

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Н.М. Максимова, Т.С. Булгакова, М.Г. Узбеков

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –
филиал «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России*

Цитокины – это белковые информационные молекулы, секретируемые различными иммунными клетками, в первую очередь, лимфоцитами, участвующие в передаче сигнала от одной клетки к другой и обеспечивающие при этом развитие иммунного ответа [5].

Физиологически здоровое состояние центральной нервной системы обеспечивается преобладанием синтеза противовоспалительных цитокинов. Развитие иммунного ответа в ней зависит от состояния глиальных клеток, баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами и факторов, которые еще предстоит изучить.

Один из первых цитокинов – интерферон, был случайно открыт в 1957 году. Впервые термин «цитокнины» предложил в 1974 году Стенли Коэн.

В этом же году С.В.Скуркович – российский и американский ученый-иммунолог [10], впервые заявил, что чрезмерный синтез интерферона может приводить к аутоиммунным заболеваниям, и что удаление интерферона (цитокнина) из организма может быть одним из методов терапии. В 1975 году С.В.Скуркович, совместно с другими американскими коллегами, впервые использовал анти-IFN- α антитела для лечения пациентов с ревматоидным артритом с положительным эффектом. Американские ученые предположили, что некоторые типы интерферонов, в частности, IFN- α и IFN- γ участвуют в развитии аутоиммунных заболеваний, в то время как, возможно, другие цитокины, такие как IL-10, IL-4 и IFN- β , способны подавлять этот процесс. Они выявили ряд аутоиммунных и эндогенных состояний, при которых повышенные уровни цитокинов могут иметь патогенетическое значение.

В литературе существует множество различных классификаций цитокинов, но основной является классификация по типу рецепторов [28].

Свое действие цитокины реализуют через две основные сигнальные системы: JAK-STAT (Janus Kinases – Signal Transducer and Activator of Tran-

scription) и NF-kB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [28].

Цитокины при шизофрении

По данным О.Т.Preble [63], в крови и ликворе у части пациентов с острыми психозами выявляются высокие титры интерферона. F.Shintani [70] выявлял увеличение уровня IL-6 в крови у пациентов с шизофренией, повышение которого может отражать неспецифический стресс-ответ [41]. С.Г. McAllister [59] обнаружил повышение уровня IL-2 в крови у пациентов с рецидивирующим течением шизофрении. По мнению автора, он является предиктором ухудшения состояния пациента и возникновения рецидива шизофрении. При аутизме отмечается повышение в крови IL-12, IFN- γ [72]. Кроме этого, в Томской психиатрической больнице Т.П. Ветлугиной [9] были получены убедительные данные активации В клеточного звена гуморального иммунитета и специфической дисфункции иммунитета Т-клеточного звена при расстройствах шизофренического спектра.

В последнее время появились многочисленные исследования по изучению влияния психофармакотерапии на цитокиновый профиль у пациентов. Оказалось, что психотропные препараты изменяют состояние иммунитета. Например, после применения рисперидона отмечается снижение уровня IFN- γ в крови [26], снижение уровня IL-2 [83], а также повышение IL-12, который активирует противовоспалительные реакции [50]. Кветиапин снижает продукцию TNF- α [18]. Галоперидол снижает уровень IL-2 в сыворотке крови [83].

Имеются данные об эффективности антибиотика миноциклина при лечении психических заболеваний. При сочетании рисперидона и миноциклина отмечалась значительно большая редукция негативных симптомов при шизофрении, чем при монотерапии рисперидоном [82]. Кроме этого, снижается уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 в крови.

В 1977 году С.В.Скуркович [10, 73] впервые предположил, что в лечении шизофрении может быть использована антицитокиновая терапия.

Несколько позже Н.Катилла [47] на базе центральной университетской больницы города Хельсинки проводил эксперимент по лечению хронической шизофрении при использовании IFN- α . Его подкожно вводили в дозе 3 млн. ЕД 5 раз в неделю в течение 8 недель, с двухнедельным перерывом между ними. Клиническое улучшение наблюдалось у 3 из 9 пациентов и заключалось в виде уменьшения негативной симптоматики, повышения социальной активности. Наблюдение интересно, однако эти данные требуют подтверждения на значительно большей выборке.

Об эффективности терапии шизофрении моноклональными антителами писал В.Дж.Миллер [60]. Р.Р.Джирджис, А.Сьярлеглио [38] использовали тоцилизумаб – антитела к рецептору IL-6 для лечения позитивных и негативных симптомов шизофрении. На фоне применения данного препарата уровень IL-6 в крови снижался по сравнению с группой плацебо, однако клинических улучшений не наблюдалось. Авторы объяснили это отсутствием способности этого лекарства проникать в центральную нервную систему.

