

УДК 575.22:577.21:616.895.8

Современные воззрения на вклад полиморфизма генов воспалительных молекул в формирование и развитие шизофрении

Кущенко Вениамин Владиславович¹, Вольчик Варвара Вячеславовна¹,
Машкина Елена Владимировна¹

¹Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

10.18522/2308-9709-2021-38-2

Аннотация:

Рассмотрены работы, характеризующие шизофрению, как полигенное заболевание с потенциальным вкладом полиморфных вариантов генов различных воспалительных молекул. Перечислены основные гипотезы, рассматривающие реципрокное влияние иммунной и нервной систем организма человека. Ключевыми задачами при изучении вклада иммунной системы в развитие шизофрении являются: определение источника нейровоспалительных изменений (исходят ли они из головного мозга, периферии или же происходит совокупный процесс), прогнозирование изменений в головном мозге, которые могут предвосхищать перемены в воспалительном статусе, а также поиск молекулярных механизмов этих конкретных изменений, определение длительности воспаления и характера изменений воспалительного статуса в течение болезни. Наиболее изучаемыми генами являются последовательности, кодирующие молекулы цитокинов, факторов системы комплемента, а также некоторые многофункциональные молекулы с частными иммунными функциями. Связь полиморфизма генов с риском развития шизофрении изменяется на популяционном уровне. Охарактеризованы молекулярные механизмы воздействия молекул интерлейкинов на развитие головного мозга, а также некоторые процессы взаимодействия периферического иммунитета с аналогичными механизмами в центральной нервной системе. Исследование литературы показало, что генетически детерминированные изменения иммунной системы не только приводят к аномальному развитию головного мозга, но и взаимодействуют с различными факторами окружающей среды, связываемыми с шизофренией. Предложены дальнейшие перспективы изучения данной научной проблемы.

Ключевые слова: шизофрения, иммунитет, нейровоспаление, цитокины, полиморфизм генов.

Eng. *Modern views on the contribution of gene polymorphism of inflammatory molecules to the formation and development of schizophrenia*

Kushchenko Veniamin, Volchik Varvara, Mashkina Elena

10.18522/2308-9709-2021-38-2

Abstract: The articles characterizing schizophrenia as a polygenic disease with a potential contribution of polymorphic variants of the genes of various inflammatory molecules are considered. The main hypotheses considering the reciprocal influence of the immune and nervous systems of the human body are listed. The key tasks in studying the contribution of the immune system to the development of schizophrenia are: determining the source of neuroinflammatory changes (whether they come from the brain, the periphery, or a cumulative process), predicting changes in the brain that may anticipate changes in the inflammatory status, and also searching for molecular mechanisms of these specific changes, determining the duration of inflammation and the nature of changes in inflammatory status during the course of the disease. The most studied genes are sequences encoding molecules of cytokines, complement system factors, as well as some multifunctional molecules with specific immune functions. The association of gene polymorphisms with the risk of developing schizophrenia varies at the population level. The molecular mechanisms of the effect of interleukin molecules on the development of the brain, as well as some processes of the interaction of peripheral immunity with similar mechanisms in the central nervous system, are characterized. A study of the literature has shown that genetically determined changes in the immune system not only lead to abnormal brain development, but also interact with various environmental factors associated with schizophrenia. Further prospects for studying this scientific problem are proposed.

Keywords: schizophrenia, immunity, neuroinflammation, cytokines, gene polymorphism.

Введение

Шизофрения является психиатрическим заболеванием, которое значительным образом нарушает жизнедеятельность больных индивидов. Известно, что от шизофрении страдает чуть выше 0.6% населения земного шара, а общее число лиц с заболеванием достигает 21 миллиона человек [1]. Заболевание характеризуется широким спектром симптомов, представленным позитивным локусом (галлюцинации, аффектации, навязчивые идеи и деятельность), негативным локусом (нарушенная социализация, обеднение речи и рассеянность внимания) и когнитивным локусом (нарушение памяти и спад интеллектуальных способностей) [2]. Манифестация шизофрении происходит во взрослом возрасте, в среднем после двадцати пяти лет. Ввиду тяжести и специфичности симптомов, шизофрения характеризуется трехкратным увеличением риска смерти от других распространенных причин, таких как инфаркт, ишемическая болезнь сердца и инфекции нижних дыхательных путей, помимо непосредственной опасности асоциального и девиантного поведения индивидов, направленного как на себя, так и на окружающих [3, 4].

С точки зрения генетики шизофрения является мультифакториальным состоянием, обусловленным совокупным влиянием молекулярных механизмов и стрессоров окружающей среды [3, 5, 7]. Наследственная компонента шизофрении проявляется в почти 50% конкордантности монозиготных близнецов, а также в двух- и трехкратном повышении риска при наличии родственников, страдающих шизофренией [7, 8]. В общем и целом, показано, что шизофрения является высоко полигенным состоянием, включающим в себя самые различные генные системы, эпигенетические профили, полиморфные варианты и регуляторные последовательности [9, 10].

И хотя шизофрения является активно исследуемым и обсуждаемым состоянием, уникальные для данного расстройства процессы не идентифицированы по сей день. Текущие достижения в области изучения генетики и физиологии лиц, страдающих шизофренией, позволяют сделать предположение, что это состояние является скорее нарушением развития центральной нервной системы, нежели нейродегенеративным заболеванием [11]. С этих позиций существует модель нейроразвития шизофрении, которая включает ряд различных процессов, приводящих к формированию физиологически нестабильной среды, способствующей развитию данного

состояния. К таким процессам относят: уменьшение объема передних долей головного мозга, снижение активности префронтальной коры, общую утрату серого вещества, недоразвитие дендритов, нарушение миелинизации нервных волокон, сокращение числа синапсов, повышенную активность микроглии, а также дисбаланс в функционировании и утилизации нейротрансмиттеров, особенно дофамина, N-метил-D-аспартата (англ. NMDA) и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [12].

