

Маркеры воспаления при шизофрении для науки и практики

С.А. Зозуля ✉, З.В. Сарманова, И.Н. Отман, Т.П. Ключник

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представить данные литературы и результаты собственных исследований относительно воспалительных биомаркеров, выявляемых с диагностической и прогностической целью у пациентов с шизофренией.

Основные положения. Особое внимание уделяется медицинской технологии «Нейроиммунотест», разработанной в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», и ее использованию для изучения патогенеза шизофрении, особенностей состояния иммунной системы при различных психопатологических расстройствах, а также для мониторинга, прогноза заболевания и оценки эффективности терапии.

Заключение. Данные литературы, а также результаты собственных исследований свидетельствуют о ключевой роли иммунных механизмов, и в первую очередь воспаления, в формировании психопатологических расстройств у пациентов с шизофренией. Стратификация пациентов с шизофренией не только по особенностям клинической симптоматики, но и по профилю иммунных маркеров позволяет объективизировать их состояние и прогнозировать эффективность персонализированной терапии, в связи с чем этот подход представляет интерес для практического использования в клинической психиатрии.

Ключевые слова: воспаление, биомаркеры, нейроиммунотест, уровень активации иммунной системы, шизофрения.

Для цитирования: Зозуля С.А., Сарманова З.В., Отман И.Н., Ключник Т.П. Маркеры воспаления при шизофрении для науки и практики. Доктор.Ру. 2023;22(6):7–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-7-14

Inflammatory Markers in Schizophrenia Patients: Scientific and Practical Significance

S.A. Zozulya ✉, Z.V. Sarmanova, I.N. Otman, T.P. Klyushnik

Federal State Budgetary Scientific Institution «Mental Health Research Centre»; 34 Kashirskoye Highway, Moscow, Russian Federation 115522

ABSTRACT

Objective: To present literature data and results of own studies of inflammatory biomarkers identified in schizophrenia patients for diagnostic and forecasting purposes.

Key points. Special attention is paid to the medical technique called Neuroimmunotest developed at the Scientific Centre for Mental Health and its use in the study of schizophrenia pathogenesis, immune system status in various psychopathologic disorders, as well as for disease monitoring, forecasting and therapy efficiency assessment.

Conclusion. The literature data and results of own studies demonstrate the key role of immune mechanisms, primarily of inflammation, in the development of psychopathologic disorders in schizophrenia patients. Classification of schizophrenia patients not only on the basis of clinical manifestations, but also using the immune marker profile makes it possible to objectify their condition and forecast the efficiency of personified therapy; therefore, this approach is of interest for practical application in clinical psychiatry.

Keywords: inflammation, biomarkers, neuroimmunotest, level of immune system activation, schizophrenia.

For citation: Zozulya S.A., Sarmanova Z.V., Otman I.N., Klyushnik T.P. Inflammatory markers in schizophrenia patients: scientific and practical significance. Doctor.Ru. 2023;22(6):7–14. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-7-14

По современным представлениям, ключевую роль в развитии шизофрении играет процесс воспаления в мозге (нейровоспаление), ассоциированный с системным воспалением (кровеное русло).

Возрастающий интерес к изучению воспаления/нейровоспаления при шизофрении сопровождается значительным ростом числа научных работ, посвященных этому направлению. По данным базы PubMed, начиная с 1963 года по рассматриваемой проблеме размещено 2493 публикации, из них более 50% — за последние пять лет, что, несомненно, свидетельствует о ее высокой актуальности.

Цель обзора состоит в представлении данных литературы, а также результатов собственных многолетних исследований, касающихся использования в клинической практике маркеров воспаления при шизофрении. Полученные данные нашли применение в практической психиатрии при ранней

диагностике, мониторинге состояния пациентов, оценке результатов проведенного лечения и прогнозе дальнейшей траектории заболевания.

Основным признаком нейровоспаления является активация иммунокомпетентных клеток мозга — микроглии и астроглии, участвующих в фагоцитозе и презентации антигена. В ответ на воздействие повреждающих факторов клетки микроглии синтезируют провоспалительные цитокины, хемокины, белки системы комплемента и активные формы кислорода. Эти процессы в совокупности определяют интенсивность воспалительной реакции и могут приводить к нарушению нейротрансмиссии, а также повреждению липидов мембран, нейрональных белков, митохондрий и ДНК, нарушению функций и гибели нейронов, потере межнейрональных связей [1].

Исследования свидетельствуют, что воспаление в мозге ассоциировано с воспалением в кровяном русле. Реализация

✉ Зозуля Светлана Александровна / Zozulya, S.A. — E-mail: s.ermakova@mail.ru

воспалительного ответа в крови осуществляется преимущественно нейтрофилами и моноцитами и, как и в мозге, происходит путем фагоцитоза, презентации антигена, а также за счет синтеза большого количества медиаторов воспаления — провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода и азота и др. [2, 3]. Взаимосвязь между развитием воспалительных реакций на периферии и в мозге осуществляется посредством цитокинов [4].

О вовлеченности иммунной системы в патогенез шизофрении свидетельствуют повышенные уровни воспалительных маркеров в спинномозговой жидкости и сыворотке крови пациентов [5], ассоциация шизофрении с определенными вариантами генов иммунной системы [6], а также результаты экспериментальных исследований, которые демонстрируют изменения поведения и нарушения в «когнитивной» и «эмоциональной» сферах у животных, опосредованные повышением уровня цитокинов [7]. В пользу высказанного положения свидетельствуют клиничко-биологические корреляции между уровнями воспалительных маркеров крови и выраженностью психопатологической симптоматики у больных шизофренией, оцененной с помощью психометрических шкал [5].

Вследствие наличия нейроиммунных взаимосвязей для оценки уровня воспаления в мозге могут быть использованы различные маркеры, определяемые в крови пациентов. По данным литературы, с этой целью используются интерлейкины, хемокины, рецепторы к цитокинам, иммунциты, показатели гемостаза, белки системы комплемента, протеолитические ферменты, маркеры апоптоза, молекулы клеточной адгезии, нейроантитела и нейроспецифические антитела, другие показатели [3–5].

