

ОБЗОРЫ  
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 577.21:616.895

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ  
ГИПОТЕЗЫ ШИЗОФРЕНИИ

© 2019 г. А. Э. Гареева<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> Институт биохимии и генетики Уфимского Федерального исследовательского центра  
Российской академии наук, Уфа, Россия

<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

\*e-mail: annagareeva@yandex.ru

Поступила в редакцию 24.05.2018 г.

После доработки 30.07.2018 г.

Принята к публикации 24.09.2018 г.

Шизофрения является тяжелейшим психическим заболеванием и развивается вследствие генетических факторов и факторов внешней среды, а также при взаимодействии этих факторов. Ранее развитие шизофрении в основном связывали с дисфункцией дофаминергической системы. Однако накопленные данные позволили предположить, что патогенез шизофрении может включать дисфункцию в дофаминергической, глутаматергической, серотонинергической и ГАМК-ергической системах, что может приводить к абберрантному функционированию интернейронов и проявляться в виде когнитивной, поведенческой и социальной дисфункции. В соответствии с теорией графов, взаимодействия между нейротрансмиттерами могут быть смоделированы как “узлы” и “ребра”. Окислительный баланс, иммунная и глутаматергическая системы могут представлять собой множественные узлы, блокирующие “центральный хаб”. Очевидно, что дисбаланс в любом из этих узлов может повлиять на всю систему [Yang, Tsai, 2017]. В этом обзоре рассмотрены существующие гипотезы развития шизофрении, включая глутаматергическую, серотонинергическую, ацетилхолиновую, ГАМК-ергическую, а также гипотезы нарушения нейронального развития и воспалительных цитокинов по результатам последних мировых исследований в области изучения патогенетических механизмов развития шизофрении.

*Ключевые слова:* шизофрения, гипотезы развития, генетика

DOI: 10.1134/S0044467719040038

НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНАЯ ГИПОТЕЗА  
РАЗВИТИЯ ШИЗОФРЕНИИ

*Дофаминергическая гипотеза.* Было сделано предположение о том, что позитивная симптоматика при шизофрении развивается вследствие гиперактивности дофаминергической нейротрансмиссии [Carlsson, Lindqvist, 1963]. Классическая дофаминергическая гипотеза развития шизофрении основана на выявлении высоких концентраций дофамина в терминалях и D2 рецепторах субкортикальной области головного мозга и прилежащем ядре [Carlsson, Lindqvist, 1963]. По мере накопления знаний в этой области была сформулирована гипотеза о том, что дефицит дофаминовой нейротрансмиссии в рецепторах дофамина DRD1 в префронтальной коре головного мозга может быть вовлечен в

развитие когнитивных нарушений и негативной симптоматики при шизофрении [Laruelle et al., 2014]. Конвергенция доклинических и клинических данных предполагает, что дисфункция дофаминергической системы может происходить вслед за нарушением функции N-метил-D-аспартатных рецепторов (NMDA). В настоящее время становится ясным то, что дофаминергическая система играет модулирующую роль в работе глутаматергической системы [Laruelle et al., 2014]. Результаты ряда исследований показали повышение пресинаптической дофаминергической активности у больных шизофренией, не получавших лечение, в дорсальном стриатуме, а не в вентральном. В дополнение к этому факту была обнаружена корреляция снижения дофаминергической активности в вен-

тральном стриатуме с тяжестью негативной симптоматики у больных, не получающих лечение [Laruelle et al., 2014].

Внутриутробное воздействие материнской вирусной инфекции ассоциируется с высоким риском развития шизофрении и других психических расстройств вследствие нарушения у плода нейронального развития ЦНС [Luchicchi et al., 2016]. Известно, что факторы иммунного ответа оказывают негативное воздействие на созревание головного мозга, что и является предрасполагающим фактором возникновения патологии в будущем по мере развития ребенка. Поскольку нейроны дофаминергической системы вентральной области покрышки и их регионы мишени играют существенную роль в патогенезе шизофрении и других эндогенных психозов, многие исследователи пытаются объяснить, каким образом происходит нарушение дофаминовой активности и ее функционирования на моделях “активации иммунной системы у матери”. Luchicchi и соавт. использовали иммунно-опосредованную модель нарушения нейронального развития, основанную на пренатальном применении полирибоинозиновой-полирибозитидиловой кислоты (PIC) у крыс для имитации вирусной инфекции и последующего нарушения подобного шизофренического поведения у потомства. Было обнаружено, что у взрослых крыс при применении вещества (PIC) наблюдался дефицит сенсорного регулирования, памяти, социального взаимодействия и увеличение уровня дофамина в прилежащем ядре головного мозга, а не в префронтальной коре. Также наблюдалось снижение спонтанного разряда и активности популяции дофаминовых нейронов. Таким образом, результаты подтверждают, что активация иммунной системы у матери может вызывать тяжелые нарушения в дофаминергической системе плода [Luchicchi et al., 2016].

Дофаминовые рецепторы DRD4 вовлечены в патогенез шизофрении и в способность некоторых атипичных антипсихотических препаратов уменьшать когнитивные нарушения у больных шизофренией. Системное введение агониста дофаминового рецептора D4-PD168077 в субэффективной дозе вместе с субэффективной дозой атипичного антипсихотика лурасидона, который является слабым антагонистом рецептора DRD4, отменяет дефицит распознавания новых объектов у крыс, являющихся моделью когнитивного нарушения при шизофрении и получа-

вших длительное лечение фенциклидином. Атипичные антипсихотики потенциально стимулируют рецепторы DRD4 посредством их способности улучшать высвобождение дофамина в ключевых областях мозга, связанных с когницией. Однако некоторые атипичные антипсихотики являются относительно мощными антагонистами рецептора DRD4 в клинических дозировках, включая клозапин и рисперидон. DRD4 антагонист L745870 блокирует способность клозапина, но не лурасидона реверсировать дефицит распознавания новых объектов у крыс. Целью исследования Huang и соавт. явилось определение влияния селективного агониста и антагониста DRD4 и с премедикацией лурасидоном на высвобождение нейротрансмиттера в медиальной префронтальной коре и дорсальном стриатуме головного мозга у мышей с использованием микродиализа *in vivo*. Авторами было выявлено, что PD168077 отдельно и в сочетании с субэффективной дозой лурасидона повышает выброс дофамина и ацетилхолина в префронтальной коре, но только дофамина – в дорсальном стриатуме головного мозга. L745870 не влиял на выброс нейротрансмиттеров и на способность лурасидона увеличивать выброс нейротрансмиттеров в коре или стриатуме головного мозга. Полученные результаты указывают на то, что DRD4 агонизм является достаточным для увеличения выброса кортикального дофамина и ацетилхолина, не мешая эффектам лурасидона и, возможно, других атипичных антипсихотиков на внеклеточный уровень кортикального дофамина и ацетилхолина. DRD4 агонист может быть полезен для терапии когнитивных нарушений при шизофрении, особенно в качестве увеличения тех атипичных антипсихотиков, которые не являются сильными DRD4 антагонистами [Huang et al., 2017].

*Глутаматергическая гипотеза развития шизофрении.* Глутамат является основным возбуждающим нейротрансмиттером ЦНС, его используют все нейроны коры головного мозга, проецирующие аксоны за ее пределы. Известно, что глутамат играет важную роль в синаптической пластичности, одними из проявлений которой являются долговременное потенцирование и формирование новых синапсов. Увеличивающееся число публикаций свидетельствует о вовлеченности глутаматного сигнального пути в нейробиологию шизофрении и других психических рас-

стройств, таких как большое депрессивное и биполярное расстройство. Посмертные исследования демонстрируют измененную плотность дендритных шипиков головного мозга больных шизофренией, что указывает на то, что ремоделированные нейронные сети могут вносить вклад в патогенез шизофрении и других психических заболеваний. Лекарственные препараты, взаимодействующие с системой глутамата, как правило, привлекают внимание, поскольку они показывают эффективность в исследованиях на моделях животных и потенциальные терапевтические эффекты в клинических условиях [Ohgi et al., 2015].

Специфические ко-агонисты NMDA-рецепторов, такие как глицин, D-циклосерин и D-серин, вызывают частичную редукцию симптоматики при приеме совместно с основной терапией у больных [Laguette et al., 2014]. Нейролептики, являющиеся антагонистами DRD2 рецепторов, возможно, могут восстанавливать прием и обработку информации, полученной от коры через восстановленную функциональность NMDA рецепторов [Laguette et al., 2014]. Ответ на антагонисты DRD2 у больных шизофренией зависит от уровня захвата дофамина. При повышенном захвате DRD2 антагонисты действуют быстро на позитивную симптоматику. При нормальном ответе на нейролептики становится медленным. Можно предположить, что позитивная симптоматика у медленных респондеров вызвана скорее первоначальным дефицитом функционирования NMDA-рецепторов, чем снижением активности NMDA-рецепторов, вызванных рецепторами DRD2. DRD2 антагонисты могут помогать медленным респондерам снижать DRD2 активность ниже нормального уровня, меняя равновесие между DRD1/DRD2 рецепторами в пользу DRD1. Однако такой подход был бы длительным и менее предсказуемым, чем у больных с дефицитом активности NMDA-рецепторов, вызванным чрезмерной активностью DRD2 рецепторов [Laguette et al., 2014]. Помимо этого, предполагается, что недостаточная стимуляция DRD1 рецепторов в префронтальной коре головного мозга, возможно, влияет на когнитивный дефицит у больных [Laguette et al., 2014].

Фенциклидин является антагонистом NMDA рецепторов и известен способностью вызывать шизофреноподобную симптоматику, на основании чего была выдвинута глута-

матергическая гипотеза развития шизофрении [Kaur et al., 2014]. Кроме того, предыдущие исследования указывают на то, что антипсихотические препараты действуют фармакологически на глутаматергическую систему, приводя к молекулярным, а также физиологическим последствиям, и таким образом могут повлиять на терапевтический результат [Kaur et al., 2014]. Также *post mortem* у больных шизофренией обнаружены низкие уровни рецепторов глутамата в головном мозге [Chen et al., 2017].

Мозг генерирует различные типы кортикальных электромагнитных осцилляций. Полагают, что гамма-осцилляции (ГО) играют важную роль в восприятии и когнитивных процессах и необходимы для обобщения информации внутри нейронных сетей [Uhlhaas, Singer, 2010]. Известно, что существуют различия у больных шизофренией и здоровых людей в одном из типов таких осцилляций, называемых гамма-волнами; и группа исследователей из Ньюкасла показала связь нарушений гамма-осцилляций (ГО) с недостатком рецепторов NMDA. Чтобы смоделировать симптомы шизофрении на крысах, ученые применяли кетамин — распространенный препарат, способный вызывать нарушения гамма-осцилляций, сходных с теми, которые наблюдаются при шизофрении. Было обнаружено, что кетамин вызывает подобную реакцию, блокируя рецепторы NMDA. Ученые считают, что недостаток или неверная работа этих рецепторов у человека может породить распространенное заболевание. Это открывает совершенно новую эру в изучении шизофрении [Middleton et al., 2008].

