

НЕЙРОИММУННЫЕ АСПЕКТЫ ШИЗОФРЕНИИ С ВЫРАЖЕННЫМИ НЕГАТИВНЫМИ СИМПТОМАМИ: НОВЫЕ МАРКЕРЫ ДИАГНОСТИКИ ФЕНОТИПОВ БОЛЕЗНИ

DOI: 10.17691/stm2021.13.6.03

УДК 616.895.8–07

Поступила 23.06.2021 г.



И.К. Малашенкова, к.м.н., начальник лаборатории молекулярной иммунологии и вирусологии¹;
ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии²;

В.Л. Ушаков, к.б.н., доцент, старший научный сотрудник³; руководитель отдела⁴;
ведущий научный сотрудник Института перспективных исследований мозга⁵;

Н.В. Захарова, к.м.н., руководитель лаборатории фундаментальных методов исследования⁴;

С.А. Крынский, к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и вирусологии¹;

Д.П. Огурцов, к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и вирусологии¹;
научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии²;

Н.А. Хайлов, к.м.н., старший научный сотрудник ресурсного центра молекулярной и клеточной биологии¹;

Е.И. Чекулаева, младший научный сотрудник ресурсного центра молекулярной и клеточной биологии¹;

А.Ю. Ратушный, к.б.н., научный сотрудник лаборатории клеточной физиологии⁶;

С.И. Карташов, зам. начальника лаборатории¹;

Г.П. Костюк, д.м.н., профессор, главный врач⁴;

Н.А. Дидковский, д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической иммунологии²

¹Национальный исследовательский центр «Курчатовский Институт», пл. Академика Курчатова, 1, Москва, 123182;

²Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА России, ул. Малая Пироговская, 1а, Москва, 119435;

³Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Каширское шоссе, 31, Москва, 115409;

⁴Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы, Загородное шоссе, 2, Москва, 117152;

⁵Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Ломоносовский проспект, 27, кор. 1, Москва, 119192;

⁶Государственный научный центр РФ — Институт медико-биологических проблем РАН, Хорошевское шоссе, 76а, Москва, 123007

Цель исследования — изучение иммуновоспалительного профиля у больных параноидной шизофренией в зависимости от выраженности негативных симптомов и их взаимосвязей с данными структурной МРТ для разработки биомаркеров неблагоприятного течения болезни, поиска новых подходов к терапии и контролю ее эффективности.

Материалы и методы. В основную группу вошел 51 больной параноидной шизофренией, в контрольную — 30 здоровых добровольцев. Больным были проведены МРТ-сканирование и иммунологические исследования, включавшие оценку основных параметров естественного и адаптивного иммунитета, системного уровня ключевых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также других маркеров воспаления.

Результаты. Впервые показаны особенности расстройств иммунитета и иммуновоспалительного профиля у больных параноидной шизофренией с выраженными негативными симптомами: при наличии выраженной негативной симптоматики (более 15 баллов по шкале NSA-4) были повышены уровни активации гуморального иммунитета, цитокинов IL-10 и IL-12p40 и нейротрофина NGF на фоне высокого содержания маркеров системного воспаления. Определены морфометрические изменения мозга, характерные для больных шизофренией, а также специфичные — для группы больных с выраженными негативными симптомами. Впервые получены данные о взаимосвязи иммунных изменений со структурными изменениями ряда зон мозга, включая лобную кору и гиппокамп. Выявлен ряд ассоциаций между уровнем противовоспалительных цитокинов IL-10, IL-12p40 и морфометрическими показателями мозга, специфичными только для больных шизофренией с выраженной негативной симптоматикой.

Заключение. Новый междисциплинарный подход, включающий морфометрию головного мозга больных шизофренией и здоровых добровольцев, а также углубленные иммунологические и клинические исследования, позволил впервые определить нейробиологические, иммунные и нейрокognитивные маркеры, отражающие взаимосвязь иммунных и воспалительных нарушений, морфометрических показателей и клинических проявлений при параноидной шизофрении с выраженными негативными симптомами.

Для контактов: Малашенкова Ирина Константиновна, e-mail: malashenkova.irina@bk.ru

Полученные данные важны для дальнейшей расшифровки патогенеза шизофрении и ее подтипов, а также для поиска новых подходов к терапии тяжелых форм заболевания.

Ключевые слова: шизофрения с негативными симптомами; параноидная шизофрения; нейрокогнитивные маркеры; нейробиологические маркеры; интерлейкины.

Как цитировать: Malashenkova I.K., Ushakov V.L., Zakharova N.V., Krynskiy S.A., Ogurtsov D.P., Hailov N.A., Chekulaeva E.I., Ratushnyy A.Y., Kartashov S.I., Kostyuk G.P., Didkovsky N.A. Neuro-immune aspects of schizophrenia with severe negative symptoms: new diagnostic markers of disease phenotype. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2021; 13(6): 24–35, <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.6.03>

English

Neuro-Immune Aspects of Schizophrenia with Severe Negative Symptoms: New Diagnostic Markers of Disease Phenotype

I.K. Malashenkova, MD, PhD, Head of the Laboratory of Molecular Immunology and Virology¹; Leading Researcher, Laboratory of Clinical Immunology²;

V.L. Ushakov, PhD, Associate Professor, Senior Researcher³; Department Head⁴; Leading Researcher, Institute for Advanced Brain Research⁵;

N.V. Zakharova, MD, PhD, Head of the Laboratory for Fundamental Research Methods⁴;

S.A. Krynskiy, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Immunology and Virology¹;

D.P. Ogurtsov, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Immunology and Virology¹; Researcher, Laboratory of Clinical Immunology²;

N.A. Hailov, MD, PhD, Senior Researcher, Resource Center for Molecular and Cellular Biology¹;

E.I. Chekulaeva, Junior Researcher, Resource Center for Molecular and Cellular Biology¹;

A.Y. Ratushnyy, PhD, Researcher, Laboratory of Cell Physiology⁶;

S.I. Kartashov, Laboratory Deputy Head¹;

G.P. Kostyuk, MD, DSc, Professor, Chief Physician⁴;

N.A. Didkovsky, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Clinical Immunology²

¹National Research Center “Kurchatov Institute”, 1 Akademika Kurchatova Square, Moscow, 123182, Russia;

²Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical Biological Agency of Russia, 1A Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia;

³National Research Nuclear University MEPhI, 31 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115409, Russia;

⁴Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No.1, Moscow Department of Health, 2 Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia;

⁵Lomonosov Moscow State University, 27/1 Lomonosov Avenue, Moscow, 119192, Russia;

⁶Russian Federation State Research Center Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, 76A Khoroshevskoe Shosse, Moscow, 123007, Russia

The aim of the study was to analyze the immune-inflammatory profile of patients with paranoid schizophrenia and relate it to the severity of negative symptoms and the MRI data in order to identify biomarkers of schizophrenia severity, search for new approaches to therapy, and control its effectiveness.

Materials and Methods. The main group included 51 patients with paranoid schizophrenia, the control group — 30 healthy subjects. Patients underwent MRI scans and immunological studies, which included an assessment of natural and adaptive immunity, the systemic level of key pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, and other markers of inflammation.