Наиболее известными и часто используемыми маркерами воспаления при шизофрении являются провоспалительные (ИЛ-1 β , -6, -8, -12, -17, ФНО- α , ИФН- γ) и противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, -10, -13, ТФР- β), а также острофазные белки (преимущественно СРБ). Отечественные и зарубежные исследователи изучают связь уровней этих маркеров с особенностями психопатологической симптоматики у пациентов с шизофренией, тяжестью позитивных и негативных симптомов, выраженностью когнитивных нарушений, а также стадией заболевания, эффективностью терапии и клиническим исходом [8–10].

Показано, что показатели цитокинов и других воспалительных биомаркеров коррелируют как с позитивной, так и с негативной симптоматикой. Так, выявлены положительные корреляции между уровнем СРБ и выраженностью позитивных симптомов у пациентов с первым эпизодом шизофрении, ранее не получавших лекарственных препаратов, а также между уровнем этого белка и концентрацией активных форм кислорода, что подтверждает участие воспаления и окислительного стресса в развитии шизофрении [11].

В работах D.R. Goldsmith и соавт. изучалась ассоциация уровней ряда воспалительных маркеров (ИФН- α , ИЛ-1 β , рецепторного антагониста ИЛ-1 (ИЛ-1РА), ИЛ-4, -6, -8, -10 и ФНО- α) с развитием негативной симптоматики у пациентов с высоким риском развития психоза, первым психотическим эпизодом и больных шизофренией. Обнаружено, что во всех клинических группах наиболее значимую корреляцию с выраженностью негативных проявлений имеют ФНО- α и ИЛ-6 [12, 13].

Отмечено, что тяжесть позитивных симптомов у пациентов с шизофренией положительно коррелирует с уровнями ИЛ-1 β , -6, -8, -10, -17 и ИФН- γ , а отрицательно — с уровнями ИЛ-2 и ФНО- α . Выраженность негативных симптомов имеет

положительную связь с показателями ИЛ-1 β , -6, ФНО- α , ИФН- γ и ТФР- β , а отрицательную — с концентрацией ИЛ-17 [14].

Сообщается также о наличии взаимосвязи между воспалительными показателями и тяжестью когнитивных нарушений при шизофрении. Так, по данным ряда авторов, снижение когнитивных функций у пациентов коррелировало с повышением в крови уровней ИЛ-1 β , -4, -6, -12, ФНО- α , а также СРБ [15, 16].

Уровни маркеров воспаления и когнитивного дефицита у пациентов с шизофренией коррелируют с данными нейровизуализационных исследований и выявляемыми структурными изменениями мозга, в частности с толщиной лобной коры, объемом задней поясной извилины, изменением коэффициентов количественной анизотропии в области мозолистого тела и др. [17]. Выявлены ассоциации концентраций ИЛ-1 β , -6 и ФНО- α с вербальной памятью и объемом гиппокампа у больных шизофренией [18], ИЛ-10 — с нарушением микроструктурной целостности белого вещества [19].

Приводятся данные об изменении уровней воспалительных маркеров на разных этапах течения болезни. Показано, что отклонения от нормы наблюдаются уже на ранних, доклинических стадиях заболевания. Так, цитокиновые профили у лиц из группы высокого или ультравысокого риска развития шизофрении отличаются от таковых у пациентов с первым психотическим эпизодом, получавших и не получавших лечение. Выявлены различия в соотношении про- и противовоспалительных цитокинов и содержании нитрита азота, а также простагландина — гормоноподобного вещества и медиатора воспаления, усиливающего сосудистую проницаемость, у подростков и взрослых с первым психотическим эпизодом [20].

Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что уровни маркеров воспаления могут использоваться для прогнозирования траектории дальнейшего развития заболевания. Так, в исследовании В.І. Perry и соавт. с участием 2224 человек проведено изучение связи уровней ИЛ-6 и СРБ с риском развития психоза. Построена регрессионная модель, согласно которой повышенный уровень ИЛ-6 (но не СРБ), выявляемый в детском возрасте, является фактором риска развития психотического приступа в последующие годы [21].

Другим примером могут служить результаты исследования V. Mondelli и соавт. В этой работе в крови 269 пациентов из группы высокого риска развития шизофрении, не получавших лечение, определяли значения 20 воспалительных маркеров, а затем сопоставляли их с вероятностью развития психоза в последующие два года. Полученные данные свидетельствуют, что наиболее значимыми факторами высокого риска шизофрении являются высокие уровни ИЛ-4 и ИЛ-6. Согласно разработанной математической модели, вероятность развития психотического приступа также увеличивается при повышении в крови пациентов концентрации фактора роста эндотелия сосудов и соотношения ИЛ-10/ИЛ-6 [22].

По данным разных авторов, этапы активного течения заболевания характеризуются дальнейшим повышением уровней воспалительных маркеров, а ремиссии различной степени выраженности — их относительным снижением, что позволяет рассматривать некоторые показатели, многократно определенные у конкретного пациента, в качестве «маркеров состояния».

По мнению многих исследователей, одним из маркеров воспаления, наиболее информативных для оценки тяжести клинического состояния пациентов с шизофренией, является ИЛ-6 [14, 23]. Другим привлекающим внимание показателем, подходящим также для долгосрочного наблюдения

и оценки эффективности лечения таких больных, является СРБ. Многие исследователи подчеркивают, что стойкое повышение уровня СРБ у пациентов с шизофренией связано с худшим клиническим исходом [24]. Однако в отношении этого маркера различными авторами получены противоречивые результаты, что может быть обусловлено функциональной ролью СРБ в развитии иммунного ответа: известно, что он является опсоином, т. е. белком, который присоединяет генетически чужеродные (инфекционные) агенты, способствуя их поглощению фагоцитами [25].

Содержание некоторых цитокинов (ИЛ-4, -6, -8) коррелирует также с длительностью заболевания [26]. По данным И.А. Медновой и соавт., у пациентов, страдающих шизофренией более 10 лет, также наблюдается более высокий уровень ИЛ-10 [27].