Также известны исследования, проводимые А.И.Вороновым и его коллегами в Новосибирске, по применению криоконцентрированного композиционного раствора цитокинов для лечения шизофрении, что позволяет достигать стойкой ремиссии заболевания. Этот раствор применяется интраназально либо внутрь при полной отмене нейролептиков. В результате происходит восстановление нормальной структуры сна, в том числе дельта сна, недостаточность которого отмечается у больных шизофренией. Именно в фазу медленного сна происходит удаление токсических веществ из ЦНС с помощью так называемой глимфатической системы, которая образована глиальными клетками [3, 4].

По данным А.Роттера [68], электросудорожная терапия влияет на экспрессию цитокинов. Однако Е.М. ван Буел [77] не обнаружил снижения уровня активации глиальных клеток у мышей, которым проводилось по 10 сеансов электросудорожной терапии. Ингибирование активации глиальных клеток, в принципе, может быть одним из методов лечения шизофрении [61]. С другой стороны, М.А.Ди Биасе с коллегами [32] проводил позитронно-эмиссионную томографию лобных, теменных, височных долей у пациентов с недавно диагностированной и хронической шизофренией и не обнаружил признаков активации клеток глии.

Способность глиальных клеток участвовать в иммунном ответе [53], вырабатывать цитокины изучается уже давно [15]. Р.Дж.Гебикке-Хаертер [37] считает, что глиальные клетки могут быть активированы разными внутренними и внешними раздражителями, что приводит к продукции цитокинов и других

медиаторов воспаления. Н.С.Коломеец [7] провела посмертные исследования головного мозга умерших больных с диагнозом шизофрения и обнаружила патологические изменения в олигодендроцитах; дефицит митохондрий и накопление липофусцина в астроцитах, то есть морфологические признаки различных типов активации глиальных клеток.

Таким образом, не получено однозначных сведений о роли цитокинов в патогенезе шизофрении. Ни один из изученных цитокинов не может рассматриваться в качестве потенциального биомаркера расстройств шизофренического спектра. Однако использование в лечении шизофрении антицитокиновых препаратов и в некоторых случаях композиционного раствора цитокинов, так же, как и применение стандартной антипсихотической терапии, способствует восстановлению нормального цитокинового профиля.

Цитокины при аффективных расстройствах

Цилиарный нейротрофический фактор (ЦНТФ) является цитокином с молекулярным весом в 22 кД, принадлежит к семейству интерлейкинов-6 (IL-6) и экспрессируется преимущественно глиальными клетками центральной и периферической нервной системы [13]. Цилиарный нейротрофический фактор является нейротрофином, который может выполнять функции нейропротективного агента [22]. ЦНТФ играет важную роль в регуляции нейронального развития, нейропротекции и может влиять на когнитивные процессы. Однако физиологическое значение ЦНТФ, циркулирующего в крови, до настоящего времени не ясно. Литературные данные по изучению уровня ЦНТФ в крови у больных депрессией отсутствуют. М.Г.Узбеков и С.Н.Шихов [76] исследовали содержание ЦНТФ в крови 27 больных меланхолической депрессией до начала психофармакотерапии. Ими было установлено, что у больных меланхолической депрессией уровень исследованного нейротропного фактора составлял 679,11 пикограмм/мл сыворотки крови, что было достоверно на 71% выше, чем у здоровых добровольцев (405,96 пикограмм/мл сыворотки, $p=0,01$). Авторы предполагают, что при патологических условиях ЦНТФ синтезируется и секретируется в ткани головного мозга в больших количествах, чем в норме, но он не проявляет нейропротективные свойства, так как немедленно выводится в кровеносное русло через поврежденный гемато-энцефалический барьер [62, 76]. Авторы считают, что исследование роли ЦНТФ при психических расстройствах требует углубленного изучения.

Кроме этого, при обострении депрессивной симптоматики в плазме повышается уровень IL-6, растворимого рецептора IL-6, растворимого рецептора IL-2, С-реактивного белка [74]. В тоже время Л.Л.Карпентер [24] не выявил отличий в концентрации IL-6 в цереброспинальной жидкости у больных депрессией и здоровых.

Представляет интерес изучение продукции цитокинов при суицидальном поведении. Постморальное исследование лиц с суицидом показало повышенную экспрессию цитокинов IL-4, IL-13 в орбито-фронтальной коре головного мозга [75]. У лиц с суицидальными попытками неоднократно выявлялся повышенный уровень IL-6 в сыворотке крови [52, 56].

По данным Yong-Ku Kim [51], в крови пациентов с биполярным аффективным расстройством в маниакальной фазе снижен уровень TGF- β – трансформирующего ростового фактора (Th1-цитокина), который секретируется Th3-Т хелперами 3 типа, и повышены уровни IFN- γ (Th1-цитокина) и IL-4 (Th2-цитокина). После психофармакотерапии маниакального состояния уровень TGF- β достоверно снижается. Th3 цитокины, в частности TGF- β , регулируют активность Th1 и Th2 цитокинов, и концентрация TGF- β может играть важную роль в нормализации Т-клеточной активности, что клинически отражается на состоянии больного.

