

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-27-1-56-63>

УДК 616.89



## ШИЗОФРЕНИЯ И НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Д.А. Чугунов<sup>1,2</sup>, А.А. Шмилович<sup>2</sup>, Д.В. Николаева<sup>1,2</sup>, Т.В. Яшина<sup>1,2</sup>, М.Р. Ларина<sup>2</sup>, В.С. Роговский<sup>1,2</sup>, А.А. Свиридова<sup>1,2,3</sup><sup>1</sup> Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

**Введение.** Шизофрения — это сложное психическое расстройство с гетерогенной симптоматикой, включающей в себя психотические, негативные, когнитивные, аффективные и психомоторные симптомы. Несмотря на то что патогенез шизофрении главным образом связывают с дисбалансом нейротрансмиттеров, исследования последних лет указывают на большое значение нейровоспаления в патогенезе этого заболевания.

**Цель.** Изучение роли нейровоспаления в патогенезе шизофрении с оценкой вовлечения клеток врожденного, адаптивного иммунного ответа и функционирования гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в возникновении заболевания, а также прогностическая оценка противовоспалительного эффекта антипсихотических средств при шизофрении.

**Обсуждение.** Современные данные свидетельствуют о значительной роли нейровоспаления в развитии и течении шизофрении. На начальных этапах заболевания повышается количество лимфоцитов, а также уровень нескольких провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ), которые могут снижаться на фоне антипсихотической терапии. Исследования на экспериментальной модели материнской иммунной активации (МИА) и данные иммуногистохимических и ПЭТ-исследований подтверждают аномальную активацию микроглии, что указывает на вовлечение клеток врожденного иммунитета. Клетки адаптивного иммунного ответа также могут играть существенную роль в развитии нейровоспаления при шизофрении (выявлено повышенное содержание Th17-клеток и увеличение продукции провоспалительных цитокинов, коррелирующих с тяжестью заболевания). Обсуждается роль нейромедиаторов в модуляции иммунновоспалительного ответа. Существующие данные позволяют предположить, что участие дофамина в патогенезе шизофрении может быть опосредовано его иммуномодулирующим эффектом. На роль нейровоспаления при шизофрении также указывает клиническая эффективность применения противовоспалительного лечения при данном заболевании. С другой стороны, установлен иммуномодулирующий эффект антипсихотиков, который, по крайней мере частично, может опосредовать их клиническую эффективность при шизофрении.

**Выводы.** Ввиду значимости нейровоспаления в патогенезе шизофрении перспективны дальнейшие исследования как противовоспалительных свойств антипсихотиков, так и клинической эффективности противовоспалительных препаратов при шизофрении с целью дальнейшей рационализации терапии данного заболевания.

**Ключевые слова:** шизофрения; воспаление; нейроиммунные взаимодействия; антипсихотики; нейролептики; дофамин

**Для цитирования:** Чугунов Д.А., Шмилович А.А., Николаева Д.В., Яшина Т.В., Ларина М.Р., Роговский В.С., Свиридова А.А. Шизофрения и нейровоспаление: патогенетические и терапевтические аспекты. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2025;27(1):56–63. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-27-1-56-63>

**Финансирование:** исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта № 24-25-00409.

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Свиридова Анастасия Алексеевна [anastasiya-ana@yandex.ru](mailto:anastasiya-ana@yandex.ru)

**Статья поступила:** 03.10.2024 **После доработки:** 10.02.2025 **Принята к публикации:** 14.02.2025

## SCHIZOPHRENIA AND NEUROINFLAMMATION: PATHOGENETIC AND THERAPEUTIC ASPECTS

Dmitry A. Chugunov<sup>1,2</sup>, Andrey A. Shmilovich<sup>2</sup>, Daria V. Nikolaeva<sup>1,2</sup>, Tamara V. Yashina<sup>1,2</sup>, Mariya R. Larina<sup>2</sup>, Vladimir S. Rogovsky<sup>1,2</sup>, Anastasia A. Sviridova<sup>1,2,3</sup><sup>1</sup> Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Introduction.** Schizophrenia is a complex mental disorder with heterogeneous symptoms, including psychotic, negative, cognitive, affective, and psychomotor symptoms. Although the pathogenesis of schizophrenia is mainly associated with neurotransmitter imbalance, recent studies have suggested the importance of neuroinflammation in the pathogenesis of this disease.

**Objective.** To study the involvement of neuroinflammation in the pathogenesis of schizophrenia and a prognostic assessment of the potential anti-inflammatory effect of antipsychotic medications.

**Discussion.** Current data indicate a significant role of neuroinflammation in the development and course of schizophrenia. At the initial stages of its development, the number of lymphocytes and the level of some proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) increase, which can be decreased by antipsychotic therapy. Studies involving experimental models of maternal immune activation (MIA) and data obtained by immunohistochemical and PET studies confirm an abnormal activation of microglia, indicating the involvement of innate immune cells. Adaptive immune response cells can also play a significant role in the development of neuroinflammation in schizophrenia. Thus, an increased level of Th17 cells and an increase in the production of proinflammatory cytokines, correlating with the disease severity, were revealed. The role of neurotransmitters in modulating the immune-inflammatory response is discussed. Available data suggest that the participation of dopamine in the schizophrenia pathogenesis can be mediated by its immunomodulatory effect. The role of neuroinflammation in schizophrenia is also indicated by the clinical effectiveness of anti-inflammatory treatment in this disease. On the other hand, the immunomodulatory effect of antipsychotics has been established, which, at least in part, may mediate their clinical effectiveness in schizophrenia.

**Conclusions.** Given the importance of neuroinflammation in the schizophrenia pathogenesis, further studies into both the anti-inflammatory properties of antipsychotics and the effects of anti-inflammatory drugs in schizophrenia are promising in order to further optimize the treatment of this disease.