Одним из актуальных и активно изучаемых процессов в рамках модели нейроразвития является феномен нейровоспаления, обусловленный работой молекул и клеток иммунной системы в ЦНС. Нейровоспаление проявляется в повышенной концентрации воспалительных маркеров, выработке аутоантител, а также изменении паттернов нейрогенеза и установления синаптических связей. Процесс нейровоспаления связан, в частности, с функционированием астроцитов – глиальных клеток, участвующих в формировании гематоэнцефалического барьера и осуществления синаптической передачи [12, 13]. Известно, что микроглия вовлечена в реализацию системы комплемента в головном мозге – механизма иммунного контроля за собственными клетками организма, выражающегося в локализации специфических молекул на нейронах и синапсах, что может привести к предполагаемому для шизофрении нарушению синаптической передачи, а также утрате серого вещества больших полушарий [15]. Существует большое количество молекулярно-генетических данных, рассматриваемых ниже, которые могут обосновать вклад иммунной системы и воспалительных молекул в развитие шизофрении.

Регулярно воспроизводятся данные о повышенной выработке провоспалительных молекул в периферической крови и головном мозге лиц с шизофренией. К этим молекулам относятся: интерлейкины IL1, IL2, IL3, IL6, TNF β , ростовой фактор EGF, интерферон гамма IFN γ и хемокин CCL5 [14, 16, 17]. Повышение концентрации воспалительных молекул наиболее выражено у лиц, пребывающих в состоянии острого психоза, или при общем ухудшении психиатрической симптоматики [18]. Связанные с шизофренией иммунные изменения также включают в себя: общий спад митоген-индуцированной пролиферации лимфоцитов, увеличенное количество общих T-клеток и T-хелперов, присутствие антител к клеткам головного мозга в сыворотке крови. Изменения в уровнях цитокинов, соответствующих рецепторов и молекул-регуляторов их активности обнаружены в сыворотке крови и спинномозговой жидкости больных индивидов [19]. Посмертные исследования препаратов головного мозга лиц с шизофренией показывают

увеличенную концентрацию мРНК генов *IL1-RA*, *IL6*, *IL8* на фоне общей повышенной активности микроглии в префронтальной коре, выявляемой позитронно-эмиссионной томографией [20]. Повышенная концентрация альбумина, иммуноглобулина G и воспалительных цитокинов IL6 и IL8 (в фазе острого психоза) также обнаруживается в спинномозговой жидкости лиц с шизофренией, что может говорить о хроническом воспалении и/или повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера [21]. У части лиц обнаруживается, что объем серого вещества мозга обратно пропорционален концентрации таких воспалительных молекул, как IL12 и IFN γ . Подобное может отражать вклад иммунной системы в изменения в структуре коры больших полушарий при шизофрении [22]. Кроме того, у некоторых индивидов с циклической шизофренией имеется ряд аутоиммунных нарушений, таких как диабет, псориаз, ревматоидный артрит, ожирение и тиреотоксикоз. Как известно, эти состояния коррелируют с высокими показателями воспалительных молекул в крови [23]. Также имеется информация о повышении относительного риска развития шизофрении у лиц с аутоиммунными заболеваниями до 45–50% [24, 25]. Совокупный вклад хронического воспаления в организме лиц с шизофренией, в итоге, весьма негативно воздействует на качество и продолжительность жизни больных [26].

Генетически шизофрения является высоко полигенным состоянием, для которого выявлено большое число кандидатных сайтов, включающих белок-кодирующие участки с различными по функции продуктами экспрессии, множественные регуляторные области, а также специфические эпигенетические профили. Одними из первых выявленных кандидатных генов шизофрении являются сайты, продукты которых вовлечены в процессы синаптической передачи, созревания и миграции нейронов, метаболизма нейромедиаторов и их рецепторов, а также функционирования потенциал-зависимых ионных каналов [27, 28]. Также была показана ассоциация с шизофренией энхансерных элементов, активных в В-лимфоцитах, что устанавливает связь заболевания с приобретенным иммунитетом. Наконец, в ходе полногеномного исследования был выявлен крупный кандидатный участок, который локализован в локусе главного комплекса гистосовместимости на 6 хромосоме [9]. Данные открытия значительно дополнили предположение о вкладе иммунной системы в патогенез шизофрении.

Молекулярно-генетические механизмы развития шизофрении при нейровоспалении

Считается, что сила иммунного ответа, индуцированного молекулами цитокинов, варьирует согласно полиморфизмам соответствующих генов. Стоит отметить, что цитокины крови частично способны проникать через гематоэнцефалический барьер, связываясь далее с нейронными и глиальными рецепторами в развивающихся тканях мозга. Источником воспалительных молекул может являться материнский организм, если в ходе беременности у матери протекает инфекционный процесс. Подобные молекулярные события способны влиять на развитие центральной нервной системы, а именно формирование нейронных цепей и созревание синапсов [16]. Показано, что цитокины вовлечены в регуляцию многих нейронных процессов, таких как нейротрансмиттерная передача, выживание нейронов и синаптическая пластичность. Наконец, обнаружено, что препараты от психоза уменьшают выработку микроглией провоспалительных молекул IL1 β и IL2. Таким образом, можно обосновать функциональную роль данных молекул в заболевании [29].

Наиболее активно изучаемой молекулой в контексте влияния нейровоспаления на развитие шизофрении является интерлейкин-6. Биологическая активность IL6 контролируется мембран-связанным рецептором IL6R. IL6 связывается со специфическим рецептором и вызывает присоединение gp130, что активирует межклеточные тирозин-киназы JAK. Последние фосфорилируют транскрипционные факторы группы STAT, которые далее переносятся к ядру и связываются со специфическими IL6-элементами. Помимо мембран-связанного рецептора, существует также растворимая форма рецептора sIL6R, производимая двумя независимыми механизмами: сплайсингом мРНК и протеолитическим отщеплением. IL6 связывается с sIL6R и формирует комплекс, способный ассоциироваться с gp130 на клеточной мембране, чтобы в дальнейшем осуществлять внутриклеточную передачу сигнала. Таким образом, sIL6R вместе со своим лигандом играет роль так называемого истинного агониста. Это означает, что клетки, вырабатывающие лишь gp130 и компоненты внутриклеточной сигнальной передачи, но не имеющие мембран-связанного рецептора IL6, могут быть активированы комплексом IL6-sIL6R. Данный процесс называется транс-сигнальным механизмом. Выработка рецептора IL6R на мембране ограничена несколькими клетками, тогда как gp130 образуется повсеместно. Таким образом, sIL6R усиливает выработку IL6 большинством