A. Rossi [67] наблюдал случай развития маниакального эпизода у больного биполярным аффективным расстройством I типа после отмены IFN- α , который он принимал при лечении гепатита С. Этот пациент получал литий и клозапин. В 1999 году у него выявили гепатит С. Он лечился IFN- α в течение года. После отмены IFN- α у него в течение месяца развилось маниакальное состояние, которое удалось купировать после добавления к схеме терапии клозапема.

L. Mazzone [58] представлял случай развития гипомании у 10-летнего ребенка, получающего IFN- α 2a при лечении гепатита В. Эмоциональный подъем у этого пациента также произошел в течение месяца после отмены IFN- α 2a и заключался в гиперактивности, болтливости, «скачке» идей. Состояние было купировано rispидоном.

Цитокины непосредственно участвуют в регуляции сна и поэтому играют существенную роль в развитии депрессии с преобладанием нарушений сна [8]. Были получены данные, что провоспалительные цитокины IL-6, TNF- α повышаются при расстройствах, которые связаны с чрезмерной дневной сонливостью, синдромом апноэ во сне, нарколепсией, и, в принципе, при хронической бессоннице [23, 44, 78, 80, 81]. Внутривенное введение цитокинов уменьшает латентность быстрого сна [64]. Внутривенное введение IL-2 вызывает высвобождение нейроэндокринных гормонов, таких как АКТГ, кортизол, β эндорфин [31]. В.А.Труфакиным и А.В.Шурлыгиной был проведен подробный литературный анализ, а также собственные исследования на базе НИИ Физиологии и НИИ клинической и экспериментальной лимфологии г.Новосибирска о взаимосвязи цитокинов и суточных биоритмов. Оказалось, что каждый из цитокинов синтезируется и достигает максимальной концентрации в опреде-

ленное время суток, что может иметь значение для так называемой хронотерапии [11]. F. Hohnagen [43] получил данные о том, что IFN- γ и IL-1 β достигают максимальной концентрации в первые часы сна, а затем постепенно снижаются. Кроме этого, продукция интерферонов (α и γ) имеет сезонный характер, в частности, летом их вырабатывается меньше всего [48].

Одно из интересных исследований было проведено J. Bauer [16] на базе Фрайбургского университета в Германии. Он оценивал влияние введенного эндотоксина на выработку цитокинов в организме больных с депрессией с преобладанием нарушений сна. В ответ на введение эндотоксина в крови увеличивалось содержание TNF α , IL-1, IL-6, повышалась температура тела. При этом ночью отмечалось подавление фазы быстрого сна, без изменения фазы медленного сна. На следующий день пациенты отмечали улучшение настроения, однако в последующие дни настроение снова ухудшалось. Еще одним доказательством участия цитокинов в регуляции системы сон-бодрствование стало лишение сна 42 добровольцев с 22 до 3 часов ночи в Калифорнийском университете, что приводило к снижению активности натуральных киллеров и продукции IL-2 [45]. Помимо этого, депривация сна вызывает повышение концентрации IL-6 в крови. Его снижение связано с достижением более глубокого сна [79].

Кроме этого, в нашей стране на базе Научного центра психического здоровья РАМН осуществляется лабораторное исследование крови – нейротест, включающее в себя определение лейкоцитарной эластазы, α 1-протеиназы и аутоантител к некоторым белкам нервной ткани. Лейкоцитарная эластаза – фермент, который содержится в гранулах нейтрофилов, является показателем фагоцитарной активности. α 1-протеинкиназа относится к острофазным белкам воспаления, образует комплексы с лейкоцитарной эластазой, что способствует ограничению деструктивного потенциала этого фермента и контролю активности воспаления. Эти показатели отклоняются от нормы при психических расстройствах. Обнаружено их повышение при депрессии, аутизме. [2,6] По данным Т.П.Клюшник [6], активность лейкоцитарной эластазы и α 1-протеинкиназы повышена при депрессии в рамках различных нозологических форм (аффективные расстройства, шизотипическое расстройство, шизоаффективное расстройство, приступообразно-прогредиентная шизофрения).

Имеются сведения о положительной роли применения иммуноактивных препаратов дополнительно к психофармакотерапии, когда иммуномодуляторы оказывают потенцирующее действие на психотропные препараты. Так, при лечении невротических расстройств с преобладанием тревожно-депрессивной симптоматики стандартными психотропными

средствами совместно с миелопидом наблюдаются более выраженная тенденция к выздоровлению и наиболее быстрая редукция симптоматики, чем при традиционной терапии, либо монотерапии миелопидом [1].