**Keywords:** schizophrenia; inflammation; neuroimmune interactions; antipsychotics; neuroleptics; dopamine

**For citation:** Chugunov D.A., Shmilovich A.A., Nikolaeva D.V., Yashina T.V., Larina M.R., Rogovsky V.S., Sviridova A.A. Schizophrenia and neuroinflammation: Pathogenetic and therapeutic aspects. *Extreme Medicine*. 2025;27(1):56–63. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-27-1-56-63>

**Funding:** the research was supported by the Russian Science Foundation (project No. 24-25-00409).

**Potential conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

✉ Anastasia A. Sviridova [anastasiya-ana@yandex.ru](mailto:anastasiya-ana@yandex.ru)

**Received:** 3 Oct. 2024 **Revised:** 10 Feb. 2025 **Accepted:** 14 Feb. 2025

## ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения — прогредиентное психическое заболевание с гетерогенной симптоматикой, включающей продуктивные, негативные, аффективные, когнитивные и психомоторные симптомы, имеющее непрерывное или приступообразное течение и приводящее к специфическим изменениям личности в виде дезинтеграции психики, аутизма, расстройств мышления, эмоционально-волевого снижения и снижения когнитивных функций [1].

Шизофрения является наиболее сложной и социально значимой проблемой в современной психиатрии, что определяется широкой распространенностью, постоянной тенденцией к прогрессированию заболевания, а также, при отсутствии адекватного лечения, тяжелой инвалидизацией больных, преимущественно молодых людей, ведущих активную социальную и трудовую деятельность [2]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, шизофрения является 8-й по значимости причиной инвалидизации во всем мире в возрастной группе 15–44 года. При этом больные шизофренией теряют в среднем 15 лет от возможной продолжительности жизни, преимущественно по причине суицида (риск самоубийства от 5 до 10%), а также из-за наличия сопутствующих заболеваний, включая злоупотребление психоактивных веществ с уровнем распространенности до 41% [3]. Кроме того, неупорядоченный образ жизни, нездоровое питание, отсутствие физической активности и побочные эффекты антипсихотической терапии способствуют увеличению заболеваемости метаболическим синдромом, сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями [4]. Среди психических расстройств шизофрения является наибольшим социально-экономическим бременем, составляющим около 54,5 % от общего бремени психических расстройств, и это бремя удвоилось за последние годы [5]. Таким образом, лечение больных шизофренией является одной из наиболее актуальных задач практической психиатрии.

Согласно классической теории в основе патогенеза шизофрении лежит нарушение обмена биогенных аминов, в особенности дофамина, рецепторы которого являются ключевой мишенью для препаратов патогенетической терапии заболевания (антипсихотические средства). В частности, большинство используемых в терапии шизофрении антипсихотиков являются преимущественно антагонистами дофаминовых рецепторов D2-группы (D2-, D3- и D4-рецепторы). Однако, несмотря на купирование ряда клинических симптомов, антипсихотические препараты не способны существенно замедлить прогрессирование заболевания, что позволяет предположить дополнительные патогенетические механизмы шизофрении [6].

Так, исследования последних лет показали, что наряду с нарушением функционирования нейротрансмиттеров нейровоспаление также может иметь существенное значение в патогенезе шизофрении [6, 7]. Показано, что на начальных этапах шизофрении повышается количество лимфоцитов и уровень некоторых провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и других, которые могут снижаться на фоне антипсихотической терапии [8]. В пользу участия нейровоспаления в патогенезе шизофрении также свидетельствует более высокая частота аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) у пациентов с шизофренией [9, 10]. Общие механизмы для этих заболеваний включают активацию микроглии, повышение продукции провоспалительных цитокинов, нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [10].

Цель исследования — изучение роли нейровоспаления в патогенезе шизофрении с оценкой вовлечения клеток врожденного, адаптивного иммунного ответа и функционирования ГЭБ в возникновении заболевания, а также прогностическая оценка противовоспалительного эффекта антипсихотических средств при шизофрении.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск научной литературы выполнен в электронных библиографических базах данных на русском (eLibrary, CyberLeninka) и английском (Web of Science, Scopus, PubMed) языках. Поисковые запросы включали в себя слова: шизофрения, воспаление, нейроиммунные взаимодействия, антипсихотики, нейролептики, дофамин. Глубина поиска составила 10 лет. Критериями включения было наличие данных о результатах когортных исследований, рандомизированных контролируемых исследований, доклинических исследований.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Роль врожденного иммунного ответа в развитии нейровоспаления при шизофрении

Длительное время развитие иммунного ответа в ЦНС считалось маловероятным, что связывали с «изоляцией» ЦНС от иммунной системы посредством ГЭБ, а также отсутствием лимфатического дренажа и другими механизмами естественной иммунологической толерантности («иммуопривилегированный» статус ЦНС) [11]. Однако в настоящее время широко известно о наличии резидентных иммунных клеток в ЦНС, а также путях сообщения ЦНС с глубокими шейными лимфатическими узлами посредством лимфатических сосудов твердой мозговой

оболочки и лимфатической системы. Кроме того, была установлена способность клеток как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа мигрировать в ЦНС из периферии, в связи с чем изучение роли нейровоспаления в патогенезе различных заболеваний ЦНС привлекает все большее внимание [12].

Среди клеток врожденного иммунного ответа в контексте нейровоспаления наибольшее внимание привлекает микроглия — резидентные макрофаги ЦНС. Показано, что микроглия способна участвовать как в развитии нейровоспаления путем выработки провоспалительных цитокинов и индукции Th17- и Th1-иммунного ответа (M1-микроглия), так и поддержании иммунологической толерантности путем продукции противовоспалительных факторов и индукции регуляторных T-клеток (Treg) (M2-микроглия) [6].

Изменения микроглии при шизофрении описаны, главным образом, на экспериментальной модели шизофрении у животных — МИА, которая воспроизводится путем введения беременным грызунам агонистов рецепторов врожденного иммунного ответа (в частности, толл-подобных рецепторов TLR-3 и TLR-4). У взрослых потомков таких грызунов развиваются нейроанатомические, нейрохимические и поведенческие изменения, часть которых соответствуют таковым при шизофрении (гиперактивность дофаминергической системы, увеличение желудочков мозга, поведенческие и когнитивные нарушения) [13, 14].