типов клеток. Установлено, что молекулы sIL6R, выделенные с поверхности активированных моноцитов, могут пересекать гематоэнцефалический барьер, проникая в мозг, и после локализации вместе с gp130 влиять на кортико-стриато-таламокортикальную петлю (англ. CSTC), которая и связана с двигательными стереотипами, что потенциально может вносить вклад в шизофреническую симптоматику [25]. Обнаружено, что молекулы IL6 в ЦНС могут участвовать в развитии мозга, управлении синаптической пластичностью, а также в формировании поведения относительно стресса, голода и сна. IL6 отвечает за супероксид-индуцированную утрату ГАМК-эргического фенотипа парвалбумин-положительных интернейронов в модели, где использовался антагонист рецептора NMDA кетамин. Данные наблюдения поддерживают мнение о потенциальной связи между избыточной нейротрансдукцией, опосредованной IL6, и подверженностью оксидативному стрессу, которая может быть связана с ГАМК-эргической дисфункцией мозга пациентов с шизофренией [16]. Также известно, что избыточная концентрация IL6 подавляет нейрогенез в гиппокампе. В одном из исследований и IL6 и TNF α угнетали нейрогенез зрелого гиппокампа на 50%. Нарушенный нейрогенез был восстановлен лишь в присутствии IL6, а не TNF α . Это наводит на мысль о том, что IL6 играет ключевую роль в контроле эффекта индуцированного микроглией воспалительного ответа на нейрогенез. Одним из возможных механизмов, посредством которого IL6 подавляет нейрогенез у взрослых, является воздействие на рецептор IL6R или свой сигнальный трансдуктор gp130 в зубчатой борозде, а также стимуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой цепи. Интерлейкин-6 также подавляет продолжительную потенцию (англ. LTP) в случае животных моделей. При необходимых физиологических условиях LTP стимулирует выработку IL6, опосредованную рецептором NMDA, тогда как нейтрализация IL6 при помощи антител удлиняет потенцию LTP и улучшает длительную память [30].

Существует несколько основных гипотез, рассматривающих реципрокное влияние иммунной системы на нервную. Smith и Maes [31] предложили гипотезу макрофагов-Т-лимфоцитов, согласно которой источниками молекул IL1, IL2, TNF α и IFN γ являются хронически активные макрофаги и Т-лимфоциты. Schwarz и соавторы [32] выдвинули Th2-гипотезу, предполагающую, что переход от цитотоксической функции клеток Т-хелперов линии Th1 к иммунному ответу, опосредованному клетками типа Th2, является ключевым событием при шизофрении. Monji и коллеги [33] предложили микроглиальную гипотезу, согласно которой активированная микроглия в ЦНС вырабатывает провоспалительные цитокины и свободные

радикалы, что ведёт к аномальному нейрогенезу, нейронной деградации и нарушениям в белом веществе, вносящим значительный вклад в развитие шизофрении.

Часть исследований подтверждает гипотезу дисбаланса клеток Т-хелперов типа Th1 и Th2 при шизофрении. Обнаружено, что IL1В стимулирует выработку простагландина E2, являющегося важным индуктором смены лимфоцитарной активности Т-хелперов в сторону Th2 [34]. Кроме того, IL6 стимулирует В-клетки на выработку антител, а увеличенная активность данного цитокина у лиц с шизофренией предположительно подтверждает Th2-гипотезу. Однако, результаты других исследований идут вразрез с этой теорией. Возможной причиной противоречивых данных является плейотропное действие молекулы IL6. Данный цитокин не только вносит вклад в систему врожденного иммунитета, но и индуцирует дифференцировку STAT3-зависимой линии Th17-клеток из нейтральных Т-клеток. Th17-популяция потенциально играет роль в защите хозяйского организма против внеклеточных патогенов [25]. Th1-клетки вовлечены в иммунный ответ на внутриклеточные бактерии и вирусы и связаны с аутоиммунными заболеваниями. В свою очередь Th2-клетки управляют гуморальным иммунитетом, а также участвуют в аллергических реакциях. Исследования показали, что концентрации цитокинов Th1-клеток, таких как IL2 и IL12, снижены при шизофрении, тогда как уровни цитокинов Th-2 клеток, в частности IL10, повышены. На основе дихотомической концепции приспособительного иммунного ответа и была предложена гипотеза дисбаланса Th1/Th2 при шизофрении. Наблюдение в одном из исследований большего числа больных ревматоидным артритом, который является, так называемым «Th1-заболеванием», у контрольных субъектов по сравнению с лицами с шизофренией, рассматривается также как доказательство гипотезы дисбаланса Th1/Th2. Тем не менее, ряд исследований даёт противоречивые результаты касательно активности Th2-клеток при шизофрении. Лица с шизофренией нередко характеризуются пониженными показателями противовоспалительного цитокина IL10. Высокие уровни периферических цитокинов далеко не всегда могут быть связаны с воспалением в ЦНС, будучи обусловленными такими факторами, как ожирение, непереносимость глюкозы и общий метаболический синдром. Таким образом, изменения периферических цитокинов при шизофрении не обязательно отражают централизованную иммунопатологию [30].

В соответствии с макрофагово-лейкоцитарной теорией, у некоторых больных обнаруживается значительное увеличение показателей макрофаг-зависимых

цитокинов IL1, IL6, TNF α , а также Th1-производимого IFN α и IL12. В общем и целом, обнаруживается меньше данных, согласующихся с Th2-гипотезой. Наблюдаемые увеличения IFN γ , IL12, sIL-2R скорее наводят на мысль о роли Th1-клеток в ходе острой фазы заболевания [33].