По данным N.Kappelmann [46], весьма эффективна для лечения депрессивных расстройств антицитокиновая терапия, в частности сюда относятся препараты этанерцепт, адалимумаб, устекинумаб.

Так, F.M.Schmidt [71] провел оценку эффективности этанерцепта на 2 пациентах с депрессией. Первый – страдал большим депрессивным расстройством и зависимостью от опиатов, бензодиазепинов, алкоголя, второй – депрессией в рамках биполярного аффективного расстройства по DSM-5. У обоих наблюдалась резистентность к фармакотерапии и электросудорожной терапии. На 2 недели был прекращен прием фармакотерапии, после чего больные получали этанерцепт 25 мг дважды в неделю подкожно. У первого пациента – отмечалась значительная редукция симптомов по шкалам Бека и Гамильтона, а после терапии этанерцептом был продолжен прием фармакопрепаратов. У второго – состояние осталось примерно на том же уровне.

A.J.Zhou и Y.Lee [84] писали о применении сирукумаба – антагониста IL-6 для лечения депрессивных расстройств. IL-6 является провоспалительным цитокином и стимулирует синтез C-реактивного белка. Эти показатели чаще всего повышены при депрессии. Согласно данным авторов, сирукумаб нивелирует депрессивные проявления.

Таким образом, в настоящее время, можно говорить о существовании цитокиновой гипотезы депрессии, суть которой состоит в повышении уровня провоспалительных цитокинов в организме больных аффективной патологией. С другой стороны, по мнению ряда авторов, вся проблема заключается в снижении уровня противовоспалительных цитокинов у пациентов с депрессией, в частности, IL-10 [66]. Известно, что чем выше уровень IL-10, тем в более позднем возрасте начинается депрессия. С прогрессированием депрессии уровень IL-10 уменьшается [36]. Недостаток IL-10 индуцирует повышение провоспалительных цитокинов в определенных областях мозга, что не всегда отображается в анализе крови и приводит к противоречивым результатам исследований.

Цитокины при других психических расстройствах

N.Dafny [30] впервые высказал предположение, что интерферон может быть фактором, который предотвращает развитие физической зависимости от опиоидов. H.R.Hall [41] говорил о том, что иммунологический статус может определять проявления наркомании. Известны случаи, когда при лечении IFN- α гепатита С у больного с отяго-

щенным наркологическим анамнезом усугублялись психические расстройства [20]. Например, у больного с метадоновой зависимостью после четырех месяцев терапии IFN- α развивался бред преследования [69].

L.D.Altstiel [14] высказывал предположение, что IL-1 и IL-6 могут участвовать в отложении β -амилоида при болезни Альцгеймера. D.Blum-Degen [19] проанализировал ликвор 11 пациентов болезнью Альцгеймера и 22 пациентов болезнью Паркинсона и обнаружил увеличение уровней IL-1 и IL-6 в ликворе по сравнению с контрольной группой. По данным M.Rentzos [65], уровень IL-15 повышается в спинномозговой жидкости у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера. В.T.Vaune [17] показал, что повышенный уровень IL-8 связан с более низкой памятью у пожилых.

W.S.Griffin [39] проводил терапию 15-ти пациентов с болезнью Альцгеймера этанерцептом – антагонистом TNF- α , который используется для лечения ревматоидного артрита. Лечение продолжалось 6 месяцев. При этом отмечалось улучшение когнитивных функций.

F.Brambilla [21] выявил повышенную концентрацию IL-1 β у пациентов с паническим расстройством. Помимо этого выяснилось, что воспалительные цитокины причастны к анорексии [29, 54].

N.Konuk [55] писал о достоверном повышении в крови IL-6, TNF- α при обсессивно-компульсивном расстройстве. Однако порой отмечались весьма неоднозначные результаты. Особенно это касается цитокинового профиля при обсессивно-компульсивном расстройстве. Например, L.L.Carpenter [25] не обнаруживал различий в концентрации IL-6 в цереброспинальной жидкости у здоровых людей и больных обсессивно-компульсивным расстройством. Были и другие исследования, которые не подтверждали изменения уровня провоспалительных цитокинов в крови и ликворе при психических заболеваниях [33, 49]. Однако выборка в таких работах была небольшая, и спектр определяемых цитокинов также был ограниченным. Также это может быть связано с тем, что на состояние иммунитета оказывают влияние факторы, которые не учитывались в исследованиях, такие как пол, питание, прием психотропных средств [35].

В целом, цитокиновый дисбаланс прослеживается при нейродегенеративных заболеваниях, болезнях зависимости, невротических расстройствах. Помимо этого, отдельные черты личности можно связать с цитокиновым профилем человека. Имеются данные, что уровень IL-6 ниже у людей, которым свойственна добросовестность и открытость [27], а детская травма и тяжелое детство способствуют повышению уровня провоспалительных цитокинов [42]. Вероятно, цитокины причастны не только к развитию различных психических заболеваний, но и к эмоциональным проявлениям у здоровых людей.