Нейровизуализация поддерживает концепцию корреляции между шизофренией и эндофенотипом, состоящим из сниженной дофаминовой активности в коре головного мозга совместно с повышенной активностью в дорсальном стриатуме. Опыты на моделях животных и нейровизуализация подтверждают гипотезу об изменении функциональной активности дофаминергической системы вслед за снижением активности NMDA нейротрансмиссии. Эти изменения в функционировании дофаминергической системы могут приводить к ухудшению синаптической связи и функции NMDA [Laguette et al., 2014]. В действительности эти взаимодействия — влияние глутаматергической системы на дофаминергическую и дофаминергической на глутаматергическую — являются очень важ-

ными в изучении шизофрении. Снижение глутаматергической активности может вызывать дофаминергический эндофенотип заболевания, изменения в дофаминергической системе могут повышать тяжесть от снижения глутаматергической нейротрансмиссии. Так, Carlsson и соавт. обнаружили дефицит NMDA нейротрансмиссии, приводящий к уменьшению активности префронтальной области у больных шизофренией, что впоследствии может приводить к снижению мезокортикальной дофаминергической нейротрансмиссии, и, как следствие, усилению тяжести когнитивной симптоматики при шизофрении [Carlsson et al., 2004]. Таким образом, поражение мезолимбической дофаминергической нейротрансмиссии предположительно является триггерным механизмом развития позитивной симптоматики [Laguette et al., 2014]. Исходя из этого становится очевидным, что нарушения в работе этих двух нейротрансмиссионных систем усиливают друг друга.

Несмотря на сложность создания фармакологической модели шизофрении, полученные результаты свидетельствуют о существовании повышенной дофаминергической активности и непсихотических симптомах (когнитивные нарушения) в продромальном периоде заболевания. Тактика использования селективных модуляторов активности NMDA и DRD1 рецепторов может быть эффективна до наступления первого психотического эпизода так же, как и воздействие на негативную и когнитивную симптоматику у больных шизофренией [Laguette et al., 2014].

Известно, что NMDA рецепторы участвуют в генерации медленных возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП), необходимых для осуществления сложных процессов как: ассоциативное обучение, рабочая память, поведенческая гибкость и внимание, которые нарушены при шизофрении. Сообщается и о ключевой роли в развитии нейрональных проводящих путей. Таким образом, представляя собой критический компонент процесса нейронального развития, нарушение функционирования может приводить к развитию шизофрении.

Шизофрения характеризуется не только психозом, но и нарушением рабочей памяти, дефицитом исполнительного функционирования, за которые отвечает префронтальная кора головного мозга (ПФКГМ). Эти когнитивные нарушения возникают до начала пси-

хоза. Группой ученых была исследована синаптическая функция нейронального развития на модели шизофрении, вызванной введением метилазоксиметанола (МММ) [Gulchina, et al., 2017]. В частности, исследователи выдвинули гипотезу о том, что гипофункция NMDA объясняется уменьшением количества субъединицы NR2B посредством aberrантной эпигенетической регуляции экспрессии генов, приводящей к синаптической недостаточности и когнитивной дисфункции, являющихся отличительными чертами шизофрении. Подтверждением выдвинутой гипотезы являются снижение количества синаптического белка NR2B у молодых МММ-моделей животных и существенное нарушение функции NMDA рецепторов, что было продемонстрировано с помощью методов локальной фиксации потенциала и Вестерн-блот [Gulchina, et al., 2017]. Как NMDA-миниатюрные возбуждающие постсинаптические потенциалы (мВПСП), так и синаптические NMDA-вызванные ВПСП значительно снижены в прелимбической ПФКГМ (пПФКГМ). Потеря белка в течение ювенильного периода коррелирует с aberrантным увеличением обогащения эпигенетического транскрипционного репрессора REST и репрессивного гистонового маркера H3K27me3 промотора гена *GRIN2B*, как анализируется ChIP-qPCR. Гипофункция глутамата была важной гипотезой в понимании патологии шизофрении. Однако мало внимания уделялось системе NMDA в развитии ПФКГМ на моделях шизофрении. Данная работа является первой, где подтверждается, что гипофункция NMDA рецептора является признаком раннего постнатального развития заболевания совместно с эпигенетической гиперрепрессией промоторной области гена *GRIN2B* как способствующего фактора. Таким образом, в основе ранних когнитивных нарушений у МММ-моделей указанного заболевания, а также у больных шизофренией может лежать нарушение функции NMDA рецептора вследствие уменьшения количества белка NR2B [Gulchina, et al., 2017].

Huang и соавт. изучили влияние антагониста глутаматного рецептора МК-801, агониста глутаматного рецептора NMDA и полового диморфизма на скрытое торможение для прояснения глутаматной гипотезы развития шизофрении. Во время фазы предварительного облучения 56 самцам и 65 самкам крыс линии *Wistar* вводили в левый желудочек ин-

трацеребровентрикулярно физиологический раствор МК-801 или NMDA, а затем подвергали воздействию пассивного блока избегания в трех испытаниях через каждые 3 дня. Затем всех крыс помещали в световое отделение коробки пассивного избегания и им разрешали переходить в темный отсек, где каждая подвергалась воздействию электротока (1 мА, 2 с) в ходе пяти испытаний каждые 5 дней. Инъекции глутаматных препаратов NMDA и МК-801 не влияли на скрытое торможение. Сексуальный диморфизм не наблюдался при скрытом торможении. Представленные данные о крысах-самцах показали, что глутаматная система не влияет на скрытое торможение и указывает на то, что глутаматная система не похожа на систему дофамина с точки зрения влияния на развитие позитивной симптоматики при шизофрении. Глутаматергическая система может быть вовлечена в развитие негативной и когнитивной симптоматики при шизофрении. Результаты могут иметь важное значение в разработке новых методов терапии негативной и когнитивной симптоматики при шизофрении [Huang et al., 2017].

Гипофункция рецептора NMDA является одной из наиболее распространенных моделей шизофрении. Например, у здоровых индивидов, получающих неконкурентные антагонисты рецепторов NMDA, выявляется позитивная, негативная и когнитивная симптоматика, характерная для шизофрении. Пациенты с анти-NMDA-рецепторным энцефалитом часто испытывают психические симптомы, подобные первоначально шизофрении. Однако, где и когда в головном мозге возникает гипофункция NMDA рецептора у больных шизофренией, остается малопонятным. Группой исследователей было показано, что гипофункция NMDA рецептора первоначально возникает в кортикальных ГАМКергических нейронах в раннем постнатальном периоде. Дефицит созревания ГАМКергических нейронов может вызывать снижение внутренней возбудимости и высвобождение ГАМК, приводящее к растормаживанию пирамидальных нейронов. В свою очередь, кортикальное растормаживание может вызывать пролиферацию глутамата и последующую гомеостатическую понижающую регуляцию функционирования NMDA рецептора в пирамидальных нейронах в продромальном периоде. Эти две временные гипофункции NMDA рецептора могут быть взаимодополняющими, поскольку ни

одна из них не может полностью объяснить всю патофизиологию шизофрении [Nakazawa, et al., 2017].

*Серотонинергическая гипотеза развития шизофрении.* Серотонин является важным нейротрансммитером, участвующим в регуляции когнитивных функций, памяти, способности к обучению, аппетита, сосудистого тонуса, коагуляции, функционировании иммунной системы, в высвобождении дофамина, сексуальном влечении. Серотониновый сигнальный путь в головном мозге посредством цАМФ и CREB активирует экспрессию многих генов, кодирующих белки, необходимые для нейронального роста и жизнеспособности клеток мозга. Кроме этого, сигнальные пути серотонина взаимодействуют с сигнальными путями дофамина, глутамата, ацетилхолина и гамма-аминомасляной кислоты.

Дисфункция серотонинергической нейротрансмиссии является ключевым звеном патогенеза шизофрении [Abdomalesky et al., 2014]. Рецепторы серотонина вовлечены в различные нейробиологические проявления, такие как агрессивность, тревожность, увеличение аппетита, пониженная способность к обучению, ухудшение памяти; они являются также мишенями для нейролептиков [Raquette et al., 2014]. Известна важная роль рецептора серотонина HTR2A в регуляции развития головного мозга у плода и когнитивных функций у взрослых индивидов [Raquette et al., 2014]. Согласно серотониновой теории, развитие шизофрении обусловлено недостаточностью серотонинергической нейротрансмиссии [Abdomalesky et al., 2014].

Нейроны серотонинергической системы прежде всего обнаруживаются в ядре шва и проектируются практически во все области головного мозга. Берущие начало серотонинергические нейроны в переднем ядре шва иннервируют кору головного мозга, стриатум, таламус и дофаминергические нейроны среднего мозга. В то время как нейроны, берущие начало от срединных ядер шва, иннервируют перегородку, гиппокамп, гипоталамус и другие лимбические структуры [Amato, 2015]. Серотониновые рецепторы подкласса 2A наряду с подклассами 5-HT2B и 5-HT2C входят во второй класс рецепторов серотонина. Рецепторы этого класса состоят из белковой молекулы (пептид, содержащий 458–471 аминокислотный остаток) с гомологией между подклассами приблизительно 50%. В значи-

тельных количествах серотониновые рецепторы подкласса 2A содержатся в гиппокампе и передней коре мозга, то есть в структурах, тесно связанных с эмоциональными и когнитивными процессами.

*Кинуреновая гипотеза развития шизофрении.* Кинуреновая гипотеза развития шизофрении была выдвинута в 2004 г. [Erhardt et al., 2017]. Согласно кинуреновой гипотезе шизофрению рассматривают как результат дисбаланса в путях метаболизма триптофана. Кинуреновая кислота (КК) представляет собой нейроактивный метаболит триптофана, образовавшийся в головном мозге и на периферии, которая, как известно, блокирует ионотропные глутаматные и  $\alpha 7$ -никотиновые ацетилхолиновые рецепторы ( $\alpha 7nAChR$ ), действуя как лиганд GPR35 рецептора G-связанного белка и рецептора арильного углеводорода человека (AHR). КК, по-видимому, модулирует ряд механизмов, участвующих в патогенезе шизофрении, включая дофаминергическую передачу в мезолимбических и мезокортикальных областях или глутаматергическую нейротрансмиссию. С кинуреновой гипотезой шизофрении связывают появление позитивной и негативной симптоматики шизофрении и когнитивных нарушений, характерных для заболевания. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что антипсихотические препараты могут восстанавливать баланс в путях метаболизма кинуренина, а совместное введение глицина с антипсихотическими средствами может уменьшить экстрапирамидные симптомы у больных шизофренией. Центральный уровень КК может увеличиваться в процессе воспаления, что согласуется с воспалительной гипотезой шизофрении. Изменения иммунного ответа и нарушенного функционирования обмена кинуренина могут привести к диспропорции между нейропротективными и нейротоксическими механизмами в головном мозге. В настоящее время интенсивные исследовательские усилия сосредоточены на роли метаболитов обмена кинуренина в патогенезе шизофрении, их ассоциации с ответом на антипсихотическую терапию и поиске новых лекарств, модулирующих функционирование обмена кинуренина [Flis, et al., 2016].

