

РОЛЬ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОГЕННЫХ ПСИХОЗОВ: ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ

**Н.В. Филиппова¹, Ю.Б. Барыльник¹, Е.В. Колесниченко¹, А.А. Антонова¹,
Е.В. Бачило¹, С.В. Сизов¹, Б.Д. Цыганков²**

*ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Минздрава России¹, Саратов
Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова², Москва*

За последние десятилетия в нейрхимических исследованиях предоставлены убедительные доказательства связи между иммунной и нервной системами. В лимфоцитах, циркулирующих в кровяном русле, обнаружены специфические рецепторы нервных клеток (глутаматные рецепторы), изучение свойств которых открывает новые аспекты взаимодействия этих двух важнейших систем организма. Наличие рецепторов глутамата на мембранах лимфоцитов делает их чувствительными к сигнальным молекулам, управляющим и нейрональной активностью. Трудно переоценить важность распространения глутаматных механизмов регуляции на иммунную систему, поскольку именно открытие на ее клетках глутаматных рецепторов, отвечающих за молекулярную память, позволяет предполагать общность формирования поведенческих, адаптационных и других реакций в клетках нервной и иммунной систем. Это означает, что и те, и другие клетки могут взаимодействовать с одними и теми же видами сигнальных молекул, и, как следствие, информация, обусловленная их появлением, доступна как нервной, так и иммунной системе. Значит эти системы могут «общаться» на языке одних и тех же химических символов. Таким образом, наличие глутаматных рецепторов в клетках иммунной системы вскрывает структурную основу этих взаимодействий и позволяет считать глутамат не только нейро-, но и иммунномедиатором [2].

Изучение влияния физического и эмоционального стресса на иммунную систему продолжается в течение более полувека, однако результаты этих исследований до сих пор остаются довольно неоднозначными. Многочисленные эксперименты на животных продемонстрировали после стресса уменьшение иммунокомпетенции, ослабление гуморального и клеточного иммунитета, а также снижение устойчивости к опухолям и инфекциям

[17, 30, 31]. Наиболее часто подобные изменения наблюдались при хроническом стрессе, например, при неустрашимых болевых шоках, когда основной причиной иммунодефицита становилось состояние беспомощности, обусловленное неустрашимым стрессорным воздействием. В исследовании М.Е.Р.Сeligman и S.F.Maier [50] показано, что крысы, научившиеся в раннем возрасте преодолевать отрицательные воздействия, в дальнейшем сохраняли высокую активность даже при неустрашимых болевых шоках, и злокачественные опухоли у этих животных приживлялись значительно реже. Те же особи, которые капитулировали перед трудностями, в дальнейшем вели себя пассивно даже в имеющих реальный выход отрицательных ситуациях, и быстро погибали от приживленных опухолей. На основании результатов проведенных экспериментов авторы пришли к выводу о том, что такая реакция обусловлена ослаблением иммунитета. Следовательно, причина иммунодефицита состоит не столько в воздействии стресса как такового, сколько в вызванной им реакции капитуляции. Однако такая реакция, получившая название «выученная беспомощность», представляет собой универсальный механизм дезадаптации, то есть снижения устойчивости соматических систем в самых различных ситуациях [18].

Еще одним примером взаимодействия нервной и иммунной систем могут служить так называемые «болезни достижения», когда человек на гребне успеха внезапно заболевает [11, 16]. По мнению авторов, это обусловлено прекращением всякой поисковой активности, когда человек позволяет себе удовлетворенно расслабиться. Именно поэтому для профилактики заболеваний, в том числе иммунных, имеет большое значение стиль жизни человека. Доказано, что твердость позиций перед лицом жизненных трудностей повышает устойчивость к заболеваниям

вследствие лучшего функционирования иммунной системы, и наоборот.

Несомненно, что инфекции и воспалительные процессы, например, грипп или другие респираторные инфекции, сопровождаются множеством неспецифических и общих симптомов болезни. Помимо внешних проявлений, таких как лихорадка, боли в суставах и мышцах, к ним относятся и изменения поведения. Так, инфекционные заболевания часто сопровождаются снижением настроения, ангедонией, повышенной болевой чувствительностью, утомляемостью, ощущением слабости, адинамией, потерей аппетита, ослаблением концентрации внимания, нарушением сна и ограничением социальной активности. В своей совокупности эти симптомы и нарушения поведения характеризуются как «реакция острой фазы» или «обусловленное болезнью поведение» в результате общего заболевания.

