P. 275.
38. *Васильева А.И., Говорин Н.В.* // Забайкальский медицинский вестник. 2011. № 1. С. 26–32.
39. *Рязанцева Н.В., Новицкий В.В.* // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002. № 6. С. 36–42.
40. *Лукаш А.И., Заика В.Г., Кучеренко А.С.* // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002. № 9. С. 41–43.
41. *Рачкаускас Г.С.* Харьков; Луганск: Елтон-2, 2004. С. 432.
42. *Рачкаускас Г.С., Радионова С.И., Пащенко О.С.* // Журнал психиатрии и медицинской психологии. 2017. № 3. С. 14–20.
43. *Okada F., Tokumitsu Y., Hoshi Y., Tamura M.* // European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 1994. V. 244. № 1. P. 17–25.
44. *Berrocal-Izquierdo N., Bioque M., Bernardo M.* // Psychopharmacology. 2017. V. 32. № 2. P. 80–86.
45. *Смирнов В.К.* Микроциркуляция в патогенезе и клинике шизофрении с разными формами течения. М., 2001. С. 151.
46. *Альтман А.Л.* Проблема выздоровления и компенсации при шизофрении. М.: Медицина, 2013. С. 128.
47. *Israel A.K., Seeck A., Boettger M.K., Rachow T., Berger S., Voss A., Bär K.J.* // Schizophrenia Research. 2011. V. 128. № 1–3. P. 44–50.
48. *Сахаров А.В., Озорнин А.С., Голыгина С.Е., Виноградова А.О., Швеи М.С.* // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 2. С. 74–76.
49. *Aboul-Fotouh S., Elgayar N.* // Physiol. Pharmacol. 2013. V. 91. № 12. P. 1119–1126.
50. *Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д.* // Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т. 16. № 1. С. 4–15.
51. *Burghardt K., Grove T., Ellingrod V.* // Journal of Psychopharmacology. 2014. V. 28. № 4. P. 349–356.
52. *Iwata Y., Suzuki K., Nakamura K., Matsuzaki H.* // Schizophr. Res. 2007. V. 89. № 1–3. P. 154–160.
53. *Козловский В.Л.* // Фармакология и токсикология. 1990. Т. 53. № 5. С. 7–13.
54. *Сахаров А.В., Мындускин И.В., Терешков П.П.* // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2020. № 4. С. 15–20.

