

УДК 616-092

Роль воспалительных иммуномодуляторов в развитии шизофрении

Аршинова Е.С.¹, Карпова Н.С.¹, Сандомирский К.А.¹, Нурбеков М.К.¹, Архипов А.Ю.²

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» Российской академии наук.

117485, Москва, ул. Бултерова д. 5А

Шизофрения является одним из наиболее распространенных многофакторных психических заболеваний. Среди наиболее важных факторов риска развития шизофрении, таких как генетическая предрасположенность, эпигенетические изменения, стресс, внутриутробные, родовые и послеродовые осложнения, важную роль играет нейровоспаление и повышенный синтез провоспалительных цитокинов. Также одним из потенциальных биомаркеров развития шизофрении является рилин – гликопротеин, участвующий в нейротрансмиссии и синаптической пластичности. Стоит отметить, что патогенетические механизмы, лежащие в основе шизофрении, на данный момент точно не установлены, однако изучение связей между экспрессией гена рилина, уровнями провоспалительных цитокинов, а также позитивной и негативной симптоматикой у пациентов с шизофренией может быть потенциально информативным для понимания механизмов развития шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения; нейровоспаление; цитокины; рилин.

Для цитирования: Аршинова Е.С., Карпова Н.С., Сандомирский К.А., Нурбеков М.К., Архипов А.Ю. Роль воспалительных иммуномодуляторов в развитии шизофрении. *Патогенез*. 2023; 21(3): 46-49.

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.03.46-49

Для корреспонденции: Аршинова Екатерина Сергеевна, e-mail: ekaterina.arshinova2017@gmail.com

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт патологии и патофизиологии» № ФГБУ-2022-0011: «Выявление значимых биоиндикаторов различных нарушений функций организма».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 31.05.2023.

The role of inflammatory immunomodulators in the development of schizophrenia

Arshinova E.S.¹, Karpova N.S.¹, Sandomirsky K.A.¹, Nurbekov M.K.¹, Arkhipov A.Yu.²

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology,

Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

² Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS,

Butlerova Str. 5A, Moscow 117485, Russian Federation

Schizophrenia is one of the most common multifactorial mental illnesses. Among the most important risk factors for the development of schizophrenia, such as genetic predisposition, epigenetic changes, stress, intrauterine, birth and postpartum complications, neuroinflammation and increased synthesis of pro-inflammatory cytokines play an important role. Also, one of the potential biomarkers for the development of schizophrenia is reelin, a glycoprotein involved in neurotransmission and synaptic plasticity. It should be noted that the pathogenetic mechanisms underlying schizophrenia have not yet been clearly established, however, the study of relationships between reelin gene expression, levels of pro-inflammatory cytokines, as well as positive and negative symptoms in patients with schizophrenia can be potentially informative for understanding the mechanisms of development of schizophrenia.

Key words: schizophrenia; neuroinflammation; cytokines; immune modulators; reelin

For citation: Arshinova E.S., Karpova N.S., Sandomirsky K.A., Nurbekov M.K., Arkhipov A.Yu. [The role of inflammatory immunomodulators in the development of schizophrenia]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2023; 21(3): 46-49. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.03.46-49

For correspondence: Arshinova Ekaterina Sergeevna, e-mail: ekaterina.arshinova2017@gmail.com

Funding. The work was carried out within the framework of the state task of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Pathology and Pathophysiology" № ФГБУ-2022-0011: "Identification of significant bioindicators of various disorders of body functions."

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 31.05.2023.

Введение

Шизофрения – одно из наиболее распространенных психических расстройств, характеризующееся сочетанием продуктивных (бред, галлюцинации, кататония и др.) и негативных (апатия, абулия, алогия, эмоциональная и социальная отгороженность и др.) симптомов, поведенческих и когнитивных нарушений (памяти, внимания, мышления и др.), и приводящее к неблагоприятным социальным и экономическим последствиям [1]. Шизофрения развивается примерно у 0,3–0,7% населения и приводит к недееспособности пациентов на пике заболевания [2].

Шизофрения является многофакторным заболеванием, исследования развития которого были сосредоточены на нарушениях работы мозга и дисрегуляции нейротрансмиттеров, генетической предрасположенности, а также на факторах окружающей среды [3]. Последние включают в себя детские травмы, социальные и экономические лишения, стрессовые жизненные события. Эти взаимодействия происходят на протяжении всего развития, особенно в пренатальном периоде [4].