Results. Disorders of immunity and immunoinflammatory profile in patients with paranoid schizophrenia with severe negative symptoms were revealed for the first time: in the presence of severe negative symptoms (>15 points according to the NSA-4 scale), the levels of humoral immunity factors, cytokines IL-10 and IL-12p40 and neurotrophin NGF were increased as well as the markers of systemic inflammation. Morphometric changes in the brain, typical for patients with schizophrenia, and also specific for patients with severe negative symptoms, were determined. The data analysis revealed correlations between the immune changes with structural changes in some of the brain areas, including the frontal cortex and hippocampus. Associations were found between the levels of anti-inflammatory IL-10, IL-12p40 cytokines and morphometric parameters of the brain, specific only for schizophrenic patients with severe negative symptoms.

Conclusion. The interdisciplinary approach, combining brain morphometry with in-depth immunological and clinical studies, made it possible to determine neurobiological, immune, and neurocognitive markers of paranoid schizophrenia with severe negative symptoms. The results are important for further deciphering the pathogenesis of schizophrenia and its subtypes, as well as for the search for new approaches to the treatment of severe forms of the disease.

Key words: schizophrenia with negative symptoms; paranoid schizophrenia; neurocognitive markers; neurobiological markers; interleukins.

Введение

Шизофрения — хроническое психическое расстройство, которое вызывается сложной палитрой генетических, эпигенетических и повреждающих факторов окружающей среды [1]. Заболевание характеризуется ошибочным восприятием окружающей действительности и уходом от реальности. Симптоматика шизофрении включает позитивные (бред, галлюцинации) и негативные симптомы (социальная изоляция, апатия, мотивационный дефицит, бедность речи, снижение эмоциональной реактивности, абулия), когнитивные изменения, неорганизованное мышление и психомоторные нарушения [2]. Надо отметить, что шизофрения приводит не только к ранней инвалидизации (пик заболеваемости приходится на 18–25 лет) [2], но и к снижению продолжительности жизни [3]: она примерно на 10–25 лет меньше, чем у обычного населения, из-за проблем со здоровьем и более высокого уровня самоубийств [4]. У 30% и более больных шизофренией наблюдается устойчивость к лечению, что еще больше увеличивает тяжелое социально-экономическое бремя болезни [5].

Патогенез заболевания и его многообразных форм до конца не расшифрован. Предполагают, что эндогенные и экзогенные (инфекционные, токсические, социальные и другие) патологические стимулы взаимодействуют с генетическими и эпигенетическими факторами как в пренатальном, так и постнатальном периодах, что приводит к нарушению морфогенеза мозга, центральной и периферической иммунной активации и развитию системного воспаления [1, 6, 7]. Большой интерес представляют данные, показывающие критическую роль иммунных нарушений и нейровоспаления в патогенезе различных форм шизофрении [6, 8, 9].

В настоящее время стала очевидной взаимосвязь между иммунной системой, периферической нервной системой и головным мозгом. Практически все нейротрансмиттеры, включая ацетилхолин и дофамин, секретируются циркулирующими лимфоцитами, а их рецепторы экспрессируются этими клетками и играют важную роль в иммунорегуляции и нейроиммунных взаимодействиях. Полагают, что макрофаги и Т-клетки являются своеобразными точками холинергической передачи сигналов через парасимпатическую нервную систему от мозга к селезенке и наоборот [4]. Таким образом, накоплено большое количество данных, показывающих, что иммунные факторы играют важную роль в функциях здорового мозга [10, 11]. При этом F.C. Bennett и A.V. Molofsky [12] подчеркивают, что, несмотря на выявленные многими авторами корреляции между показателями иммунной функции и психическими заболеваниями, их значение остается в значительной степени нерасшифрованным.

Ранее мы сообщали о наличии системного воспаления у больных с параноидной формой шизофрении, наиболее выраженного у лиц с первым эпизодом психоза [13]. В целом установлено, что на разных этапах

развития и клинического течения заболевания повышаются уровни белков острой фазы, макрофагальных и лимфоцитарных провоспалительных факторов, включая цитокины и хемокины клеток естественного и адаптивного иммунитета, а также противовоспалительных белков. Описанные нарушения могут по-разному сочетаться у таких больных, создавая многочисленные иммунные паттерны, которые способны менять сигнальные и метаболические пути на периферии и в головном мозге [14]. При этом иммунные профили при шизофрении с выраженными негативными расстройствами изучены недостаточно.

Негативные симптомы характерны для шизофрении и присутствуют более чем у половины больных (от 60 до 90% по данным литературы) [15]. Описан подтип заболевания, называемый дефицитной шизофренией, который характеризуется первичными и стойкими негативными симптомами и встречается примерно у 20% больных [16]. Такие симптомы часто выявляют у людей с устойчивой к лечению шизофренией. Считается, что они определяют тяжесть заболевания и развитие когнитивного дефицита у этих больных. Важно отметить, что негативные симптомы у больных шизофренией в большей степени, чем положительные, связаны с функциональными нарушениями и плохим прогнозом. Современные нейролептики не обеспечивают адекватной терапии негативных симптомов, что остается серьезной проблемой при лечении и ведении больных шизофренией [16, 17].

Нейровизуализация вносит большой вклад в открытие клинически значимых биологических процессов при шизофрении и дает уникальную возможность исследования различных аспектов патологии мозга *in vivo*, включая структурные нарушения мозга, нарушения функциональной связности и изменения нейротрансмиттерных систем [18]. У многих больных шизофренией обнаруживают различной степени выраженности структурные, функциональные и метаболические нарушения в лобной доле, но механизмы, лежащие в основе этих изменений, еще не полностью изучены [18–20].

До настоящего времени не разработано общепринятых подходов к использованию данных нейровизуализации для прогнозирования психоза, постановки диагноза шизофрении, подбора терапии заболевания и его мониторинга. Одним из важных путей трансляции данных МРТ в клиническую практику является изучение нарушений нейроиммунных взаимосвязей и представленности маркеров системного воспаления (возможность их выявления, оценки) у больных шизофренией в зависимости от клинической картины, в том числе типа течения болезни и преобладающей симптоматики.

Цель исследования — изучение иммуновоспалительного профиля больных параноидной шизофренией в зависимости от выраженности негативных симптомов и их взаимосвязей с данными структурной МРТ для последующей разработки биомаркеров неблагоприятного течения болезни, поиска новых подходов к терапии и контролю ее эффективности.

Материалы и методы

В исследование иммунологических показателей вошел 51 больной параноидной шизофренией в возрасте от 18 до 40 лет (из них 32 мужчины и 19 женщин, средний возраст — 28,5±6,2 года). Больные проходили стационарное лечение в Психиатрической клинической больнице №1 им. Н.А. Алексеева (Москва) в 2017–2019 гг. На момент поступления в стационар у них наблюдался галлюцинаторно-бредовый синдром с бредом воздействия, психическим автоматизмом и вербальными псевдогаллюцинациями, что соответствовало симптомам первого ранга по критериям Курта Шнайдера и основным критериям диагностики шизофрении по МКБ-10 и DSM-5. У двух третей больных галлюцинаторно-бредовый синдром сочетался с негативными симптомами. Выраженных симптомов депрессии у обследованных не отмечалось.