В частности, было показано увеличение подвижности, плотности, а также способности микроглии продуцировать цитокины при МИА, индуцированной агонистом TLR-4 липополисахаридом (ЛПС) [13]. Также провоспалительные функции микроглии при МИА повышаются при индуцировании МИА путем введения агониста TLR-3 (полиинозиновая-полицитидиловая кислота (PolyI:C)) [14]. Полученные к настоящему времени результаты исследования свидетельствуют о провоспалительном профиле микроглии в подростковом возрасте при МИА.

Кроме того, подтверждением участия микроглии в патогенезе шизофрении является связь между подавлением ее функций и снижением выраженности симптомов заболевания на фоне противовоспалительной терапии, в частности миноциклином, оказывающим модулирующий эффект на микроглию [15].

Данные по аномальной активации микроглии, показанные в нескольких посмертных иммуногистохимических исследованиях и в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) *in vivo* у больных шизофренией, противоречивы [16, 17]. Дополнительную неясность при посмертном иммуногистохимическом исследовании может вносить собственно влияние длительной терапии антипсихотическими средствами на активацию микроглии, которое подтверждается данными ПЭТ [18, 19]. В то же время исследования с использованием ПЭТ у лиц с ультравысоким риском развития шизофрении или у пациентов с шизофренией, не принимавших патогенетической терапии, до сих пор остаются неоднозначными. Так, согласно одним исследованиям показано снижение или отсутствие увеличения связывания белка-транслокатора (TSPO, маркер активации микроглии *in vivo*), что говорит о снижении активации микроглии [20, 21]. Вместе с этим в некоторых исследованиях указывалось, напротив, на увеличение связывания этого лиганда во всем сером веществе [22].

При первом психотическом эпизоде шизофрении наблюдается снижение концентрации противовоспалитель-

ных цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-4, в то время как концентрация провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , напротив, повышается [23, 24]. Согласно Halstead et al., при шизофрении в периферической крови (плазма/сыворотка) показано повышение концентрации ИЛ-1 $\beta$ , антагониста рецептора ИЛ-1 (IL-1RA), растворимого рецептора ИЛ-2 (pИЛ-2R), ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$  и С-реактивного белка по сравнению с контрольной группой. Уровни ИЛ-2 и интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) были значительно повышены в остром эпизоде шизофрении, тогда как уровни ИЛ-4, ИЛ-12 и ИФН- $\gamma$ , напротив, были существенно снижены при хронической форме [25]. Метаанализ исследований по изучению содержания цитокинов в спинномозговой жидкости показал схожие данные: повышение ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 у больных шизофренией [26].

Была показана повышенная продукция ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$  мононуклеарными клетками периферической крови (МНКПК), стимулированными ЛПС, у пациентов с шизофренией, подтверждая роль клеток врожденного иммунного ответа в патогенезе шизофрении [27]. Эти данные также согласуются с результатами оценки уровней экспрессии мРНК провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ ) в МНКПК больных шизофренией [28]. Кроме того, было установлено, что сыворотка крови больных шизофренией, не получавших патогенетическую терапию, способна активировать микроглию *in vitro* [29].

Сообщается о потенциальной роли периваскулярных макрофагов в патогенезе шизофрении. В частности, иммуногистохимическое окрашивание коры лобной доли головного мозга больных шизофренией выявило повышенное содержание CD163<sup>+</sup>-макрофагов [30, 31].

У больных шизофренией показано повышенное количество циркулирующих в периферической крови M1- и M2-моноцитов, обладающих про- и противовоспалительными функциями соответственно. Важно, что по мере прогрессирования заболевания соотношение таких функциональных типов моноцитов может изменяться: преобладание M1-моноцитов на ранней стадии заболевания сменяется преобладанием M2-моноцитов на более позднем этапе [32]. Участие провоспалительных M1-моноцитов в патогенезе шизофрении подтверждается данными и других исследований [33]. Более того, сообщалось об увеличении уровня растворимого CD14 (маркер моноцитов) в крови людей, у которых впоследствии развилась шизофрения; это позволяет предположить активацию моноцитов в качестве раннего предиктора заболевания [34].

Установлено повышение продукции ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  стимулированными моноцитами больных шизофренией по сравнению со здоровыми донорами *in vitro* [35, 36]. В сыворотке крови больных шизофренией установлено повышение уровня хемокинов (CCL2, CCL4, CCL22), необходимых для миграции моноцитов, в том числе через эндотелиальные барьеры, включая ГЭБ [37].

### Роль адаптивного иммунного ответа в развитии нейровоспаления при шизофрении

Исследования последних лет показали, что наряду с врожденным иммунным ответом клетки адаптивного иммунного ответа также могут играть существенную роль в развитии нейровоспаления при шизофрении. Было установлено, что при остром эпизоде шизофрении в ЦНС повышается количество активированных T-клеток. Также обсуждается связь риска развития шизофрении

с уровнем NK-клеток, Т-хелперов (CD4<sup>+</sup> Т-клетки), В-лимфоцитов [38].