55. Nilupul Perera M., Ma H.K., Arakawa S., Howells D.W., Markus R., Rowe C.C., Donnan G.A. // J. Clin. Neurosci. 2006. V. 13. № 1. P. 1–8.
56. Minami M., Satoh M. // Life Sci. 2003. V.74. № 2–3. P. 321–327.
57. Simi A., Tsakiri N., Wang P., Rothwell N.J. // Biochem. Soc. Trans. 2007. V.35. № 5. P. 1122–1126.
58. Szelényi J., Vizi E. // Annals of the New York Academy of Sciences. 2007. V. 1113. P. 311–324.
59. Kirkpatrick B., Miller B.J. // Schizophrenia Bulletin. 2013. V. 39. № 6. P. 1174–1179.
60. Sansonetti P.J. // Nature Immunology. 2006. V. 7. № 12. P. 1237–1242.
61. Mednova I.A., Boiko A.S., Kornetova E.G., Semke A.V., Bokhan N.A., Ivanova S.A. // Life. 2022. № 12. P. 1972.
62. Lee B.H., Kim Y.K. // Neuropsychobiology. 2009. V. 59. № 1. P. 51–58.
63. Misiak B., Staczykiewicz B., Kotowicz K., Rybakowski J., Samochowiec J., Frydecka D. // Schizophr. Res. 2018. V. 192. P. 16–29.
64. Sommer I.E., Westrhenen R., Begemann M.J., Witte L., Leucht S., Kahn R. // Schizophr. Bull. 2014. V. 40. P. 181–191.
65. Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В. // Медицинская иммунология. 2005. № 7. С. 355–364.
66. Воронина Е.В., Лобанова Н.В., Яхин И.Р., Романова Н.А., Серегин Ю.А. // Медицинская иммунология. 2018. № 20. С. 797–806.
67. Puren A.J., Fantuzzi G., Gu Y., Su M.S., Dinarello C.A. // J. Clin. Invest. 1998. V. 101. P. 71121.
68. Мындускин И.В., Сахаров А.В., Терешков П.П., Голыгина С.Е. // Психическое здоровье. 2022. Т. 17. № 22. С. 20–25.
69. Bajetto A., Bonavia R., Barbero S., Schettini G. // Journal of neurochemistry. 2002. V. 82. № 6. P. 1311–1329.
70. Quandt J., Dorovini-Zis K. // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2004. V. 63. P. 350–362.
71. Dimitrijevic O.B., Stamatovic S.M., Keep R.F., Andjelkovic A.V. // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2006. V. 26. P. 797–810.
72. Jaerve A., Muller H.W. // Cell Tissue Res. 2012. V. 349. P. 229–248.
73. Kettenmann H., Kirchhoff F., Verkhratsky A. // Neuron. 2013. V. 77. P. 10–18.
74. Biber K., Neumann H., Inoue K., Boddeke H. // Trends Neurosci. 2007. V. 30. P. 596–602.
75. Tran P.B., Banisadr G., Ren D., Chenn A., Miller R.J. // J. Comp. Neurol. 2007. V. 500. P. 1007–1033.
76. Miller R.J., Rostene W., Apartis E., Banisadr G., Biber K., Milligan E.D., White F.A., Zhang J.J. // J. Neurosci. 2008. V. 28. P. 11792–11795.
77. Rostene W., Kitabgi P., Parsadaniantz S.M. // Nat. Rev. Neurosci. 2007. V. 8. P. 895–903.
78. Verburg-van Kemenade B.M., Van der Aa L.M., Chadzinska M. // Gen. Comp. Endocrinol. 2013. V. 188. P. 94–101.
79. Stuart M.J., Singhal G., Baune B.T. // Front Cell. Neuroscience. 2015. V. 9. № 10. P. 357–383.
80. Ermakov A., Mednova A., Boiko A.S., Buneva V.N., Ivanova S.A. // Int. J. Mol. Sci. 2023. V. 22; 24. № 3. P. 2215.
81. Stuart M.J., Baune B.T. // Neurosci. Biobehav. Rev. 2014. V. 42. P. 93–115.
82. Hong S., Lee E.E., Martin A.S., Soontornniyomkij B., Soontornniyomkij V., Achim C.L., Reuter C., Irwin M.R., Eyler L.T., Jeste D.V. // Schizophr. Res. 2017. V. 181. P. 63–69.
83. Klaus F. // Journal of psychiatric research. 2021. V. 138. P. 139–145.
84. Lin Y. // Shanghai Arch. Psychiatry. 2017. V. 29. № 5. P. 287–294.
85. Semple B.D., Kossmann T., Morganti-Kossmann M.C. // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2010. V. 30. № 3. P. 459–73.
86. Jarnagin K., Grunberger D., Mulkins M., Wong B., Hemmerich S., Paavola C., Bloom A., Bhakta S., Diehl F., Freedman R., McCarley D., Polsky I., Ping-Tsou A., Kosaka A., Handel T.M. // Biochemistry. 1999. V. 38. № 49. P. 16167–16177.
87. Guyon A., Skrzydelski D., De Giry I., Rovere C., Conductier G., Trocello J.M., Dauge V., Kitabgi P., Rostene W., Nahon J.L., Melik Parsadaniantz S. // Neuroscience. 2009. V. 162. № 4. P. 1072–1080.
88. Сахаров А.В., Мындускин И.В., Терешков П.П., Озорнин А.С., Голыгина С.Е. // Российский психиатрический журнал. 2021. № 4. С. 61–67.
89. Bystry R.S., Aluvihare V., Welch K.A., Kallikourdis M., Betz A.G. // Nature Immunology. 2001. V. 2. № 12. P. 1126–1132.
90. Harrison S., Thumm L., Nash T.E., Nutman T.B., O'Connell E.M. // Clinical Infectious Diseases. 2021. V. 72. № 9. P. 326–333.
91. Warren K.J., Wyatt T.A. // J. Vis. Exp. 2019. V. 151. P. 60060.
92. Marro B.S., Grist J.J., Lane T.E. // J. Immunol. 2016. V. 196. P. 1855–1864.
93. Wu F., Zhao Y., Jiao T. // J. Neuroinflammation. 2015. V. 12. P. 98.
94. Xu L., Qi X., Zhu C., Wan L. // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2018. V. 14. P. 3393–3403.
95. Ушаков В.Л., Малашенкова И.К., Костюк Г.П., Захарова Н.В., Крынский С.А., Карташов С.И., Огурцов Д.П., Бравве Л.В., Кайдан М.А., Хайлов Н.А., Чекулаева Е.И., Дидковский Н.А. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 11. С. 70–78.