Критерии исключения из исследования: наличие на момент обследования манифестных симптомов шизофрении, органических заболеваний ЦНС, соматической патологии в стадии декомпенсации, острых или находящихся в фазе обострения инфекционных, аутоиммунных, аутовоспалительных заболеваний; злоупотребление психоактивными веществами.

Для анализа результатов исследования больные были распределены на две группы в зависимости от выраженности негативной симптоматики по данным шкалы оценки негативных симптомов (Negative Symptom Assessment) NSA-4: 1-я (n=36) — количество баллов 15 и больше; 2-я (n=15) — количество баллов меньше 15. Социально-демографические и клинические характеристики исследуемых представлены в табл. 1 и 2. Из всех больных шизофренией 25 человек с разными показателями тестирования по шкале NSA-4 проходили исследование в динамике. Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев из числа сотрудников больницы, сопоставимых по возрасту и полу, без признаков психических расстройств и не состоящих в родстве с больными шизофренией или другими психическими заболеваниями.

Для психометрического и нейропсихологического исследований боль-

Таблица 1

Социально-демографические характеристики больных

Показатель	1-я группа (n=36) NSA-4≥15	2-я группа (n=15) NSA-4<15	Контрольная группа (n=30)
Возраст на момент обследования, лет (M±σ)	28,2±6,7	27,3±5,4	27,1±1,6
Пол:			
мужской	23	8	13
женский	13	7	17
Семейное положение:			
в браке	6	5	13
развод	5	—	—
никогда не состоял(а) в браке	25	10	17
Образование:			
неполное среднее	1	—	—
среднее	7	1	—
среднее специальное	8	1	—
неоконченное высшее	8	4	4
высшее	12	9	26
Трудовая деятельность:			
учащийся	7	2	9
работает	6	8	19
не работает	21	5	—
инвалид	2	—	2
Наследственность:			
отягощена	22	8	3
не отягощена	9	5	25
не оценивалась	5	2	2
Табакокурение:			
курит	11	6	8
никогда не курил	20	9	21
бросил более 2 лет назад	5	—	1

Таблица 2

Клинические характеристики больных, M±σ

Показатель	1-я группа (n=36) NSA-4≥15	2-я группа (n=15) NSA-4<15	p
Возраст начала продромальных явлений (инициального этапа), лет	18,2±6,4	19,9±6,5	>0,05
Возраст манифестного приступа, лет	23,0±7,8	25,4±6,2	>0,05
Возраст первого обращения за психиатрической помощью, лет	21,4±6,5	25,1±5,9	>0,05
Возраст первой госпитализации в психиатрическую больницу, лет	23,0±7,5	25,1±5,9	>0,05
Продолжительность болезни от начала продромальных симптомов, лет	5,9±6,5	2,4±4,0	0,0268
PANSS, общее число баллов	102,5±20,2	76,7±28,9	0,004
PANSS (негативная)	29,0±7,5	17,2±7,2	0,00001
BFCRS	6,4±8,5	5,7±7,2	>0,05
NSA-4	21,7±3,8	9,7±3,0	<0,00001
FAB	14,9±2,6	15,8±2,2	>0,05

ных и здоровых применяли следующие тесты и шкалы: шкалу оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS), шкалу оценки кататонии Буша–Фрэнсиса (Bush–Francis Catatonia Rating Scale, BFCRS), шкалу оценки негативных симптомов NSA-4, тест-батарею лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB).

Иммунологическое исследование и МРТ-сканирование были проведены в период становления ремиссии со значительной редукцией позитивной симптоматики и формированием критики к перенесенному психозу. Уменьшение позитивной симптоматики происходило после стандартной терапии атипичными антипсихотиками (оланзапин, рисперидон) в эквиваленте 6–8 мг рисперидона в сутки. У всех больных исследовали содержание цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, IFN- γ , IL-12p40), С-реактивного белка (СРБ), кортизола, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), общих иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), нейротрофина NGF в сыворотке крови методом ИФА с использованием наборов реагентов производства следующих фирм: «Цитокин» (Россия), «Вектор-Бест» (Россия), BioVendor — Laboratorní medicína a.s. (Чехия), Bender MedSystems (Австрия), «ХЕМА» (Россия).

МРТ-сканирование было выполнено 39 больным на базе Курчатковского комплекса НБИКС-природоподобных технологий (Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт») на магнитно-резонансном томографе Magnetom Verio 3T (Siemens, Германия). Данные были получены с использованием 32-канальной катушки для головного мозга. С целью оценки гирификации, морфометрии серого и белого вещества, определения объема ликвора были получены анатомические данные каждого испытуемого на основе T1-взвешенной последовательности (TR=1900 мс; TE=2,21 мс; 176 срезов; размер вокселя — 1×1×1 мм).

Все полученные структурные изображения в рамках данного проекта проанализированы на суперкомпьютере Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» в программе Freesurfer. Это программный пакет с открытым исходным кодом, который позволяет провести удаление сигнала от черепа из изображений, подкорковую и корковую сегментацию, реконструкцию кортикальной поверхности, оценку кортикальной толщины и полную морфометрию головного мозга. На основе полученных после анализа в программе Freesurfer данных был также проведен расчет индекса локальной гирификации головного мозга.

Этические принципы. Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». Все участники были ознакомлены с деталями исследования и подписывали лист добровольного информированного согласия, а также согласие на обработку персональных данных. Неукоснительно соблюдались принципы Хельсинкской декларации (2013).

Статистическая обработка. Для статистической обработки применяли программное обеспечение Excel (Microsoft, 2010), Statistica 10.0 (StatSoft, 2010). Оценку нормальности распределения проводили по критерию Шапиро–Уилка. Результаты по группам для клинических показателей представляли в виде средних со стандартным отклонением ($M \pm \sigma$), для иммунологических показателей — в виде медиан с 25-м и 75-м перцентилями. Для оценки значимости различий по клиническим показателям использовали t-критерий Стьюдента, по иммунологическим показателям — U-критерий Манна–Уитни, считая различия между показателями статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки корреляций применяли коэффициент корреляции Пирсона. Для оценки силы выявленных связей использовали шкалу Чеддока.