Вклад различных клеточных популяций в развитие шизофрении, рассматриваемый с позиции микроглиальной гипотезы, находит подтверждение в некоторых работах. В частности, микроглия связана с активацией системы комплемента [15]. Другими важными клетками, которые могут быть связаны с развитием шизофрении, являются астроциты. Эти клетки формируют крупнейшую клеточную популяцию в ЦНС, превышающую нейронную в десятикратном объеме. Астроциты распределены среди нейронов, нередко покрывая их. Около десяти процентов глиальных клеток представлены микроглией. И микроглия, и астроциты могут производить цитокины при активации, а также формировать различные паттерны этих молекул. Вирусы и вирусные частицы стимулируют микроглию на выработку цитокинов, активируя структуры на клеточной поверхности. Астроциты и микроглия также способны выделять рецепторные факторы иммунной системы, такие как HLA-молекулы, выступая антиген-представляющими клетками. Кроме того, существует реципрокная связь между глиальными клетками и цитокинами. Цитокины вовлечены в процессы развития и репарации в ЦНС. К примеру, IL1 стимулирует выработку нейротропного фактора NGF в шванновских клетках. Было показано, что IL1, IL5 и TNF α индуцируют выделение NGF астроцитами. Различные цитокины приводят к активации разных функциональных программ астроцитов. IL1 и TNF α как направляют астроциты на провоспалительные процессы, так и способны уменьшать их пагубное влияние, стимулируя выживаемость и восстановление клеточных популяций. Подобное делает эти цитокины значимыми сигнальными молекулами для введения астроцитов в процессы защиты организма и восстановления тканей. Наконец, TNF α и IFN γ взаимодействуют с N-CAM, нейронной молекулой адгезии, играющей важную роль в развитии нейронов, синаптогенезе, регенерации и синаптической пластичности [35].

Одним из дополнительных факторов связи воспалительных молекул с риском шизофрении является окислительный стресс, который может выступать регулятором процессов воспаления как в периферических органах, так и в центральной нервной системе. Подтверждение влияния окислительного стресса включает исследования, показывающие, что введение беременным мышам антиоксидантов, в частности н-ацетилцистеина, может

скорректировать у мышиноного плода рост уровня цитокинов, гипометилирование, когнитивные нарушения, а также предотвратить мертворождение [14].

В конечном счете, ключевыми задачами при изучении вклада иммунной системы в развитие шизофрении являются: определение источника нейровоспалительных изменений (исходят ли они из головного мозга, периферии или же происходит совокупный процесс); прогнозирование изменений в головном мозге, которые могут предвосхищать перемены в воспалительном статусе, а также поиск молекулярных механизмов этих конкретных изменений; определение длительности воспаления и характера изменений воспалительного статуса в течение болезни [18].

Ассоциация полиморфизмов генов иммунокомпетентных молекул с риском развития шизофрении

Мета-анализ ассоциации полиморфизмов и их гаплотипов гена *IL10* показал, что гаплотипы А-С-А и G-С-С, представленные полиморфизмами rs1800896-rs1800871-rs1800872, влияют на риск развития заболевания в выборке азиатских лиц, но не европеоидов [36]. Однако, при учете полового компонента, данный гаплотип может вносить риск в развитие шизофрении у европейских женщин, будучи представленным набором аллелей А-Т-А [37]. В человеческом геноме ген *IL10* локализован на участке 1q31-32. Сам ген *IL10* представлен пятью экзонами и четырьмя интронами, кодирующими белок из 160 аминокислотных остатков. Близнецовые и семейные исследования показали, что около 75% изменчивости в синтезе *IL10* генетически детерминировано, 5'-фланкирующий участок гена содержит множественные полиморфизмы, которые напрямую влияют на выработку белка [19]. Сниженные показатели *IL10* обнаружены в крови у ряда лиц с шизофренией, а исследования на мышинных моделях показывают, что генетически усиленная выработка *IL10* макрофагами может нивелировать нарушения поведения [36].

Потенциальный вклад вышеописанных полиморфизмов в развитие шизофрении также отмечается в европейских исследованиях. Показано, что полиморфные сайты -1082G>A (rs1800896), -819C>T (rs3021097) и -592C>A (rs1800872) влияют на транскрипцию гена *IL10*. В группе больных индивидов обнаруживается увеличение частоты аллеля А по полиморфизму rs1800872.

Будучи локализованным на СТАТ-3-связывающем участке гена *IL10*, полиморфизм rs1800872 может влиять на экспрессию, причем аллель С связан с большей концентрацией интерлейкина 10, тогда как аллель А – с меньшей. Таким образом, генотип А/А по полиморфизму rs1800872 считается рисковым фактором развития шизофрении, а данная ассоциация считается независимой от популяционного фактора и других полиморфных вариантов, находящихся с $-592C>A$ в одном гаплотипе [36]. Также отмечается, что сниженная выработка цитокина *IL10 in vitro* связана с аллелем G полиморфизма rs1800896, причем генотип GG характеризует повышенный риск развития параноидальной шизофрении. Наконец, подчеркивается вариация частоты аллелей полиморфизмов гена *IL10* при сравнении разных этнических групп [29].

Популяционная вариабельность и противоречивые данные по полиморфизмам генов воспалительных молекул у лиц с шизофренией наиболее отчетливы в исследованиях генов *IL6*, *IL1*, *IFN-γ* и *TNFA*. К примеру, для промоторной области гена *IL1B* у японской группы больных показан вклад полиморфизмов rs6745746, rs4369864, rs4848306, rs1143623 и rs16944, если они представлены гаплотипом, включающим аллели CGTCC, TGTCC или CGCGT. Предполагается, что гаплотип CGTCC выполняет защитную роль, тогда как два других являются факторами риска шизофрении. Кроме того, была выявлена значимая ассоциация между уровнями мРНК *IL1B* и T-аллелью полиморфизма rs4848306 [40]. Для европейской группы больных была установлена связь генотипа AG полиморфизма rs4848306 гена *IL1B* с риском развития шизофрении, а также с проявлением заболевания после 18 лет [29].