На молекулярном уровне эти симптомы вызываются повышенным синтезом провоспалительных цитокинов, таких, например, как интерлейкин-1 и 6 (IL-1 и IL-6), фактор некроза опухолей- α (TNF- α) или интерфероны (IFN). Эти медиаторы, усиленно продуцируемые после повреждения ткани, вызывают изменения поведения либо косвенно через афферентные нервные пути, либо непосредственно проникая в головной мозг. Хотя «обусловленное болезнью поведение», наиболее явно внешне проявляется при инфекционных заболеваниях, оно наблюдается также и в связи с множеством других расстройств, в том числе и аутоиммунных [14].

Врожденный иммунитет, более древний филогенетически, обеспечивает неспецифическую санацию через клеточные (моноциты/макрофаги, гранулоциты, натуральные киллеры) и гуморальные (белки острой фазы воспаления, система комплемента, интерфероны, лизоцим) компоненты. Приобретенный иммунитет, основанный на свойствах Т- и В-лимфоцитов избирательно отвечать на чужеродные антигены посредством синтеза антител/аутоантител и формирования специфической иммунной памяти, реализует адаптивные функции организма. Иммунный ответ осуществляется при участии обоих звеньев иммунитета (врожденного и приобретенного) посредством цитокинов [11, 46].

В фундаментальной иммунологии воспалительные реакции в целом обеспечивают восстановление нарушенного вследствие какого-либо патологического процесса гомеостаза организма, то есть выполняют санационные функции, в том числе и в головном мозге. Однако в ряде случаев дисрегуляция иммунной системы приводит к появлению патологических иммунных реакций. Роль иммунных (как воспалительных, так и аутоиммунных) механизмов в патогенезе расстройств аутистического и шизофренического спектра доказана многочисленными исследованиями [1, 6, 24, 25, 44, 45, 47, 48].

Воспалительные механизмы в патогенезе психических заболеваний на уровне системного воспаления в кровяном русле и нейровоспаления в головном мозге реализуются через клеточные механизмы и медиаторы воспаления. Многочисленные исследования выявили в крови пациентов с психическими расстройствами повышение уровня провоспалительных цитокинов [39, 40] и белков острой фазы воспаления [41], изменение активности протеолитических ферментов, ответственных за проницаемость сосудистой стенки [8, 32], а также повышение уровня аутоантител к нейроантигенам [32, 42, 44]; все эти показатели принято считать воспалительными маркерами. Кроме того, в мозге пациентов с психическими расстройствами выявляются такие признаки нейровоспаления, как активация клеток микроглии, увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов и нарушения со стороны микрососудистого русла [49, 51]. Взаимосвязь между нервной и иммунной системами в данном случае осуществляется через *n. Vagus*, циркумвентрикулярный орган и церебральные эндотелиальные клетки.

Еще в 60–70-е годы XX века была разработана аутоиммунная гипотеза шизофрении [3, 4, 12, 13], согласно которой циркулирующие в крови больных аутоантитела (ААТ), проникая в мозг, нарушают функционирование нейронных сетей и/или синаптическую передачу, что на организменном уровне находит отражение в клинической симптоматике.

За эти годы многочисленные исследования значительно расширили наши представления о роли иммунных механизмов в патогенезе психических расстройств. Увеличился и спектр тестируемых медиаторов воспаления. Их довольно много, однако некоторые из них признаны большинством современных исследований наиболее информативными в отношении определения тяжести патологического процесса и контроля его динамики в процессе лечения. Такими маркерами являются лейкоцитарная эластаза (ЛЭ, белок, секретируемый нейтрофилами), α 1-протеиназный ингибитор (α 1ПИ, белок острой фазы воспаления), а также аутоантитела к нейроантигенам – основному белку миелина и белку S100B [1, 8–11].

В исследованиях И.В.Щербаковой и соавт. [35, 38] изучены особенности врожденного и приобретенного иммунитета при высоком риске возникновения шизофрении и в процессе ее развития. Авторы пришли к заключению о том, что у детей с шизотипическим диатезом, свидетельствующим о высоком риске в отношении развития шизофрении, показатели врожденного иммунитета (лейкоцитарной эластазы, С-реактивного белка (СРБ) и α 1-протеиназного ингибитора) значительно превышают аналогичные показатели контрольной группы, что свидетельствует об активации врожденного иммунитета. Более того, активность ЛЭ положительно коррелирует с выраженностью клинических проявлений шизотипиче-

ского диатеза у детей из группы высокого риска, и развитие шизофренического процесса сопровождается генерализацией иммунного ответа как на уровне врожденного иммунитета (ЛЭ), так и приобретенного иммунитета через возрастание уровня аутоантител к нейроспецифическим антигенам – фактору роста нервов (ФРН) и основному белку миелина (ОБМ).