*Норадренергическая гипотеза развития шизофрении.* Дисрегуляция норадренергической системы вовлечена в патогенез шизофрении. В большинстве исследований показана высокая активность норадренергических нейронов в

острой фазе шизофрении. Различные взаимоотношения между уровнями норадреналина и дофамина могут определять некоторые симптомы шизофрении [Maletic et al., 2017]. Сообщается об аффинности ряда антипсихотиков к рецепторам норадреналина ADRA1A и ADRA2A [Borthwick, et al., 2017].

#### ГИПОТЕЗА НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ ЦНС

В основе теории о нарушении развития головного мозга лежит пренатальный, перинатальный дефект или поражение мозга под действием таких факторов, как вирусная инфекция у матери во время второго триместра беременности, неполноценное питание матери в первом триместре беременности, гипоксии, сезона рождения, перинатального стресса, а также генетических факторов (Toufroulou et al., 2015; Newbury et al., 2018). Все эти факторы могут приводить к нарушению механизмов развития мозговых структур, таких как нарушение образования нервной трубки, процесса миграции, пролиферации и дифференцировки нейронов, развитие аксонов и дендритов, миелинизации аксонов, формирование нейрональной пластичности, синаптогенеза. Впоследствии после окончания формирования центральной нервной системы (ЦНС), под действием неблагоприятных факторов, приводящих к декомпенсации несовершенных структур головного мозга, могут появляться первые симптомы шизофрении. Предполагается, что в основе патогенеза шизофрении лежат нарушения межклеточных контактов на уровне синаптических структур и нейрональной пластичности (Gokhale et al., 2016; Pantazopoulos et al., 2016; MacDonald et al., 2017).

В поддержку гипотезы нарушения нейронального развития шизофрении служат результаты опытов на моделях грызунов. Одной из таких моделей является модель поражения вентрального гиппокампа новорожденного и пренатальное воздействие ацетатом метилазоксиметанола (МММ) [Grace et al., 2017]. Взрослое потомство крыс, обработанных МММ, продемонстрировало наличие многих симптомов, характерных для шизофрении, включая нейроанатомические изменения (истончение лимбической коры с увеличением плотности упаковки клеток, потерю интернейронов парвальбумина, поведенческие дефициты (предпульсное торможение, латентное торможение), а также увеличение ло-

комоции в ответ на введение амфетамина [Grace et al., 2017].

Исследования головного мозга больных шизофренией *post mortem* продемонстрировали, в частности, дезорганизацию ориентации пирамидных нейронов, что свидетельствует о нарушении миграции нейронов, которое было отмечено при изучении citoархитектоники префронтальной области и гиппокампа [Crossley et al., 2016]. Помимо этого, имеются данные, демонстрирующие нарушение кластеризации нейронов в височной доле коры головного мозга, относящейся к гиппокамповой формации, а также существование аномалий размеров, количества и ориентации корковых и подкорковых нейронов, атрофии дендритного дерева нейронов и дефицит синапсов [Crossley et al., 2016]. Результаты исследования Sekar и соавт. [Sekar et al., 2016] показывают, что полиморфизм генов комплимента C4 может вызывать чрезмерную синаптическую обрезку [Mallya et al., 2018] и доказывают то, что потеря объема коры головного мозга возникает при манифестации психоза и в подростковом возрасте, и в ранней взрослой жизни [Cannon et al., 2015].

Прижизненные исследования больных шизофренией методом ядерно-магнитного резонанса также демонстрируют изменения корковых и подкорковых структур. При сравнении с контролем у больных шизофренией наблюдается уменьшение массы серого вещества головного мозга, особенно в префронтальной, височной и париетальной областях [Celik et al., 2016].

По мнению ряда исследователей, описанные изменения ЦНС у больных шизофренией развиваются после нейрональной миграции. С помощью метода спектральной оптической когерентной томографии было обнаружено, что у больных шизофренией слой нервных волокон сетчатки, клеток ганглии и внутренний плексиформный слой были гораздо тоньше по сравнению с контролем. Эти показатели также коррелировали с тяжестью шизофрении и способностью отвечать на терапию нейролептиками. Считают, что метод оптической когерентной томографии может быть использован для диагностики нейродегенеративных процессов головного мозга [Celik et al., 2016].

### ГЕНЕТИКО-ВОСПАЛИТЕЛЬНО-СОСУДИСТАЯ ГИПОТЕЗА РАЗВИТИЯ ШИЗОФРЕНИИ

Генетико-воспалительно-сосудистая гипотеза легла в основу нового варианта иммунологической гипотезы шизофрении для объяснения роли врожденного иммунитета в патогенезе шизофрении.

Нерегулируемое воспаление, вызванное инфекцией или травмой, приводит к чрезмерному продуцированию воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF), интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) и интерлейкины (IL-1 $\beta$ , IL-6 и другие). Эти цитокины влияют на гомеостаз нескольких органов, а также ЦНС [Corbin et al., 1996].

Несмотря на традиционный взгляд на мозг как на иммунологически привилегированный сайт, многочисленные исследования показали, что ЦНС взаимодействует с периферическими воспалительными цитокинами через несколько патогенетических путей, описанных ниже [Khandaker et al., 2015]. Во-первых, гуморальный путь: периферические цитокины диффундируют в ЦНС через циркумвентрикулярные органы и структуры, не имеющие гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Во-вторых, клеточный путь: периферические иммунные клетки попадают в ЦНС из-за изменений в проницаемости ГЭБ через действия хемоаттрактантных медиаторов. В-третьих, ось микробиота-кишка-мозг: микробиота-кишка может передавать сигналы в мозг через блуждающий нерв, иммунные медиаторы и микробные метаболиты, тем самым изменяя нейротрансмиссию в ЦНС [Desbonnet et al., 2015; De Palma et al., 2017]. В-четвертых, недавно обнаруженный центральный лимфатический путь, или глимфатическая система, опосредуемая функциональными лимфатическими сосудами в ЦНС [Louveau et al., 2015]. В этом пути внеклеточные жидкости (спинномозговая и интерстициальная), стекающие из паренхимы головного мозга на шейные и поясничные лимфатические узлы, облегчают трафик антигенов и иммунных клеток, влияющих на периферическое и центральное воспаление [Aspelund et al., 2015]. Наконец, нейронный путь: афферентный блуждающий нерв обнаруживает периферические воспалительные цитокины (TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6) и передает сигналы в ядро одиночного пути (*nucleus solitarius*) и тем самым к гипоталамусу [Khandaker et al., 2015]. Все эти механизмы являются посредниками

взаимодействия “иммунная система — головной мозг” и способствуют развитию центрального воспаления и изменения поведения.

Баланс между про- и противовоспалительными цитокинами является решающим для правильного развития мозга [Smith et al., 2007]. Эпидемиологические исследования указывают на то, что инфекции во время эмбрионального развития повышают риск шизофрении во взрослом возрасте [Brown et al., 2010; Khandaker et al., 2013; Knuesel et al., 2014]. В этих исследованиях сообщается об ассоциации между повышенным уровнем материнских воспалительных цитокинов (особенно IL-8 и TNF) и риском развития шизофрении у взрослого потомства [Brown et al., 2010]. В доклинических исследованиях было отмечено, что материнская иммунная активация у грызунов индуцирует воспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF) и уменьшает противовоспалительные цитокины (IL-10) как в материнских жидкостях, так и в головном мозге эмбриона, вызывая шизофреническую симптоматику у потомства [Smith et al., 2007]. Аналогично, прямая инокуляция IL-6 беременным грызунам также вызывает шизофреноподобные аномалии у потомства.

Этот эффект предотвращается путем нейтрализации антител IL-6, генетического истощения гена IL-6 (нокаут по гену IL-6) [Smith et al., 2007] или избыточной экспрессии противовоспалительных цитокинов (IL-10) в макрофагах беременных [Meyer et al., 2014].

Генетические исследования продемонстрировали вовлеченность генов иммунной системы при шизофрении [Andreassen et al., 2015]. Исследование в датской популяции выявило значительную взаимосвязь между тяжелыми инфекциями и риском развития шизофрении. В предыдущем исследовании сообщалось об увеличении риска шизофрении на 36% при аутоиммунных расстройствах [Benros et al., 2011]. Ряд клинических работ демонстрируют хроническое низкосортное воспаление при шизофрении [Miller et al., 2011; Uptegrove et al., 2014; Goldsmith et al., 2016]. Ранние исследования показали, что хроническое низкосортное воспаление может быть вызвано хронически активированными макрофагами, которые не могут правильно контролировать Т-лимфоциты, согласно так называемой “макрофаг-Т-лимфоцит-гипотезе” [Smith et al., 1995]. После этого Шварц и соавт. предположили, что у больных с психическими заболеваниями имеются Т-хелпер-

ные клетки тип 2-профиль (Th2), характеризующиеся повышенным содержанием Th2IL-4 и снижением Т-хелперных клеток типа 1 (Th1)-продуцированный IFN- $\gamma$  [Schwarz et al., 2001]. Напротив, переход от Th2-продуцированного IL-4 к Th1-продуцированному IFN- $\gamma$  был позже выделен, что указывает на вовлечение трансформирующего фактора роста (TGF)- $\beta$  в Th1/Th2 регуляции шизофрении. Несмотря на противоречия, эти гипотезы согласуются с существованием воспалительного дисбаланса при шизофрении [Kim et al., 2004].

Недавние мета-анализы показывают, что больные с острой и хронически протекающей шизофренией демонстрируют низкосортный воспалительный профиль, который коррелирует с клиническими симптомами шизофрении [Miller et al., 2011; Uptegrove et al., 2014; Goldsmith et al., 2016]. Этот воспалительный профиль также был обнаружен у больных с первым эпизодом психоза, ранее не принимавших нейролептиков [Uptegrove et al., 2014], в этом случае маловероятно, что воспаление было связано с антипсихотиками или продолжительностью болезни. Таким образом, воспалительные цитокины в периферической крови по предположению могут быть либо “state” (маркеры психического состояния), либо “trait” (маркеры предрасположенности к шизофрении) биомаркерами. “State” биомаркеры относятся к определенным цитокинам, повышенным при шизофрении и нормализующихся с помощью антипсихотиков. “Trait” биомаркеры являются цитокинами, которые повышены при шизофрении и не приходят в норму при приеме антипсихотиков [Miller et al., 2011].