Среди клеток адаптивного иммунного ответа, положительно участвующих в патогенезе шизофрении, наибольшее внимание привлекают Т-хелперы 17-го типа (Th17-клетки). Th17-клетки дифференцируются из наивных Т-клеток или Т-клеток памяти при участии цитокинов ИЛ-6, трансформирующего ростовой фактор- $\beta$  (ТРФ- $\beta$ ), ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-23. Th17-клетки вырабатывают провоспалительные цитокины ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22, гранулоцитарный, а также гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы (Г-КСФ и ГМ-КСФ). Иммунный ответ по Th17-типу носит, как правило, выраженный воспалительный характер. Наибольшее значение отводят их участию в патогенезе аутоиммунных и нейровоспалительных заболеваний [39]. Значение Th17-клеток в развитии нейровоспаления связывают, главным образом, с их способностью мигрировать в ЦНС через ГЭБ. Установлено, что С-С хемокиновый рецептор 6 (CCR6; CD196) является отличительным рецептором Th17-клеток, благодаря которому Th17-клетки способны проникать через ГЭБ. Хемокиновый рецептор CCR6 связывается с соответствующим лигандом CCL20, который экспрессируется на эндотелиальных барьерах, в том числе ГЭБ. Дополнительным фактором, способствующим миграции Th17-клеток в ЦНС, может являться дестабилизирующее влияние ИЛ-17 (ключевого продукта Th17-клеток) на проницаемость ГЭБ. Роль нейровоспаления и Th17-клеток в патогенезе шизофрении исследуется относительно недавно. Полагают, что в основе иммунопатогенеза шизофрении может лежать хронический воспалительный процесс, поддерживаемый взаимодействием Th17-клеток и микроглии, активируемой ИЛ-17 [39].

В ряде исследований было установлено, что у больных шизофренией отмечается более высокое содержание циркулирующих Th17-клеток, а также ИЛ-17-продуцирующих CD4<sup>+</sup>-Т-клеток по сравнению с группой здоровых доноров [40]. Zheng et al. показали, что количество CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов в периферической крови больных шизофренией в острой фазе, не получающих патогенетическую терапию, выше, чем в контрольной группе [41]. Также сообщается об активации Th17-клеток у больных с первым эпизодом шизофрении. У таких больных было показано нарушение ГЭБ, инфильтрация мозга Т-клетками и активация микроглии. При первом эпизоде шизофрении отмечали изменение распределения субпопуляций Т-клеток в спинномозговой жидкости (СМЖ) и более высокие плотности Т-лимфоцитов в гиппокампе больных [42]. Проникнув в ЦНС, Th17-клетки продуцируют провоспалительные цитокины ИЛ-17 и ИЛ-22, что приводит к нейровоспалению и нейродегенерации [39]. Эти данные также согласуются с повышенной концентрацией ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-6, ИЛ-23 в плазме крови больных шизофренией по сравнению с группой здоровых доноров [43]. Повышенные уровни в плазме ИЛ-17, ТРФ- $\beta$  и ИЛ-23 (цитокинов, необходимых для дифференцирования Th17-клеток) у пациентов с шизофренией коррелируют с тяжестью заболевания, агрессивным поведением и апатией [44]. Была установлена повышенная продукция ИЛ-6, ИЛ-17А, ФНО- $\alpha$  в культуре мононуклеарных клеток периферической крови (МНКПК) больных шизофренией по сравнению со здоровыми донорами [45].

Выявлено нарушение функционирования Т-регуляторных клеток (Treg), оказывающих противовоспалительный эффект и препятствующих аутоиммунному

нейровоспалению. У больных шизофренией, не получающих патогенетическое лечение, обнаружено снижение количества циркулирующих Treg, а также снижение экспрессии в них гена *Foxp3*, определяющего их супрессорные свойства [45].

### Иммуномодулирующие эффекты биогенных аминов и антипсихотиков при шизофрении

Основная теория патогенеза шизофрении связана с нарушением обмена биогенных аминов, в особенности дофамина, рецепторы которого являются одной из ключевых мишеней для патогенетической терапии этого заболевания. В связи с нарастающим интересом к роли нейровоспаления в патогенезе шизофрении участие дофамина в нейроиммунотуляции привлекает все большее внимание. В настоящее время хорошо известно, что биогенные амины, рецепторы которых экспрессируются клетками как нервной, так и иммунной систем, являются прямыми медиаторами нейроиммунного взаимодействия. Препараты, воздействующие на эти рецепторы, рассматриваются как потенциальные нейроиммунотуляторы [46, 47].

Среди нейротрансмиттеров, обладающих иммунным эффектом, дофамин является наиболее изученным. Вполне возможно предположить, что участие дофамина в патогенезе шизофрении, по крайней мере частично, может быть опосредовано его иммуномодулирующим эффектом. Известно, что рецепторы к дофамину экспрессируются Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, моноцитами, эозинофилами, нейтрофилами, дендритными клетками, NK-клетками и микроглией.

Установлено, что у больных шизофренией процент CD8<sup>+</sup> Т-клеток, экспрессирующих D<sub>2</sub>-дофаминовый рецептор (CD8<sup>+</sup>D<sub>2</sub>R<sup>+</sup> Т-клетки), повышен по сравнению со здоровыми донорами, тогда как процент CD4<sup>+</sup>D<sub>2</sub>R<sup>+</sup> Т-клеток, напротив, снижен. Обнаружена положительная связь оценок по шкалам BPRS (краткая психиатрическая рейтинговая шкала) и PANSS (шкала положительных и отрицательных синдромов шизофрении) с количеством CD8<sup>+</sup>D<sub>2</sub>R<sup>+</sup> Т-клеток [48].

Также показано влияние препаратов патогенетической терапии на функции иммунных клеток при шизофрении. Так, было установлено, что при лечении больных шизофренией, у которых наблюдался метаболический синдром, антипсихотиками второго поколения (АВП) (рисперидон, оланзапин, кветиапин и арипипразол) после 6 недель терапии уровни ряда провоспалительных цитокинов, таких как ИФН- $\alpha$ 2, ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-7, у пациентов с метаболическим синдромом были повышены. В то же время у пациентов без метаболического синдрома уровни ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-12p40, ИЛ-17А, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  были снижены [49].

При 28-дневном лечении шизофрении арипипразолом выявлено значительное снижение уровня С-реактивного белка, инсулина, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , sФНО-R1, ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-1Ra, ТРФ- $\beta$ 1, ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  и значительное повышение ИЛ-10 [50].