Вместе с тем, авторы указывают на то, что выявленная активация врожденного иммунитета у детей из группы высокого риска не является специфичной для дизонтогенеза, обусловленного предрасположением к шизофрении, поскольку сходные по величине и направленности изменения показателей врожденного иммунитета (ЛЭ, СРБ, $\alpha 1$ -ПИ) выявлены и у детей с дизонтогенезом, обусловленным перинатальными поражениями ЦНС, что может свидетельствовать о вовлеченности врожденного иммунитета в нарушение развития нервной системы [36]. При нарастании тяжести морфофункциональных нарушений у детей с перинатальным поражением ЦНС отмечается генерализация иммунного ответа за счет звеньев приобретенного иммунитета – ААТ к нейроспецифическим антигенам (ФРН и ОБМ в периферической крови обследуемых).

В подростковой группе выявлена прямая зависимость исследованных показателей врожденного (ЛЭ) и приобретенного (ААТ к ФРН) иммунитета от темпа прогрессивности шизофренического процесса, а также положительная корреляция уровня ЛЭ с клиническими проявлениями заболевания (негативными симптомами по PANSS) при приступообразно-прогрессивном течении шизофрении, что свидетельствует о вовлеченности врожденного иммунитета в формирование негативных проявлений.

У взрослых пациентов с приступообразно-прогрессивным типом течения заболевания до начала психофармакотерапии (ПФТ) наблюдается четкая взаимосвязь между негативной симптоматикой и активностью ЛЭ, как и у больных шизофренией подростков, однако терапия приводит к исчезновению данной взаимосвязи [33]. При приступообразно-прогрессивном типе течения шизофренического процесса зарегистрировано нарушение функций/повреждение эндотелиальных клеток сосудистого русла – увеличение содержания в крови больных фактора Виллибранда, положительно коррелирующего с активностью лейкоцитарной эластазы, что свидетельствует о вовлеченности ЛЭ в процессы нарушения функций/повреждения эндотелиальных клеток, в том числе принадлежащих сосудистым мембранам гематоэнцефалического барьера [37].

Отмечена также вовлеченность иммунных механизмов при приступообразно-прогрессивной шизофрении в патофизиологические процессы, определяющие особенности электрофизиологической активности и анатомической организации головного мозга больных за счет отрицательной корреляции активности ЛЭ с амплитудой поздней когни-

тивной компоненты слуховых вызванных потенциалов волны P300 в ряде отведений (F7, T3, P4), сниженной по сравнению с контрольной группой, а также достоверного увеличения продолжительности латентного периода волны P300 по сравнению с контролем, в ряде отведений (T3, C3) отрицательно коррелирующей с активностью ЛЭ; по данным МРТ-исследования зарегистрирована отрицательная корреляция уровня ААТ к ФРН с общим объемом лобных долей мозга больных, также сниженным по сравнению с группой контроля [7].

Таким образом, проведенные исследования позволили авторам на основе анализа состояния иммунной системы выявить при патос и нозос шизофрении как сходства (идентичные изменения показателей врожденного иммунитета у детей с шизотипическим диатезом и больных шизофренией вне зависимости от возраста заболевших), так и качественные отличия, наиболее отчетливо проявляющиеся при злокачественном и приступообразно-прогрессивном течении шизофренического процесса и состоящие в активации приобретенного иммунитета (появлении аутоиммунных реакций к нейроспецифическим антигенам), несмотря на то, что сходность изменений показателей врожденного и приобретенного иммунитета при шизофрении и органическом поражении мозга косвенно свидетельствует о наличии общих звеньев патогенеза при этих патологиях [34, 35].

Директором «Научного центра психического здоровья» РАМН, проф., д.м.н. Т.П.Клюшник в октябре 2016 года на международном конгрессе «Психическое здоровье человека XXI века» в Москве были представлены современные данные о наиболее значимых клинко-биологических корреляциях иммунологических показателей и тяжести патологического процесса при шизофрении. Автором была отмечена статистически достоверная зависимость уровня лейкоцитарной эластазы как комплексного отражения состояния иммунного статуса от стадии заболевания и суммарного балла по шкале PANSS, а также корреляция уровня аутоантител к фактору роста нервов с выраженностью позитивных симптомов по PANSS. Таким образом, доказано, что изучаемые иммунологические показатели взаимосвязаны с остротой и тяжестью патологического процесса при шизофрении [11].