Взаимосвязь биологических и средовых факторов может иметь значительные последствия при шизофрении [Modai, Shomron, 2016]. В этом контексте группой исследователей был пролит свет на гипотезу микроглии шизофрении [Monji et al., 2013]. Микроглиоциты являются резидентными макрофагами в ЦНС [Wake et al., 2009] и аналогично периферическим макрофагам показывают различные состояния активации. Базальная микроглия (M0) выполняет фагоцитоз и стимулирует рост нейритов [Kigerl et al., 2009; Wohleb et al., 2012]. Однако как физические (инфекции) [Häusler et al., 2002], так и психологические (стресс) стрессоры индуцируют микроглиальную активацию [de Pablos et al., 2006; Blandino et al., 2006; Wang et al., 2017;



Roque et al., 2016; Gracia-Rubio et al., 2016]. В ответ на эти события инициируется микроглиальная поляризация, что приводит к воспалению (микроглия типа 1, M1) [Frank et al., 2007]. Микроглия M1 производит большое количество воспалительных цитокинов (TNF, IL-1, IL-6, IL-12), индуцирующих нейрональную цитотоксичность [de Pablos et al., 2006; Blandino et al., 2006]. Напротив, противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-10) индуцируют поляризацию микроглии в противовоспалительное состояние (микроглия типа 2, M2), критическую для гомеостаза. Дисбаланс между этими факторами влияет на рост нейритов, нейронные связи, образование нейротрансмиттеров и индуцирует нейронную цитотоксичность, способствующую нейропсихическим расстройствам [de Pablos et al., 2006; Mahadevan et al., 2017; Lee et al., 2017; Szymona et al., 2017]. Исследования головного мозга *postmortem* и *in vivo* демонстрируют повышенную плотность микроглии и микроглиальную активность в гиппокампе и сером веществе головного мозга у больных шизофренией [van Berckel et al., 2008; Doorduyn et al., 2009; Busse et al., 2012], у них же микроглиальную активацию связывают с пресуицидальным стрессом [Steiner et al., 2008].

Продуцируемый из микроглии TNF индуцирует нейротоксичность и нейродегенерацию, как показано в опытах *in vitro* [Monje et al., 2003] и *in vivo* [Iosif et al., 2006; Kaneko et al., 2006]. Типичным примером этого является то, что аномальная активация микроглии изменяет метаболизм триптофана по кинурениновому пути, метаболиты которого действуют как NMDA-агонисты (хинолиновая кислота) или NMDR-антагонисты, такие как кинуреновая кислота (КК) [Khandaker et al., 2015; Meyer et al., 2011; Möller et al., 2012]. Дисфункция NMDA рецепторов ассоциируется с шизофренией [Bressan et al., 2003], а NMDA-антагонисты индуцируют позитивную, негативную симптоматику и когнитивные нарушения у здоровых добровольцев, характерных для шизофрении [Gouzoulis-Mayfrank et al., 2005]. Бред и галлюцинации, связанные с блокированием аутоантителами NMDA рецепторов, были обнаружены у больных шизофренией и в контрольной группе [Steiner et al., 2013; Lennox et al., 2017]. Кинуреновый путь также связан с окислительным стрессом.

Нейрональный апоптоз и структурные изменения в определенных областях головного

мозга, таких как: миндалина, гиппокамп и префронтальная кора головного мозга, связывают с несколькими психическими расстройствами, включая шизофрению [Meyer et al., 2011]. Вместе эти исследования показывают, что воспаление ЦНС может способствовать развитию шизофрении [Miller et al., 2011; Upthegrove et al., 2014; Goldsmith et al., 2016].

В основе эффективности антипсихотических препаратов, возможно, лежат подавление микроглиальных клеток и последующая нейропротекция [Kato et al., 2007; Seki et al., 2013]. Атипичные антипсихотики ингибируют продуцирование TNF с помощью IFN- $\gamma$ -стимулированной микроглии [Kato et al., 2007; Seki et al., 2013]. В качестве адьюванта при лечении шизофрении был предложен непсихотропный препарат с мощным эффектом ингибирования микроглии – миноциклин [Seki et al., 2013]. Атипичные антипсихотики вызывают метаболические и сердечно-сосудистые дисфункции [Grundmann et al., 2014; Gardner-Sood et al., 2015]. Существующая сегодня у клиницистов потребность в новых терапевтических стратегиях борьбы с воспалением и прогрессированием шизофрении остается нерешенной.

## ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Вегетативная нервная система (ВНС) регулирует иммунную систему через симпатические и парасимпатические сети [Andersson et al., 2012; Martelli et al., 2016]. Блуждающий нерв – основной компонент парасимпатической нервной системы, играющий важную роль в обеспечении связи между головным мозгом и периферическими органами, такими как сердце, легкие и кишечник [Berthoud et al., 2000].

Дисфункция вегетативной нервной системы может вносить вклад в воспалительный профиль при шизофрении. Равновесие между симпатической и парасимпатической системами может определяться вариабельностью сердечного ритма (ВСР), которая представляет собой изменение интервалов между сердечными сокращениями. Парасимпатические нервы замедляют сердечный ритм и увеличивают ВСР, освобождая ацетилхолин (АХ). Симпатические нервы ускоряют сердечный ритм и снижают ВСР путем высвобождения адреналина и норадреналина [Squires et al., 1998; Stauss, 2007]. Снижение

ВСП является предиктором заболеваемости сердечно-сосудистой системы и смертности [La Rovere et al., 2003; Hemingway et al., 2005]. У психически больных наблюдается дисбаланс вегетативной нервной системы с низким ВСП, снижением парасимпатического и повышением симпатического тонуса [Bär et al., 2005; Basset et al., 2016]. Низкий ВСП также связывают с психотическими симптомами и депрессией [Zahn et al., 2005; Bär et al., 2007], и таким образом вагусный тонус может служить показателем ответа на терапию [Chambers et al., 2002].

Поливагусная теория связывает ВНС с аффективным и условным социальным поведением [Porges et al., 2001]. Низкая вагусная активность связана с уменьшением социальной вовлеченности и менее гибким поведением в ответ на средовые факторы [Porges et al., 2001]. В соответствии с теорией Бильсма было предположено, что “сердечный автономный баланс может быть важным показателем, отражающим баланс вегетативной нервной системы для реагирования на аспекты окружающей среды, которые могут быть чувствительными к психофизиологическим аномалиям” [Bulsma et al., 2015]. Таким образом, дисфункция нейронов ВНС и низкая вагусная активность могут способствовать развитию шизофрении. Электрическая стимуляция блуждающего нерва (ЭСБН) была одобрена управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) для лечения нескольких нейропсихических заболеваний, включая рефрактерную эпилепсию и депрессию [Bajbouj et al., 2010; De Benedictis et al., 2013]. Однако в немногих исследованиях изучали ЭСБН при шизофрении [Cimpianu et al., 2016]. Единственное исследование, в котором рассматривается ЭСБН при шизофрении, – это эффекты чрескожной вагусной стимуляции (ЧВС) [Hasan et al., 2015]. ЧВС – это неинвазивная электростимуляция внешнего уха, позволяющая стимулировать аурикулярную ветвь блуждающего нерва [Frangos et al., 2017], приводящая к сильнейшей активации вагусного афферентного пути в стволе головного мозга, что наблюдается с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии [Yakunina et al., 2016]. Двухцентровое, рандомизированное, контролируемое фикцией и двойное слепое клиническое исследование было выполнено у 20 больных шизофренией, которые были разделены на

две группы: одна ежедневно получала активную стимуляцию левой ушной раковины в течение 26 нед; другая группа ежедневно получала ложную стимуляцию. Относительно эффективности не было никакой разницы между этими группами (с фикцией и ЧВС) [Hasan et al., 2015]. Однако только половина пациентов придерживалась протокола. Учитывая, что успех терапии вагусной стимуляцией зависит от комплаентности, сделать выводы по результатам было невозможно из-за несоблюдения протокола и методологических ограничений. Напротив, экспериментальные исследования показали, что ЧВС значительно изменяет гиперактивность гиппокампа, мезолимбическую дофаминергическую дисфункцию и шизофреноподобную симптоматику, включая когнитивный дефицит [Perez et al., 2014; Smucny et al., 2015]. Вегетативная дисфункция содействует иммунным изменениям и повышает восприимчивость к инфекционным и иммунологическим расстройствам. Блуждающий нерв направляет “холинергический противовоспалительный механизм”, модулируя воспаление согласно данным доклинических и клинических исследований [Kohler et al., 2014; Perez et al., 2014; Vonck et al., 2014; Smucny et al., 2015; Martelli et al., 2016; Meneses et al., 2016; Schweighöfer et al., 2016]. Клинические исследования показали, что ингибированная ЧВС продукция цитокинов улучшала ВСП и способствовала редукции симптомов пониженного настроения при депрессивных состояниях у пациентов, устойчивых к фармакологическому лечению [Köhler et al., 2014]. Недавние исследования продемонстрировали снижение воспаления головного мозга при применении ЧВС на низкой частоте согласно протоколу, который способствует активации эфферентных волокон блуждающего нерва [Meneses et al., 2016; Schweighöfer et al., 2016]. Ингибирование воспаления ЦНС может быть следствием ингибирования периферического воспаления [Meneses et al., 2016]. Противовоспалительные сигналы блуждающего нерва опосредуются рецептором  $\alpha 7nAChR$ , что указывает на то, что никотиновые агонисты имитируют вагусный противовоспалительный потенциал [Tracey et al., 2009; Ulloa et al., 2013]. Рецепторы  $\alpha 7nAChR$  были обнаружены в нескольких типах клеток, включая нейрональные и иммунные. В ЦНС рецепторы  $\alpha 7nAChR$  экспрессируются в пирамидальных интернейронах [Hurst et al., 2013];

Dineley et al., 2015], незрелых гранулярных клетках [John et al., 2015], астроцитах [Shen et al., 2012] и микроглии [Shytle et al., 2004; Suzuki et al., 2006]. На периферии этот рецептор экспрессируется в моноцитах [Hamano et al., 2006; Rosas-Ballina et al., 2009], дендритных клетках [Sato et al., 1999], макрофагах [Wang et al., 2003], Т-клетках [Razani-Boroujerdi et al., 2007] и В-клетках [Skok et al., 2003]. В этой связи было заявлено об использовании селективных  $\alpha 7$ nAChR-агонистов в лечении психических и неврологических заболеваний [Kalkman et al., 2016]. Примечательно, что активация рецептора  $\alpha 7$ nAChR в культуральных клетках микроглии ингибирует вызванное липополисахаридами высвобождение цитокинов и способствует конверсии M1 микроглии до M2 [Suzuki et al., 2006; Zhang et al., 2017].

Генетические исследования показали, снижение активности  $\alpha 7$ nAChR, особенно в гиппокампе, таламусе, лобной коре, стволе головного мозга, вентральной области покрышки, прилежащем ядре, коре задней части поясной извилины коры головного мозга у больных шизофренией [Freedman et al., 2000; Marutle et al., 2001; Woo et al., 2008]. Эта пониженная активность более заметна в ГАМК-интернейронах [Freedman et al., 2000], которые играют важную роль в патогенезе шизофрении, особенно когнитивной сферы [Lewis et al., 2012]. К тому же рецепторы  $\alpha 7$ nAChR участвуют в активности рецепторов NMDA и GABA<sub>A</sub>, и аналогично NMDA рецепторам они модулируют приток кальция, облегчая нейротрансдукцию [Li et al., 2013; Shen et al., 2016]. Соответственно рецептор  $\alpha 7$ nAChR вовлечен в бесчисленное множество функций мозга, включая обучение, память, нейротрофику и синаптическую пластичность [Nordman et al., 2014; Yakel et al., 2014]. Напротив, дисфункция рецептора  $\alpha 7$ nAChR приводит к нарушению NMDAR/GABA<sub>A</sub> и возмущению глутаматергической и ГАМКергической нейротрансдукции [Lin et al., 2014].