Заключение

Подводя итог, можно сказать, что роль цитокинов в патогенетических механизмах психических заболеваний не подлежит сомнению и многократно подтверждалась российскими и зарубежными исследователями. Пока не выявлено конкретного цитокинового профиля для той или иной психической нозологии. Однако при шизофрении, аффективных расстройствах, болезнях зависимости, невротических расстройствах, нейродегенеративных заболеваниях отмечается повышение тех или иных провоспалительных цитокинов в крови и ликворе и снижение уровня противовоспалительных цитокинов. Возможно, продукция цитокинов может быть генетически детерминированной и являться специфической для каждого конкретного человека [10]. Цитокины оказывают влияние на

состояние моноаминергической системы, некоторые из них снижают синтез серотонина (IL-2 β , IL-2) [12]. А клетки глии, секретирующие цитокины, оказывают влияние на глутаматергическую передачу [40]. В последние годы говорится о том, что развитие депрессии связано с дисфункцией иммунной, эндокринной и нейротрансмиттерной систем [57]. Очевидно, что необходимо рассматривать эти системы в совокупности при описании патогенеза психических заболеваний и подборе терапии. Об этом говорит положительный эффект применения антицитокиновой терапии, иммуномодуляторов, неоднократно доказанный противовоспалительный эффект психотропных препаратов. В любом случае, исследования в данной области носят во многом противоречивый характер и нуждаются в доработке и систематизации данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А., Чехонин В.П. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 256 с.
2. Андросова Л.В., Симашкова Н.В., Зозуля С.А. и соавт. Воспалительные и аутоиммунные маркеры расстройств аутистического спектра у детей // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2016. № 2. С. 5–9.
3. Воронов А.И. Новый взгляд на патогенез и лечение шизофрении // Академический журнал Западной Сибири. 2018. № 3. С. 64–71.
4. Воронов А.И. Шизофрения, сон и лимфатическая система головного мозга // Тюменский медицинский журнал. 2017. № 1. С. 41–48.
5. Еричев В.П., Петров С.Ю., Суббот А.М. и соавт. Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней // Национальный журнал глаукома. 2017. № 1. С. 87–101.
6. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Сиряченко Т.М. и соавт. Новые воспалительные маркеры депрессивных расстройств // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013. № 1. С. 35–38.
7. Коломеец Н.С. Мезглочетные взаимодействия в мозге человека при шизофрении (ультраструктурно-морфометрическое исследование): Дис. ... докт. биол. наук: М., 2010. 50 с.
8. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Дифференцированный подход к применению антидепрессантов // Современная терапия психических расстройств. 2013. № 3. С. 2–10.
9. Семке В.Я., Ветлугина Т.П., Невидимова Т.И. и соавт. Клиническая психонейроиммунология. Томск: РАСКО, 2003. 300 с.
10. Скуркович С.В., Скуркович Б.С., Kelly J.A. Антицитокиновая терапия – новый подход к лечению аутоиммунных заболеваний и цитокиновых нарушений // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2003. № 4. С. 71–80.
11. Труфакин В.А., Шурыгина А.В. Цитокины и биоритмы // Медицинская иммунология. 2001. № 4. С. 477–486.
12. Узбеков М.Г., Гурович И.Я., Иванова С.А. Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода // Социальная и клиническая психиатрия. 2016. № 1. С. 77–94.
13. Akahori Y., Takumoto N., Inoue S. et al. Circulating levels of ciliary neurotrophic factor in normal pregnancy and preeclampsia // Acta Med. Okayama. 2010. Vol. 64. P. 129–136.
14. Altstiel L.D., Sperber K. Cytokines in Alzheimer's disease // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 1991. Vol. 15. P. 481–495.
15. Banati R.B., Gehrmann J., Schubert P. Cytotoxicity of microglia // Glia. 1993. Vol. 7. P. 111–118.
16. Bauer J., Hohagen F., Gimmel E. et al. Induction of cytokine synthesis and fever suppresses REM sleep and improves mood in patients with major depression // Psychiatry. 1995. Vol. 38. P. 611–621.
17. Baune B.T., Ponath G., Golledge J. et al. Association between IL-8 cytokine and cognitive performance in an elderly general population the MEMO-Study // Neurobiol. Aging. 2008. Vol. 29. P. 937–944.
18. Bian Q., Kato T., Monji A. et al. The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon-gamma // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2008. Vol. 32. P. 42–48.
19. Blum-Degen D., Müller T., Kuhn W. et al. Interleukin-1 beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients // Neurosci. Lett. 1995. Vol. 202. P. 17–20.
20. Bozikas V., Petrikis P., Balla A. An interferon-alpha-induced psychotic disorder in a patient with chronic hepatitis C // Eur. Psychiatry. 2001. Vol. 16. P. 136–137.
21. Brambilla F., Bellodi L., Perna G. et al. Plasma interleukin-1 beta concentrations in panic disorder // Psychiatry Res. 1994. Vol. 54. P. 135–142.
22. Brondino N., Rocchetti M., Fusar-Poli L. et al. Increased CNTF levels in adults with autism spectrum disorders // World J. Biol. Psych. 2018. Vol. 19. P. 1–5.
23. Burgos I., Richter L., Klein T. et al. Increased nocturnal interleukin-6 excretion in patients with primary insomnia: a pilot study // Brain Behav. Immun. 2006. Vol. 20. P. 246–253.
24. Carpenter L.L., Heninger G.R., Malison R.T. et al. Cerebrospinal fluid interleukin (IL)-6 in unipolar major depression // J. Affect. Dis. 2004. Vol. 79. P. 285–289.
25. Carpenter L.L., Heninger G.R., McDougle C.J. et al. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania // Psychiatry Res. 2002. Vol. 112. P. 257–262.
26. Cazzullo C.L., Sacchetti E., Galluzzo A. et al. Cytokine profiles in schizophrenic patients treated with risperidone: a 3-month follow-up study // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2002. Vol. 26. P. 33–39.
27. Chapman B.P., van Wijngaarden E., Seplaki C.L. et al. Openness and conscientiousness predict 34-week patterns of Interleukin-6 in older persons // Brain Behav. Immun. 2011. Vol. 25. P. 667–673.
28. Coondoo A. Cytokines in dermatology – a basic overview // Indian J. Dermatol. 2011. Vol. 56. P. 368–374.
29. Corcos M., Guilbaud O., Chauat G. et al. Cytokines and anorexia nervosa // Psychosom. Med. 2001. Vol. 63. P. 502–504.
30. Dafny N. Interferon: a candidate as the endogenous substance preventing tolerance and dependence to brain opioids // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 1984. Vol. 8. P. 351–357.
31. Denicoff K.D., Durkin T.M., Lotze M.T. et al. The neuroendocrine effects of interleukin-2 treatment // J. Clin. Endocrinol. Metabolism. 1989. Vol. 69. P. 402–410.
32. Di Biase M.A., Zalesky A., O'keefe G. et al. PET imaging of putative microglial activation in individuals at ultra-high risk for psychosis, recently diagnosed and chronically ill with schizophrenia // Transl. Psychiatry. 2017. Vol. 7. e1225.
33. El-Mallakh R.S., Suddath R.L., Wyatt R.J. Interleukin-1 alpha and interleukin-2 in cerebrospinal fluid of schizophrenic subjects // Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry. 1993. Vol. 17. P. 383–391.
34. Frommberger U.H., Bauer J., Haselbauer P. et al. Interleukin-6 (IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 1997. Vol. 247. P. 228–233.
35. Ganguli R., Brar J.S., Rabin B.S. Immune abnormalities in