Не менее важную медико-социальную проблему, помимо шизофрении, представляют расстройства аутистического спектра (РАС). Согласно современным эпидемиологическим данным, заболеваемость в данной группе расстройств во всем мире год от года продолжает расти [15, 20, 28, 29, 43].

Континуум аутистических расстройств представлен, помимо эволютивных форм аутизма (синдрома Каннера и Аспергера), детским психозом и атипичными формами аутизма (атипичный аутизм при генетических синдромах с УО и без УО и атипичный детский психоз эндогенный) [19].

На конгрессе «Психическое здоровье человека XXI века» проф. Н.В.Симашковой [21] был представлен анализ структуры диагнозов детей с аутистическими расстройствами, наблюдавшихся в НЦПЗ РАМН с 1984 по 2015 годы. В группу наблюдения за этот период вошли 4,5 тысяч детей, и у 61% из них были диагностированы психотические формы аутизма. Это более половины наблюдений; следовательно, диагностика механизмов иммунного ответа, применяемая при шизофрении, может быть использована и при аутистических расстройствах психотического регистра.

До настоящего времени диагноз детского аутизма в большинстве случаев в рутинной врачебной практике устанавливается исключительно клинически – на основании анализа анамнестических данных со слов родителей, других родственников или опекунов ребенка и, конечно, наблюдения за самим ребенком на амбулаторном приеме или в условиях стационара. Однако существующие современные параклинические методы исследования позволяют окончательно подтвердить диагноз и провести дифференциальную диагностику в сложных случаях. Параклинические методы выявляют так называемые биологические маркеры РАС, к которым относятся иммунологические, нейрофизиологические, генетические исследования и данные нейровизуализации [22–28]. Эти биологические маркеры, наряду с клиническими и психопатологическими, вносят весомый вклад в решение вопросов диагностики, дифференциации, подбора персонализированной терапии и мониторинга состояния пациентов.

Несмотря на многочисленные исследования, проводимые в течение последних десятилетий во всем мире, механизмы выявляемых иммунологических отклонений при РАС в настоящее время не вполне ясны. Однако эта проблема, помимо фундаментального, патогенетического аспекта, имеет также важное прикладное значение: количественная оценка уровня воспалительных маркеров и аутоантител к нейроантигенам в крови пациентов может улучшить надежность диагностики и обеспечить лабораторный мониторинг развития заболевания, то есть использоваться для индивидуализированного (персонализированного) ведения пациентов.

Сотрудниками нейроиммунологической лаборатории НЦПЗ РАМН была разработана технология «Нейро-иммуно-тест» для мониторинга иммунного статуса пациентов с эндогенными психозами [9]. Разработчики рекомендуют использовать эту технологию в качестве метода объективизации оценки психического состояния больных с эндогенными приступообразными психозами для определения степени активности патологического процесса на разных его этапах и степени выраженности регуляторных механизмов воспалительных реакций; мониторинга психического состояния пациентов в ходе патогенетически обусловленной редукции

его проявлений; объективизации степени редукции признаков остроты психотических проявлений и их динамики, внешне завуалированных в условиях психотропной терапии; оценки качества и степени полноты клинически диагностированной ремиссии, а также прогнозирования обострения заболевания при длительном динамическом наблюдении пациентов в состоянии ремиссии разной степени качества и длительности. Таким образом, данная методика выступает в роли инструмента объективизации субъективного клинического впечатления специалиста.

Технология «Нейро-иммуно-тест» включает определение ряда показателей, характеризующих состояние врожденного и приобретенного иммунитета и взаимосвязанных с функционированием мозга: протеолитической активности фермента лейкоцитарной эластазы, функциональной активности $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора, а также уровня аутоантител к нейроантигенам – основному белку миелина и белку S100B.

Именно эти показатели выбраны для анализа авторами данного метода неслучайно. Каждый из них отражает определенное звено патологического процесса. Лейкоцитарная эластаза может проявлять значительный деструктивный потенциал в отношении сосудистого эндотелия (в случае повреждений мозга – эндотелия сосудов гематоэнцефалического барьера), способствуя вторичным метаболическим повреждениям мозга. Функциональная активность $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора определяет течение многих воспалительных и/или деструктивных процессов. Основной белок миелина участвует в организации сборки и поддержания целостности миелина нервных волокон. Белок S100B – Ca²⁺-связывающий белок нервной ткани – является трофическим фактором для серотонинергических нейронов, влияет на миграторную активность нейробластов и координацию функционирования различных отделов нервной системы.