Из отдельных препаратов, используемых в качестве монотерапии у пациентов с первым эпизодом психоза, рисперидон был связан со статистически значимой активацией 11 генов иммунной системы, включая цитокины и цитокиновые рецепторы, паттерн-распознающие рецепторы (TLR-1, TLR-2, TLR-6) и молекулы, участвующие в апоптозе (FAS). Следует отметить, что рисперидон обладал сильными иммуномодулирующими свойствами,



влияя главным образом на компоненты врожденного иммунитета у данной категории пациентов, тогда как наблюдаемые эффекты кветиапина и оланзапина были лишь незначительными [51].

Также было показано, что АВП рисперидон снижает уровень хемотаксического цитокина моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), что может свидетельствовать о некотором противовоспалительном эффекте [52]. В подробном обзоре литературы по иммунным эффектам АВП приводятся данные о том, что большинство этих препаратов вызывают лейкопению, лимфопению, нейтропению, тромбоцитопению и агранулоцитоз, а также снижают уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-23 и С-реактивного белка у пациентов с расстройствами шизофренического спектра [53].

Относительно возможности наличия хронического воспаления у пациентов с шизофренией стоит отметить, что уровень ИЛ-6 и его растворимого рецептора (ИЛ-6R) в плазме значительно выше у пациентов с шизофренией, однако снижается после лечения антипсихотиками [54].

Все антипсихотики первого поколения (АПП), особенно хлорпромазин и галоперидол, снижают уровень ИЛ-6 и ИЛ-6R у пациентов с шизофренией. Метаанализ использования антипсихотиков в лечении первого психотического эпизода при шизофрении показал, что антипсихотическая терапия ассоциируется со снижением концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , а также противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10. С другой стороны, уровни провоспалительных ИЛ-2 и ИЛ-17 остаются неизменными [55].

У пациентов с шизофренией все антипсихотики демонстрируют определенный эффект на Treg. Treg повышены в крови пациентов с шизофренией, стабильно получающих терапию. В то же время была выявлена отрицательная корреляция между Treg-клетками и негативными симптомами [56]. Было показано снижение уровня Th17-клеток в группе пациентов с первым эпизодом шизофрении после 4-недельного курса лечения рисперидоном, помимо этого, была выявлена значительная положительная взаимосвязь между скоростью изменения общего балла PANSS и изменением процента Th17-клеток. Однако неясно, были ли данные результаты связаны с лечением рисперидоном или же естественным течением заболевания, так как в исследование не была включена контрольная группа, принимающая плацебо [40]. Однако в более позднем исследовании у 113 пациентов, которые ранее не принимали антипсихотики (или принимали их менее двух недель за всю жизнь), а также у которых появились симптомы шизофрении не более пяти лет назад, терапия рисперидоном не вызвала значимых изменений ИЛ-17 в крови [57].

В другом исследовании было изучено влияние антипсихотических препаратов на экспрессию генов *STAT3* и *RORC*, участвующих в развитии и дифференцировке Th17-клеток, у 27 пациентов с шизофренией, не принимавших ранее антипсихотики. Кроме того, оценивали влияние антипсихотических препаратов в плазме на уровни пяти цитокинов, связанных с Th17-клетками. Было обнаружено значительное снижение экспрессии гена *STAT3* и уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-17A в плазме крови после 3 месяцев приема антипсихотических препаратов [58].

При изучении применения АВП при других заболеваниях, в частности при рассеянном склерозе, было показано, что все исследования сходятся в эффективности

АВП для снижения тяжести симптомов на животной модели рассеянного склероза, экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЭАЭ) и задержки его начала, при этом подавляя выработку различных провоспалительных цитокинов. Клозапин продемонстрировал схожий, но более интенсивный эффект, чем рисперидон, кветиапин и оланзапин, значительно снижая инфильтрацию CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов и активацию миелоидных клеток, одновременно повышая уровень Treg. Клозапин также снижал уровень хемокинов, ответственных за миграцию иммунных клеток в ЦНС, и вызывал повышение уровня дофаминовых рецепторов в мозге мышей с ЭАЭ [59].

В то же время сообщается, что антипсихотики способны повышать уровень ИЛ-17 в экспериментах *in vitro* (в стимулированных образцах крови здоровых женщин) [60].

На экспериментальной модели шизофрении показан ингибирующий эффект на ИФН- $\gamma$ -индуцированную микроглиальную активацию на линии мышиных микроглиальных клеток многих АПП и АВП (рисперидон, арипипразол, кветиапин, zipрасидон) [61].

Фенг и соавт. была предпринята попытка изучить возможную корреляцию уровня воспалительных маркеров в крови пациентов с шизофренией с уровнем психопатологических симптомов. Были исследованы маркеры воспаления и психопатологические симптомы у пациентов с шизофренией после 3, 6 и 12 месяцев терапии антипсихотиками. Наблюдалось значимое снижение уровней моноцитов, уровня межклеточных молекул адгезии и адипонектина между исходным уровнем и 12 месяцами. Более высокий исходный уровень ИЛ-6 в крови предсказывал большее снижение общего балла по шкале PANSS через 3 и 6 месяцев, а также субшкалы PANSS для негативных симптомов через 3 месяца. Более высокий исходный уровень лептина в крови предсказывал большее снижение общего балла и балла по субшкале негативных симптомов PANSS через 6 месяцев. В ходе *post-hoc* анализа ассоциации между исходным уровнем ИЛ-6 и редукцией симптомов были наиболее сильными у пациентов, получавших АВП zipрасидон или кветиапин. Полученные результаты служат дополнительным подтверждением того, что измерение маркеров воспаления в крови может иметь значение для клинического ведения пациентов с шизофренией. В частности, эти маркеры могут помочь в выборе антипсихотической терапии для более персонализированного подхода к лечению пациентов с шизофренией [62].