- schizophrenia: evidence for the autoimmune hypothesis // *Harv. Rev. Psychiatry*. 1994. Vol. 2. P. 70–83.
36. Gazal M., Jansen K., Souza L.D. et al. Association of interleukin-10 levels with age of onset and duration of illness in patients with major depressive disorder // *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2015. Vol. 37. P. 296–302.
 37. Gebicke-Haerter P.J., Van Calker D., Nörenberg W. et al. Molecular mechanisms of microglial activation. A. Implications for regeneration and neurodegenerative diseases // *Neurochem. Int.* 1996. Vol. 29. P. 1–12.
 38. Girgis R.R., Ciarleglio A., Choo T. et al. Placebo-controlled clinical trial of tocilizumab, an interleukin-6 receptor antibody, for residual symptoms in schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. 2018. Vol. 43. P. 1317–1323.
 39. Griffin W.S. Perispinal etanercept: potential as an Alzheimer therapeutic // *J. Neuroinflammation*. 2008. Vol. 5. P. 3.
 40. Goff D.C., Coyle J.T. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia // *Am. J. Psychiat.* 2001. Vol. 158. P. 1367–1377.
 41. Hall N.R., O'Grady M.P., Menzies R.A. Neuroimmunopharmacologic effects of drugs of abuse // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1991. Vol. 288. P. 13–23.
 42. Hartwell K.J., Moran-Santa Maria M.M., Twal W.O. et al. Association of elevated cytokines with childhood adversity in a sample of healthy adults. // *J. Psychiatr. Res.* 2013. Vol. 47. P. 604–610.
 43. Hohagen F., Timmer J., Weyerbrock A. et al. Cytokine production during sleep and wakefulness and its relationship to cortisol in healthy humans // *Neuropsychobiology*. 1993. Vol. 28. P. 9–16.
 44. Hong S., Mills P.J., Loredi J.S. et al. The association between interleukin-6, sleep, and demographic characteristics // *Brain Behav. Immun.* 2005. Vol. 19. P. 165–172.
 45. Irwin M., McClintick J., Costlow C. et al. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans // *FASEB J.* 1996. Vol. 10. P. 543–553.
 46. Kappellmann N., Lewis G., Dantzer R. et al. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions // *Mol Psychiatry*. 2018. Vol. 23. P. 335–343.
 47. Katila H., Cantell K., Appelberg B. et al. Interferon-alpha as adjuvant treatment in chronic schizophrenia // *Neuropsychobiology*. 1993. Vol. 28. P. 192–196.
 48. Katila H., Cantell K., Appelberg B. et al. Is there a seasonal variation in the interferon-producing capacity of healthy subjects? // *J. Interferon Res.* 1993. Vol. 13. P. 233–234.
 49. Katila H., Hurme M., Wahlbeck K. et al. Plasma and cerebrospinal fluid interleukin-1 beta and interleukin-6 in hospitalized schizophrenic patients // *Neuropsychobiology*. 1994. Vol. 30. P. 20–23.
 50. Kim D.J., Kim W., Yoon S.J. et al. Effect of risperidone on serum cytokines // *Int. J. Neurosci.* 2001. Vol. 111. P. 11–19.
 51. Kim Y.K., Myint A.M., Lee B.H. et al. T-helper types 1, 2, and 3 cytokine interactions in symptomatic manic patients // *Psychiatry Res.* 2004. Vol. 129. P. 267–272.
 52. Kim Y.K., Lee S.W., Kim S.H. et al. Differences in cytokines between non-suicidal patients and suicidal patients in major depression // *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2008. Vol. 32. P. 356–361.
 53. Kloss C.U., Kreutzberg G.W., Raivich G. Proliferation of ramified microglia on an astrocyte monolayer: characterization of stimulatory and inhibitory cytokines // *J. Neurosci. Res.* 1997. Vol. 49. P. 248–254.
 54. Komorowska-Pietrzykowska R., Rajewski A., Sobieska M. et al. Interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interferon gamma in patients with anorexia nervosa // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001. Vol. 495. P. 173–176.
 55. Konuk N., Tekin I.O., Ozturk U. et al. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in obsessive compulsive disorder // *Mediators Inflamm.* 2007. 2007: 65704.
 56. Lindqvist D., Janelidze S., Hagell P. et al. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity // *Biol. Psychiatry*. 2009. Vol. 66. P. 287–292.
 57. Leonard B.E. Impact of inflammation on neurotransmitter changes in major depression: An insight into the action of antidepressants // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2014. Vol. 48. P. 261–267.
 58. Mazzone L., Mugno D. Hypomanic mood in a child patient treated with interferon-alpha 2a: case report // *Brain Dev.* 2007. Vol. 29. P. 666–669.
 59. McAllister C.G., van Kammen D.P., Rehn T.J. et al. Increases in CSF levels of interleukin-2 in schizophrenia: effects of recurrence of psychosis and medication status // *Am. J. Psychiatry*. 1995. Vol. 152. P. 1291–1297.