Данные по вкладу полиморфизмов гена *IL6*, а также гена рецепторной молекулы *IL6R* являются противоречивыми, несмотря на обнаруженную повышенную концентрацию мРНК этих генов и их белковых продуктов в крови лиц с шизофренией [39]. Одно из европейских исследований, основанных на генотипировании семейных групп, показало отсутствие связи полиморфизмов гена *IL6* rs1800795, rs1800797 и полиморфизмов гена *IL6R* rs4537545, rs4845617, rs2228145 с риском развития шизофрении. Не были также выявлены гаплотипы, совокупный вклад полиморфизмов которых мог бы повлиять на риск развития заболевания [25]. Напротив, группа пациентов из Индии продемонстрировала связь полиморфизма rs1800796 ($-572G>C$) гена *IL6* с шизофренией, причем у больных лиц чаще наблюдался гетерозиготный фенотип [40]. Схожим образом, лица с шизофренией из Армении показали высокую встречаемость в генотипе минорного аллеля С

полиморфизма rs1800795 гена *IL6*. Функциональный эффект этого полиморфизма заключается в близости его к сайту присоединения глюкокортикоидного рецептора, что может повлиять на связывание. Данный рецептор является негативным регулятором экспрессии гена *IL6*. Стоит также отметить, что этот полиморфизм, выраженный в замене G на C в положении 174, может создать сайт связывания с транскрипционным фактором NF-1, что также модулирует экспрессию гена [41].

Ген рецептора интерлейкина 6 *IL6R* локализован на участке 1q21. Полиморфизм rs2228145 выражен заменой аспарагина на аланин в протеолитическом сайте рецептора, происходящей вблизи мотива, который кодирует трансмембранный домен этой молекулы. Показано, что данный полиморфизм значительным образом влияет на уровень sIL6R в сыворотке крови, а также на эффективность отщепления молекул *IL6R* от клеточной поверхности, что является ключевым механизмом образования sIL6R. Лица, имеющие минорный аллель C полиморфизма rs2228145, характеризуются увеличенным синтезом sIL6R. Как правило, исследования говорят о повышении уровня растворённой формы рецептора в крови лиц с шизофренией [25].

Результаты исследования по вкладу полиморфизмов гена *IFNG*, кодирующего интерферон-гамма, также противоречивы. Предполагается, что эта молекула при избыточной выработке может участвовать в нарушении миелинизации нервных волокон, что наблюдается у лиц с шизофренией. Польское исследование показало, что в группе мужчин с шизофренией обнаруживается большее число гомозигот по аллелю A полиморфизма rs62559044. Подобный генотип характеризуется пониженной концентрацией интерферона-гамма в крови [42]. С другой стороны, индийское исследование показало, что полиморфный вариант rs2069718 гена *IFNG*, для которого ранее была описана связь с системной красной волчанкой, может вносить вклад в развитие шизофрении при наличии генотипа AA по данному варианту. Этот полиморфизм потенциально обуславливает повышенную концентрацию интерферона-гамма. Кроме того, это исследование установило связь развития шизофрении с полиморфизмами rs1800587 (-889G>A) гена *IL1A* и rs361525 (-238G>A) гена *TNFα*, кодирующих воспалительные молекулы. В то же время связь с такими генами, как *gIL4*, *IL10*, *TGFB1* и *IL3* установлена не была [40].

Несмотря на то, что ген *TNFα* и его белковый продукт – фактор некроза опухолей альфа, нередко рассматривается в качестве фактора развития шизофрении, данные по связи этого гена с заболеванием также

противоречивы. Помимо положительного влияния на воспалительные процессы, эта молекула может воздействовать на выживаемость клеточных популяций нейронов, а также на катехоламинергическую систему. Финское исследование показало, что полиморфизм rs1800629 (-308G>A) гена *TNFA* лишь незначительно связан с риском развития шизофрении у мужчин [43]. Недавнее же польское исследование показало наличие связи риска развития шизофрении с полиморфизмами rs3397, rs1061622, и rs1061624 гена *TNFR2*, кодирующего один из рецепторов фактора некроза опухолей альфа. При этом для полиморфизма rs3397, локализованного в 3'-нетранслируемом участке, показана протекторная роль относительно вероятности развития шизофрении у женщин, в случае наличия генотипа T/C или C/C. Гаплотипирование по вышеописанным генотипам гена *TNFR2* и полиморфизму rs1800629 гена *TNFA* позволило обнаружить, что гаплотип CTGG, представленный вариантами rs3397-rs1061622-rs1061624-rs1800629, связан с повышенным риском развития шизофрении у мужчин и с пониженным риском у женщин [44]. Подобное открытие подтверждает возможный вклад полового компонента в развитие заболевания.

Крупнейшее международное полногеномное исследование, включавшее в себя генотипы почти 37 тысяч лиц с шизофренией, показало связь заболевания с полиморфизмами, локализованными в области главного комплекса гистосовместимости на шестой хромосоме. Кроме того, ассоциация с шизофренией была выявлена для энхансерных элементов, активных в тканях с важными иммунными функциями, в частности в поколениях В-лимфоцитов, вовлеченных в приобретенный иммунитет (линии CD19, CD20). Данная связь стабильна, даже при исключении расширенного района главного комплекса гистосовместимости и участков, содержащих энхансеры, активные в головном мозге. Подобное замечание является важным, так как высокий показатель неравновесного сцепления генов в локусе главного комплекса гистосовместимости может вносить искажения в ассоциацию тех или иных полиморфных сайтов с изучаемыми признаками [9].

Вклад локуса, входящего в главный комплекс гистосовместимости на шестой хромосоме, был охарактеризован, как влияние генов *C4A* и *C4B* комплекса *C4* иммунной системы комплемента. Данная система участвует в работе как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Показано, что лица с шизофренией имеют повышенную экспрессию гена *C4A* и характеризуются набором полиморфных вариантов, из которых наибольшая ассоциация с заболеванием показана для полиморфизма rs13194504, а также

повышенными показателями молекул РНК генов комплекса С4 в тканях головного мозга. Подчеркивается функциональная роль комплекса С4 в активации каскада С3, что может обуславливать активность микроглии в нервных тканях, приводящую к разрушению синаптических связей [15]. Отечественное исследование, где была изучена группа лиц с шизофренией из Сибири, показало связь генотипа GG по полиморфизму rs2616984 гена *CSMD1* с риском развития заболевания. Белок *CSMD1* вовлечен в регуляцию системы комплемента, помимо определённого ранее вклада в онкосупрессию. Стоит упомянуть, что данный полиморфизм является также кандидатным сайтом риска развития болезни Альцгеймера [45].