Результаты

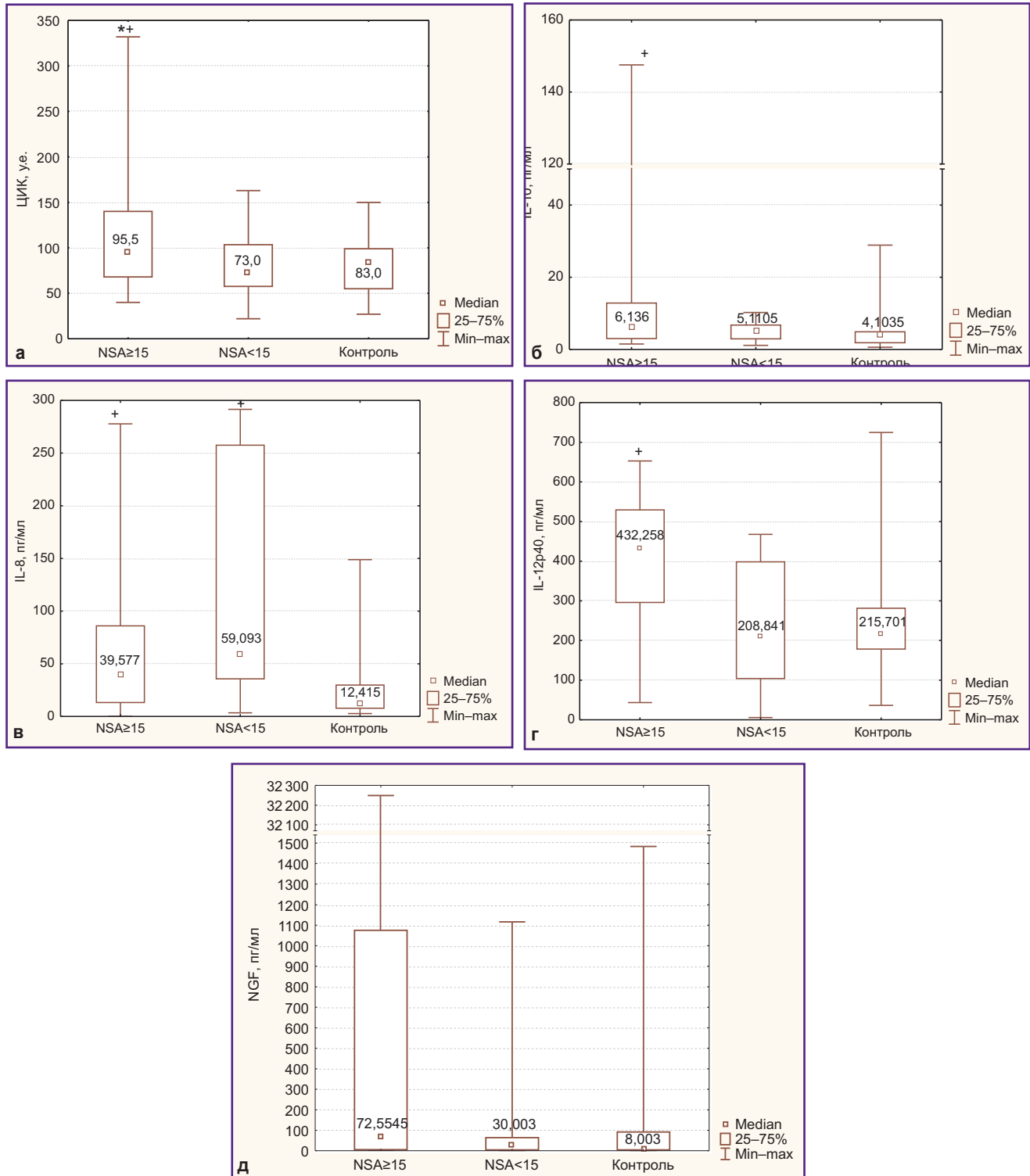
Исследование позволило выявить связи содержания ряда медиаторов иммунной системы с наличием и выраженностью негативных и позитивных симптомов при параноидной шизофрении. Так, у больных с выраженными негативными симптомами (1-я группа) были повышены уровни маркеров активации гуморального иммунитета. У них наблюдалось значимое увеличение уровня ЦИК: 95,5 [68,0; 140,0] у.е. при уровне 73 [58; 104] у.е. во 2-й группе и 83 [55; 99] у.е. — в контрольной группе (см. рисунок, а). Кроме того, у них отмечалась тенденция к более высокому содержанию общего уровня иммуноглобулинов класса G (13,53 [12,10; 15,42] г/л при уровне 11,84 [10,80; 13,86] г/л во 2-й группе и 13,04 [10,16; 14,50] г/л — в контрольной группе). При этом у части больных 1-й группы с выраженным повышением ЦИК (18 из 36 человек, медианный уровень ЦИК — 138,5 [118,0; 215,0] у.е.) чаще выявлялось увеличение уровня IL-4, СРБ и IFN- γ , что свидетельствует об активации у них адаптивного звена иммунитета. Кроме того, у этих больных был выше нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (1,96 [1,67; 2,77] по сравнению с 1,53 [1,13; 2,59] во 2-й группе), что отражает большую активацию у них нейтрофилов/фагоцитов периферической крови.

Содержание IL-10 (см. рисунок, б) и IL-12p40 (см. рисунок, в), важных участников противовоспалительной регуляции, в 1-й группе больных шизофренией было статистически значимо увеличено по сравнению с контролем и превышало аналогичные показатели у больных 2-й группы. Оказалось, что у больных 1-й группы с более высоким уровнем IL-10 (более 5,4 пг/мл, медианный уровень — 7,73 [6,14; 24,62] пг/мл) чаще выявлялось существенное увеличение содержания СРБ, ЦИК, кортизола, цитокинов естественного и адаптивного иммунитета (IL-2, IL-4, IFN- γ). В то же время более чем у 40% больных 1-й группы с увеличенным содержанием СРБ не отмечалось соответствующего повышения уровня IL-10. Также у этих больных отсутствовало увеличение

содержания NGF и/или IL-12p40. При этом содержание IL-8, одного из основных медиаторов системного воспаления, было повышено у больных шизофрени-

ей независимо от выраженности негативных симптомов (см. рисунок, е).

Уровень нейротрофина NGF в сыворотке крови у



Сывороточный уровень ЦИК, цитокинов и нейротрофина NGF у больных параноидной шизофренией с показателями по шкале NSA-4 15 баллов и выше (n=36), менее 15 баллов (n=15) и в контрольной группе (n=30):

а — ЦИК; б — IL-10; в — IL-8; г — IL-12p40; д — NGF; * — статистически значимые различия значений с контрольной группой; + — между группами больных

большинства больных, имеющих выраженную негативную симптоматику, был увеличен в несколько раз по сравнению с контрольной группой и больными с количеством баллов по шкале NSA-4 менее 15 (см. рисунок, д), однако различия между группами не достигали достоверности в связи с большим разбросом данных.

У больных шизофренией в 1-й группе была выявлена значимая положительная корреляция содержания СРБ, IL-4, IFN- γ , NGF с уровнем IL-10 (табл. 3).

Сравнение показателей структурной нейровизуализации у больных с различной выраженностью негативных симптомов позволило обнаружить, что снижение ($p < 0,005$) показателя средней толщины коры в ряде областей мозга (преимущественно в лобных долях) было характерно для больных шизофренией независимо от выраженности негативных симптомов (в правой верхней лобной извилине, покрышечной части левой нижней лобной извилины, в целом по левому полушарию, в левой постцентральной извилине, в ростральной части левой средней лобной извилины и др.). Однако в ряде областей средняя толщина коры статистически значимо ($p < 0,005$) снижалась только у больных с высокой выраженностью негативных симптомов (NSA-4 \geq 15): в целом по правому полушарию, в треугольной части правой нижней лобной извилины, в каудальной части левой средней лобной извилины, в каудальной части правой средней лобной извилины, в треугольной части левой нижней лобной извилины, в ростральной части правой средней лобной извилины, в орбитальной части правой нижней лобной извилины, в правой верхней височной извилине и др. В то же время средняя толщина коры в области правой медиальной орбитофронтальной коры статистически значимо ($p < 0,005$) снижалась только у больных параноидной шизофренией с низкой выраженностью негативных симптомов (NSA-4 $<$ 15).