Интересно, что в связи с установленной ролью нейровоспаления в патогенезе шизофрении, помимо иммуномодулирующего эффекта антипсихотиков, также обсуждается потенциальный терапевтический эффект противовоспалительных препаратов при шизофрении. Jeppesen et al. представили данные метаанализа, согласно которым добавление противовоспалительных препаратов к базисной терапии антипсихотиками снижает клинические проявления шизофрении (согласно шкале PANSS) [55].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обширные данные, полученные к настоящему моменту, свидетельствуют о важной роли воспаления в патогенезе шизофрении. Более того, на основе данных литературы можно предположить, что в ряде случаев хроническое воспаление как на системном уровне, так и на уровне ЦНС является не только патогенетическим,

но и этиологическим фактором шизофрении. В этой связи противовоспалительная терапия может выступать важным компонентом в ведении пациентов с расстройствами шизофренического спектра. Также актуален анализ существующей классической антипсихотической терапии на предмет ее противовоспалительных эффектов.

Многочисленные исследования, изучавшие действие антипсихотиков первого и второго поколений на разных группах пациентов, свидетельствуют в основном

об общем противовоспалительном векторе действия этих препаратов. Однако имеется и много неоднозначных и противоречивых данных. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения противовоспалительных эффектов антипсихотиков, которые могут привести к открытию новых механизмов действия, с помощью которых можно будет эффективно влиять на нейровоспаление, более рационально используя данные препараты в терапевтических целях.

## Литература / References

- Huxley P, Kraye A, Poole R, Prendergast L, Aryal S, Warner R. Schizophrenia outcomes in the 21st century: A systematic review. *Brain Behav.* 2021;11(6):e02172. <https://doi.org/10.1002/brb3.2172>
- Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1545–602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)
- McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia: An Overview. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(2):201–10. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3360>
- Orsolini L, Pompili S, Volpe U. Schizophrenia: A Narrative Review of Etiopathogenetic, Diagnostic and Treatment Aspects. *J Clin Med.* 2022;11(17):5040. <https://doi.org/10.3390/jcm11175040>
- Kotzeva A, Mittal D, Desai S, Judge D, Samanta K. Socioeconomic burden of schizophrenia: a targeted literature review of types of costs and associated drivers across 10 countries. *J Med Econ.* 2023;26(1):70–83. <https://doi.org/10.1080/13696998.2022.2157596>
- Pedraz-Petrozzi B, Elyamany O, Rummel C, Mulert C. Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia — a systematic review. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):56. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-1721-z>
- Juckel G, Freund N. Microglia and microbiome in schizophrenia: can immunomodulation improve symptoms? *J Neural Transm (Vienna).* 2023;130(9):1187–93. <https://doi.org/10.1007/s00702-023-02605-w>
- Pillinger T, D'Ambrosio E, McCutcheon R, Howes OD. Is psychosis a multisystem disorder? A meta-review of central nervous system, immune, cardiometabolic, and endocrine alterations in first-episode psychosis and perspective on potential models. *Mol Psychiatry.* 2019;24(6):776–94. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0058-9>
- Szoke A, Pignon B, Godin O, Ferchiou A, Tamouza R, Leboyer M, et al. Multimorbidity and the Etiology of Schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep.* 2024;26(5):253–63. <https://doi.org/10.1007/s11920-024-01500-9>
- Vallée A. Neuroinflammation in Schizophrenia: The Key Role of the WNT/β-Catenin Pathway. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2810. <https://doi.org/10.3390/ijms23052810>
- Bechmann I, Galea I, Perry VH. What is the blood-brain barrier (not)? *Trends Immunol.* 2007;28(1):5–11. <https://doi.org/10.1016/j.it.2006.11.007>
- Mogensen FL, Delle C, Nedergaard M. The Glymphatic System (En)during Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7491. <https://doi.org/10.3390/ijms22147491>
- Mousaviyan R, Davoodian N, Alizadeh F, Ghasemi-Kasman M, Mousavi SA, Shaerzadeh F, et al. H. Zinc Supplementation During Pregnancy Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Glial Activation and Inflammatory Markers Expression in a Rat Model of Maternal Immune Activation. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(11):4193–204. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02553-6>
- Esslinger M, Wachholz S, Manitz MP, Plummer J, Sommer R, Juckel G, et al. Schizophrenia associated sensory gating deficits develop after adolescent microglia activation. *Brain Behav Immun.* 2016;58:99–106. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.05.018>
- Xia Y, Zhang Z, Lin W, Yan J, Zhu C, Yin D, et al. Modulating microglia activation prevents maternal immune activation induced schizophrenia-relevant behavior phenotypes via arginase 1 in the dentate gyrus. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(11):1896–908. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0743-7>
- Trépanier MO, Hopperton KE, Mizrahi R, Mechawar N, Bazinet RP. Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review. *Mol Psychiatry.* 2016;21(8):1009–26. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.90>
- van Kesteren CF, Gremmels H, de Witte LD, Hol EM, Van Gool AR, Falkai PG, et al. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies. *Transl Psychiatry.* 2017;7(3):e1075. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.4>
- Cotel MC, Lenartowicz EM, Natesan S, Modo MM, Cooper JD, Williams SC, et al. Microglial activation in the rat brain following chronic antipsychotic treatment at clinically relevant doses. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015; 25(11):2098–107. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.08.004>
- Holmes SE, Hinz R, Drake RJ, Gregory CJ, Conen S, Matthews JC, et al. In vivo imaging of brain microglial activity in antipsychotic-free and medicated schizophrenia: a [<sup>11</sup>C](R)-PK11195 positron emission tomography study. *Mol Psychiatry.* 2016;21(12):1672–9. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.180>
- Iliopoulou SM, Tsartalis S, Kaiser S, Millet P, Tournier BB. Dopamine and Neuroinflammation in Schizophrenia — Interpreting the Findings from Translocator Protein (18kDa) PET Imaging. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:3345–57. <https://doi.org/10.2147/NDT.S334027>
- Di Biase MA, Zalesky A, O'keefe G, Laskaris L, Baune BT, Weickert CS, et al. 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. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.193>
- Bloomfield PS, Selvaraj S, Veronese M, Rizzo G, Bertoldo A, Owen DR, et al. Microglial Activity in People at Ultra High Risk of Psychosis and in Schizophrenia: An [(11)C]PBR28 PET Brain Imaging Study. *Am J Psychiatry.* 2016;173(1):44–52. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14101358>
- Klaus F, Nguyen TT, Thomas M., Liou SC, Soontornniyomkij B, Mitchell K, et al. Peripheral inflammation levels associated with degree of advanced brain aging in schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2022;13:966439. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.966439>
- Łupták M, Michalíková D, Fišar Z, Kitzlerová E, Hroudová J. Novel approaches in schizophrenia-from risk factors and hypotheses to novel drug targets. *World J Psychiatry.* 2021;11(7):277–96. <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i7.277>
- Halstead S, Siskind D, Amft M, Wagner E, Yakimov V, Shih-Jung Liu Z, et al. Alteration patterns of peripheral concentrations of cytokines and associated inflammatory proteins in acute and chronic stages of schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2023;10(4):260–71. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00025-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00025-1)