 60. Miller B.J., Buckley P.F. The case for adjunctive monoclonal antibody immunotherapy in schizophrenia // *Psychiatr. Clin. North. Am.* 2016. Vol. 39. P. 187–198.
 61. Monji A., Kato T.A., Mizoguchi Y. et al. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2013. Vol. 42. P. 115–121.
 62. Najjar S., Pearlman D., Devinsky O. et al. Neurovascular unit dysfunction with blood-brain hyperpermeability contributes to major depressive disorder: a review of clinical and experimental evidence // *J. Neuroinflammation*. 2013. Vol. 10. P. 142–158.
 63. Preble O.T., Torrey E.F. Serum interferon in patients with psychosis // *J. Psychiatry*. 1985. Vol. 142. P. 1184–1186.
 64. Reite M., Laudenslager M., Jones J. et al. Interferon decreases REM latency // *Biol. Psychiatry*. 1987. Vol. 22. P. 104–107.
 65. Rentzos M., Zoga M., Paraskevas G.P. et al. IL-15 is elevated in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and frontotemporal dementia // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2006. Vol. 19. P. 114–117.
 66. Roque S., Correia-Neves M., Mesquita A.R. et al. Interleukin-10: a key cytokine in depression? // *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.* 2009. 2009:187894.
 67. Rossi A., Renzetti D., D'Albenzio L. et al. Case of mania induced by withdrawal of interferon-alpha in a patient affected by bipolar disorder // *Send to Psychiatry Clin. Neurosci.* 2002. Vol. 56. P. 647–648.
 68. Rotter A., Biermann T., Stark C. et al. Changes of cytokine profiles during electroconvulsive therapy in patients with major depression // *J. ECT*. 2013. Vol. 29. P. 162–169.
 69. Schäfer M., Boetsch T., Laakmann G. Psychosis in a methadone-substituted patient during interferon-alpha treatment of hepatitis C // *Addiction*. 2000. Vol. 95. P. 1101–1104.
 70. Shintani F., Kanba S., Maruo N. et al. Serum interleukin-6 in schizophrenic patients // *Life Sci.* 1991. Vol. 49. P. 661–664.
 71. Schmidt F.M., Kirkby K.C., Himmerich H. The TNF-alpha inhibitor etanercept as monotherapy in treatment-resistant depression - report of two cases // *Psychiatr. Danub.* 2014. Vol. 26. P. 288–290.
 72. Singh V.K. Plasma increase of interleukin-12 and interferon-gamma. Pathological significance in autism // *J. Neuroimmunol.* 1996. Vol. 66. P. 143–145.
 73. Skurkovich S.V., Aleksandrovsky Yu.A., Chekhonin V.P. et al. Improvement of negative symptoms of schizophrenia with antibodies to tumor necrosis factor-alpha and to interferon-gamma: A case report // *J. Clin. Psychiatry*. 2003. Vol. 64. P. 734–735.
 74. Sluzewska A., Rybakowski J., Bosmans E. et al. Indicators of immune activation in major depression // *Psychiatry Res.* 1996. Vol. 64. P. 161–167.
 75. Tonelli L.H., Stiller J., Rujescu D. et al. Elevated cytokine expression in the orbitofrontal cortex of victims of suicide. *Acta Psychiatr. Scand.* 2008. Vol. 117. P. 198–206.
 76. Uzbekov M., Shikhov S. Ciliary neurotrophic factor disturbances in patients with melancholic depression // *Biomed J. Sci. Tech. Res.* 2019. Vol. 13. P. 1–2.
 77. Van Buel E.M., Bosker F.J., van Drunen J. et al. Electroconvulsive seizures (ECS) do not prevent LPS-induced behavioral alterations and microglial activation // *J. Neuroinflammation*. 2015. Vol. 12. P. 232.
 78. Vgontzas A.N., Chrousos G.P. Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2002. Vol. 31. P. 15–36.
 79. Vgontzas A.N., Papanicolaou D.A., Bixler E.O. et al. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 2603–2607.
 80. Vgontzas A.N., Zoumakis E., Bixler E.O. et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 2119–2126.
 81. Vgontzas A.N., Zoumakis M., Papanicolaou D.A. et al. Chronic insomnia is associated with a shift of interleukin-6 and tumor necrosis factor secretion from nighttime to daytime // *Metabolism*. 2002. Vol. 51. P. 887–892.
 82. Zhang L., Zheng H., Wu R. et al. Minocycline adjunctive treatment to risperidone for negative symptoms in schizophrenia: Association with pro-inflammatory cytokine levels // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2018. Vol. 85. P. 69–76.
 83. Zhang X.Y., Zhou D.F., Cao L.Y. et al. Changes in serum interleukin-2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol: relationship to outcome in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 2004. Vol. 65. P. 940–947.
 84. Zhou A.J., Lee Y., Salvatore G. et al. Sirukumab: a potential treatment for mood disorders? // *Adv. Ther.* 2017. Vol. 34. P. 78–90.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Н.М. Максимова, Т.С. Булгакова, М.Г. Узбеки