Эти впервые полученные результаты в совокупности указывают на изменения толщины коры ряда областей мозга как в правом, так и в левом большом полушарии, характерные только для больных с выраженными негативными симптомами.

Таблица 3

Корреляции уровня IL-10 с уровнем других иммунологических показателей у больных шизофренией

Показатель	Коэффициент корреляции	
	1-я группа (n=36) NSA-4 \geq 15	2-я группа (n=15) NSA-4 $<$ 15
СРБ, мг/л	0,79	0,13
IL-4, пг/мл	0,72	0,32
IFN- γ , пг/мл	0,97	-0,42
NGF, пг/мл	0,99	-0,03

Таблица 4

Показатели структурной МРТ, ассоциированные с уровнем IL-10 и IL-12p40 у больных шизофренией с результатом по шкале NSA-4 \geq 15

Показатель	Область мозга	Коэффициент корреляции
Ассоциированный с уровнем IL-10		
Средняя интенсивность сигнала	Левое хвостатое ядро	-0,74
	Левое прилежащее ядро	-0,58
	Правый гиппокамп	-0,49
	Левая скорлупа	-0,71
	Правое хвостатое ядро	-0,69
	Левый гиппокамп	-0,45
	Правое прилежащее ядро	-0,68
	Правый бледный шар	-0,69
	Правая скорлупа	-0,72
	Левый таламус	-0,42
Левый бледный шар	-0,67	
Ассоциированные с уровнем IL-12p40		
Средняя кривизна	Правая поперечная височная извилина	0,50
	Правая верхняя височная извилина	0,50
Индекс складчатости	Полюс правой лобной доли	0,85
	Левая супрамаргинальная извилина	0,41
	Правая шпорная борозда	0,66
	Левая шпорная борозда	0,62
	Правая верхняя височная извилина	0,61
	Правая задняя поясная извилина	0,59
	Правая латеральная затылочная кора	0,45
Площадь коры	Полюс правой височной доли	0,60
	Правая шпорная борозда	0,49
	Левая шпорная борозда	0,44
	Левая поперечная височная извилина	0,43
	Правая задняя поясная извилина	0,64
	Перешеек левой поясной извилины	0,42
	Правая латеральная затылочная кора	0,46
Средний объем коры	Правая задняя поясная извилина	0,60
	Левая миндалина	0,57
	Правая шпорная борозда	0,47

Было важно установить, какие иммунораздражающие изменения в системном кровотоке связаны со структурными (морфометрическими) изменениями в

головном мозге, особенно у больных шизофренией с выраженными негативными симптомами. Акцент был сделан на анализе взаимосвязи уровней противовоспалительных медиаторов со структурными изменениями головного мозга при шизофрении, что еще остается практически не изученным.

У больных с выраженной негативной симптоматикой (с числом баллов по шкале NSA-4 \geq 15) уровень противовоспалительного цитокина IL-10 отрицательно коррелировал со средней интенсивностью сигнала в области базальных ядер и гиппокампа (табл. 4). Отметим, что аналогичные корреляции для базальных ядер выявлялись и с уровнем цитокина IL-12p40, что может отражать наличие профиля заболевания, ассоциируемого с определенными морфометрическими изменениями, а также с повышением сывороточного уровня цитокинов, ассоциированных с системным воспалительным ответом.

Был также выявлен ряд ассоциаций между уровнем цитокина IL-12p40 и морфометрическими показателями, специфичных только для больных шизофренией с выраженной негативной симптоматикой. Так, анализ взаимосвязи сывороточного уровня иммунных и нейробиологических факторов с результатами структурной и функциональной визуализации выявил, что у больных с результатом по шкале NSA-4 \geq 15 отмечалась статистически значимая ($p < 0,05$) корреляция уровня IL-12p40 с большим числом показателей структурной МРТ. Часть полученных данных представлена в табл. 4.

Обсуждение

Впервые выявлены существенные различия иммунновоспалительного профиля у больных шизофренией с выраженными негативными симптомами: активация гуморального звена и значительное увеличение уровня ЦИК на фоне сохраняющегося низкоуровневого системного воспаления. Полученные данные свидетельствуют, что у больных наблюдается антигенная стимуляция (эндотоксинами или другими инфекционными антигенами, антигенами мозговой ткани или другими аутоантигенами). Эндотоксинам кишечного происхождения придается сейчас большое значение, так как известно, что изменения микробиоты кишечника напрямую коррелируют с аффективными состояниями, тревогой и депрессией [21]. Также у больных шизофренией может быть снижен клиренс иммунных комплексов фагоцитами, несмотря на некоторые признаки их активации (увеличены нейтрофильно-лимфоцитарный индекс и уровень цитокинов естественного иммунитета). У больных шизофренией с выраженными негативными симптомами нельзя исключить снижение фагоцитарной активности клеток на фоне повышения ими продукции цитокинов. Известно, что микроглия при шизофрении имеет провоспалительный фенотип M1 и сниженную способность к фагоцитозу [22–24]. Предполагают также

взаимосвязь между состоянием микроглии и периферических фагоцитов [9].

У больных с выраженными негативными симптомами были выявлены повышенные уровни цитокинов IL-10, IL-12p40 и NGF, которые обладают противовоспалительными эффектами. Причем обнаружена значимая положительная корреляция уровня IL-10 с содержанием СРБ, IL-4, IFN- γ и NGF. При высоком уровне IL-10 чаще отмечали существенное увеличение содержания ЦИК, кортизола, цитокинов естественного и адаптивного иммунитета (IL-2, IL-4, IFN- γ), что позволяет оценивать повышенный уровень IL-10 как реакцию на системное воспаление. Ключевой противовоспалительный регулятор IL-10 имеет решающее значение для защиты организма от повреждения тканей, особенно во время острой фазы иммунного ответа. Данные свидетельствуют, с одной стороны, о сохраненном регуляторном ответе, с другой — о недостаточной его эффективности, так как у больных с высоким уровнем воспаления увеличенное содержание IL-10 не обеспечивает прекращения хронического системного воспаления. Это может быть обусловлено изменениями чувствительности рецепторов к высокому уровню цитокина, недостаточностью активности других участников подавления воспаления, а также наличием полиморфизмов гена IL-10, уменьшающего его функциональную активность, — все это требует дальнейших исследований. Важно, что высокие концентрации IL-10 могут быть использованы вирусами для уклонения от иммунного надзора. В частности, это характерно для герпесвирусов, активация которых может вносить свой вклад в воспаление, а в дальнейшем — в нейродегенерацию [25]. Избыток IL-10 может иметь и свои негативные эффекты: так, в работе [26] показано, что повышенные уровни периферического IL-10 связаны с нарушением целостности микроструктуры белого вещества мозга при шизофрении.

В нашем исследовании также впервые установлено, что у больных шизофренией с выраженными негативными симптомами значительно повышен и уровень IL-12p40. Ранее в работе [27] было показано повышение уровня IL-12p40 в целом у больных шизофренией по сравнению со здоровыми добровольцами, при этом анализа связи такого повышения с симптомами и другими параметрами, кроме пола, не проводилось. Мономер 12p40 ингибирует активность IL-12 и продукцию IFN- γ , т.е. обладает противовоспалительным эффектом в отношении активности Т-хелперов 1-го типа. Имеются данные, что IL-12p40 активирует регуляторные клетки (противовоспалительные эффекты), ослабляет аутоиммунные субпопуляции хелперов Th1 и Th17 через подавление IL-12 и IL-23 (воздействуя на их рецепторы и вызывая интернализацию IL-12R β 1) [28]. И здесь мы видим, что еще один противовоспалительный медиатор IL-12p40 может подавлять противовирусный ответ и способствовать хроническим вирусным инфекциям при шизофрении.