Дисрегуляция иммунной системы при шизофрении

Изучение иммунной дисфункции при шизофрении затруднено сопутствующими заболеваниями и потенциальными эффектами антипсихотических препаратов. Тем не менее, работы по исследованию взаимосвязи функционирования иммунной системы с развитием шизофрении начали появляться ещё в 1990-х годах, и обрели свою популярность в начале 2000-х как потенциальный путь в лечении и устранении симптоматики заболевания [5]. При изучении литературы мы обнаружили небольшое количество экспериментальных исследований, посвященных роли нейровоспаления в развитии шизофрении, ключевые из них были сделаны более 5 лет назад. Большинство новых работ являются литератур-

ными обзорами, метаанализами, а также исследованиями, проведенными на животных моделях [6].

Основные гипотезы о роли иммунитета в развитии шизофрении посвящены влиянию дисрегуляции нейровоспаления на разрушение нейронов и замедление нейрогенеза как во взрослом возрасте, так и во время внутриутробного нейроразвития. Одну из главных гипотез о влиянии работы иммунных механизмов на симптоматику заболевания предложил Акира Монджи и его коллеги в 2009 – гипотеза участия микроглии [7]. В результате реакции на раздражители иммунитета (инфекции, стресс, социальные и климатические факторы, травмы) микроглия – иммунная клетка центральной нервной системы – выделяет повышенное количество провоспалительных цитокинов, что может приводить к дегенерации нейронов, дисфункции нейрогенеза и аномалиям белого вещества [8].

С помощью иммунофлюоресцентного анализа сывороток крови определили провоспалительные цитокины количество которых наиболее часто повышено у пациентов больных шизофренией – это фактор некроза опухоли (TNF)- α , IL-2, IL-6 и IL-1 β , и которые являются основными иммуномодуляторами, выделяемыми микроглией [9].

Крупные исследования по оценке метилирования генов как механизме эпигенетических влияний, были сосредоточены на поиске генов, влияющих на развитие шизофрении. Показано, что с развитием данной патологии связана экспрессия генов, вовлеченных в биогенез микроглии – MAFB, FOS, RUNX1 и MEF2C [10], что демонстрирует важность изучения механизмов работы и развития микроглии в контексте шизофрении.

Также исследования показали, что медикаментозная терапия может влиять на активацию и структуру микроглии [11]. Например, при приеме лансопрозола – ингибитора протонной помпы с выраженными противовоспалительными свойствами, наблюдалось значительное уменьшение нейротоксичности при воздействии активаторов микроглии и нейровоспаления, таких как IFN- γ

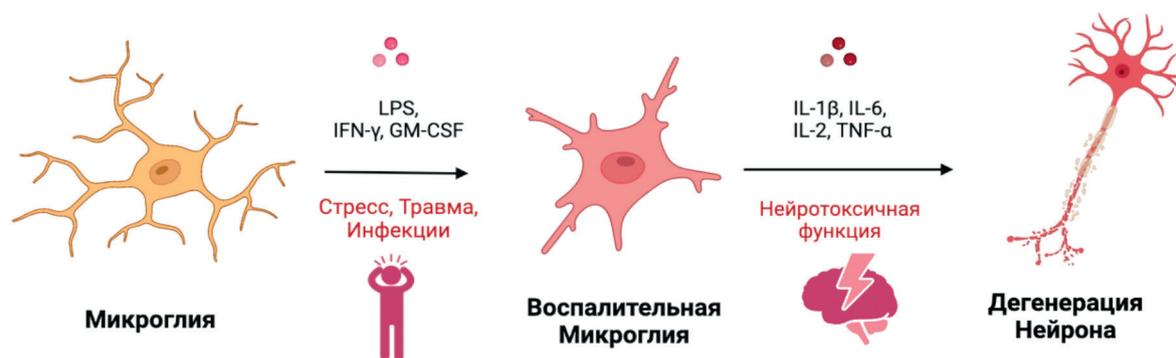


Рис. 1. Гипотеза участия микроглии в патогенезе шизофрении. Активаторы воспаления, такие как интерферон (IFN)- γ и липосахариды, возникающие в результате внешних стрессовых событий (инфекции, повреждения тканей и др.), активируют микроглию в центральной нервной системе. Активированная микроглия высвобождает провоспалительные цитокины интерлейкин (IL)-1 β , IL-6, IL-2, что может привести к дегенерации нейронов, дисфункции нейрогенеза и аномалиям белого вещества.

и липосахариды, количество которых возрастает в результате внешних стрессовых событий (инфекции, повреждения тканей и др.), также снизилась концентрация провоспалительных цитокинов микроглии IL-1 β , IL-6, и TNF- α в сыворотке крови [12].