Таким образом, за последние 18 лет был достигнут значительный прогресс в области изучения генетической компоненты шизофрении, и выявленные кандидатные маркеры позволяют определить пересечения множества различных механизмов, которые могут внести вклад в развитие расстройства. Изменения в иммунокомпетентных молекулах, обусловленные генетически, специфическим образом взаимодействуют с центральной нервной системой, в результате чего становится возможным формирование среды для патологического нейроразвития, приводящего к шизофрении и смежным состояниям.

Текущие проблемы и перспективы

Несомненно, имеющиеся данные о повышенном уровне воспалительных молекул в крови и мозге, а также ассоциация полиморфных вариантов генов и регуляторных элементов подобных молекул у лиц с шизофренией могут являться лишь частными наблюдениями, которые не характеризуют общие механизмы развития шизофрении. Другая интерпретация проблемы заключается в том, что вклад иммунной системы в шизофрению выражен лишь у части индивидов, которые составляют отдельный «воспалительный» эндотип больных. Таким образом, лица с шизофренией демонстрируют наличие той или иной формы расстройства на молекулярном уровне, тогда как общая физиологическая и психиатрическая симптоматика может обуславливаться лишь отдельными элементами остальных механизмов [46].

Ряд новейших исследований фокусируется на выявлении «воспалительного» эндотипа шизофрении, показывая, что воспалительные изменения не являются универсальным механизмом развития шизофрении. Нередко

обнаруживается, что лица, характеризующиеся повышенными концентрациями мРНК генов воспалительных молекул и их непосредственных белков в крови, могут составлять до 50% от общего числа больных шизофренией [47]. Тем не менее, мета-анализ серии работ, рассматривающих нейровоспаление в контексте шизофрении, показал, что разброс по концентрациям молекул IL1 β , IL4, IL6, IL8 и TNF α у лиц с шизофренией значительно снижен в отличие от контрольной выборки индивидов. Это означает, что у больных не наблюдается разнообразия по данным значениям. Таким образом, представление о «воспалительном» эндотипе также не обнаруживает окончательного подтверждения, что наталкивает на мысль о непосредственном участии иммунной системы в развитии шизофрении, в частности в реализации психотического комплекса [48].

На данном этапе раскрытия молекулярно-генетических механизмов шизофрении можно с достаточной долей уверенности заявить о вкладе иммунокомпетентных молекул в развитие заболевания, а полиморфизмов генов данных молекул в регулирование риска его развития, в том числе тяжесть и форму протекания шизофрении. Исследования отмечают роль полиморфизмов таких генов, как *IL6*, *IL1*, *IFN γ* , *TNF α* , *CSMD1*, *C4A* и *C4B*. Соответствующие этим генам белковые продукты вовлечены в самые различные аспекты функционирования иммунитета как в периферической кровеносной системе, так и внутри ЦНС, позволяя установить связь между экзогенными факторами и молекулярно-генетической компонентой, а также выявить непосредственные механизмы заболевания. Дальнейшие исследования следует направить на полноценное раскрытие функциональной роли полиморфных вариантов, для которых показана ассоциация с риском развития шизофрении, в частности ряда таковых, которые были выявлены в ходе полногеномных исследований. Многие из этих потенциальных маркеров регулируют экспрессию белков с функциями, которые на данном этапе не изучены до конца. Кроме того, требуются дальнейшие исследования по вкладу эпигенетических механизмов и регуляторных последовательностей, которые могут модулировать иммунные реакции на те или иные экзогенные факторы. Интегрирование познаний в этих областях позволит сформировать обоснованное представление о молекулярной биологии шизофрении и смежных психических расстройств.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности № 0852-2020-0028

Список литературы

1. Charlston F.J., Ferrari A.J., Santomauro D.F., Diminic S., Stockings E., McGrath J.J., Whiteford H.A. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016 // *Schizophrenia Bulletin*. 2018. Vol. 44, № 6. – PP. 1195-1203. doi: 10.1093/schbul/sby058
2. Meyer, U., Feldon, J., Dammann, O. Schizophrenia and autism: both shared and disorder-specific pathogenesis via perinatal inflammation? // *Pediatric research*. 2011. Vol. 66. PP. 26-33. doi: 10.1203/PDR.0b013e318212c196
3. Dean K., Murray R.M. Environmental Risk Factors for Psychosis // *Dialogues In Clinical Neuroscience*. 2005. Vol. 7, № 1, PP. 69-80. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181718/>
4. Messias E.L., Chen C.Y., Eaton W.W. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths // *The Psychiatric Clinics of North America*. 2007. Vol. 30, № 3. PP. 323-338. doi: 10.1016/j.psc.2007.04.007
5. McGrath J.J., Eyles D.W., Pedersen C.B., Anderson C., Ko P., Burne T.H., Norgaard-Pedersen B., Hougaard D.M., Mortensen P.B. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case control study // *Archives of General Psychiatry Journal*. 2010. Vol. 67, № 9. PP. 889-894. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.110
6. Selemon L.D., Zecevic N. Schizophrenia: a tale of two critical periods for prefrontal cortical development // *Translational Psychiatry*. 2015. Vol. 5, № 8. e623. doi: 10.1038/tp.2015.115
7. Sullivan P.F., Kendler K.S., Neale M.C. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies // *Archives of General Psychiatry Journal*. 2003. Vol. 60, № 12. PP. 1187-1192. doi: 10.1001/archpsyc.60.12.1187
8. Tang J., Fan Y., Li H., Xiang Q., Zhang D.F., Li Z., He Y., Liao Y., Wang Y., He F., Zhang F., Shugart Y.Y., Liu C., Tang Y., Chan R.C.K., Wang C.Y., Yao Y.G, Chen X. Whole-genome sequencing of monozygotic twins discordant for schizophrenia indicates multiple genetic risk factors for schizophrenia // *Journal of genetics and genomics*. 2017. Vol. 44, № 6. PP. 295-306. doi: 10.1016/j.jgg.2017.05.005

