

КОНЦЕПЦИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АНТИТЕЛАМИ К NMDA-РЕЦЕПТОРАМ: ОТ НЕЙРОБИОЛОГИИ К ПСИХОПАТОЛОГИИ. ЧАСТЬ 1

**В.А. Спектор, О.В. Павлова, К.А. Павлов, М.В. Карякина, А.С. Давыдова,
А.А. Трушин, П.А. Понизовский, А.В. Шепунова, О.И. Гурина, А.Б. Шмуклер**

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии
им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия*

Современные исследования расширяют представления о спектре психоневрологических расстройств, ассоциированных с антителами к NMDA-рецепторам (NMDAR). Вслед за описанием классического анти-NMDA рецепторного энцефалита (ANMDARE) и патогенеза его симптомов [1], появились данные о том, что эти антитела могут лежать в основе развития изолированных психиатрических синдромов без симптомов энцефалита как такового или неврологической симптоматики [2–5]. Клинические проявления ассоциированных с антителами психических расстройств демонстрируют значительный полиморфизм: у части пациентов формируется клиническая картина, неотличимая от идиопатических психозов, в то время как у других доминируют аффективные нарушения, проявляющиеся депрессивными расстройствами, гипо- и маниакальными состояниями или биполярными колебаниями аффекта [2–5]. Описаны также случаи преимущественно моносимптоматических проявлений, например, таких как изолированная тяжелая инсомния или катаплексия [6, 7]. Подобная вариативность клинических фенотипов при, предположительно, общей иммунной основе заболевания, указывает на существование неизученных модифицирующих факторов. Выявление детерминант, влияющих на специфичность клинической манифестации, представляет собой одну из наиболее актуальных задач в данной области.

Целью данной работы является попытка построения целостной патогенетической модели, объясняющей полиморфизм клинических проявлений, связанных с антителами к NMDAR. Для этого будет поэтапно рассмотрен каскад событий, начиная с условий проникновения антител через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), их специфического воздей-

ствия на синаптическую передачу, приводящего к дисфункции ключевых нейромедиаторных систем, заканчивая формированием нарушений в масштабе нейронных сетей и, наконец, манифестацией конкретных психопатологических феноменов. Центральной гипотезой данной работы является предположение о том, что вариативность клинической картины определяется не природой самого патогенного агента, а индивидуальными особенностями мозга: исходной архитектурой нейросетей, плотностью и подтипами рецепторов в различных структурах, эффективностью компенсаторных механизмов и характером нейровоспалительного ответа.

Настоящая работа является первой в серии из трех публикаций, последовательно освещающих проблему психических расстройств, ассоциированных с антителами к NMDAR. Данная статья охватывает концептуальные основы, условия образования и проникновения антител в центральную нервную систему, а также их прямое взаимодействие с синаптическими рецепторами.

Образование антител к NMDAR

Наиболее изученной и часто встречающейся причиной появления антител к NMDAR является опухоль, ткань которой экспрессирует NMDAR, выступающие источником антигенного материала, запускающего аутоиммунный ответ. Тератома яичника представляет собой наиболее частый вариант – согласно крупному ретроспективному исследованию, включавшему 252 пациента с антителами к NMDAR, сопутствующая опухоль была выявлена у 60 пациентов (23,8%), из которых в 51 случае это была тератома яичника [8]. Помимо овариальной тератомы, описаны и значительно более редкие паранеопластические реакции. В исследовании

С. Bost и соавт. были выявлены следующие онкологические процессы: мелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома матки, аденокарцинома простаты, лимфома Ходжкина, пинеальная дисгерминома, нейробластома и панкреатическая нейроэндокринная опухоль [8].

Также имеются данные о роли различных инфекционных агентов в качестве триггера продукции антител. У части пациентов, перенесших герпетический энцефалит (ГЭ), в течение последующих 3 недель – 2 месяцев развивается вторичный аутоиммунный энцефалит, ассоциированный с антителами к NMDAR. В проспективном исследовании было показано, что у некоторых пациентов с ГЭ продуцируются иммуноглобулины класса А, G или М к NMDAR [9]. Имеются сообщения о потенциальной связи SARS-CoV-2 с возникновением психотических расстройств [10], в том числе ассоциированных с антителами к NMDAR – описаны случаи возникновения ANMDARE на фоне или вскоре после перенесенной COVID-19. Одной из гипотез, объясняющих эти наблюдения, является молекулярная мимикрия: было обнаружено структурное сходство между субъединицами GluN1 и GluN2a NMDAR, с одной стороны, и неструктурными белками SARS-CoV-2 NSP8 и NSP9, с другой [11]. Однако более поздний метаанализ, анализирующий связи COVID-19 и ANMDARE, показал, что число зарегистрированных случаев крайне мало (19 публикаций на миллиарды инфицированных и вакцинированных), что не позволяет однозначно установить причинно-следственную связь (более того, в четырех случаях была выявлена сопутствующая тератома яичника) [12]. В связи с этим более осторожная интерпретация предполагает, что коронавирусная инфекция может скорее способствовать проникновению уже существующих антител через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) за счет его воспалительного повреждения, нежели продуцировать их *de novo*. Другим инфекционным агентом, ассоциированным с продукцией антител к NMDAR, является *Toxoplasma gondii*. В экспериментальном исследовании на мышах было показано, что антитела продуцируются в ответ на персистирующую токсоплазменную инфекцию, причем их образование имеет сильную временную корреляцию с формированием тканевых цист ($r=0,96$; $p<0,0001$) [13].