Гипотеза влияния экспрессии гена RELN на активацию цитокинов IL-1 β , IL-6

Рилин (RELN) представляет собой внеклеточный гликопротеин, участвующий в нейротрансмиссии, синаптической пластичности, а также регулирующий миграцию и локализацию нервных стволовых клеток в развивающемся головном мозге [13]. При шизофрении эпигенетический процесс включает метилирование ДНК и гистонов в области кодирующего его гена, что приводит к изменению экспрессии этого гена как в центральных, так и в периферических нервных тканях пациентов. Соответственно, регуляция метилирования ДНК является важным фактором, влияющим на экспрессию гена в целом [14].

Опосредованная рилином передача сигналов предотвращает прогрессирующую нейродегенерацию, потенциально связанную с незрелой эмбриональной иммунной системой во время инсульта, путем блокирования долгосрочных изменений уровня воспалительных цитокинов. Исследователи обнаружили, что у пациентов с шизофренией с высокой экспрессией RELN наблюдались положительные корреляции между сывороточными IL-1 β , IL-6 и негативными симптомами у пациентов [15]. Существует не так много исследований корреляции между экспрессией рилина и уровнями цитокинов у пациентов с шизофренией, однако это направление исследований может быть потенциально информативным для понимания нейротрансмиттерных и иммунных путей, способствующих развитию психического эпизода.

Заключение

Риск развития шизофрении связан с уровнем провоспалительных цитокинов, а также с экспрессией биомаркера рилина. Однако для глубокого понимания механизмов участия цитокинов в этом процессе, а также для разработки новых методов лечения необходимы дальнейшие исследования.

Список литературы

1. Клинические рекомендации «Шизофрения» (утверждены Министерством здравоохранения РФ, 2021 г.) Режим доступа: <https://base.garant.ru/402822263/> Дата обращения: 30.05.2023.
2. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390: 1211–1259. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
3. Iasevoli F., Tomasetti C., Buonaguro E.F., de Bartolomeis A. The glutamatergic aspects of schizophrenia molecular pathophysiology:

- Role of the postsynaptic density, and implications for treatment. *Curr. Neuropharmacol*. 2014; 12: 219–238. DOI:10.2174/1570159X12666140324183406
4. Choudhury Z and Lennox B Maternal Immune Activation and Schizophrenia—Evidence for an Immune Priming Disorder. *Front. Psychiatry*. 2021; 12: 585742. DOI: 10.3389/fpsy.2021.585742
5. Mansur R.B., Zugman A., Asevedo E.M., da Cunha G.R., Bressan R.A., Brietzke E. Cytokines in schizophrenia: possible role of anti-inflammatory medications in clinical and preclinical stages. *Psychiatry Clin. Neurosci*. 2012; 66(4): 247–260. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2012.02354.x
6. Rivi V., Benatti C., Blom J.M.C., Pani L., Brunello N., Drago F., Papaleo F., Caraci F., Geraci F., Torrisi S.A., Leggio G.M., Tascadda F. The Role of Dopamine D3 Receptors, Dysbindin, and Their Functional Interaction in the Expression of Key Genes for Neuroplasticity and Neuroinflammation in the Mouse Brain. *Int. J. Mol. Sci*. 2023; 24(10): 8699. DOI: 10.3390/ijms24108699
7. Monji A., Kato T., Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2009; 63: 257–265. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2009.01945.x
8. Warner-Schmidt J.L., Duman R.S. Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus*. 2006; 16(3): 239–249. DOI: 10.1002/hipo.20156
9. Zhang X.Y., Zhou D.F., Cao L.Y., Zhang P.Y., Wu G.Y., Shen Y.C. 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): 940–947. DOI: 10.4088/jcp.v65n0710
10. Gosselin D., Skola D., Coufal N.G., Holtman I.R., Schlachetzki J.C.M., Sajti E., Glass C.K. An environment-dependent transcriptional network specifies human microglia identity. *Science*. 2017; 356(6344): 1248–1259. DOI: 10.1126/science.aal3222
11. Bloomfield P.S., Bonsall D., Wells L., Dormann D., Howes O., Paola V.D. The effects of haloperidol on microglial morphology and translocator protein levels: An in vivo study in rats using an automated cell evaluation pipeline. *J. Psychopharmacol*. 2018; 32(11): 1264–1272. DOI: 10.1177/0269881118788830
12. Hashioka S., Klegeris A., McGeer P.L. Proton pump inhibitors reduce interferon- γ -induced neurotoxicity and STAT3 phosphorylation of human astrocytes. *Glia*. 2011; 59(5): 833–840. DOI: 10.1002/glia.21157
13. Nabil Fikri R.M., Norlelawati A.T., Nour El-Huda A.R. Reelin (RELN) DNA methylation in the peripheral blood of schizophrenia. *J. Psychiatr. Res*. 2017; 88: 28–37. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.12.020
14. Knuesel I. Reelin-mediated signaling in neuropsychiatric and neurodegenerative diseases. *Prog Neurobiol*. 2010; 91(4): 257–274. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.04.002
15. Zhou J., Zhou D., Yan T., Chen W., Xie H., Xiong Y. Association between CpG island DNA methylation in the promoter region of RELN and positive and negative types of schizophrenia. *J. Int. Med. Res*. 2022; 50(5): 3000605221100345. DOI: 10.1177/03000605221100345