9. Ripke S., Neale B.M., Corvin A., Walters J.T., Farh K.H., Holmans P.A., Lee P., Bulik-Sullivan B., Collier D.A., Huang H., Pers T.H., Agartz I., Agerbo E., Albus M., Alexander M., Amin F., Bacanu S.A., Begemann M., Belliveau R.A., Bene J., Bergen S.E., et al., Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci // *Nature*. 2014. Vol. 511, № 7510. PP. 421-427. doi: 10.1038/nature13595
10. Lin D., Chen J., Perrone-Bizzozero N., Bustillo J.R., Du Y., Calhoun V.D., Liu J. Characterization of cross-tissue genetic-epigenetic effects and their patterns in schizophrenia // *Genome Medicine*. 2018. Vol. 10, № 13. doi: 10.1186/s13073-018-0519-4
11. Rund B.R. The research evidence for schizophrenia as a neurodevelopmental disorder // *Scandinavian Journal of Psychology*. 2018. Vol. 59, № 1. PP. 49-58. doi: 10.1111/sjop.12414
12. Cannon T.D. How Schizophrenia Develops: Cognitive and Brain Mechanisms Underlying Onset of Psychosis // *Trends in Cognitive Sciences*. 2015. Vol. 19, № 12. PP 744-756. doi: 10.1016/j.tics.2015.09.009
13. Heinz A., Murray G.K., Schlagenhaut F., Sterzer P., Grace A.A., Waltz J.A. Towards a Unifying Cognitive, Neurophysiological, and Computational Neuroscience Account of Schizophrenia // *Schizophrenia Bulletin*. 2018. doi: 10.1093/schbul/sby154
14. Miller B.J., Goldsmith D.R. Towards an Immunophenotype of Schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. 2017. Vol. 42, № 1. PP. 299-317. doi: 10.1038/npp.2016.211
15. Sekar A., Bialas A.R., Rivera H., Davis A., Hammond T.R., Kamitaki N., Tooley K., Presumey J., Baum M., Van Doren V., Genovese G., Rose S.A., Handsaker R.E., et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4 // *Nature*. 2016. Vol. 530, № 7589. PP. 177-183. doi: 10.1038/nature16549
16. Watanabe Y., Someya T., Nawa H. Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: evidence from human studies and animal models // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2010. Vol. 64, № 3. PP. 217-230. doi: 10.1111/j.1440-1819.2010.02094.x
17. Fillman S.G., Weickert T.W., Lenroot R.K., Catts S.V., Bruggermann J.M., Catts V.S., Weickert C.S. Elevated peripheral cytokines characterize a subgroup of people with schizophrenia displaying poor verbal fluency and reduced Broca's area volume // *Molecular Psychiatry*. 2016. Vol. 21, № 8. PP 1090-1098. doi: 10.1038/mp.2015.90

18. Weickert C.S., Weickert T.W. What's Hot in Schizophrenia Research? // *Psychiatric Clinics of North America*. 2016. Vol. 39, № 2. PP 343-351. doi: 10.1016/j.psc.2016.01.011
19. Ozbey U., Tug E., Namil M. Interleukin-10 gene promoter polymorphism in patients with schizophrenia in a region of East Turkey // *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2009. Vol. 10. PP. 461-468. doi: 10.1080/15622970802626580
20. Trepanier M.O., Hopperton K.E., Mizrahi R., Mechawar N., Bazinet R.P. Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review // *Molecular Psychiatry*. 2016. Vol. 21, № 8. PP 1009-1026. doi: 10.1038/mp.2016.90
21. Orlovska-Waast S., Kohler-Forsberg O., Brix S.W., Nordenloft M., Kondziella D., Krogh J., Benros M.E. Cerebrospinal fluid markers of inflammation and infections in schizophrenia and affective disorders: a systematic review and meta-analysis. // *Molecular Psychiatry*. 2018. doi: 10.1038/s41380-018-0220-4
22. Lesh T.A., Careaga M., Rose D., McAllister A.K., Van de Water J., Carter C.S., Ashwood P. Cytokine alterations in first-episode schizophrenia and bipolar disorder: relationships to brain structure and symptoms // *Journal of Neuroinflammation*. 2018. Vol. 15, № 1. doi: 10.1186/s12974-018-1197-2
23. Balõtšev R., Koido K., Vasar V., Janno S., Kriisa K., Mahlapuu R., Ljubajev U., Parksepp M., Veiksaar P., Volke V., Lang A., Haring L., Zlimer M., Vasar E. Inflammatory, cardio-metabolic and diabetic profiling of chronic schizophrenia // *European Psychiatry*. 2017. Vol. 39. PP. 1-10. doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.05.010
24. Eaton W.W., Byrne M, Ewald H et al. Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers // *The American Journal of Psychiatry*. 2006. Vol. 163, № 3. PP. 521-528. doi: 10.1176/appi.ajp.163.3.521
25. Kapelski P., Skibinska M., Maciukiewicz M. Pawlak J., Permoda-Osip A., Twarowska-Haucer J. Family-based association study of interleukin 6 (IL6) and its receptor (IL6R) functional polymorphisms in schizophrenia in the Polish population // *Journal of Neuroimmunology*. 2015. Vol. 285. PP. 62-67. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.09.019
26. Kogan S., Ospina L.H., Kimhy D. Inflammation in Individuals with Schizophrenia – Implications for Neurocognition and Daily Function // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2018. Vol. 74 PP. 296-299. doi: 10.1016/j.bbi.2018.09.016