Показана связь уровней цитокинов с ответом на антипсихотическую терапию у пациентов с шизофренией. Так, длительно наблюдаемые высокие значения ИЛ-6 и ИФН- γ могут быть ассоциированы с резистентностью пациентов к лечению [28]. На уровни цитокинов могут влиять и нейролептики. Однако разные препараты могут оказывать различное действие: в частности, рисперидон снижает концентрации ИЛ-1 β , -2, -4, -6 и -10, но повышает содержание ИЛ-12 [29]; оланзапин снижает уровни ИЛ-2, ФНО- α и ИФН- γ ; клозапин повышает уровни растворимого рецептора к ИЛ-2 (sIL-2R) и ФНО- α [9, 23]. В противоположность этим наблюдениям содержание ИЛ-8 в крови остается неизменным даже после трех месяцев терапии рисперидоном и галоперидолом [10].

Исследования последних лет свидетельствуют, что для объективной оценки клинического статуса пациентов и прогноза течения заболевания более значимы не отдельные маркеры воспаления, а их комбинации и соотношения. Так, например, в качестве показателей, позволяющих прогнозировать клинический исход шизофрении, предлагается использовать соотношения ИЛ-6/ИЛ-10, ФНО- α /ИЛ-10, характеризующие баланс между про- и противовоспалительными механизмами [30].

Сообщается, что «комплексный биомаркер», объединяющий пять биологических показателей (СРБ, белок межклеточной адгезии ICAM-1, сывороточный амилоид А, ИЛ-6 и нейротрофический фактор головного мозга), имеет более высокий коэффициент корреляции с уровнем когнитивного функционирования пациентов, чем отдельные биомаркеры [31].

Важно, что в последние годы предпринимаются попытки оценивать воспалительный процесс при шизофрении с помощью показателей рутинных анализов крови, в частности абсолютного числа отдельных клеточных элементов, а также гематологических индексов, например соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов, моноцитов и лимфоцитов [32].

Используют также базовые иммунограммы, содержащие количественные данные о субпопуляциях моноцитов крови, обладающих различным эффекторным потенциалом в отношении других иммунных клеток [33]. Могут применяться отношения нейтрофилов, а также острофазных белков (СРБ) к белкам крови, например альбумину, отношение моноцитов к триглицеридам и ЛПВП и другие индексы [26, 34, 35].

В связи с тем что эволюционно воспаление тесно связано с процессом гемостаза, для оценки уровня воспаления используются также маркеры коагуляции — как отдельные белки (фибриноген), так и показатели пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка: плотность и время задержки роста сгустка, время появления спонтан-

ных сгустков. Как установлено, более 40% больных шизофренией в остром состоянии имеют риск или шанс тромбозов мелких сосудов мозга, что приводит к развитию когнитивных расстройств. В связи с этим мониторинг показателей воспаления и гемостаза у пациентов с шизофренией важен для предупреждения развития тромботических и гемодинамических нарушений [36].

Значимыми иммунными показателями для оценки тяжести патологического процесса при шизофрении, связанного с вторичными метаболическими нарушениями, являются аутоантитела (аАТ) к антигенам мозга. Считается, что патологический процесс вызывает нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), которое способствует проникновению антигенов мозга в кровь и приводит к синтезу специфических аАТ [37]. Соответственно, повышение уровня аАТ в крови пациентов рассматривается как фактор утяжеления течения заболевания.

Исследователи выявляют широкий диапазон уровней воспалительных маркеров при шизофрении, в значительной мере зависящий от клинических особенностей пациентов и стадии заболевания. Нельзя также исключить возможность развития шизофрении без вовлеченности воспаления [38].

В связи с вышесказанным целесообразны выделение подгрупп пациентов с различными спектрами иммунных маркеров и поиск клинко-биологических корреляций внутри выделенных иммунофенотипов, что важно как для диагностических и прогностических целей, так и для оптимизации терапии [39].

Таким образом, на сегодняшний день в литературе описано множество биомаркеров важнейшего патогенетического процесса шизофрении — воспаления. Вместе с тем полученные данные отличаются значительным разнообразием, включая отрицательные результаты исследований и слабые корреляции с клиническими показателями. Такие расхождения объясняются гетерогенностью шизофрении, небольшими размерами выборок, анализом различных этапов заболевания, гендерным фактором и т. д. На воспаление могут влиять возраст, курение, ожирение, действие лекарств и сопутствующие заболевания [14, 23]. Важно учитывать методы забора и вид биоматериала (плазма, сыворотка или цельная кровь), антикоагулянты, температурный режим и срок хранения проб, спецификации наборов и др. Существенными ограничениями являются короткий период полужизни многих воспалительных молекул, в первую очередь цитокинов, плейотропность их действия и низкие концентрации в крови. Перечисленные факторы могут искажать «биологический градиент», теоретически связывающий степень тяжести шизофрении с активностью воспалительного процесса [40].

Необходимо отметить, что уровень воспаления при шизофрении может зависеть от генетических факторов и определяться полиморфизмами генов иммунной системы, в частности главного комплекса гистосовместимости (HLA), расположенного на хромосоме 6, генов цитокинов и др., а также полиморфизмами, определяющими полигенный риск развития заболевания [41, 42].

В Научном центре психического здоровья разработана медицинская технология «Нейроиммунотест», предусматривающая комплексное определение уровней воспалительных и аутоиммунных маркеров крови. Уровни этих маркеров, как показано в многочисленных клинко-биологических исследованиях, отражают тяжесть и остроту патологического процесса в мозге и коррелируют с особенностями клинической симптоматики больных [43].

Основными показателями, определяемыми в рамках технологии, являются энзиматическая активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональная активность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ), а также уровни аАТ к астроцитному белку S100B и основному белку миелина (ОБМ). ЛЭ — протеолитический фермент нейтрофилов, который выбрасывается в кровь из дегранулирующих клеток при развитии воспаления; α_1 -ПИ — острофазный белок, синтезируемый клетками печени и являющийся основным эндогенным ингибитором ЛЭ; уровни аАТ к белку S100B и ОБМ отражают аутоиммунный компонент [44]. Известно, что аАТ, синтезируемые в крови, могут мигрировать через нарушенный ГЭБ в мозг, связываться с белками-мишенями и способствовать развитию вторичных метаболических нарушений, в связи с чем повышенные уровни аАТ в крови пациентов рассматриваются как неблагоприятный фактор, отражающий качественное изменение иммунного воспаления в связи с утяжелением течения заболевания [37].