96. Xia M.Q., Bacskaï B.J., Knowles R.B., Qin S.X., Hyman B.T. // *J. Neuroimmunol.* 2000. V. 108. № 1–2. P. 227–235.
97. Müller M., Carter S., Hofer M.J. // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2010. V. 36. № 5. P. 368–387.
98. Salmaggi A., Gelati M., Dufour A. // *J. Interferon Cytokine Res.* 2002. V. 22. № 6. P. 631–640.
99. Sui Y., Stehno-Bittel L., Li S. // *Eur. J. Neurosci.* 2006. V. 23. № 4. P. 957–964.
100. Li H., Gang Z., Yuling H. // *J. Immunol.* 2006. V. 177. № 6. P. 3644–3656.
101. Прохоров А.С., Сахаров А.В., Голыгина С.Е. // *Психическое здоровье.* 2022. Т. 17. № 11. С. 100–110.
102. Сахаров А.В., Голыгина С.Е., Прохоров А.С., Терешков П.П. // *Нейрохимия.* 2023. Т. 40. № 1. С. 92–96.
103. Barichello T., Simoes L.R., Quevedo J., Zhang X.Y. // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2020. V. 44. P. 161–205.
104. Burgoyne R.D. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2007. V. 8. № 3. P. 182–193.
105. Suárez-Calvet M., Morenas-Rodríguez E., Kleinberger G., Schlepckow K., Caballero M.A., Franzmeier N., Capell A., Fellerer K., Nuscher B., Eren E., Levin J., Deming Y., Piccio L., Karch C., Cruchaga C., Shaw L., Trojanowski J., Weiner M., Ewers M., Haass C. // *Molecular Neurodegeneration.* 2019. V. 14. № 1. P. 1.
106. Galasko D., Bell J., Mancuso J.Y., Kupiec J.W., Sabagh M.N., van Dyck C., Thomas R.G., Aisen P.S. // *Neurology.* 2014. V. 82. № 17. P. 1536–1542.
107. Ermakov E.A., Dmitrieva E.M., Parshukova D.A., Smirnova L.P., Kazantseva D.V., Vasilieva A.R. // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2021. V. 2021. P. 8881770.
108. Камаева Д.А., Гончарова А.А. // *Психиатрия.* 2022. Т. 20. № S3 (2). С. 70–71.

Promising Markers of Neuroinflammation in Schizophrenia

A. V. Sakharov¹ and S. E. Golygina¹

¹*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

There is no single model for the pathogenesis of schizophrenia, but neuroinflammation is considered a key mechanism in the development of this disease. The aim of the study: to analyze and summarize the literature data on the role of neuroinflammation markers in schizophrenia. Using the keywords “neuroinflammation”, “cytokines”, “chemokines”, “microcirculation”, “microglia”, “neurodestruction”, “schizophrenia”, articles for the period 1990–2003 in the PubMed and e-Library.ru databases were searched. The review discusses an integrated approach to the concept of neuroinflammation in schizophrenia, taking into account known and promising markers. Studies, including those of the authors of the article, indicate a significant role of microcirculation disorders and endothelial dysfunction, cytokines and chemokines, neurodestruction in the mechanisms of development and course of schizophrenia. The presented results require more detailed development to establish new neurobiological and pathogenetic functions of neuroinflammation in schizophrenia.

Keywords: neuroinflammation, cytokines, chemokines, neurodestruction, microcirculation, schizophrenia