Кинуреновая кислота, помимо действия в качестве ингибитора NMDAR рецептора, также является мощным неконкурентным антагонистом  $\alpha 7$ nAChR рецептора [Hilmas et al., 2001] и ассоциируется с гипоглутаматергической и гипохолинергической нейротрансдукцией, облегчая когнитивный дефицит и нарушения фильтрации сенсорной информации при шизофрении [Hilmas et al., 2001].  $\alpha 7$ nAChR-агонисты восстанавливают дофа-

минергическую нейротрансдукцию в головном мозге [Pichat et al., 2007] и улучшают негативную симптоматику и когнитивную функцию при шизофрении [Egea et al., 2015; Keefe et al., 2015; Kalkman et al., 2016]. Изменения уровня кинуреновой кислоты в головном мозге, возможно, связано с никотиновой холинергической системой. В ходе клинических испытаний было отмечено, что никотин уменьшает уровни кинуреновой кислоты [Milart et al., 2000]. У грызунов этот эффект был обнаружен во время пятидневного лечения никотином; однако длительное лечение повышало центральные уровни кинуреновой кислоты [Hilmas et al., 2001]. Примечательно, что повышенные уровни кинуреновой кислоты в головном мозге наблюдаются у больных шизофренией [Kegel et al., 2014]; это согласуется с данными, демонстрирующими высокий уровень курильщиков среди больных шизофренией [Sagud et al., 2009]. Результаты недавнего мета-анализа показали, что курильщики в три раза чаще страдают психозом [Gurillo et al., 2015], как предлагается, это является физиологической основой того, что больные психозом пытаются исправить когнитивный дефицит, вызванный дисфункцией  $\alpha 7$ nAChR рецептора [Hilmas et al., 2001]. В недавнем исследовании длительное применение никотина оказывало влияние на гипофронтальность на моделях животных с аддикцией и шизофренией [Koukouli et al., 2017].  $\alpha 7$ nAChR рецептор представляет собой потенциальную терапевтическую мишень, нацеленную на лечение когнитивных нарушений и фильтрации сенсорной информации; тем не менее, курение сигарет токсично, вызывает побочные эффекты и является неспецифическим методом. Очень важно найти конкретные и безопасные стратегии терапии шизофрении [Sagud et al., 2009].

По существу развитие шизофрении оказалось намного сложнее. Здесь приходится учитывать влияние генетической предрасположенности при ее синергическом взаимодействии нескольких средовых факторов риска, таких как инфекции или стресс в ранней жизни, злоупотребление наркотиками, кроме того, другие неблагоприятные средовые факторы, возникающие в критические периоды нейронального развития [Tournier et al., 2013; Karl et al., 2014]. Ген-средовые взаимодействия могут вызвать скрытую уязвимость иммунной системы, при этом индивиды становятся более подвержены иммунной

дисфункции и увеличению риска развития шизофрении [Kinney et al., 2010]. В частности, стрессовые ситуации могут вызывать изменение работы рецептора  $\alpha 7nAChR$  [Okada et al., 2008; Vaier et al., 2015; Holgate et al., 2015]. Опыты на моделях животных демонстрируют взаимодействие между рецептором  $\alpha 7nAChR$  и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, первичной системой, ответственной за ответ на стресс [Okada et al., 2008]. Пренатальное стрессовое напряжение снижает экспрессию  $\alpha 7nAChR$  в гиппокампе и префронтальной коре у взрослых крыс [Vaier et al., 2015], тогда как ЧВС уменьшает условный страх у грызунов с посттравматическим стрессовым расстройством [Peña et al., 2013]. В недавнем обзоре было указано, что  $\alpha 7nAChR$ -агонисты вызывают положительные эффекты у пациентов с психическими расстройствами [Kalkman et al., 2016]: улучшение когнитивной и негативной симптоматики, нарушений фильтрации сенсорной информации и в доклинических, и в клинических исследованиях шизофрении [Egea et al., 2015; Keefe et al., 2015; Kalkman et al., 2016]. О положительных эффектах в отношении негативной симптоматики сообщалось неоднократно. В то же время вопрос относительно улучшения когнитивных нарушений остается спорным и заслуживает дальнейшего изучения [Boggs et al., 2014; Rowe et al., 2015]. Вместе эти исследования показывают, что блуждающий нерв и рецептор  $\alpha 7nAChR$  могут быть вовлечены в воспалительную гипотезу шизофрении. Таким образом, будущие исследования имеют решающее значение для определения их клинического потенциала при шизофрении и других неврологических расстройствах. Кроме того, дальнейшее изучение влияния стресса поможет уменьшить расхождение взглядов в отношении воспалительных процессов, наблюдаемых при шизофрении.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение взаимосвязи между нервной и иммунной системами имеет решающее значение для понимания патогенеза шизофрении.

Снижение парасимпатического тонуса может способствовать развитию воспаления, наблюдаемого у пациентов с шизофренией. Этот механизм в сочетании со стрессовыми дисфункциями  $\alpha 7nAChR$  рецептора может усиливать нарушения воспалительного про-

цесса, способствуя развитию симптомов шизофрении. Перед лицом гиперактивации микроглии последующие исследования, контролирующие микроглиальную активацию посредством инновационных подходов, таких как ЧВС и  $\alpha 7nAChR$ , могут предоставлять клинические преимущества для лечения шизофрении. Поскольку раннее воздействие стрессовых факторов вызывает изменения в воспалительном ответе, лучшее понимание взаимосвязи между биологическими и средовыми факторами потенциально улучшит диагностику и лечение шизофрении.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abdolmaleky H.M., Nohesara S., Ghadirivasfi M., Lambert A.W., Ahmadvhaniha H., Ozturk S., Wong C.K., Shafa R., Mostafavi A., Thiagalingam S.* DNA hypermethylation of serotonin transporter gene promoter in drug naive patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2014. 152: 373–380.
- Amato D.* Serotonin in antipsychotic drugs action. *Behav. Brain Res.* 2015. 277: 125–135.
- Andersson U., Tracey K.J.* Neural reflexes in inflammation and immunity. *J. Exp. Med.* 2012. 209: 1057–1068.
- Andreassen O.A., Harbo H.F., Wang Y., Thompson W.K., Schork A.J., Mattingsdal M., Zuber V., Bettella F., Ripke S., Kelsoe J.R., Kendler K.S., O'Donovan M.C., Sklar P., Psychiatric Genomics Consortium (PGC) Bipolar Disorder and Schizophrenia Work Groups, International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), McEvoy L.K., Desikan R.S., Lie B.A., Djurovic S., Dale A.M.* Genetic pleiotropy between multiple sclerosis and schizophrenia but not bipolar disorder: differential involvement of immune-related gene loci. *Mol. Psychiatry.* 2015. 20: 207–214.
- Aspelund A., Antila S., Proulx S.T., Karlsen T.V., Karman S., Detmar M., Wiig H., Alitalo K.* A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J. Exp. Med.* 2015. 212: 991–999.
- Baier C.J., Pallarés M.E., Adrover E., Monteleone M.C., Brocco M.A., Barrantes F.J., Antonelli M.C.* Prenatal restraint stress decreases the expression of alpha-7 nicotinic receptor in the brain of adult rat offspring. *Stress.* 2015. 18: 435–445.
- Bajbouj M., Merkl A., Schlaepfer T.E., Frick C., Zobel A., Maier W., O'Keane V., Corcoran C., Adolfsson R., Trimble M., Rau H., Hoff H.J., Padberg F., Müller-Siecheneder F., Audenaert K., van den Abbeele D., Matthews K., Christmas D., Eljamel S., Heuser I.* Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010. 30: 273–281.

- Bär K.J., Boettger M.K., Berger S., Baier V., Sauer H., Yeragani V.K., Voss A. Decreased baroreflex sensitivity in acute schizophrenia. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2007. 102: 1051–1056.
- Bär K.J., Letzsch A., Jochum T., Wagner G., Greiner W., Sauer H. Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 2005. 39: 519–527.
- Bassett D., Bear N., Nutt D., Hood S., Bassett S., Hans D. Reduced heart rate variability in remitted bipolar disorder and recurrent depression. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2016. 50: 793–804.
- Benros M.E., Nielsen P.R., Nordentoft M., Eaton W.W., Dalton S.O., Mortensen P.B. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. *Am. J. Psychiatry.* 2011. 168: 1303–1310.
- Berthoud H.R., Neuhuber W.L. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton. Neurosci.* 2000. 85: 1–17.
- Blandino P., Barnum C.J., Deak T. The involvement of norepinephrine and microglia in hypothalamic and splenic IL-1 $\beta$  responses to stress. *J. Neuroimmunol.* 2006. 173: 87–95.
- Boggs D.L., Carlson J., Cortes-Briones J., Krystal J.H., D'Souza D.C. Going up in smoke? A review of nAChRs-based treatment strategies for improving cognition in schizophrenia. *Curr. Pharm. Des.* 2014. 31: 5077–5092.
- Borthwick A.D. Fluparoxan: A Comprehensive Review of its Discovery, Adrenergic and CNS Activity and Treatment of Cognitive Dysfunction in Central Neurodegenerative Diseases. *Mini Rev. Med. Chem.* 2017.17: 572–582.
- Bressan R.A., Pilowsky L.S. Glutamatergic hypothesis of schizophrenia. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2003. 25: 177–183.
- Brown A.S., Derkits E.J. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am. J. Psychiatry.* 2010. 167: 261–280.
- Busse S., Busse M., Schiltz K., Biela H., Gos T., Brisch R., Mawrin C., Schmitt A., Jordan W., Müller U.J., Bernstein H.G., Bogerts B., Steiner J. Different distribution patterns of lymphocytes and microglia in the hippocampus of patients with residual versus paranoid schizophrenia: further evidence for disease course-related immune alterations? *Brain Behav. Immun.* 2012. 26: 1273–1279.
- Bylsma L.M., Yaroslavsky I., Rottenberg J., Jennings J.R., George C.J., Kiss E., Kapornai K., Halas K., Dochnal R., Lefkovic E., Benák I., Baji I., Vetró Á., Kovacs M. Juvenile onset depression alters cardiac autonomic balance in response to psychological and physical challenges. *Biol. Psychol.* 2015. 110: 167–174.
- Cannon T.D., Chung Y., He G., Sun D., Jacobson A., van Erp T.G., McEwen S., Addington J., Bearden C.E., Cadenhead K., Cornblatt B., Mathalon D.H., McGlashan T., Perkins D., Jeffries C., Seidman L.J., Tsuang M., Walker E., Woods S.W., Heinssen R.; North American Prodrome Longitudinal Study Consortium. North American Prodrome Longitudinal Study Consortium. Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol. Psychiatry.* 2015. 77: 147–157.
- Carlsson M.L., Carlsson A., Nilsson M. Schizophrenia: from dopamine to glutamate and back. *Curr. Med. Chem.* 2004. 11: 267–277.
- Carlsson A., Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.).* 1963. 20: 140–144.
- Celik M., Kalenderoglu A., Sevgi Karadag A., Bekir Egilmez O., Han-Almis B., Şimşek A. Decreases in ganglion cell layer and inner plexiform layer volumes correlate better with disease severity in schizophrenia patients than retinal nerve fiber layer thickness: Findings from spectral optic coherence tomography. *Eur. Psychiatry.* 2016. 32: 9–15.
- Chambers A.S., Allen J.J. Vagal tone as an indicator of treatment response in major depression. *Psychophysiology.* 2002. 39: 861–864.
- Chen T., Wang Y., Zhang J., Wang Z., Xu J., Li Y., Yang Z., Liu D. Abnormal Concentration of GABA and Glutamate in the Prefrontal Cortex in Schizophrenia.-An in Vivo 1H-MRS Study. *Shanghai Arch. Psychiatry.* 2017. 29: 277–286.
- Cimpianu C.L., Strube W., Falkai P., Palm U., Hasan A. Vagus nerve stimulation in psychiatry: a systematic review of the available evidence. *J. Neural. Transm.* 2016. 124: 145–58.
- Corbin J.G., Kelly D., Rath E.M., Baerwald K.D., Suzuki K., Popko B. Targeted CNS expression of interferon-gamma in transgenic mice leads to hypomyelination, reactive gliosis, and abnormal cerebellar development. *Mol. Cell Neurosci.* 1996. 7:354–370.
- Crossley N.A., Fox P.T., Bullmore E.T. Meta-connectomics: human brain network and connectivity meta-analyses. *Psychol Med.* 2016. 46:897-907.
- De Benedictis A., Freri E., Rizzi M., Franzini A., Ragona F., Specchio N., Rebessi E., Casazza M., Granata T., Marras C.E. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy partialis continua: report of four cases. *Epilepsy Res.* 2013. 107: 163–171.
- De Pablos R.M., Villarán R.F., Argüelles S., Herrera A.J., Venero J.L., Ayala A., Cano J, Machado A. Stress increases vulnerability to inflammation in the rat prefrontal cortex. *J. Neurosci.* 2006. 26: 5709–5719.
- De Palma G., Lynch M.D., Lu J., Dang V.T., Deng Y., Jury J., Umeh G, Miranda P.M., Pigrau Pastor M., Sidani S., Pinto-Sanchez M.I., Philip V., McLean P.G.,