27. O'Tuathaigh C.M., Babovic D., O'Meara G., Clifford J.J., Croke D.T., Waddington J.L. Susceptibility genes for schizophrenia: Characterization of mutant mouse models at the level of phenotypic behavior // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2007. Vol. 31, № 1. PP 60-78. doi: 10.1016/j.neubiorev.2006.04.002
28. Plenge R.M., Scolnick E.M., Altshuler D. Validating therapeutic targets through human genetics // *Nature Reviews Drug Discovery*. 2013. Vol. 12, № 8. PP. 581-594. doi: 10.1038/nrd4051
29. Kapelski P., Skibinska M., Maciukiewicz M., Wilkosc M., Frydecka D., Groszewska A., Narozna B., Dmistrzak-Weglarz M., Czerski P., Pawlak J., Rajewska-Rager A., Leszczynska-Rodziewicz A., Slopian A., Zaremba D., Twarowska-Hauser J. Association study of functional polymorphisms in interleukins and interleukin receptors genes: IL1A, IL1B, IL1RN, IL6, IL6R, IL10, IL10RA and TGFB1 in schizophrenia in Polish population // *Schizophrenia Research*. 2015. Vol. 169, № 1-3. PP 1-9. doi: 10.1016/j.schres.2015.10.008
30. Na K.S., Jung H.Y., Kim Y.K. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2014. Vol. 3, № 48. PP. 277-286. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.10.022
31. Smith R.S., Maes M. The Macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia: additional evidence // *Medical Hypotheses*. 1995. Vol. 56, № 2. PP. 135-141. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8531836>
32. Schwarz M.J, Muller N., Riedel M., Ackenheil M. The Th2-hypothesis of schizophrenia: a strategy to identify a subgroup of schizophrenia caused by immune mechanisms // *Medical Hypothesis*. 2001. Vol. 56, № 4. PP. 483-486. doi: 10.1054/mehy.2000.1203
33. Miller B.J., Buckley P., Seabolt W., Mellor A., Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. // *Biological Psychiatry*. 2011. Vol. 70, № 7. PP. 663-671. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.04.013
34. Sasayama D., Hori H., Teraishi T, Hattori K., Ota M., Iijima Y., Tatsumi M., Higuchi T., Amano N., Kunugi H. Possible association between interleukin-1 β gene and schizophrenia in a Japanese population. // *Behavioural and Brain Functions*. 2011. Vol. 16. PP. 7-35. doi: 10.1186/1744-9081-7-35
35. Muller N., Ackenheil M. Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders // *Progress in Neuro-*

- Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 1998. Vol. 22, № 1. PP. 1-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9533165>
36. Gao L., Li Z., Chang S., Wang J. Association of Interleukin-10 Polymorphisms with Schizophrenia: A Meta-Analysis // PLoS One. 2014. Vol 9., № 3. e90407. 10.1371/journal.pone.0090407
37. Almoguera .1, Riveiro-Alvarez R., Lopez-Castroman J., Dorado P., Lopez-Rodriguez R., Fernandez-Navarro P., Baca-García E., Fernandez-Piqueras J., Dal-Ré R., Abad-Santos F., Llerena A., Ayuso C., et al. ATA homozygosity in the IL-10 gene promoter is a risk factor for schizophrenia in Spanish females: a case control study // BMC Medical Genetics. 2011. Vol. 12, № 81. doi: 10.1186/1471-2350-12-81
38. Yoshida M., Shirowa K., Mouri K., Ishiguro H., Supriyanto I., Ratta-Apha W., Eguchi N., Okazaki S., Sasada T., Fukutake M., Hashimoto T., Inada T., Arinami T., Shirakawa O., Hishimoto A. Haplotypes in the expression quantitative trait locus of interleukin-1 β gene are associated with schizophrenia // Schizophrenia Research. 2012. Vol. 40, № 1-3. PP. 185-191. doi: 10.1016/j.schres.2012.06.031
39. Chase K.A., Cone J.J., Rosen C., Sharma R.P. The value of interleukin 6 as a peripheral diagnostic marker in schizophrenia // BMC Psychiatry. 2016. Vol. 16, № 152. doi: 10.1186/s12888-016-0866-x
40. Srinivas L., Vellichirammal N.N., Alex A.M., Nair C., Nair I.V., Banerjee M. Pro-inflammatory cytokines and their epistatic interactions in genetic susceptibility to schizophrenia // Journal of Inflammation. 2016. Vol. 13, № 1. doi: 10.1186/s12974-016-0569-8
41. Zakharyan R., Petrek M., Arakelyan A. Interleukin-6 promoter polymorphism and plasma levels in patients with schizophrenia // Tissue Antigens. 2012. Vol. 80, № 2. PP. 136-142. doi: 10.1111/j.1399-0039.2012.01886.x
42. Paul-Samojedny M., Kowalczyk M., Suchanek R., Owczarek A., Fila-Danillo A., Szczygiel A., Kowalski J. Functional polymorphism in the interleukin-6 and interleukin-10 genes in patients with paranoid schizophrenia--a case-control study// Journal of Molecular Neuroscience. 2010. Vol. 42, № 1. PP. 112-119. doi: 10.1007/s12031-010-9365-6
43. Hanninen K., Katila H., Rontu R., Mattila K.M., Hurme M., Lehtimäki T. Tumor necrosis factor-alpha -G308A polymorphism in schizophrenia in a Finnish population // Neuroscience Letters. 2005. Vol. 385, № 1. PP. 76-81. doi: 10.1016/j.neulet.2005.05.023
44. Suchanek-Raif R., Raif P., Kowalczyk M., Paul-Samojedny M., Kucia K., Merk W., Kowalski J. Polymorphic Variants of TNFR2 Gene in

- Schizophrenia and Its Interaction with -308G/A TNF- α Gene Polymorphism // Mediators of Inflammation. 2018. Vol. 2018. – doi: 10.1155/2018/8741249
45. Бочарова А.В., Степанов В.А., Марусин А.В., Харьков В.Н., Вагайцева К.В., Федоренко О.Ю., Бохан Н.А., Семке А.В., Иванова С.А. Анализ ассоциаций генетических маркеров шизофрении и ее когнитивных эндотипов // Генетика. 2017. Т. 53, № 1. С. 100-108. doi: 10.7868/S0016675817010039
46. Horvath S., Mirnics K. Schizophrenia as a disorder of molecular pathways // Biological Psychiatry. 2015. Vol. 77, № 1. PP. 22-28. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.01.001
47. Boerrigter D., Weickert T.W., Lenroot R., O'Donnell M., Galletly C. Liu D., Burgess M., Cadiz R., Jacomb I., Catts V.S., Fillman S.G., Weickert C.S. Using blood cytokine measures to define high inflammatory biotype of schizophrenia and schizoaffective disorder // Journal of Neuroinflammation. 2017. Vol. 14, № 1. doi: 10.1186/s12974-017-0962-y
48. Pillinger T., Osimo E.F., Brugger S., Mondelli V., McCutcheon R.A., Howes O.D. A Meta-analysis of Immune Parameters, Variability, and Assessment of Modal Distribution in Psychosis and Test of the Immune Subgroup Hypothesis // Schizophrenia Bulletin. 2018. doi: 10.1093/schbul/sby160