В обзоре приводится анализ российской и зарубежной литературы о роли цитокинов в патогенетических механизмах психических расстройств. Рассмотрены вопросы нарушений обмена цитокинов при шизофрении, депрессиях, болезнях зависимости и ряда других. Особое

внимание уделено использованию различных цитокинов в терапии психических заболеваний.

Ключевые слова: цитокины, психонейроиммунология, глия, депрессия, шизофрения, цитокиновая и антицитокиновая терапия.

THE ROLE OF CYTOKINES IN PATHOGENESIS AND THERAPY OF MENTAL DISORDERS

N.M. Maximova, T.S. Bulgakova, M.G. Uzbekov

The review provides an overview of Russian and foreign literature on the role of cytokines in pathogenetic mechanisms of mental disorders. The problems of cytokine metabolism disturbances in different disorders (schizophrenia, depression, addiction and others) were considered. It is

paid special attention to the use of different cytokines in the therapy of mental disorders.

Key words: cytokines, psychoneuroimmunology, glia, depression, schizophrenia, cytokine and anticytokine therapy.

Максимова Нателла Маратовна – старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук, врач-психиатр Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФБГУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: dr.maximova@bk.ru

Булгакова Татьяна Сергеевна – клинический ординатор 2 года ФБГУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: tanya.bk@bk.ru

Узбеков Марат Галиевич – профессор, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории патологии мозга Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФБГУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: uzbekovmg@gmail.com