Как показали наши исследования, содержание

нейротрофина NGF в сыворотке крови у больных, имеющих наиболее выраженную негативную симптоматику, было увеличено в несколько раз по сравнению с контрольной группой и группой больных без выраженных негативных симптомов. NGF участвует в развитии нейронов, дифференцировке и поддержании их как в процессе развития, так и на протяжении всей жизни. Этот нейротрофин оказывает влияние на структуру и функцию мозга, вызывая рост нейритов, а также увеличение сложности ветвления и длины дендритов в корковых нейронах [29, 30]. В головном мозге самая высокая экспрессия мРНК NGF обнаружена в гиппокампе [31]. Установлено, что уровень NGF в сыворотке ассоциирован с его концентрацией в ЦНС [32]. Исследования на животных показали, что NGF проникает через гематоэнцефалический барьер [33]. Более того, в нескольких исследованиях сообщалось о связи между периферическими уровнями NGF и различными аспектами патофизиологии шизофрении. Например, у больных шизофренией уровень NGF коррелировал с аномальными электрофизиологическими показателями, а именно потенциалом р300 [34], причем лечение антипсихотиками было связано с увеличением уровней NGF в сыворотке [35]. Если принять во внимание эти данные, можно утверждать, что уровни NGF в сыворотке могут быть многообещающим маркером концентрации этого нейротрофина в ЦНС. Следует подчеркнуть, что дисфункция NGF, вызванная либо патологическим изменением его концентрации, либо действием на рецептор, может способствовать нарушению нейропластичности и синаптических взаимодействий. Эти изменения могут лежать в основе структурных и функциональных изменений, наблюдаемых при шизофрении. Неоднократно сообщалось, что уровни NGF в сыворотке крови у больных шизофренией значительно снижаются по сравнению со здоровыми субъектами [36]. Показано также, что NGF участвует в регуляции и иммунных функций: стимулирует пролиферацию В- и Т-клеток, выработку антител IgM, IgA и IgG4, хемотаксис, жизнеспособность и функциональные свойства нейтрофилов, выживание В-клеток памяти [30]. Установлено, что NGF оказывает тормозящее действие на агрессивное поведение самцов мышей и вызывает формирование у них подчиненного положения за счет стимуляции секреции глюкокортикоидов корой надпочечников [37]. Таким образом, повышение уровня NGF у больных параноидной шизофренией с выраженными негативными симптомами, выявленное нами впервые, может служить одной из причин их развития.

В целом можно предположить, что активация гуморального звена у больных параноидной шизофренией происходит вследствие антигенемии разного генеза, а увеличение уровня медиаторов, снижающих воспаление, поддерживает активность Т-хелперов 2-го типа и, кроме того, способствует латентной вирусной инфекции. Вследствие этого требуются дальнейшие исследования причин иммунных нарушений при ши-

зофрении с выраженными негативными симптомами, включая генетические факторы их развития.

В данной работе мы стремились выявить изменения морфометрии мозга, которые напрямую связаны с выраженностью негативных симптомов по данным нейропсихологического тестирования, что подтверждало бы их связь не только с нарушениями функции мозга, но и со структурными изменениями, которые лежат в основе различий клинической картины у вариантов параноидной шизофрении. Мы показали, что снижение ($p < 0,005$) показателя средней толщины коры в ряде областей мозга (преимущественно в лобных долях) характерно для больных параноидной шизофренией независимо от выраженности негативных симптомов. Это совпадает с результатами других работ, выявивших, что шизофрения сопровождается структурными и функциональными изменениями головного мозга [38, 39].

В литературе встречаются лишь единичные сообщения об исследованиях связи между негативными симптомами и структурными изменениями мозга. Так, Т. Zhang и соавт. [40] обнаружили снижение объема серого вещества в мозжечке, левой нижней орбитофронтальной коре и правом таламусе у больных шизофренией с негативными симптомами. Еще одна работа [41] посвящена поиску структурных различий мозга, выявленных на МРТ, у больных шизофренией с нейрокогнитивным дефектом по сравнению со здоровыми: авторы продемонстрировали сокращение объема серого и белого вещества мозга при данной форме шизофрении. В обзоре А. Kaladjian и соавт. [42] показано выявленное путем структурной визуализации уменьшение плотности серого вещества или толщины коры в лобных и височных областях, связанное с негативными симптомами и локализованное, в частности, в медиальной лобной и орбитофронтальной коре, а также в области амигдало-гиппокампального комплекса.

В нашем исследовании мы обнаружили, что средняя толщина коры в ряде областей мозга была снижена ($p < 0,005$) только у больных с высокой выраженностью негативных симптомов ($NSA-4 \geq 15$). Отметим, что у таких больных отмечались, по данным морфометрии, статистически значимые изменения более 25 показателей по сравнению с контрольной группой ($p < 0,005$). Эти впервые полученные результаты показали, что изменения толщины коры ряда областей мозга как в правом, так и в левом большом полушарии характерны только для больных параноидной шизофренией с выраженными негативными симптомами.

Большое место в нашем исследовании было отведено поиску взаимосвязей между иммуновоспалительным профилем больных параноидной шизофренией с выраженными негативными симптомами со структурными изменениями мозга. Подобных исследований в доступной литературе не обнаружено. У больных с выраженной негативной симптоматикой (число баллов по шкале $NSA-4 \geq 15$) уровень противовоспалительного цитокина IL-10 отрицательно коррелиро-

вал со средней интенсивностью сигнала в области базальных ядер и гиппокампа (коэффициент корреляции — от $-0,74$ до $-0,42$). При этом корреляция была сильной для левого хвостатого ядра, левой и правой скорлупы; средней — для правого хвостатого ядра, левого и правого прилежащего ядра, левого и правого бледного шара. Всего у больных с высокой выраженностью негативных симптомов мы выявили корреляцию уровня IL-10 с 60 показателями морфометрии. В работе [26] показано, что повышенный уровень IL-10 связан с нарушением целостности определенных пучков белого вещества при шизофрении. Причины этих изменений пока не ясны, но, на наш взгляд, они могут быть обусловлены высоким уровнем системного нейровоспаления. Отметим, что аналогичные корреляции в областях базальных ядер нами отмечены и для цитокина IL-12p40. Выявлен ряд ассоциаций между его уровнем и морфометрическими показателями, которые характерны только для больных шизофренией с выраженной негативной симптоматикой. В целом у таких больных по данным морфометрии установлены корреляции уровня цитокина IL-12p40 и более 73 показателей. Сильная корреляция отмечалась с индексом складчатости в области полюса правой лобной доли, средняя — со средней кривизной в области правой поперечной височной извилины и правой верхней височной извилины, с индексом складчатости в области левой и правой шпорной борозды, правой верхней височной извилины, правой задней поясной извилины, с площадью коры в области правой задней поясной извилины и полюса правой височной доли, со средним объемом коры в области правой задней поясной извилины и в области левой миндалины. Надо отметить, что имеются доказательства периферического проникновения цитокинов через гематоэнцефалический барьер из-за активированных эндотелиальных клеток и повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера при шизофрении [43].