26. Wang AK, Miller BJ. Meta-analysis of Cerebrospinal Fluid Cytokine and Tryptophan Catabolite Alterations in Psychiatric Patients: Comparisons Between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Depression. *Schizophr Bull.* 2018;44(1):75–83. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx035>
27. Reale M, Patruno A, De Lutiis MA, Pesce M, Felaco M, Di Giannantonio M, et al. Dysregulation of chemo-cytokine production in schizophrenic patients versus healthy controls. *BMC Neurosci.* 2011;12:13. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-12-13>
28. Boerrigter D, Weickert TW, Lenroot R, O'Donnell M, Galletly C, Liu D, et al. Using blood cytokine measures to define high inflammatory biotype of schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):188. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0962-y>
29. van Rees G, Lago S, Cox D, Tomasik J, Rustogi N, Weigelt K, et al. Evidence of microglial activation following exposure to serum from first-onset drug-naïve schizophrenia patients. *Brain Behav Immun.* 2018;67:364–73. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.10.003>
30. Cai HQ, Catts VS, Webster MJ, Liu D, O'Donnell M, Weickert TW, et al. Increased macrophages and changed brain endothelial cell gene expression in the frontal cortex of people with schizophrenia displaying inflammation. *Mol Psychiatry.* 2020;25(4):761–75. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0235-x>
31. Zhu Y, Webster MJ, Walker AK, Massa P, Middleton FA, Weickert CS. Increased prefrontal cortical cells positive for macrophage/microglial marker CD163 along blood vessels characterizes a neuropathology of neuroinflammatory schizophrenia. *Brain Behav Immun.* 2023;111:46–60. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.03.018>
32. Mazza MG, Capellazzi M, Lucchi S, Tagliabue I, Rossetti A, Clerici M. Monocyte count in schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neuropsychiatr.* 2020;32(5):229–36. <https://doi.org/10.1017/neu.2020.12>
33. Kübler R, Ormel PR, Sommer IEC, Kahn RS, de Witte LD. Gene expression profiling of monocytes in recent-onset schizophrenia. *Brain Behav Immun.* 2023;111:334–42. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.04.019>
34. Weber NS, Gressitt KL, Cowan DN, Niebuhr DW, Yolken RH, Severance EG. Monocyte activation detected prior to a diagnosis of schizophrenia in the US Military New Onset Psychosis Project (MNOPP). *Schizophr Res.* 2018;197:465–9. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.12.016>
35. Uranova NA, Bonartsev PD, Androsova LV, Rakhmanova VI, Kaleda VG. Impaired monocyte activation in schizophrenia: ultrastructural abnormalities and increased IL-1 $\beta$  production. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2017;267(5):417–26. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0782-1>
36. Krause DL, Wagner JK, Wildenauer A, Matz J, Weidinger E, Riedel M, et al. Intracellular monocyte cytokine levels in schizophrenia show an alteration of IL-6. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;262(5):393–401. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0290-2>
37. Nikkilä HV, Müller K, Ahokas A, Rimón R, Andersson LC. Increased frequency of activated lymphocytes in the cerebrospinal fluid of patients with acute schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001;49(1–2):99–105. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(99\)00218-2](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(99)00218-2)
38. Wang C, Zhu D, Zhang D, Zuo X, Yao L, Liu T, et al. Causal role of immune cells in schizophrenia: Mendelian randomization (MR) study. *BMC Psychiatry.* 2023;23(1):590. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05081-4>
39. Singh RP, Hasan S, Sharma S, Nagra S, Yamaguchi DT, Wong DT, et al. Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2014;13(12):1174–81. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.019>
40. Ding M, Song X, Zhao J, Gao J, Li X, Yang G, et al. Activation of Th17 cells in drug naïve, first episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;51:78–82. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.01.001>
41. Zheng Y, Zhang Q, Zhou X, Yao L, Zhu Q, Fu Z. Altered levels of cytokine, T- and B-lymphocytes, and PD-1 expression rates in drug-naïve schizophrenia patients with acute phase. *Sci Rep.* 2023;13(1):21711. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49206-x>
42. Debnath M, Berk M. Th17 pathway-mediated immunopathogenesis of schizophrenia: mechanisms and implications. *Schizophr Bull.* 2014;40(6):1412–21. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu049>
43. Li H, Zhang Q, Li N, Wang F, Xiang H, Zhang Z, et al. Plasma levels of Th17-related cytokines and complement C3 correlated with aggressive behavior in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2016;246:700–6. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.10.061>
44. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 2011;70(7):663–71. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>
45. Sahbaz C, Zibandey N, Kurtulmus A, Duran Y, Gokalp M, Kırpınar I, Sahin F, Guloksuz S, Akkoc T. Reduced regulatory T cells with increased proinflammatory response in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* 2020;237(6):1861–71. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05504-0>
46. Boyko A, Melnikov M, Zhetishev R, Pashenkov M. The Role of Biogenic Amines in the Regulation of Interaction between the Immune and Nervous Systems in Multiple Sclerosis. *Neuroimmunomodulation.* 2016;23(4):217–23. <https://doi.org/10.1159/000449167>
47. Sviridova A, Rogovskii V, Kudrin V, Pashenkov M, Boyko A, Melnikov M. The role of 5-HT<sub>2B</sub>-receptors in fluoxetine-mediated modulation of Th17- and Th1-cells in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2021;356:577608. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577608>
48. Penedo MA, Rivera-Baltanás T, Pérez-Rodríguez D, et al. The role of dopamine receptors in lymphocytes and their changes in schizophrenia. *Brain Behav Immun Health.* 2021;12:100199. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100199>
49. Boiko AS, Mednova IA, Kornetova EG, Gerasimova VI, Kornetov AN, Loonen AJM, et al. Cytokine Level Changes in Schizophrenia Patients with and without Metabolic Syndrome Treated with Atypical Antipsychotics. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(5):446. <https://doi.org/10.3390/ph14050446>
50. Sobiś J, Rykaczewska-Czerwińska M, Świętochowska E, Górczyca P. Therapeutic effect of aripiprazole in chronic schizophrenia is accompanied by anti-inflammatory activity. *Pharmacol Rep.* 2015;67(2):353–9. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.09.007>
51. Mantere O, Trontti K, García-González J, Balcells I, Saarnio S, Mäntylä T, et al. Immunomodulatory effects of antipsychotic treatment on gene expression in first-episode psychosis. *J Psychiatr Res.* 2019;109:18–26. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.11.008>
52. Lin Y, Peng Y, Zhu C, Su Y, Shi Y, Lin Z, et al. Pretreatment Serum MCP-1 Level Predicts Response to Risperidone in Schizophrenia. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2017;29(5):287–94. <https://doi.org/10.11919/j.jissn.1002-0829.217093>
53. Alvarez-Herrera S, Escamilla R, Medina-Contreras O, Saracco R, Flores Y, Hurtado-Alvarado G, et al. Immunoendocrine Peripheral Effects Induced by Atypical Antipsychotics. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:195. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00195>
54. Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R, Meltzer HY. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *J Psychiatr Res.* 1995;29(2):141–52. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(94\)00049-w](https://doi.org/10.1016/0022-3956(94)00049-w)
55. Marcinowicz P, Więdołcha M, Zborowska N, et al. A Meta-Analysis of the Influence of Antipsychotics on Cytokines Levels in First Episode Psychosis. *J Clin Med.* 2021;10(11):2488. <https://doi.org/10.3390/jcm10112488>
56. Kelly DL, Li X, Kilday C, Feldman S, Clark S, Liu F, Buchanan RW, Tonelli LH. Increased circulating regulatory T cells in medicated