По совокупности показателей «Нейроиммунотеста» проводится комплексная оценка уровня активации иммунной системы, учитывающая взаимосвязь между врожденным и приобретенным иммунитетом, а также гуморальные и клеточные составляющие. По соотношению активности ЛЭ и α_1 -ПИ оценивается активность протеолитической системы воспаления [45]. Она может существенно изменяться при наиболее тяжелых симптомокомплексах шизофрении в связи с критическим нарушением ГЭБ и/или функциональной истощенностью нейтрофилов [46].

К несомненным преимуществам «Нейроиммунотеста» относятся прежде всего высокая концентрация определяемых маркеров воспаления и их относительная стабильность в крови пациентов. Методы, используемые для определения вышеперечисленных иммунологических показателей, достаточно просты, что позволяет анализировать большое количество образцов крови и создавать репрезентативные базы данных. Важно также, что применяемый кинетический спектрофотометрический метод определения энзиматической активности ЛЭ позволяет оценивать общий уровень этого фермента — свободного и находящегося в комплексе с ингибитором (около 70% ЛЭ в крови находится в комплексе с α_1 -ПИ) [44]. Количественная оценка активности α_1 -ПИ отражает остроту воспалительного процесса вследствие тесной взаимосвязи этого белка с провоспалительным цитокином ИЛ-6, являющимся индуктором его синтеза в печени. Получены также корреляции средней и высокой силы между активностью ЛЭ и α_1 -ПИ и уровнями острофазных белков, а также тромбодинамическими показателями [36]. Выявлена ассоциация активности ЛЭ с перераспределением субпопуляционного состава моноцитов [47].

«Нейроиммунотест» хорошо зарекомендовал себя как в научных исследованиях, так и в клинической практике. С использованием этой технологии были выявлены особенности воспалительных реакций при ряде симптомокомплексов шизофрении (кататония, бредовые расстройства, астения), что позволило верифицировать ряд патогенетических гипотез шизофрении, построенных на клинических наблюдениях [48–50]. Практические вопросы, решаемые с помощью «Нейроиммунотеста», касаются диагностики, мониторинга, прогноза, оценки качества ремиссий и эффективности терапии.

Исследования, проведенные нами на различных выборках пациентов с эндогенными психозами, свидетельствуют, что увеличение тяжести патологического процесса в мозге, происходящее в ряду нозологических состояний от аффек-

тивных психозов к шизоаффективным психозам и далее к шизофрении, сопровождается ростом уровня активации иммунной системы (рис. 1).

Схожая тенденция наблюдается у пациентов детского возраста с расстройствами аутистического и шизофренического спектра (см. рис. 1). При этом показано, что эволютивный аутизм (синдром Аспергера) сопровождается лишь незначительной активацией иммунной системы, не выходящей за пределы контрольного уровня. У пациентов с расстройствами аутистического и шизофренического спектра уровень активации иммунной системы нарастает от шизотипического расстройства и инфантильного психоза к атипичному детскому психозу и детской шизофрении, что отражает большую тяжесть психопатологических расстройств у таких больных [51].

Иммунологическая гетерогенность (количественная и качественная) характерна и для различных синдромокомплексов шизофрении. На рисунке 2 приведено сравнение активности ЛЭ и уровня аАТ к белку S100B у больных шизофренией с различными психопатологическими синдромами.

Можно видеть, что все клинические группы отличаются от контроля по активности как воспалительных (ЛЭ), так и аутоиммунных (аАТ к белку S100B) маркеров. При этом более высокие уровни активации иммунной системы наблюдаются у пациентов с психопатологическими расстройствами наиболее тяжелого регистра — маниакально-парафреническими и галлюцинаторно-бредовыми.

Рис. 1. Иммунологическая гетерогенность расстройств шизофренического и аутистического спектра

Fig. 1. Immunological heterogeneity of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders

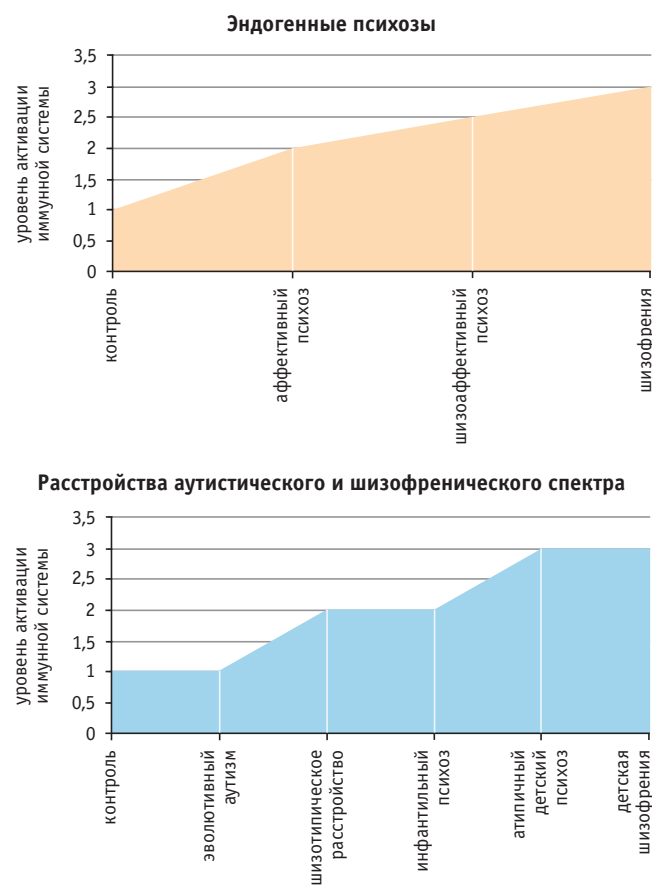
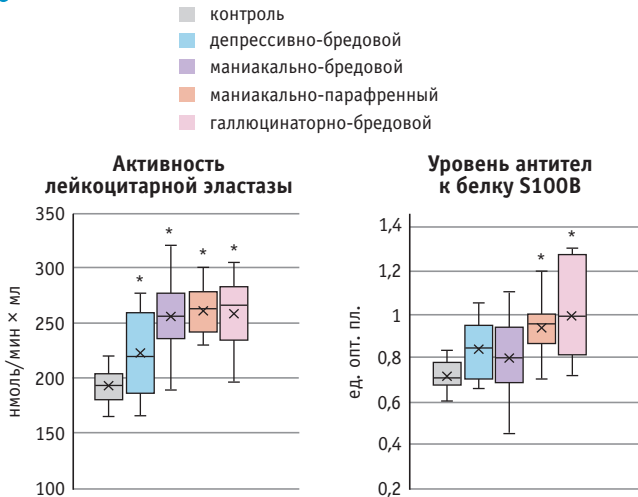


Рис. 2. Иммунологическая гетерогенность синдромокомплексов шизофрении.