References

1. *Clinical guidelines “Schizophrenia” (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021)*. Available at: <https://base.garant.ru/402822263/> Retrieved: 30.05.2023. (in Russian)
2. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390: 1211–1259. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
3. Iasevoli F., Tomasetti C., Buonaguro E.F., de Bartolomeis A. The glutamatergic aspects of schizophrenia molecular pathophysiology: Role of the postsynaptic density, and implications for treatment. *Curr. Neuropharmacol*. 2014; 12: 219–238. DOI:10.2174/1570159X12666140324183406
4. Choudhury Z and Lennox B Maternal Immune Activation and Schizophrenia—Evidence for an Immune Priming Disorder. *Front. Psychiatry*. 2021; 12: 585742. DOI: 10.3389/fpsy.2021.585742
5. Mansur R.B., Zugman A., Asevedo E.M., da Cunha G.R., Bressan R.A., Brietzke E. Cytokines in schizophrenia: possible role of anti-inflammatory medications in clinical and preclinical stages. *Psychiatry Clin. Neurosci*. 2012; 66(4): 247–260. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2012.02354.x

6. Rivi V., Benatti C., Blom J.M.C., Pani L., Brunello N., Drago F., Papaleo F., Caraci F., Geraci F., Torrisi S.A., Leggio G.M., Tascetta F. The Role of Dopamine D3 Receptors, Dysbindin, and Their Functional Interaction in the Expression of Key Genes for Neuroplasticity and Neuroinflammation in the Mouse Brain. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(10): 8699. DOI: 10.3390/ijms24108699
7. Monji A., Kato T., Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2009; 63: 257–265. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2009.01945.x
8. Warner-Schmidt J.L., Duman R.S. Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus*. 2006; 16(3): 239–249. DOI: 10.1002/hipo.20156
9. Zhang X.Y., Zhou D.F., Cao L.Y., Zhang P.Y., Wu G.Y., Shen Y.C. 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): 940–947. DOI: 10.4088/jcp.v65n0710
10. Gosselin D., Skola D., Coufal N.G., Holtman I.R., Schlachetzki J.C.M., Saji E., Glass C.K. An environment-dependent transcriptional network specifies human microglia identity. *Science*. 2017; 356(6344): 1248–1259. DOI: 10.1126/science.aal3222
11. Bloomfield P.S., Bonsall D., Wells L., Dormann D., Howes O., Paola V.D. The effects of haloperidol on microglial morphology and translocator protein levels: An in vivo study in rats using an automated cell evaluation pipeline. *J. Psychopharmacol.* 2018; 32(11): 1264–1272. DOI: 10.1177/0269881118788830
12. Hashioka S., Klegeris A., McGeer P.L. Proton pump inhibitors reduce interferon- γ -induced neurotoxicity and STAT3 phosphorylation of human astrocytes. *Glia*. 2011; 59(5): 833–840. DOI: 10.1002/glia.21157
13. Nabil Fikri R.M., Norlelawati A.T., Nour El-Huda A.R. Reelin (RELN) DNA methylation in the peripheral blood of schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 2017; 88: 28–37. DOI: 10.1016/j.jpsy-chires.2016.12.020
14. Knuesel I. Reelin-mediated signaling in neuropsychiatric and neurodegenerative diseases. *Prog Neurobiol.* 2010; 91(4): 257–274. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.04.002
15. Zhou J., Zhou D., Yan T., Chen W., Xie H., Xiong Y. Association between CpG island DNA methylation in the promoter region of RELN and positive and negative types of schizophrenia. *J. Int. Med. Res.* 2022; 50(5): 3000605221100345. DOI: 10.1177/03000605221100345

Сведения об авторах:

Аршинова Екатерина Сергеевна — младший научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-2138-3368>

Карпова Наталья Сергеевна — аспирант, младший научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0001-6391-4908>

Сандомирский Кирилл Алексеевич — студент-практикант лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0003-0746-3246>

Нурбеков Малик Кубанычбекович — ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-9383-8026>

Архипов Андрей Юрьевич — научный сотрудник лаборатории высшей нервной деятельности человека Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» Российской академии наук; <https://orcid.org/0000-0001-8301-7921>