В результате работы была получена новая информация об иммуновоспалительном профиле и связи важнейших регуляторных цитокинов IL-10 и IL-12p40, нейротрофина NGF у больных параноидной шизофренией с выраженными негативными симптомами, а также дополнительные доказательства достоверности нейровоспалительной гипотезы шизофрении и роли нейроиммунных взаимодействий в патогенезе заболевания.

Ограничениями данной работы можно считать относительно небольшое число вошедших в исследование больных, отсутствие не получавших лечения больных, отсутствие обследования больных в динамике.

Заключение

Междисциплинарный подход, включавший морфометрию головного мозга больных шизофренией и здоровых добровольцев, углубленные иммунологические и клинические исследования, позволил выявить ней-

робиологические, иммунные и нейрокогнитивные маркеры (IL-10, IL-12p40, NGF), отражающие взаимосвязь иммунологических и воспалительных нарушений, иммунологических показателей и клинических проявлений при шизофрении. Определены особенности расстройств иммунитета и иммуновоспалительный профиль больных параноидной шизофренией с выраженными негативными симптомами. Получены данные о тесной взаимосвязи иммунных изменений с изменениями структуры серого вещества и желудочков мозга (включая важные зоны коры, гиппокамп и другие показатели структурной МРТ): толщины, гирификации и объема коры в ряде зон мозга.

Исследования взаимосвязей клинических проявлений с маркерами иммуновоспалительных расстройств и поиск их мозговых коррелятов крайне важны для будущего внедрения их результатов в практику. С учетом многообразия форм шизофрении и насущной потребности в поиске новых методов ее терапии подобные исследования открывают перспективу использования морфометрических и связанных с ними иммунологических параметров в качестве биомаркеров прогноза, мониторинга и поиска терапевтических воздействий.

Источники финансирования. Работа проведена за счет средств Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (ВНИИР «Биомедицинские технологии», проводимая в соответствии с Приказом НИЦ «Курчатовский институт»), частично — за счет средств гранта Российского научного фонда №20-15-00299.

Конфликт интересов. Конфликт интересов, связанный с данным исследованием, отсутствует.

Литература/References

1. Millan M.J., Fone K., Steckler T., Horan W.P. Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24(5): 645–836, <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.03.008>.
2. Iasevoli F., Avagliano C., Altavilla B., Barone A., D'Ambrosio L., Matrone M., Notar Francesco D., Razzino E., de Bartolomeis A. Disease severity in treatment resistant schizophrenia patients is mainly affected by negative symptoms, which mediate the effects of cognitive dysfunctions and neurological soft signs. *Front Psychiatry* 2018; 9: 553, <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00553>.
3. Laursen T.M., Nordentoft M., Mortensen P.B. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 2014; 10: 425–448, <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657>.
4. Corsi-Zuelli F.M.D.G., Brognara F., Quirino G.F.D.S., Hiroki C.H., Fais R.S., Del-Ben C.M., Ulloa L., Salgado H.C., Kanashiro A., Loureiro C.M. Neuroimmune interactions in schizophrenia: focus on vagus nerve stimulation and activation of the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor. *Front Immunol* 2017; 8: 618, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00618>.

5. Kennedy J.L., Altar C.A., Taylor D.L., Degtiar I., Hornberger J.C. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol* 2014; 29(2): 63–76, <https://doi.org/10.1097/yc.0b013e32836508e6>.
6. Miller B.J., Goldsmith D.R. Towards an immunophenotype of schizophrenia: progress, potential mechanisms, and future directions. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42(1): 299–317, <https://doi.org/10.1038/npp.2016.211>.
7. Малашенкова И.К., Крынский С.А., Огурцов Д.П., Мамошина М.В., Захарова Н.В., Ушаков В.Л., Величковский Б.М., Дидковский Н.А. Роль иммунной системы в патогенезе шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2018; 118(12): 72–80, <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812172>.
- Malashenkova I.K., Krynskiy S.A., Ogurtsov D.P., Mamoshina M.V., Zakharova N.V., Ushakov V.L., Velichkovsky B.M., Didkovsky N.A. A role of the immune system in the pathogenesis of schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2018; 118(12): 72–80, <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812172>.
8. Noto C., Maes M., Ota V.K., Teixeira A.L., Bressan R.A., Gadelha A., Brietzke E. High predictive value of immune-inflammatory biomarkers for schizophrenia diagnosis and association with treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2015; 16(6): 422–429, <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1062552>.
9. Kroken R.A., Sommer I.E., Steen V.M., Dieset I., Johnsen E. Constructing the immune signature of schizophrenia for clinical use and research; an integrative review translating descriptives into diagnostics. *Front Psychiatry* 2019; 9: 753, <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00753>.
10. Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiol Rev* 2018; 98(1): 477–504, <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2016>.
11. Malashenkova I.K., Krynskiy S.A., Khailov N.A., Kazanova G.V., Velichkovsky B.B., Didkovsky N.A. The role of cytokines in memory consolidation. *Biol Bull Rev* 2016; 6(2): 126–140, <https://doi.org/10.1134/s2079086416020055>.
12. Bennett F.C., Molofsky A.V. The immune system and psychiatric disease: a basic science perspective. *Clin Exp Immunol* 2019; 197(3): 294–307, <https://doi.org/10.1111/cei.13334>.
13. Ushakov V.L., Sharaev M.G., Malashenkova I.K., Krynskiy S.A., Kartashov S.I., Orlov V.A., Malakhov D.G., Hailov N.A., Ogurtsov D.P., Zakharova N.V., Didkovsky N.A., Maslennikova A.V., Arkhipov A.Yu., Strelets V.B., Arsalidou M., Velichkovsky B.M., Kostyuk G.P. Basic cognitive architectures and neuroimmune serum biomarkers in schizophrenia. *Procedia Comput Sci* 2018; 145: 596–603, <https://doi.org/10.1016/j.procs.2018.11.097>.
14. Neugebauer K., Hammans C., Wensing T., Kumar V., Grodd W., Mevissen L., Sternkopf M.A., Novakovic A., Abel T., Habel U., Nickl-Jockschat T. Nerve growth factor serum levels are associated with regional gray matter volume differences in schizophrenia patients. *Front Psychiatry* 2019; 10: 275, <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00275>.
15. Szkultecka-Dębek M., Walczak J., Augustyńska J., Miernik K., Stelmachowski J., Pieniżek I., Obrzut G., Pogroszewska A., Paulić G., Damir M., Antolić S., Tavčar R., Indrikson A., Aadamsoo K., Jankovic S., Pulay A.J., Rimay J., Varga M., Sulkova I., Veržun P. Epidemiology and treatment guidelines of negative symptoms in schizophrenia in Central and Eastern Europe: a literature review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2015; 11: 158–165, <https://doi.org/10.2174/1745017901511010158>.
16. Correll C.U., Schooler N.R. Negative symptoms in schizophrenia: a review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020; 16: 519–534, <https://doi.org/10.2147/ndt.s225643>.
17. Goldsmith D.R., Rapaport M.H. Inflammation and negative symptoms of schizophrenia: implications for reward processing and motivational deficits. *Front Psychiatry* 2020; 11: 46, <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00046>.
18. Kraguljac N.V., Lahti A.C. Neuroimaging as a window into the pathophysiological mechanisms of schizophrenia. *Front Psychiatry* 2021; 12: 613764, <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.613764>.
19. Mubarik A., Tohid H. Frontal lobe alterations in schizophrenia: a review. *Trends Psychiatry Psychother* 2016; 38(4): 198–206, <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2015-0088>.
20. Birur B., Kraguljac N.V., Shelton R.C., Lahti A.C. Brain structure, function, and neurochemistry in schizophrenia and bipolar disorder — a systematic review of the magnetic resonance neuroimaging literature. *NPJ Schizophr* 2017; 3: 15, <https://doi.org/10.1038/s41537-017-0013-9>.
21. Ewald D.R., Sumner S.C.J. Human microbiota, blood group antigens, and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2018; 10(3): e1413, <https://doi.org/10.1002/wsbm.1413>.
22. Just D., Månberg A., Mitsios N., Stockmeier C.A., Rajkowska G., Uhlén M., Mulder J., Feuk L., Cunningham J.L., Nilsson P., Carlström E.L. Exploring autoantibody signatures in brain tissue from patients with severe mental illness. *Transl Psychiatry* 2020; 10(1): 401, <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01079-8>.
23. Almeida P.G.C., Nani J.V., Osés J.P., Brietzke E., Hayashi M.A.F. Neuroinflammation and glial cell activation in mental disorders. *Brain Behav Immun Health* 2020; 2: 100034, <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2019.100034>.
24. Laskaris L.E., Di Biase M.A., Everall I., Chana G., Christopoulos A., Skafidas E., Cropley V.L., Pantelis C. Microglial activation and progressive brain changes in schizophrenia. *Br J Pharmacol* 2016; 173(4): 666–680, <https://doi.org/10.1111/bph.13364>.
25. Duarte L.F., Farias M.A., Álvarez D.M., Bueno S.M., Riedel C.A., González P.A. Herpes simplex virus type 1 infection of the central nervous system: insights into proposed interrelationships with neurodegenerative disorders. *Front Cell Neurosci* 2019; 13: 46, <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00046>.
26. Fu G., Zhang W., Dai J., Liu J., Li F., Wu D., Xiao Y., Shah C., Sweeney J.A., Wu M., Lui S. Increased peripheral interleukin 10 relate to white matter integrity in schizophrenia. *Front Neurosci* 2019; 13: 52, <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00052>.
27. Bedrossian N., Haidar M., Fares J., Kobeissy F.H., Fares Y. Inflammation and elevation of interleukin-12p40 in patients with schizophrenia. *Front Mol Neurosci* 2016; 9: 16, <https://doi.org/10.3389/fnmol.2016.00016>.
28. Mondal S., Kundu M., Jana M., Roy A., Rangasamy S.B., Modi K.K., Wallace J., Albalawi Y.A., Balabanov R., Pahan K. IL-12 p40 monomer is different from other IL-12 family members to selectively inhibit IL-12Rβ1 internalization and suppress EAE. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117(35): 21557–21567, <https://doi.org/10.1073/pnas.2000653117>.