В описании медицинской технологии «Нейро-иммуно-тест» есть раздел, определяющий прогностическую значимость технологии «Нейро-иммуно-тест» с использованием требований доказательной медицины. Так, если до начала лечения у пациента в сыворотке крови выявлена высокая активность ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ (200 нмоль/мин×мл < ЛЭ < 300 нмоль/мин×мл, $\alpha 1$ -ПИ > 5 ИЕ/мл), а уровень аутоантител к нейроантигенам в пределах нормы (0,6–0,9 ед. опт. пл.), то с вероятностью около 85% эти показатели являются прогностическим фактором благоприятного течения заболевания с выходом в ремиссию хорошего качества.

Если до начала лечения выявлена высокая активность ЛЭ и высокий уровень аутоантител к нейроантигенам (ЛЭ > 300 нмоль/мин×мл, аАТ к ОБМ > 0,9 ед. опт. пл., аАТ к S100B > 0,9 ед. опт. пл.), то это означает, что с вероятностью около 80% у пациента течение эндогенного психического заболевания

будет неблагоприятным с длительным сохранением резистентного к терапии психотического состояния и терапевтической ремиссией низкого качества с остаточной продуктивной симптоматикой [8].

Н.В.Симашкова [21] на конгрессе в Москве озвучила данные, полученные НЦПЗ РАМН при изучении иммунного статуса детей с аутистическими расстройствами с использованием технологии «Нейро-иммуно-тест», согласно которым при психотических формах РАС отмечается активизация обоих звеньев иммунитета. При этом об активации врожденного иммунитета свидетельствует увеличение активности ЛЭ и повышение уровня острофазных белков ($\alpha 1$ -протеиназного ингибитора), и эти маркеры воспаления корректируют с остротой состояния в психозе. Повышение активности приобретенного иммунитета (аутоантитела к нейроантигенам) наблюдается при тяжелом нарушении психической деятельности при атипичном детском психозе (АДП).

Коллективом авторов ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» опубликованы результаты использования технологии «Нейро-иммуно-тест» у детей с различными формами аутистических расстройств. По результатам проведенных исследований, непсихотические формы РАС (непсихотический эволютивно-конституциональный аутизм при синдроме Аспергера и детский эволютивно-процессуальный аутизм Каннера) не сопровождались изменением исследуемых иммунологических показателей по сравнению с контролем, в то время как при психотических формах РАС (инфантильный психоз и атипичный детский психоз) было выявлено достоверное повышение активности/уровня изучаемых показателей. Показана связь между комплексной оценкой уровня активации иммунной системы и стадией заболевания (обострение или ремиссия) ($r=0,49$, $p<0,05$), а также между выраженностью аутистических расстройств по шкале CARS ($r=0,48$, $p<0,05$), кататонических расстройств по шкале BFCRS ($r=0,42$, $p<0,05$) и оценкой тяжести клинического состояния по шкале CGI-S ($r=0,61$, $p<0,05$) [1, 9, 10]. Выявленные корреляции свидетельствуют

о том, что изученные иммунологические показатели, а также их комплексная оценка могут использоваться в качестве дополнительных диагностических критериев при клиническом обследовании для дифференциальной диагностики РАС, объективизации тяжести патологического процесса в мозге и эффективности терапии, а также определения качества ремиссии пациентов и мониторинга их состояния.

Технология «Нейро-иммуно-тест» используется сотрудниками НЦПЗ РАМН для оценки эффективности психофармакотерапии и у взрослых пациентов с различными формами эндогенных психозов (шизофрения, аффективные и шизоаффективные психозы). Было проведено клинико-иммунологическое обследование 150 пациентов с женского пола с эндогенными психозами (в стадии острого психоза до лечения; после проведенной терапии перед выпиской из стационара и при амбулаторном обследовании через 1–2 мес. после выписки). Сравнительное изучение воспалительных (лейкоцитарной эластазы и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора) и аутоиммунных маркеров (уровня аутоантител к белку S-100b и ОБМ) у этих пациенток показало, что уровень активации иммунной системы отражает активность и тяжесть патологического процесса в мозге, то есть подобная комплексная оценка состояния иммунной системы (по изученным показателям) может быть использована для мониторинга состояния пациентов, оценки качества ремиссии и прогноза дальнейшего развития заболевания [5].