- Hagelsieb M.G., Surette M.G., Bergonzelli G.E., Verdu E.F., Britz-McKibbin P., Neufeld J.D., Collins S.M., Bercik P.* Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci. Transl. Med.* 2017. 9: eaaf6397.
- Desbonnet L., Clarke G., Traplin A., O'Sullivan O., Crispie F., Moloney R.D., Cotter P.D., Dinan T.G., Cryan J.F.* Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: implications for brain and behavior. *Brain Behav. Immun.* 2015. 48: 165–173.
- Dineley K.T., Pandya A.A., Yakel J.L.* Nicotinic ACh receptors as therapeutic targets in CNS disorders. *Trends Pharmacol. Sci.* 2015. 36: 96–108.
- Doorduyn J., de Vries E.F., Willemsen A.T., de Groot J.C., Dierckx R.A., Klein H.C.* Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J. Nucl. Med.* 2009. 50: 1801–1807.
- Egea J., Buendia I., Parada E., Navarro E., León R., Lopez M.G.* Anti-inflammatory role of microglial alpha7 nAChRs and its role in neuroprotection. *Biochem. Pharmacol.* 2015. 97: 463–472.
- Erhardt S., Schwieler L., Imbeault S., Engberg G.* The kynurenine pathway in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropharmacology.* 2017. 112: 297–306.
- Flis M., Szymona K., Moryłowska-Topolska J., Urbańska A., Krukow P., Kandefer-Szerszeń M., Zdzisińska B., Urbańska E.M., Karakuła-Juchnowicz H.* The kynurenic acid hypothesis – a new look at etiopathogenesis and treatment of schizophrenia. *Pol. Merk. Lekarski.* 2016. 41: 160–164.
- Frangos E., Komisaruk B.R.* Access to vagal projections via cutaneous electrical stimulation of the neck: fMRI evidence in healthy humans. *Brain Stimul.* 2017. 10: 19–27.
- Frank M.G., Baratta M.V., Sprunger D.B., Watkins L.R., Maier S.F.* Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS proinflammatory cytokine responses. *Brain Behav. Immun.* 2007. 21: 47–59.
- Freedman R., Adams C.E., Leonard S.* The alpha7-nicotinic acetylcholine receptor and the pathology of hippocampal interneurons in schizophrenia. *J. Chem. Neuroanat.* 2000. 20: 299–306.
- Gardner-Sood P., Lally J., Smith S., Atakan Z., Ismail K., Greenwood K.E., Keen A., O'Brien C., Onagbesan O., Fung C., Papanastasiou E., Eberhard J., Patel A., Ohlsen R., Stahl D., David A., Hopkins D., Murray R.M., Gaughran F.; IMPaCT team.* Cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in people with established psychotic illnesses: baseline data from the IMPaCT randomized controlled trial. *Psychol. Med.* 2015. 45: 2619–2629.
- Gokhale A., Hartwig C., Freeman A.H., Das R., Zlatic S.A., Vistein R., Burch A., Carrot G., Lewis A.F., Nelms S., Dickman D.K., Puthenveedu M.A., Cox D.N., Faundez V.* The Proteome of BLOC-1 Genetic Defects Identifies the Arp2/3 Actin Polymerization Complex to Function Downstream of the Schizophrenia Susceptibility Factor Dysbindin at the Synapse. *J. Neurosci.* 2016. 36: 12393–12411.
- Goldsmith D.R., Rapaport M.H., Miller B.J.* A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol. Psychiatry.* 2016. 21: 1696–1709.
- Gouzoulis-Mayfrank E., Heekeren K., Neukirch A., Stoll M., Stock C., Obradovic M., Kovar K.A.* Psychological effects of (S)-ketamine and N,N-dimethyltryptamine (DMT): a double-blind, crossover study in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry.* 2005. 38: 301–11.
- Grace A.A.* Dopamine system dysregulation and the pathophysiology of schizophrenia: insights from the methylazoxymethanol acetate model. *Biol. Psychiatry.* 2017. 81: 5–8.
- Gracia-Rubio I., Moscoso-Castro M., Pozo O.J., Marcos J., Nadal R., Valverde O.* Maternal separation induces neuroinflammation and long-lasting emotional alterations in mice. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2016. 65: 104–117.
- Grundmann M., Kacirova I., Urinovska R.* Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotic drugs. *Acta Pharm.* 2014. 64: 387–401.
- Gulchina Y., Xu S.J., Snyder M.A., Elefant F., Gao W.J.* Epigenetic mechanisms underlying NMDA receptor hypofunction in the prefrontal cortex of juvenile animals in the MAM model for schizophrenia. *J. Neurochem.* 2017. 143: 320–333.
- Gurillo P., Jauhar S., Murray R.M., MacCabe J.H.* Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2015. 2: 718–725.
- Hamano R., Takahashi H.K., Iwagaki H., Yoshino T., Nishibori M., Tanaka N.* Stimulation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor inhibits CD14 and the toll-like receptor 4 expression in human monocytes. *Shock.* 2006. 26: 358–364.
- Hasan A., Wolff-Menzler C., Pfeiffer S., Falkai P., Weidinger E., Jobst A., Hoell I., Malchow B., Yeganeh-Doost P., Strube W., Quast S., Müller N., Wobrock T.* Transcutaneous noninvasive vagus nerve stimulation (tVNS) in the treatment of schizophrenia: a bicentric randomized controlled pilot study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2015. 265: 589–600.
- Häusler K.G., Prinz M., Nolte C., Weber J.R., Schumann R.R., Kettenmann H., Hanisch U.K.* Interferon-gamma differentially modulates the release of cytokines and chemokines in lipopolysaccharide- and pneumococcal cell wall-stimulated mouse microglia and macrophages. *Eur. J. Neu-*

- roschi. 2002. 16: 2113–2122. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02287.x>
- Hemingway H., Shipley M., Brunner E., Britton A., Malik M., Marmot M. Does autonomic function link social position to coronary risk? The Whitehall II study. *Circulation*. 2005. 111: 3071–3077.
- Hilmas C., Pereira E.F., Alkondon M., Rassoulpour A., Schwarcz R., Albuquerque E.X. The brain metabolite kynurenic acid inhibits alpha7 nicotinic receptor activity and increases non-alpha7 nicotinic receptor expression: physiopathological implications. *J. Neurosci*. 2001. 21: 7463–7473.
- Holgate J.Y., Bartlett S.E. Early life stress, nicotinic acetylcholine receptors and alcohol use disorders. *Brain Sci*. 2015. 5: 258–274.
- Huang A.C.W., Bo-Han He A., Chen C.C. An examination of the roles of glutamate and sex in latent inhibition: Relevance to the glutamate hypothesis of schizophrenia? *Psychiatry Res*. 2017. 256: 46–52.
- Huang M., Kwon S., He W., Meltzer H.Y. Neurochemical arguments for the use of dopamine D4 receptor stimulation to improve cognitive impairment associated with schizophrenia. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2017. 157: 16–23.
- Hurst R., Rollema H., Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors: from basic science to therapeutics. *Pharmacol. Ther*. 2013. 137: 22–54.
- Iosif R.E., Ekdahl C.T., Ahlenius H., Pronk C.J., Bonde S., Kokaia Z., Jacobsen S.E., Lindvall O. Tumor necrosis factor receptor 1 is a negative regulator of progenitor proliferation in adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci*. 2006. 26: 9703–9712.
- John D., Shelukhina I., Yanagawa Y., Deuchars J., Henderson Z. Functional alpha7 nicotinic receptors are expressed on immature granule cells of the postnatal dentate gyrus. *Brain Res*. 2015. 1601: 15–30.
- Kalkman H.O., Feuerbach D. Modulatory effects of  $\alpha 7$  nAChRs on the immune system and its relevance for CNS disorders. *Cell Mol. Life Sci*. 2016. 73: 2511–2530.
- Kaneko N., Kudo K., Mabuchi T., Takemoto K., Fujimaki K., Wati H., Iguchi H., Tezuka H., Kanba S. Suppression of cell proliferation by interferon-alpha through interleukin-1 production in adult rat dentate gyrus. *Neuropsychopharmacology*. 2006. 31: 2619–2626.
- Karl T., Arnold J.C. Schizophrenia: a consequence of gene-environment interactions? *Front Behav. Neurosci*. 2014. 8: 435.
- Kato T., Monji A., Hashioka S., Kanba S. Risperidone significantly inhibits interferon-gamma-induced microglial activation in vitro. *Schizophr. Res*. 2007. 92: 108–115.
- Kaur H., Jajodia A., Grover S., Baghel R., Jain S., Kukreti R. Synergistic association of PI4KA and GRM3 genetic polymorphisms with poor antipsychotic response in south Indian schizophrenia patients with low severity of illness. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet*. 2014. 165: 635–646.
- Keefe R.S., Meltzer H.A., Dgetluck N., Gawryl M., Koenig G., Moebius H.J., Lombardo I., Hilt D.C. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of encenicline, an  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor agonist, as a treatment for cognitive impairment in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2015. 40: 3053–3060.
- Kegel M.E., Bhat M., Skogh E., Samuelsson M., Lundberg K., Dahl M.L., Sellgren C., Schwieler L., Engberg G., Schuppe-Koistinen I., Erhardt S. Imbalanced kynurenine pathway in schizophrenia. *Int. J. Tryptophan Res*. 2014. 7: 15–22.
- Keltner N.L., Grant J.S. Smoke, smoke, smoke that cigarette. *Perspect. Psychiatr. Care* 2006. 42: 256–61.
- Khandaker G.M., Cousins L., Deakin J., Lennox B.R., Yolken R., Jones P.B. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry*. 2015. 2: 258–270.
- Khandaker G.M., Zimbron J., Lewis G., Jones P.B. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol. Med*. 2013. 43: 239–257.
- Kigerl K.A., Gensel J.C., Ankeny D.P., Alexander J.K., Donnelly D.J., Popovich P.G. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord. *J. Neurosci*. 2009. 29: 13435–13444.
- Kim Y.K., Myint A.M., Lee B.H., Han C.S., Lee H.J., Kim D.J., Leonard B.E. Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2004. 28: 1129–1134.
- Kinney D.K., Hintz K., Shearer E.M., Barch D.H., Rifkin C., Whitley K., Butler R. A unifying hypothesis of schizophrenia: abnormal immune system development may help explain roles of prenatal hazards, post-pubertal onset, stress, genes, climate, infections, and brain dysfunction. *Med. Hypotheses*. 2010. 743: 555–563.
- Knuesel I., Chicha L., Britschgi M., Schobel S.A., Bodmer M., Hellings J.A., Toovey S., Prinssen E.P. Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. *Nat. Rev. Neurol*. 2014. 10: 643–660.
- Köhler O., Benros M.E., Nordentoft M., Farkouh M.E., Iyengar R.L., Mors O., Krogh J. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry*. 2014. 71: 1381–1391.
- Koukoulis F., Rooy M., Tziotis D., Sailor K.A., O'Neill H.C., Levenga J., Witte M., Nilges M., Changeux J.P., Hoeffler C.A., Stitzel J.A., Gutkin B.S., DiGrego-