Примечание. Знаком (*) отмечены статистически значимые различия с контролем ($p < 0,05$)

Fig. 2. Immunological heterogeneity of schizophrenia syndrome complexes.

Note: * — statistically differences with control ($p < 0.05$)



Следует отметить, что в каждой клинической группе выявлен большой разброс значений иммунологических показателей. Это свидетельствует о том, что разные спектры иммунных показателей могут выявляться в рамках каждого из рассматриваемых синдромокомплексов. Напротив, разные клинические состояния могут быть ассоциированы со схожими иммунофенотипами. Таким образом, гетерогенность клинических проявлений шизофрении может определяться как различными уровнями воспаления и его особенностями, так и различной генетической нагрузкой, определяющей риск развития этого заболевания [42].

Результаты, иллюстрирующие применение «Нейроиммунотеста» для мониторинга состояния пациентов с шизофренией, представлены на рисунке 3. Можно видеть, что при наблюдении пациентов в течение года клинические (по PANSS) и иммунологические маркеры демонстрируют схожую динамику. Изменение иммунологических маркеров опережает изменение клинических показателей, что подтверждает их прогностическую значимость.

Развитие психотического приступа, как правило, сопровождается повышением активности воспалительных маркеров, а в 30–40% случаев — и ростом уровня аАТ к одному или обоим нейроантигенам. В ремиссии и на этапе ее становления наблюдается относительное снижение уровня активации иммунной системы, не достигающее, однако, контрольного показателя, что свидетельствует лишь о терапевтической ремиссии и сохранении продолжающегося патологического процесса (рис. 4).

Особый интерес представляет иммунофенотип, характеризующийся высоким уровнем активации иммунной системы (высокие значения α_1 -ПИ, СРБ, ИЛ-6, а также уровня аАТ к нейроантигенам) и активностью ЛЭ, находящейся в рамках контрольного диапазона или ниже его. Такой профиль выявлен при тяжелых психопатологических состояниях: паракетической кататонии и параноидной шизофрении с бредом воздействия и явлениями психического автоматизма, а также при астеническом синдроме в рамках шизофрении [48–50].

Рис. 3. Мониторинг состояния пациентов с шизофренией в динамике заболевания.

Примечание. PANSS — шкала оценки позитивных и негативных синдромов

Fig. 3. Monitoring the state of patients with schizophrenia in the course of the disease.

Note. PANSS — Positive and Negative Syndrome Scale

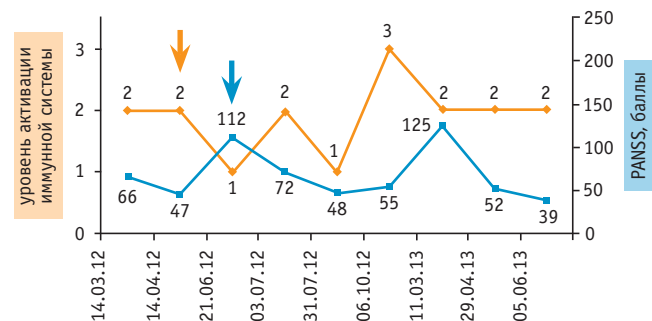
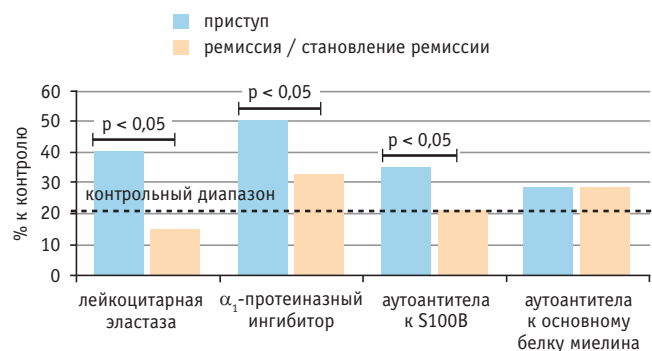


Рис. 4. Иммунологические показатели у пациентов с шизофренией в стадии обострения и ремиссии / становления ремиссии

Fig. 4. Immunological parameters in patients with schizophrenia in the stage of exacerbation and remission



Наличие такого иммунного профиля предположительно может быть связано с функциональной истощенностью нейтрофилов вследствие длительно текущего патологического процесса и/или с критическим нарушением ГЭБ и трансмиграцией нейтрофилов из крови в мозг [46, 52, 53]. Показано, что этот иммунофенотип является неблагоприятным в плане дальнейшего развития психопатологических нарушений [48–50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявляемые различными авторами клиничко-биологические закономерности свидетельствуют о ключевой роли иммунных механизмов, и в первую очередь воспаления, в формировании психопатологических расстройств у пациентов с шизофренией. Тяжесть клинических проявлений коррелирует с количественными и качественными характеристиками воспалительных реакций, что может служить дополнительным источником информации, объективизируя клиническое и психопатологическое обследование пациентов.

Определение иммунных маркеров, входящих в медицинскую технологию «Нейроиммунотест», является ценным нейробиологическим инструментом для изучения патогенеза

шизофрении, а также объективизации и мониторинга состояния пациентов, прогноза развития заболевания и оценки эффективности терапии.