Заключение

Эволюция представлений о взаимосвязи иммунной и нервной системы при психических расстройствах в течение последних десятилетий привела к разработке параклинических методов исследования врожденного и приобретенного иммунитета, позволяющих объективизировать субъективное клиническое мнение специалиста о степени тяжести патологического процесса в мозге, эффективности проводимого лечения и прогнозировании ремиссии при эндогенных психозах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андросова Л.В., Симашкова Н.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Шушпанова О.В., Макарова Л.О., Ключник Т.П. Воспалительные и аутоиммунные маркеры расстройств аутистического спектра у детей // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2016. № 2. С. 5–10.
2. Болдырев А.А. Нейрональные рецепторы в клетках иммунной системы // Природа. 2005. №7. С. 3–8.
3. Вартамян М.Е. О некоторых биологических нарушениях при шизофрении и их понимании на современном этапе исследований // Вестник АМН СССР. 1966. № 3. С. 11–27.
4. Вартамян М.Е. Иммунологические компоненты патогенеза психических болезней / Под ред. А.В.Снежневского. М., 1983. Т.1. С. 133–149.
5. Зозуля С.А., Олейчик И.В., Андросова Л.В., Отман И.Н., Сарманова З.В., Столяров С.А., Бизяева А.С., Юнилайнен О.А., Ключник Т.П. Мониторинг течения эндогенных психозов по иммунологическим показателям // Психическое здоровье. 2017. №1. С. 11–18.
6. Ключник Т.П., Сергиенко Н.С., Даниловская Е.В., Горюнова А.В., Маслова О.И. Аутоантитела к фактору роста нервов при нарушениях психического развития детей раннего возраста // Журн. неврологии и психиатрии. 1999. Т. 99, Вып. 6. С. 44–46.
7. Ключник Т.П., Лебедева И.С., Щербакова И.В., Орлова В.А., Лидеман Р.Р. Взаимосвязь нейрофизиологического и иммунологического маркеров активно текущего шизофренического процесса // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2005. Т.105. № 10. С. 42–46.
8. Ключник Т.П., Андросова Л.В., Симашкова Н.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Коваль-Зайцев А.А. Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей с психотическими формами расстройств аутистического спектра // Журн. неврологии и психиатрии. 2011. Т. 111, Вып. 8. С. 41–45.
9. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В., Сарманова З.В., Отман И.Н., Пантелеева Г.П., Олейчик И.В., Копейко Г.И., Борисова О.А., Абрамова Л.И., Бологов П.В., Столяров С.А. Лаборатория