- rio D.A., Maskos U. Nicotine reverses hypofrontality in animal models of addiction and schizophrenia. *Nat. Med.* 2017. 23: 347–354.
- La Rovere M.T., Pinna G.D., Maestri R., Mortara A., Capomolla S., Febo O., Ferrari R., Franchini M., Gnemmi M., Opasich C., Riccardi P.G., Traversi E., Cobelli F. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation.* 2003. 107: 565–570.
- Laruelle M. Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2014. 14: 97–102.
- Lee E.E., Hong S., Martin A.S., Eyster L.T., Jeste D.V. Inflammation in schizophrenia: cytokine levels and their relationships to demographic and clinical variables. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2017. 25: 50–61.
- Lennox B.R., Palmer-Cooper E.C., Pollak T., Hainsworth J., Marks J., Jacobson L., Lang B., Fox H., Ferry B., Scoriels L., Crowley H., Jones P.B., Harrison P.J., Vincent A.; PPIp study team. Prevalence and clinical characteristics of serum neuronal cell surface antibodies in first-episode psychosis: a case-control study. *Lancet Psychiatry.* 2017. 4: 42–48.
- Lewis D.A., Curley A.A., Glausier J.R., Volk D.W. Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends Neurosci.* 2012. 35: 57–67.
- Li S., Nai Q., Lipina T.V., Roder J.C., Liu F.  $\alpha 7$ nAChR/NMDAR coupling affects NMDAR function and object recognition. *Mol. Brain.* 2013. 6:58.
- Lin H., Hsu F.C., Baumann B.H., Coulter D.A., Lynch D.R. Cortical synaptic NMDA receptor deficits in  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor gene deletion models: implications for neuropsychiatric diseases. *Neurobiol. Dis.* 2014. 63: 129–140.
- Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J., Eccles J.D., Rouhani S.J., Peske J.D., Derecki N.C., Castle D., Mandell J.W., Lee K.S., Harris T.H., Kipnis J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015. 523: 337–341.
- Luchicchi A., Lecca S., Melis M., De Felice M., Cadeddu F., Frau R., Muntoni A.L., Fadda P., Devoto P., Pistis M. Maternal immune activation disrupts dopamine system in the offspring. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2016. 19: 1–10.
- MacDonald M.L., Alhassan J., Newman J.T., Richard M., Gu H., Kelly R.M., Sampson A.R., Fish K.N., Penzges P., Wills Z.P., Lewis D.A., Sweet R.A. Selective Loss of Smaller Spines in Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 2017. 174: 586–594.
- Mahadevan J., Sundaresh A., Rajkumar R.P., Muthuramalingam A., Menon V., Negi V.S., Sridhar M.G. An exploratory study of immune markers in acute and transient psychosis. *Asian J. Psychiatr.* 2017. 25: 219–223.
- Maletic V., Eramo A., Gwin K., Offord S.J., Duffy R.A. The Role of Norepinephrine and Its  $\alpha$ -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. *Front. Psychiatry.* 2017. 8: 42.
- Mallya A.P., Wang H.D., Lee H.N.R., Deutch A.Y. Microglial Pruning of Synapses in the Prefrontal Cortex During Adolescence. *Cereb. Cortex.* 2018. 1–10.
- Martelli D., Farmer D.G., Yao S.T. The splanchnic anti-inflammatory pathway: could it be the efferent arm of the inflammatory reflex? *Exp. Physiol.* 2016. 101: 1245–1252.
- Marutle A., Zhang X., Court J., Piggott M., Johnson M., Perry R., Perry E., Nordberg A. Laminar distribution of nicotinic receptor subtypes in cortical regions in schizophrenia. *J. Chem. Neuroanat.* 2001. 22: 115–126.
- Meneses G., Bautista M., Florentino A., Díaz G., Acero G., Besedovsky H., Meneses D., Fleury A., Del Rey A., Gevorkian G., Fragoso G., Scitutto E. Electric stimulation of the vagus nerve reduced mouse neuroinflammation induced by lipopolysaccharide. *J. Inflamm.* 2016. 13: 33.
- Meyer U. Prenatal poly(I:C) exposure and other developmental immune activation models in rodent systems. *Biol. Psychiatry.* 2014. 75: 307–315.
- Meyer U., Schwarz M.J., Müller N. Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. *Pharmacol. Ther.* 2011. 132: 96–110.
- Middleton S., Jalics J., Kispersky T., Lebeau F.E., Roopun A.K., Kopell N.J., Whittington M.A., Cunningham M.O. NMDA receptor-dependent switching between different gamma rhythm-generating microcircuits in entorhinal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008. 105: 18572–18577.
- Milart P., Młynarczyk M., Sikorski R. Influence of maternal smoking on kynurenic acid concentrations in umbilical cord blood. *Ginekol. Pol.* 2000. 71: 843–847.
- Miller B.J., Buckley P., Seabolt W., Mellor A., Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol. Psychiatry* 2011. 70: 663–671.
- Modai S., Shomron N. Molecular risk factors for schizophrenia. *Trends Mol. Med.* 2016. 22: 242–253.
- Möller M., Du Preez J.L., Emsley R., Harvey B.H. Social isolation rearing in rats alters plasma tryptophan metabolism and is reversed by sub-chronic clozapine treatment. *Neuropharmacology.* 2012. 62: 2499–2506.



- Monje M.L., Toda H., Palmer T.D. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science*. 2003. 302: 1760–1765.
- Monji A., Kato T.A., Mizoguchi Y., Horikawa H., Seki Y., Kasai M., Yamauchi Y., Yamada S., Kanba S. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2013. 42: 115–121.
- Nakazawa K., Jeevakumar V., Nakao K. Spatial and temporal boundaries of NMDA receptor hypofunction leading to schizophrenia. *NPJ Schizophr*. 2017. 3: 7.
- Newbury J., Arseneault L., Caspi A., Moffitt T.E., Odgers C.L., Fisher H.L. Cumulative effects of neighborhood social adversity and personal crime victimization on adolescent psychotic experiences. *Schiz. Bull.* 2017. 44: 348–358.
- Nordman J.C., Phillips W.S., Kodama N., Clark S.G., Del Negro C.A., Kabani N. Axon targeting of the alpha 7 nicotinic receptor in developing hippocampal neurons by Gprn1 regulates growth. *J. Neurochem*. 2014. 129: 649–662.
- Ohgi Y., Futamura T., Hashimoto K. Glutamate Signaling in Synaptogenesis and NMDA Receptors as Potential Therapeutic Targets for Psychiatric Disorders. *Curr. Mol. Med.* 2015. 15: 206–221.
- Okada S., Yamaguchi-Shima N., Shimizu T., Arai J., Lianyi L., Wakiguchi H., Yokotani K. Role of brain nicotinic acetylcholine receptor in centrally administered corticotropin-releasing factor-induced elevation of plasma corticosterone in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2008. 587: 322–329.
- Pantazopoulos H., Berretta S. In Sickness and in Health: Perineuronal Nets and Synaptic Plasticity in Psychiatric Disorders. *Neural. Plast.* 2016. 2016: 9847696.
- Paquette A.G., Marsit C.J. The developmental basis of epigenetic regulation of *HTR2A* and psychiatric outcomes. *Cell. Biochem.* 2014. 115: 2065–2072.
- Peña D.F., Engineer N.D., McIntyre C.K. Rapid remission of conditioned fear expression with extinction training paired with vagus nerve stimulation. *Biol. Psychiatry*. 2013. 73: 1071–1077.
- Perez S.M., Carreno F.R., Frazer A., Lodge D.J. Vagal nerve stimulation reverses aberrant dopamine system function in the methylazoxymethanol acetate rodent model of schizophrenia. *J. Neurosci.* 2014. 34: 9261–9267.
- Pichat P., Bergis O.E., Terranova J.P., Urani A., Duarte C., Santucci V., Gueudet C., Voltz C., Steinberg R., Stemmelin J., Oury-Donat F., Avenet P., Griebel G., Scatton B. SSR180711, a novel selective alpha7 nicotinic receptor partial agonist: (II) efficacy in experimental models predictive of activity against cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2007. 32: 17–34.
- Porges S.W. The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. *Int. J. Psychophysiol.* 2001. 42: 123–146.
- Razani-Boroujerdi S., Boyd R.T., Dávila-García M.I., Nandi J.S., Mishra N.C., Singh S.P., Pena-Philippides J.C., Langley R., Sopori M.L. T cells express alpha7-nicotinic acetylcholine receptor subunits that require a functional TCR and leukocyte-specific protein tyrosine kinase for nicotine-induced Ca<sup>2+</sup> response. *J. Immunol.* 2007. 179: 2889–2898.
- Roque A., Ochoa-Zarzosa A., Torner L. Maternal separation activates microglial cells and induces an inflammatory response in the hippocampus of male rat pups, independently of hypothalamic and peripheral cytokine levels. *Brain Behav. Immun.* 2016. 55: 39–48.
- Rosas-Ballina M., Goldstein R.S., Gallowitsch-Puerta M., Yang L., Valdés-Ferrer S.I., Patel N.B., Chavan S., Al-Abed Y., Yang H., Tracey K.J. The selective alpha7 agonist GTS-21 attenuates cytokine production in human whole blood and human monocytes activated by ligands for TLR2, TLR3, TLR4, TLR9, and RAGE. *Mol. Med.* 2009. 15: 195–202.
- Rowe A.R., Mercer L., Casetti V., Sendt K.V., Giaroli G., Shergill S.S., Tracy D.K. Dementia praecox redux: a systematic review of the nicotinic receptor as a target for cognitive symptoms of schizophrenia. *J. Psychopharmacol.* 2015. 29: 197–211.
- Sagud M., Mihaljević-Peles A., Mück-Seler D., Pivac N., Vuksan-Cusa B., Brataljenović T., Jakovljević M. Smoking and schizophrenia. *Psychiatr. Danub.* 2009. 21:371–375.
- Sato K., Nagayama H., Tadokoro K., Juji T., Takahashi T.A. Extracellular signal-regulated kinase, stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase, and p38mapk are involved in IL-10-mediated selective repression of TNF-alpha-induced activation and maturation of human peripheral blood monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol.* 1999. 162: 3865–3872.
- Schwarz M.J., Müller N., Riedel M., Ackenheil M. The Th2-hypothesis of schizophrenia: a strategy to identify a subgroup of schizophrenia caused by immune mechanisms. *Med. Hypotheses*. 2001. 56: 483–486.
- Schweighöfer H., Rummel C., Roth J., Rosengarten B. Modulatory effects of vagal stimulation on neurophysiological parameters and the cellular immune response in the rat brain during systemic inflammation. *Intensive Care Med. Exp.* 2016. 4: 19.
- Sekar A., Bialas A.R., de 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.; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly M.J., Carroll M.C., Stevens B., McCarroll S.A., Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics

- Consortium*. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*. 2016. 530: 177–183.
- Seki Y., Kato T.A., Monji A., Mizoguchi Y., Horikawa H., Sato-Kasai M., Yoshiga D., Kanba S.* Pretreatment of aripiprazole and minocycline, but not haloperidol, suppresses oligodendrocyte damage from interferon- $\gamma$ -stimulated microglia in co-culture model. *Schizophr. Res.* 2013. 151: 20–28.
- Shen J.X., Yakel J.L.* Functional  $\alpha 7$  nicotinic ACh receptors on astrocytes in rat hippocampal CA1 slices. *J. Mol. Neurosci.* 2012. 48: 14–21.
- Shen L., Cui W.Y., Chen R.Z., Wang H.* Differential modulation of GABAA and NMDA receptors by  $\alpha 7$ -nicotinic receptor desensitization in cultured rat hippocampal neurons. *Acta Pharmacol. Sin.* 2016. 37: 312–321.
- Shytle R.D., Mori T., Townsend K., Vendrame M., Sun N., Zeng J., Ehrhart J., Silver A.A., Sanberg P.R., Tan J.* Cholinergic modulation of microglial activation by alpha 7 nicotinic receptors. *J. Neurochem.* 2004. 89: 337–343.
- Skok M.V., Kalashnik E.N., Koval L.N., Tsetlin V.I., Utkin Y.N., Changeux J.P., Grailhe R.* Functional nicotinic acetylcholine receptors are expressed in B lymphocyte-derived cell lines. *Mol. Pharmacol.* 2003. 64: 885–889.
- Smith R.S., Maes M.* The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia: additional evidence. *Med. Hypotheses.* 1995. 45: 135–141.
- Smith S.E., Li J., Garbett K., Mirnics K., Patterson P.H.* Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *J. Neurosci.* 2007. 27: 10695–1702.
- Smucny J., Visani A., Tregellas J.R.* Could vagus nerve stimulation target hippocampal hyperactivity to improve cognition in schizophrenia? *Front. Psychiatry.* 2015. 6: 43.
- Squires R.W.* Defining the high-risk cardiac patient. Exercise Prescription for the High-Risk Cardiac Patient. *Human Kinetics*, 1998. 1–16 pp.
- Stauss H.M.* Physiologic mechanisms of heart rate variability. *Rev. Bras. Hipertens.* 2007. 14: 8–15.
- Steiner J., Biela H., Brisch R., Danos P., Ullrich O., Mawrin C., Bernstein H.G., Bogerts B.* Immunological aspects in the neurobiology of suicide: elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J. Psychiatr. Res.* 2008. 42: 151–157.
- Steiner J., Walter M., Glanz W., Sarnyai Z., Bernstein H.G., Vielhaber S., Kästner A., Skalej M., Jordan W., Schiltz K., Klingbeil C., Wandinger K.P., Bogerts B., Stoecker W.* Increased prevalence of diverse N-methyl-d-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-d-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psychiatry.* 2013. 70: 271–278.
- Suzuki T., Hide I., Matsubara A., Hama C., Harada K., Miyano K., Andrä M., Matsubayashi H., Sakai N., Kohsaka S., Inoue K., Nakata Y.* Microglial  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors drive a phospholipase C/ IP3 pathway and modulate the cell activation toward a neuroprotective role. *J. Neurosci. Res.* 2006. 83: 1461–1470.
- Szymona K., Zdzisińska B., Karakuła-Juchnowicz H., Kocki T., Kandefer-Szerszeń M., Flis M., Rosa W., Urbańska E.M.* Correlations of kynurenic acid, 3-hydroxykynurenine, sIL-2R, IFN- $\alpha$ , and IL-4 with clinical symptoms during acute relapse of schizophrenia. *Neurotox. Res.* 2017. 32: 17–26.
- Toulopoulou T., van Haren N., Zhang X., Sham P.C., Cherny S.S., Campbell D.D., Picchioni M., Murray R., Boomsma D., Hulshoff Pol H.E., Brouwer R., Schnack H., Fañanás L., Sauer H., Nenadic I., Weisbrod M., Cannon T.D., Kahn R.S.* Reciprocal causation models of cognitive vs volumetric cerebral intermediate phenotypes for schizophrenia in a pan-European twin cohort. *Mol. Psychiatry.* 2015. 20: 1386–1396.
- Tournier M.* First-episodes psychosis: clinical and epidemiological news. *Encephale.* 2013. 39: S74–S78.
- Tracey K.J.* Reflex control of immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2009. 9: 418–428.
- Uhlhaas P.J., Singer W.* Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat. Rev. Neurosci.* 2010. 11: 100–113.
- Ulloa L.* The cholinergic anti-inflammatory pathway meets microRNA. *Cell Res.* 2013. 23: 1249–1250.
- Uptegrove R., Manzanares-Teson N., Barnes N.M.* Cytokine function in medication-naive first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* 2014. 155: 101–108.
- van Berckel B.N., Bossong M.G., Boellaard R., Kloet R., Schuitmaker A., Caspers E., Luurtsema G., Windhorst A.D., Cahn W., Lammertsma A.A., Kahn R.S.* Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study. *Biol. Psychiatry.* 2008. 64: 820–822.
- Vonck K., Raedt R., Naulaerts J., De Vogelaere F., Thiery E., Van Roost D., Aldenkamp B., Miatton M., Boon P.* Vagus nerve stimulation...25 years later! What do we know about the effects on cognition? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014. 45: 63–71.
- Wake H., Moorhouse A.J., Jinno S., Kohsaka S., Nabekura J.* Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals. *J. Neurosci.* 2009. 29: 3974–3980.
- Wang H., Yu M., Ochani M., Amella C.A., Tanovic M., Susarla S., Li J.H., Wang H., Yang H., Ulloa L., Al-Abed Y., Czura C.J., Tracey K.J.* Nicotinic acetylcho-

- line receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*. 2003. 421: 384–388.
- Wang H.T., Huang F.L., Hu Z.L., Zhang W.J., Qiao X.Q., Huang Y.Q., Dai R.P., Li F., Li C.Q. Early-life social isolation-induced depressive-like behavior in rats results in microglial activation and neuronal histone methylation that are mitigated by minocycline. *Neurotox. Res.* 2017. 31: 505–520.
- Wohleb E.S., Fenn A.M., Pacenta A.M., Powell N.D., Sheridan J.F., Godbout J.P. Peripheral innate immune challenge exaggerated microglia activation, increased the number of inflammatory CNS macrophages, and prolonged social withdrawal in socially defeated mice. *Psychoneuroendocrinology*. 2012. 37: 1491–1505.
- Woo T.U., Kim A.M., Viscidi E. Disease-specific alterations in glutamatergic neurotransmission on inhibitory interneurons in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Brain Res.* 2008. 1218: 267–277.
- Yakel J.L. Nicotinic ACh receptors in the hippocampal circuit; functional expression and role in synaptic plasticity. *J. Physiol.* 2014. 592: 4147–4153.
- Yakunina N., Kim S.S., Nam E.C. Optimization of transcutaneous vagus nerve stimulation using functional MRI. *Neuromodulation*. 2016. 20: 290–300.
- Yang A.C., Tsai S.J. New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. 18: E1689.
- Zahn T.P., Pickar D. Autonomic activity in relation to symptom ratings and reaction time in unmedicated patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2005. 79: 257–270.
- Zhang Q., Lu Y., Bian H., Guo L., Zhu H. Activation of the  $\alpha 7$  nicotinic receptor promotes lipopolysaccharide-induced conversion of M1 microglia to M2. *Am. J. Transl. Res.* 2017. 9: 971–985.

## HYPOTHESIS OF SCHIZOPHRENIA

A. E. Gareeva<sup>a,b,#</sup>

<sup>a</sup> *Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia*

<sup>b</sup> *Bashkir State Medical University, Ufa, Russia*

<sup>#</sup> *e-mail: annagareeva@yandex.ru*

Schizophrenia is a severe mental illness, and it develops as a result of genetic and environmental factors, as well as the interaction of these factors. Previously, the development of schizophrenia was mainly associated with dysfunction of the dopaminergic system. However, the accumulation of evidence has shown that the pathogenesis of schizophrenia can include dysfunction in dopaminergic, glutamatergic, serotonergic and gamma-aminobutyric acid, which can lead to aberrant functioning of interneurons, which manifests itself as cognitive, behavioral and social dysfunction. Interactions between neurotransmitters can be modeled as nodes and edges using graph theory, and the oxidative balance, immune and glutamatergic systems can be multiple nodes blocking the “central hub”; imbalance in any of these nodes can affect the entire system. In this review, an attempt is made to consider new hypotheses of the development of schizophrenia including glutamate, serotonin, acetylcholine, GABA and inflammatory cytokines, as well as the hypothesis of disruption of neuronal development according to the results of the latest world reviews in the study of pathogenetic mechanisms of the development of schizophrenia.

*Keywords:* schizophrenia, development hypothesis, genetics