- people with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2018;269:517–23. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.09.006>
57. Chen D, Li H, Zhao Q, Song J, Lin C, Yu J. Effect of risperidone treatment on insulin-like growth factor-1 and interleukin-17 in drug naïve first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2021;297:113717. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113717>
  58. Subbanna M, Shivakumar V, Venugopal D, Narayanaswamy JC, Berk M, Varambally S, et al. Impact of antipsychotic medication on IL-6/STAT3 signaling axis in peripheral blood mononuclear cells of drug-naïve schizophrenia patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020;74(1):64–9. <https://doi.org/10.1111/pcn.12938>
  59. Stamoula E, Ainatzoglou A, Stamatellos VP, Dardalas I, Sifas S, Matsas A, et al. Atypical antipsychotics in multiple sclerosis: A review of their in vivo immunomodulatory effects. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;58:103522. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103522>
  60. Himmerich H, Schönherr J, Fulda S, Sheldrick AJ, Bauer K, Sack U. Impact of antipsychotics on cytokine production in-vitro. *J Psychiatr Res.* 2011;45(10):1358–65. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.04.009>
  61. May M, Beauchemin M, Vary C, Barlow D, Houseknecht KL. The antipsychotic medication, risperidone, causes global immunosuppression in healthy mice. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218937. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218937>
  62. Feng T, McEvoy JP, Miller BJ. Longitudinal study of inflammatory markers and psychopathology in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2020;224:58–66. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.10.003>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Д.А. Чугунов — сбор, анализ и обработка материала, написание текста; А.А. Шмилович — сбор материала, составление списка литературы; Д.В. Николаева — сбор материала, написание текста; Т.В. Яшина — сбор материала; М.Р. Ларина — сбор материала, написание текста; В.С. Роговский — дизайн исследования, редактирование текста; А.А. Свиридова — написание текста, анализ материала, редактирование, составление списка литературы.

## ОБ АВТОРАХ

**Чугунов Дмитрий Александрович**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0001-7173-3373>  
[dr.dmitry.83@gmail.com](mailto:dr.dmitry.83@gmail.com)

**Шмилович Андрей Аркадьевич**, д-р мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0002-1060-5076>  
[shmilovich@bk.ru](mailto:shmilovich@bk.ru)

**Николаева Дарья Валерьевна**  
<https://orcid.org/0009-0008-0113-6555>  
[daniva0103@gmail.com](mailto:daniva0103@gmail.com)

**Яшина Тамара Викторовна**  
<https://orcid.org/0009-0001-0438-4983>  
[toma.yaschina@yandex.ru](mailto:toma.yaschina@yandex.ru)

**Ларина Мария Руслановна**  
<https://orcid.org/0009-0007-6635-6914>  
[mimityan11@gmail.com](mailto:mimityan11@gmail.com)

**Роговский Владимир Станиславович**, канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0002-3682-6571>  
[qwer555@mail.ru](mailto:qwer555@mail.ru)

**Свиридова Анастасия Алексеевна**  
<https://orcid.org/0000-0003-1086-9052>  
[anastasiya-ana@yandex.ru](mailto:anastasiya-ana@yandex.ru)