- торная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммуно-тест»): Медицинская технология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2014. 32 с.
10. Ключник Т.П., Андросова Л.В., Симашкова Н.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Шушпанова О.В., Брусков О.С. Клинико-лабораторная диагностика расстройств аутистического спектра у детей, // Лабораторная служба. 2016. Т. 5. № 2. С. 22–27.
 11. Ключник Т.П. Иммунные механизмы эндогенных психозов // Доклад на конгрессе «Психическое здоровье человека XXI века». Москва, 7–8 октября 2016 г. [Электронный ресурс]. URL <http://www.mental-health-congress.ru/ru/2016/programm/>
 12. Коляскина Г.И. Закономерности аутоиммунных процессов при шизофрении: клинико-иммунологические и генетические корреляции: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. М., 1972. 30 с.
 13. Коляскина Г.И., Бурбаева Г.Ш. Современные подходы к изучению иммунитета при шизофрении // Вестник АМН СССР. 1979. № 7. С. 76–84.
 14. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. М: Мир, Бином, Лаборатория знаний, 2009. 800 с.
 15. Расстройства аутистического спектра у детей: Научно-практическое руководство / Под ред. Н.В.Симашковой. М.: Авторская академия, 2013. 264 с.
 16. Ротенберг В.С., Аршавский В.В. Поиск активная и адаптация // Москва: Наука, 1984. 193 с.
 17. Ротенберг В.С. Психонейроиммунология – новый аспект старой проблемы // Природа. 1991. № 2. С. 29–34.
 18. Ротенберг В.С. Сновидения, гипноз и деятельность мозга. М., 2001. 111 с.
 19. Симашкова Н.В., Якупова Л.П., Ключник Т.П., Коваль-Зайцев А.А. Мультидисциплинарный клинико-биологический подход к изучению психотических форм расстройств аутистического спектра у детей // Журнал неврологии и психиатрии. 2013. Т.113, № 5, Вып.2. С. 35–42.
 20. Симашкова Н.В., Макушкин Е.В. Расстройств аутистического спектра: диагностика, лечение, наблюдение Клинические рекомендации (протокол лечения) / М., 2015 [Электронный ресурс]. URL <http://psychiatr.ru/download/2100?view.pdf>.
 21. Симашкова Н.В. Национальные и межведомственные подходы к лечению и реабилитации больных с расстройствами аутистического спектра // Доклад на конгрессе «Психическое здоровье человека XXI века». Москва, 7–8 октября 2016 г.
 22. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Структурные и функциональные нарушения мозга при расстройствах аутистического спектра (результаты зарубежных исследований последних десятилетий) // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2013. № 9. С. 11–16.
 23. Филиппова Н.В. Нейрохимические аспекты этиопатогенеза расстройств аутистического спектра // Сибирский медицинский журнал. 2013. №8. С. 11–15.
 24. Филиппова Н.В. Нейропатологические и иммунологические аспекты развития расстройств аутистического спектра // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2013. Т. 3. Вып. 11. С. 1198–1202.
 25. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Нейроиммунология расстройств аутистического спектра: современный взгляд // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2014. № 1. С. 27–33.
 26. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Генетические факторы в этиопатогенезе расстройств аутистического спектра // Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24. Вып.1. С. 96–100.
 27. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Мозговой нейротрофический фактор: патогенетическая связь с расстройствами аутистического спектра // Психиатрия и психофармакотерапия. 2014. №1. Т. 16. С. 62–66.
 28. Филиппова Н.В. Эпидемиология аутизма: современный взгляд на проблему / Н.В.Филиппова, Ю.Б.Барыльник // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т.24. – №3. – С. 96-101.
 29. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Современные представления о раннем детском аутизме // Психическое здоровье. 2014. № 10. С. 70–73.
 30. Шахмурова Г.А. Влияние стресса на некоторые физиологические и иммунологические показатели человека и животных в различные сезоны года: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Ташкент, 1997. 21 с.
 31. Шефер Е.Г., Фокина Е.Н., Дегтярь Ю.В., Кузнецов А.С., Хлебников Ю.В. Влияние различных видов стресса на иммуноморфологию лимфоидных органов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2011. № 5. С. 78–79.
 32. Шмакова О.А., Андросова Л.В., Шмакова А.А., Отман И.Н., Ключник Т.П. Клинико-иммунологические корреляции у детей и подростков с хроническими психическими расстройствами вне обострения // Психиатрия. 2015. Т. 65. С. 17–23.
 33. Щербакова И.В., Сирияченко Т.М., Мазаева Н.А., Краснолобова С.А., Лидеман Р.Р., Ключник Т.П. Сопоставление некоторых показателей врожденного и приобретенного иммунитета при различных формах течения шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2003. Т.103. № 8. С. 69–72.
 34. Щербакова И.В., Ключник Т.П. Иммунная система и шизофрения: клинико-биологические взаимосвязи (обзор состояния проблемы) // Психиатрия (научно-практический журнал). 2005. №6 (18). С. 48–62.
 35. Щербакова И.В., Сирияченко Т.М., Сарманова З.В., Каледа В.Г., Бархатова А.Н., Лидеман Р.Р., Ключник Т.П. Некоторые показатели состояния врожденного и приобретенного иммунитета у больных с эндогенными заболеваниями шизофренического спектра // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2005. Т.105, № 3. С.47–51.
 36. Щербаков И.В., Ключник Т.П., Козловская Г.В., Калинина М.А. Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей из группы высокого риска возникновения шизофрении и больных шизофренией детей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2005. Т.105. №11. С. 45–49.
 37. Щербакова И.В., Каледа В.Г., Бархатова А.Н., Ключник Т.П. Маркеры эндотелиальной дисфункции при приступообразно-прогредиентной шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2005. Т. 105, № 3. С. 43–46.
 38. Щербакова И.В. Особенности врожденного и приобретенного иммунитета при высоком риске возникновения шизофрении и в процессе ее развития (клинико-иммунологические аспекты): Дисс. ... докт. мед. наук. Москва, 2006. 245 с.
 39. Ashwood P., Krakowiak P., Hertz-Picciotto I., Hansen R. et al. Associations of impaired behaviors with elevated plasma chemokines in autism spectrum disorders // J. Neuroimmunol. 2011. Vol. 232. P. 196–199. – doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.10.025
 40. Ashwood P., Krakowiak P., Hertz-Picciotto I., Hansen R. et al. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome // Brain. Behav. Immun. 2011. Vol. 25. P. 40–45. doi: 10.1016/j.bbi.2010.08.003
 41. Brown A.S., Sourander A., Hinkka-Yli-Salomäki S., McKeague I.W. et al. Elevated maternal C-reactive protein and autism in a national birth cohort // Mol. Psychiatry. 2014. Vol. 19. P. 259–264.
 42. Cabanlit M., Wills S., Goines P., Ashwood P. et al. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2007. Vol. 1107. P. 92–103.
 43. Community Report from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) Network. – 2016. - https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/documents/community_report_autism.pdf
 44. Goines P., Van de Water J. The immune system's role in the biology of autism // Curr. Opin. Neurol. 2010. Vol. 23. P. 111–117.
 45. Goines P., Haapanen L., Boyce R., Duncanson P. et al. Autoantibodies to cerebellum in children with autism associate with behavior // Brain Behav. Immun. 2011. Vol. 25. P. 514–523.
 46. Hoebe K., Janssen E., Beutler B. The interface between innate and adaptive immunity // Nat. Immunol. 2004. Vol. 10. P. 971–974.
 47. Mitchell R.H., Goldstein B.I. Inflammation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders: a systematic review // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. 2014. Vol. 53. P. 274–296.
 48. Onore C., Careaga M., Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism // Brain. Behav. Immun. 2012. Vol. 26. P. 383–392.
 49. Pardo C.A., Vargas D.L., Zimmerman A.W. Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism // Int. Rev. Psychiatry. 2005. Vol. 17. P. 485–495.
 50. Seligman M.E.P., Maier S.F. Failure to escape traumatic shock // J. Exper. Psychol. 1967. Vol.74. P. 1–9.
 51. Vargas D.L., Nascimbene C., Krishnan C., Zimmerman A.W., Pardo C.A. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism // Ann. Neurol. 2005. Vol. 57. P. 67–81.