Приведенные в настоящем обзоре данные об иммунологической гетерогенности шизофрении свидетельствуют о том, что выделение групп пациентов, схожих по профи-

лю иммунных маркеров, может представлять значительный интерес для клинической практики, поскольку такие группы объективно характеризуются различной активностью и тяжестью патологического процесса, различной эффективностью терапии, а также разным прогнозом дальнейшего развития заболевания.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Зозуля С.А. — разработка концепции работы, обзор публикаций по теме статьи, интерпретация данных, написание и научное редактирование текста, оформление; Сарманова З.В. — сбор первичного материала, обработка материалов исследования, применение кинетических методов, оформление; Отман И.Н. — сбор первичного материала, обработка материалов исследования, проведение иммуноферментного анализа; Ключник Т.П. — разработка концепции работы, интерпретация данных, написание и научное редактирование текста, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Zozulya, S.A. — concept, thematic publications reviewing, data interpretation, preparation and scientific editing of the text of the article, preparation; Sarmanova, Z.V. — material collection, material processing, use of kinetic methods, preparation; Otman, I.N. — material collection, material processing, ELISA; Klyushnik, T.P. — concept, data interpretation, preparation and scientific editing of the text of the article, review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении собственных исследований.
This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Авторские исследования проводились при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и самих пациентов. The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients and the patients themselves.

Об авторах / About the authors

Зозуля Светлана Александровна / Zozulya, S.A. — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ. 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34. eLIBRARY.RU SPIN: 2968-9538. <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>. E-mail: s.ermakova@mail.ru
Сарманова Зоя Викторовна / Sarmanova, Z.V. — к. м. н., научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ. 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34. eLIBRARY.RU SPIN: 5380-9035. <https://orcid.org/0000-0002-2445-8628>. E-mail: sarmanova@list.ru
Отман Ирина Николаевна / Otman, I.N. — к. б. н., научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ. 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34. eLIBRARY.RU SPIN: 5357-7920. <https://orcid.org/0000-0003-3745-8413>. E-mail: irinaot@mail.ru
Ключник Татьяна Павловна / Klyushnik, T.P. — д. м. н., профессор, руководитель лаборатории нейроиммунологии, директор ФГБНУ НЦПЗ. 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34. <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>. E-mail: klushnik2004@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Barichello T., Simoes L.R., Quevedo J., Zhang X.Y. 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
- Martos D., Tuka B., Tanaka M., Vécsei L. et al. Memory enhancement with kynurenic acid and its mechanisms in neurotransmission. *Biomedicines.* 2022;10(4):849. DOI: 10.3390/biomedicines10040849
- Najjar S., Pearlman D.M., Alper K., Najjar A. et al. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J. Neuroinflammation.* 2013;10:43. DOI: 10.1186/1742-2094-10-43
- Ermakov E.A., Mednova I.A., Boiko A.S., Buneva V.N. et al. Chemokine dysregulation and neuroinflammation in schizophrenia: a systematic review. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):2215. DOI: 10.3390/ijms24032215
- Jeppesen R., Orlovskaa-Waast S., Sørensen N.V., Christensen R.H.B. et al. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers of neuroinflammation and blood-brain barrier in psychotic disorders and individually matched healthy controls. *Schizophr. Bull.* 2022;48(6):1206–16. DOI: 10.1093/schbul/sbac098
- Mostafa M., Elwasify M., Fathy A.A., Abdelsalam M. Toll-Like Receptor 4 gene polymorphisms and susceptibility to schizophrenia: a case-control study. *Immunol. Invest.* 2022;51(7):2009–24. DOI: 10.1080/08820139.2022.2093118
- Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr. Bull.* 2018;44(5):973–82. DOI: 10.1093/schbul/sby024
- Малашенкова И.К., Крынский С.А., Огурцов Д.П., Мамошина М.В. и др. Роль иммунной системы в патогенезе шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(12):72–80. Malashenkova I.K., Krynskiy S.A., Ogurtsov D.P., Mamoshina M.V. et al. A role of the immune system in the pathogenesis of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(12):72–80. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro201811812172
- Romeo B., Brunet-Lecomte M., Martelli C., Benyamina A. Kinetics of cytokine levels during antipsychotic treatment in schizophrenia: a meta-analysis. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2018;21(9):828–36. DOI: 10.1093/ijnp/pyy062
- Zhang X.Y., Zhou D.F., Cao L.Y., Zhang P.Y. et al. Changes in serum interleukin-2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol: relationship to outcome in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry.* 2004;65(7):940–7. DOI: 10.4088/jcp.v65n0710
- Dudzińska E., Szymona K., Bogucki J., Koch W. et al. Increased markers of oxidative stress and positive correlation low-grade inflammation with positive symptoms in the first episode of schizophrenia in drug-naïve patients. *J. Clin. Med.* 2022;11(9):2551. DOI: 10.3390/jcm11092551
- Goldsmith D.R., Haroon E., Miller A.H., Strauss G.P. et al. TNF-α and IL-6 are associated with the deficit syndrome and negative symptoms in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2018;199:281–4. DOI: 10.1016/j.schres.2018.02.048
- Goldsmith D.R., Haroon E., Miller A.H., Addington J. et al. Association of baseline inflammatory markers and the development of negative

- symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Brain Behav. Immun.* 2019;76:268–74. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.11.315
14. Momtazmanesh S., Zare-Shahabadi A., Rezaei N. Cytokine alterations in schizophrenia: an updated review. *Front. Psychiatry.* 2019;10:892. DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00892
 15. Patlola S.R., Donohoe G., McKernan D.P. The relationship between inflammatory biomarkers and cognitive dysfunction in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2023;121:110668. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2022.110668
 16. Alkan E., Davies G., Evans S.L. Cognitive impairment in schizophrenia: relationships with cortical thickness in fronto-temporal regions, and dissociability from symptom severity. *NPJ Schizophr.* 2021;7(1):20. DOI: 10.1038/s41537-021-00149-0
 17. Ушаков В.Л., Малашенкова И.К., Костюк Г.П., Захарова Н.В. и др. Связь между воспалением, когнитивными нарушениями и данными нейровизуализации при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(11):70–8. Ushakov V.L., Malashenkova I.K., Kostyuk G.P., Zakharova N.V. et al. The relationship between inflammation, cognitive disorders and neuroimaging data in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(11):70–8. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro202012011170
 18. Hoseth E.Z., Westlye L.T., Hope S., Dieset I. et al. Association between cytokine levels, verbal memory and hippocampus volume in psychotic disorders and healthy controls. *Acta Psychiatr. Scand.* 2016;133(1):53–62. DOI: 10.1111/acps.12467
 19. Fu G., Zhang W., Dai J., Liu J. et al. Increased peripheral Interleukin 10 relate to white matter integrity in schizophrenia. *Front. Neurosci.* 2019;13:52. DOI: 10.3389/fnins.2019.00052
 20. Moreno C., Parellada M., MacDowell K.S., García-Bueno B. et al.; from the FLAMM-PEPs study, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM). Differences in the regulation of inflammatory pathways in adolescent- and adult-onset first-episode psychosis. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2019;28(10):1395–1405. DOI: 10.1007/s00787-019-01295-8
 21. Perry B.I., Zammit S., Jones P.B., Khandaker G.M. Childhood inflammatory markers and risks for psychosis and depression at age 24: examination of temporality and specificity of association in a population-based prospective birth cohort. *Schizophr. Res.* 2021;230:69–76. DOI: 10.1016/j.schres.2021.02.008
 22. Mondelli V., Blackman G., Kempton M.J., Pollak T.A. et al.; EU GEI High Risk Study; McGuire P. Serum immune markers and transition to psychosis in individuals at clinical high risk. *Brain Behav. Immun.* 2023;110:290–6. DOI: 10.1016/j.bbi.2023.03.014
 23. Dawidowski B., Górniak A., Podwalski P., Lebiecka Z. et al. The role of cytokines in the pathogenesis of schizophrenia. *J. Clin. Med.* 2021;10(17):3849. DOI: 10.3390/jcm10173849
 24. Lestra V., Romeo B., Martelli C., Benamina A. et al. Could CRP be a differential biomarker of illness stages in schizophrenia? A systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* 2022;246:175–86. DOI: 10.1016/j.schres.2022.06.026
 25. Минаев С.В., Исаева А.В., Обедин А.Н., Болотов Ю.Н. и др. С-реактивный белок — главный маркер динамики течения острых воспалительных процессов в клинических условиях. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2011;2:95–9. Minaev S.V., Isaeva A.V., Obedin A.N., Bolotov Y.N. et al. C-reactive protein as a key marker of the course of acute inflammatory processes in clinical settings. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza.* 2011;2:95–9. (in Russian). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/s-reaktivnyy-belok-glavnyy-marker-dinamiki-techeniya-ostryh-vospalitelnyh-protsessov-v-klinicheskikh-usloviyakh/viewer> (дата обращения — 03.06.2023).
 26. Sahpolat M., Ayar D., Ari M., Karaman M.A. Elevated monocyte to high-density lipoprotein ratios as an inflammation markers for schizophrenia patients. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2021;19(1):112–6. DOI: 10.9758/cpn.2021.19.1.112
 27. Mednova I.A., Boiko A.S., Kornetova E.G., Semke A.V. et al. Cytokines as potential biomarkers of clinical characteristics of schizophrenia. *Life.* 2022;12(12):1972. DOI: 10.3390/life12121972
 28. Mondelli V., Ciufolini S., Murri M.B., Bonaccorso S. et al. Cortisol and inflammatory biomarkers predict poor treatment response in first episode psychosis. *Schizophr. Bull.* 2015;41(5):1162–70. DOI: 10.1093/schbul/sbv028
 29. Feng Z., Zhang Y., You X., Zhang W. et al. Effects of risperidone on blood levels of Interleukin-6 in schizophrenia: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(15):e19694. DOI: 10.1097/MD.00000000000019694
 30. Lee E.E., Ancoli-Israel S., Eyler L.T., Tu X.M. et al. 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
 31. Adamowicz D.H., Shilling P.D., Palmer B.W., Nguyen T.T. et al. Associations between inflammatory marker profiles and neurocognitive functioning in people with schizophrenia and non-psychiatric comparison subjects. *J. Psychiatr. Res.* 2022;149:106–13. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2022.02.029
 32. Zhu X., Zhou J., Zhu Y., Yan F. et al. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in schizophrenia. *Australas. Psychiatry.* 2022;30(1):95–9. DOI: 10.1177/10398562211022753
 33. Räuber S., Heming M., Repple J., Ruland T. et al. Cerebrospinal fluid flow cytometry distinguishes psychosis spectrum disorders from differential diagnoses. *Mol. Psychiatry.* 2021;26(12):7661–70. DOI: 10.1038/s41380-021-01244-5
 34. Balcioglu Y.H., Kirioglu S.S. C-reactive protein/albumin and neutrophil/albumin ratios as novel inflammatory markers in patients with schizophrenia. *Psychiatry Investig.* 2020;17(9):902–10. DOI: 10.30773/pi.2020.0185
 35. Kılıç N., Tasci G., Yılmaz S., Öner P. et al. Monocyte/HDL cholesterol ratios as a new inflammatory marker in patients with schizophrenia. *J. Pers. Med.* 2023;13(2):276. DOI: 10.3390/jpm13020276
 36. Брусов О.С., Матвеев И.А., Кириллов П.С., Фактор М.И. и др. Оценка риска тромботических нарушений у больных шизофренией и шизоаффективными расстройствами в остром периоде болезни с использованием технологии «фибринодинамика». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(11):91–100. Brusov O.S., Matveev I.A., Kirillov P.S., Factor M.I. et al. Risk assessment of thrombotic events in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder in the acute state: the "fibrinodynamics" technology. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(11):91–100. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro201711711191-100
 37. Endres D., von Zedtwitz K., Matteit I., Bünger I. et al. 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):261–74. DOI: 10.1016/j.biopsych.2022.02.010
 38. Bishop J.R., Zhang L., Lizano P. Inflammation subtypes and translating inflammation-related genetic findings in schizophrenia and related psychoses: a perspective on pathways for treatment stratification and novel therapies. *Harv. Rev. Psychiatry.* 2022;30(1):59–70. DOI: 10.1097/HRP.0000000000000321
 39. Sæther L.S., Ueland T., Haatveit B., Maglanoc L.A. et al. Inflammation and cognition in severe mental illness: patterns of covariation and subgroups. *Mol. Psychiatry.* 2023;28(3):1284–92. DOI: 10.1038/s41380-022-01924-w
 40. Miller B.J., Goldsmith D.R. Evaluating the hypothesis that schizophrenia is an inflammatory disorder. *Focus (Am. Psychiatr. Publ.).* 2020;18(4):391–401. DOI: 10.1176/appi.focus.20200015
 41. Shivakumar V., Debnath M., Venugopal D., Rajasekaran A. et al. Influence of correlation between HLA-G polymorphism and Interleukin-6 (IL6) gene expression on the risk of schizophrenia. *Cytokine.* 2018;107:59–64. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.11.016
 42. Голимбет В.Е., Ключник Т.П. Молекулярно-генетический и иммунологический аспекты формирования психопатологических симптомов при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(10):66–71. Golimbet V.E., Klyushnik T.P. Molecular-genetic and immunological aspects of the formation of psychopathological symptoms in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122(10):66–71. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro202212210166
 43. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В., Сарманова З.В. и др. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных

- психозов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(2):37–41. Klyushnik T.P., Zozulya S.A., Androsova L.V., Sarmanova Z.V. et al. Immunological monitoring of endogenous attack-like psychoses. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2014;114(2):37–41. (in Russian). URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/2/downloads/ru/031997-7298201427> (дата обращения — 04.06.2023).
44. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Олейчик И.В. Маркеры активации иммунной системы в мониторинге течения эндогенных психических заболеваний. В кн.: Бохан Н.А., Иванова С.А., ред. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение. Новосибирск: изд-во СО РАН; 2017: 34–46. Klyushnik T.P., Zozulya S.A., Oleichik I.V. Novosibirsk. Markers of immune system activation in monitoring of the course of endogenous mental disorders. In: Bokhan N.A., Ivanova S.A. (ed.). Biological markers of schizophrenia: search and clinical application. Novosibirsk: Publishing House of the Siberian branch of the Russian Academy of Sciences. Izd-vo SO RAN; 2017: 34–46. (in Russian).
 45. Парамонова Н.С., Карчевский А.А., Шулика В.Р. 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;2:210–5. Paramonova N.S., Karchevskij A.A., SHulika V.R. Diagnosis and forecasting of the course of destructive ulcerative lesions on the gastric and duodenal mucosa on the basis of the proteolytically antiproteolytic serum system in children with connective tissue dysplasia. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2017;2:210–5. (in Russian). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-prognozirovaniye-techeniya-destruktivno-yazvennyh-porazheniy-slizистой-obolochki-zheludka-i-dvenadtsatiperstnoy-kishki/viewer> (дата обращения — 04.06.2023).
 46. Santos-Lima B., Pietronigro E.C., Terrabuio E., Zenaro E. et al. The role of neutrophils in the dysfunction of central nervous system barriers. Front. Aging Neurosci. 2022;14:965169. DOI: 10.3389/fnagi.2022.965169
 47. Сарманова З.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Прохорова Т.А. и др. Связь биомаркеров воспаления, субпопуляционного состава моноцитов и активности тромбоцитарных ферментов у больных шизофренией. Патогенез. 2022;20(3):121–2. Sarmanova Z.V., Zozulya S.A., Otman I.N., Prokhorova T.A. et al. Relationship between biomarkers of inflammation, subpopulation composition of monocytes and activity of platelet enzymes in patients with schizophrenia. Pathogenesis. 2022;20(3):121–2. (in Russian). DOI: 10.25557/2310-0435.2022.03.121-122
 48. Ключник Т.П., Смулевич А.Б., Зозуля С.А., Борисова П.О. и др. Кататония: иммунологический аспект (на модели двигательных симптомокомплексов в клинике шизофрении и расстройств шизофренического спектра). Психиатрия. 2022;20(1):17–25. Klyushnik T.P., Smulevich A.B., Zozulya S.A., Borisova P.O. et al. Catatonia: immunological aspect (on the model of motor symptom complexes in the clinic of schizophrenia and schizophrenic spectrum disorders). Psychiatry. 2022;20(1):17–25. (in Russian). DOI: 10.30629/2618-6667-2022-20-1-17-25
 49. Ключник Т.П., Смулевич А.Б., Зозуля С.А., Романов Д.В. и др. Клинико-иммунологические аспекты бредовых расстройств при параноидной шизофрении. Психиатрия. 2023;21(2):6–16. Klyushnik T.P., Smulevich A.B., Zozulya S.A., Romanov D.V. et al. Clinical and immunological aspects of delusional disorders in paranoid schizophrenia. Delusional disorders in paranoid schizophrenia (immunological aspects). Psychiatry. 2023;21(2):6–16. (in Russian). DOI: 10.30629/2618-6667-2023-21-2-6-16
 50. Якимец А.Б., Зозуля С.А., Олейчик И.В., Ключник Т.П. Особенности динамики клинико-биологических показателей астенического симптомокомплекса у больных шизофренией в процессе иммунотропной терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(3):70–6. Yakimets A.V., Zozulya S.A., Oleichik I.V., Klyushnik T.P. Dynamics of clinical and biological indices of the asthenic symptom-complex during immunotropic therapy of patients with schizophrenia. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2018;118(3):70–6. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro20181183170-76
 51. Ключник Т.П., Андросова Л.В., Симашкова Н.В., Зозуля С.А. и др. Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей с психотическими формами расстройств аутистического спектра. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(8):41–5. Klyushnik T.P., Androsova L.V., Simashkova N.V., Zozulya S.A. et al. Innate and adaptive immunity in children with psychotic forms of autism-spectrum disorders. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2011;111(8):41–5. (in Russian). URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/8/downloads/ru/031997-7298201189> (дата обращения — 12.07.2023).
 52. Yao H.W., Kuan C.Y. Early neutrophil infiltration is critical for inflammation-sensitized hypoxic-ischemic brain injury in newborns. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2020;40(11):2188–200. DOI: 10.1177/0271678X19891839
 53. Prinz M., Priller J. The role of peripheral immune cells in the CNS in steady state and disease. Nat. Neurosci. 2017;20(2):136–44. DOI: 10.1038/nn.4475 

Поступила / Received: 27.04.2023

Принята к публикации / Accepted: 16.06.2023