29. Oliveira S.L., Pillat M.M., Cheffer A., Lameu C., Schwindt T.T., Ulrich H. Functions of neurotrophins and growth factors in neurogenesis and brain repair. *Cytometry A* 2013; 83(1): 76–89, <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22161>.
30. Skaper S.D. Nerve growth factor: a neuroimmune crosstalk mediator for all seasons. *Immunology* 2017; 151(1): 1–15, <https://doi.org/10.1111/imm.12717>.
31. Eu W.Z., Chen Y.J., Chen W.T., Wu K.Y., Tsai C.Y., Cheng S.J., Carter R.N., Huang G.J. The effect of nerve growth factor on supporting spatial memory depends upon hippocampal cholinergic innervation. *Transl Psychiatry* 2021; 11(1): 162, <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01280-3>.
32. Kale A., Joshi S., Pillai A., Naphade N., Raju M., Nasrallah H., Mahadik S.P. Reduced cerebrospinal fluid and plasma nerve growth factor in drug-naïve psychotic patients. *Schizophr Res* 2009; 115(2–3): 209–214, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.07.022>.
33. Zhuo C., Ma X., Qu H., Wang L., Jia F., Wang C. Schizophrenia patients demonstrate both inter-voxel level and intra-voxel level white matter alterations. *PLoS One* 2016; 11(9): e0162656, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162656>.
34. Xiong P., Zeng Y., Zhu Z., Tan D., Xu F., Lu J., Wan J., Ma M. Reduced NGF serum levels and abnormal P300 event-related potential in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; 119(1–3): 34–39, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.02.1063>.
35. Ajami A., Hosseini S.H., Taghipour M., Khalilian A. Changes in serum levels of brain derived neurotrophic factor and nerve growth factor-beta in schizophrenic patients before and after treatment. *Scand J Immunol* 2014; 80(1): 36–42, <https://doi.org/10.1111/sji.12158>.
36. Qin X.Y., Wu H.T., Cao C., Loh Y.P., Cheng Y. A meta-analysis of peripheral blood nerve growth factor levels in patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2017; 22(9): 1306–1312, <https://doi.org/10.1038/mp.2016.235>.
37. Berry A., Bindocci E., Alleva E. NGF, brain and behavioral plasticity. *Neural Plast* 2012; 2012: 784040, <https://doi.org/10.1155/2012/784040>.
38. Mubarak A., Tohid H. Frontal lobe alterations in schizophrenia: a review. *Trends Psychiatry Psychother* 2016; 38(4): 198–206, <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2015-0088>.
39. Li M., Li X., Das T.K., Deng W., Li Y., Zhao L., Ma X., Wang Y., Yu H., Meng Y., Wang Q., Palaniyappan L., Li T. Prognostic utility of multivariate morphometry in schizophrenia. *Front Psychiatry* 2019; 10: 245, <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00245>.
40. Zhang T., Koutsouleris N., Meisenzahl E., Davatzikos C. Heterogeneity of structural brain changes in subtypes of schizophrenia revealed using magnetic resonance imaging pattern analysis. *Schizophr Bull* 2015; 41(1): 74–84, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu136>.
41. Chee T.T., Chua L., Morrin H., Lim M.F., Fam J., Ho R. Neuroanatomy of patients with deficit schizophrenia: an exploratory quantitative meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(17): 6227, <https://doi.org/10.3390/ijerph17176227>.
42. Kaladjian A., Belzeaux R., Adida M., Azorin J.M. Negative symptoms and cerebral imaging. *Encephale* 2015; 41(6 Suppl 1): 6S22–6S26, [https://doi.org/10.1016/s0013-7006\(16\)30006-9](https://doi.org/10.1016/s0013-7006(16)30006-9).
43. Khandaker G.M., Dantzer R. Is there a role for immune-to-brain communication in schizophrenia? *Psychopharmacology (Berl)* 2016; 233(9): 1559–1573, <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3975-1>.