РОЛЬ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОГЕННЫХ ПСИХОЗОВ: ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ

**Н.В. Филиппова, Ю.Б. Барыльник, Е.В. Колесниченко, А.А. Антонова,
Е.В. Бачило, С.В. Сизов, Б.Д. Цыганков**

В течение последних десятилетий значительно расширились научные представления о взаимосвязи иммунной и нервной систем в организме человека, в том числе при психических расстройствах. Современные технологии исследования состояния иммунной системы при эндогенных психических заболеваниях позволяют объективизировать клинические данные о степени активности патологического процесса, редукции психопатологических проявлений в процессе психофармакотерапии и прогнозировать качество ремиссии. Технология «Нейро-иммуно-тест» для мониторинга иммунного статуса пациентов с эндогенными психозами включает определение ряда

показателей, характеризующих состояние врожденного и приобретенного иммунитета и взаимосвязанных с функционированием мозга (лейкоцитарной эластазы, $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора, аутоантител к нейроантигенам – основному белку миелина и белку S100B) и может использоваться в качестве дополнительного дифференциально-диагностического инструмента при клиническом обследовании пациентов.

Ключевые слова: эндогенные психические заболевания, воспалительные реакции, лейкоцитарная эластаза, $\alpha 1$ -протеиназный ингибитор, аутоантитела к нейроантигенам.

IMMUNE MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF ENDOGENOUS PSYCHOSES: FROM HISTORY TO THE PRESENT

**N.V. Filippova, Yu.B. Baryl'nik, E.V. Kolesnichenko, A.A. Antonova,
E.V. Bachilo, S.V. Sizov, B.D. Tsygankov**

Over the past decades, scientific ideas on the relationship between the immune and nervous systems in the human body, including those with mental disorders, have expanded considerably. Modern technologies to study the state of the immune system in endogenous mental illnesses allow us to objectify clinical data on the degree of activity of the pathological process, the reduction of psychopathological manifestations in the process of psychopharmacotherapy and predict the quality of remission. The "Neuro-Immuno-Test" technology for monitoring the immune status of patients with

endogenous psychoses includes the definition of a number of indicators characterizing the state of congenital and acquired immunity and interrelated with the functioning of the brain (leukocyte elastase, $\alpha 1$ -proteinase inhibitor, autoantibodies to neuroantigens - myelin basic protein and protein S100B) and can be used as an additional differential diagnostic tool in the clinical examination of patients.

Keywords: endogenous mental illnesses, inflammatory reactions, leukocyte elastase, $\alpha 1$ -proteinase inhibitor, autoantibodies to neuroantigens.

Филиппова Наталья Валерьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; e-mail: natdoc@mail.ru

Барыльник Юлия Борисовна – доктор медицинских наук, зав. кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; e-mail: julijab@yandex.ru

Колесниченко Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; e-mail: elena7610@yandex.ru

Антонова Анастасия Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; e-mail: 64antonova@gmail.com

Бачило Егор Вячеславович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; e-mail: egor.bachilo@mail.ru

Сизов Сергей Владимирович – ассистент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России»; e-mail: svsizoff64v@yandex.ru

Цыганков Борис Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный консультант, зав. кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Правительства РФ в области науки; e-mail: msmsu@msmsu.ru