Немногочисленные исследования сообщают о наличии генетической предрасположенности к образованию антител к NMDAR. В крупномасштабном исследовании, включавшем 479 пациентов с ANMDARE, была выявлена слабая, но статистически значимая ассоциация с некоторыми аллелями

HLA. При этом ассоциации были несколько сильнее выражены у пациентов европейского происхождения и у пациентов без сопутствующей тератомы яичника. Также была обнаружена повышенная вариабельность числа копий гена KIR2DL5B. Эти данные указывают на возможную вовлеченность оси HLA-KIR и NK-клеток в предрасположенность к анти-NMDAR ассоциированной патологии [14].

Несмотря на перечисленные ассоциации, в подавляющем большинстве случаев причина образования антител остается неизвестной. Более того, масштабные популяционные исследования (в общей сложности более 5 000 чел.) показали, что у определенной части здоровых лиц обнаруживаются антитела к NMDAR [15]. Однако антитела, независимо от источника (здоровые люди или пациенты с различными заболеваниями), способны изменять функционирование NMDAR. Но сам факт носительства антител не является достаточным для развития заболевания – критическую роль играют дополнительные факторы, обеспечивающие их проникновение в ЦНС.

Проницаемость гематоэнцефалического барьера

В периферических тканях транспорт молекул осуществляется трансцеллюлярно (эндоцитоз с одной стороны, везикулярный перенос молекулы через клетку и экзоцитоз с другой стороны) и парацеллюлярно – то есть в промежутках между клетками [16]. В отличие от периферических капилляров, между клетками ГЭБ существуют плотные контакты – клетки сшиты друг с другом специфическими белковыми структурами, делающими невозможным парацеллюлярный транспорт [17]. В свою очередь эти белковые структуры связаны с внутриклеточными адаптерными и сигнальными белками, которые соединены с актиновым цитоскелетом клетки. Основными трансмембранными белками являются клаудин-5, обеспечивающий формирование параллельных гомофильных соединений между соседними клетками, и окклюдин, роль которого состоит в регуляции плотных контактов путем передачи сигналов об их состоянии внутрь клетки [18]. Также важной функцией в обеспечении плотных контактов обладают внутриклеточные ZO-белки (Zonula Occludens), особенно ZO-1, напрямую связывающий цитоплазматические хвосты клаудинов и окклюдина с актиновым цитоскелетом клетки, что обеспечивает структурную целостность и позволяет быстро изменять состояние контактов в ответ на сигналы (напр., при фосфорилировании) [18].

К тому же у эндотелиальных клеток ГЭБ значительно ограничено образование везикул, что пре-

пятствует трансцеллюлярному переносу макромолекул [19]. Транспорт макромолекул через ГЭБ является высокоспецифичным и опосредуется рецепторами в определенных мембранных доменах, а также с помощью систем переносчиков [20]. Другими словами, при нормальном физиологическом функционировании ГЭБ проникновение антител в мозг исключено. Тем не менее, имеется ряд факторов и состояний, изменяющих проницаемость барьера для этих молекул.

Соматическое заболевание (системное воспаление, сепсис, инфекции, аутоиммунные заболевания)

При наличии воспалительного процесса или определенных хронических состояний (напр., ожирения, метаболического синдрома) в крови повышается концентрация цитокинов (особенно TNF- α и IL-1 β), которые активируют сигнальные пути (NF- κ B, MAPK) в эндотелиальных клетках ГЭБ [21]. Это приводит к фосфорилированию цитоплазматических доменов окклюдина и ZO-1, вызывая их конформационные изменения и приводя к разборке межклеточного мостика: белки плотных контактов интернализуются, связь с актиновым каркасом ослабевает и парацеллюлярный путь становится проходным [22, 23]. Также цитокины индуцируют экспрессию молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) на поверхности эндотелия [24], что способствует прикреплению и последующей трансмиграции в мозг иммунных клеток, которые сами по себе выделяют дополнительные провоспалительные вещества и протеазы [25]. Функционирование этого механизма позволяет нейтрофилам, моноцитам/макрофагам, лимфоцитам прикрепиться к эндотелию и мигрировать в очаг инфекции или повреждения в мозге (напр., при бактериальном менингите, травме, энцефалите), а также способствует проникновению плазматических белков (антитела, компоненты комплемента) в ЦНС для прямой борьбы с патогеном. Увеличение проницаемости также облегчает доставку питательных веществ и факторов роста в зону повреждения [26]. Кроме того, цитокины действуют как коммуникационные молекулы, информируя мозг о периферическом иммунном статусе (напр., вызывая «синдром болезни» – сонливость, анорексию, стремление к изоляции для сохранения энергии) [27]. Однако, физиологическая роль этого острого, локального, строго регулируемого процесса нарушается, когда он становится системным, хроническим и неконтролируемым [28]. При тяжелом сепсисе, аутоиммунной атаке или хроническом стрессе массивный и длительный выброс цитокинов приводит к избыточному, продолжительному и неселективному открытию ГЭБ, делая его проница-

емым для множества потенциально вредных молекул, включая антитела к NMDAR [29].

Другим аспектом действия медиаторов воспаления является потенцирование ими окислительного стресса в эндотелиальных клетках. В нормально функционирующем организме активные формы кислорода (супероксид-анион, перекись водорода, гидроксильный радикал и др.) выполняют несколько функций. Мощный выброс этих веществ в фагоцитах обеспечивает уничтожение поглощенных бактерий и грибов. Также в низких концентрациях активные формы, особенно перекись водорода, обратимо окисляют специфические аминокислотные остатки в сигнальных белках (киназы, фосфатазы, транскрипционные факторы), тем самым регулируя процессы пролиферации, дифференцировки, воспалительного ответа и апоптоза [30, 31]. В случае продукции эндотелием, активные формы кислорода участвуют в регуляции тонуса сосудистой стенки. При массивном или длительном воспалении происходит неконтролируемая генерация активных форм кислорода, которая превышает компенсаторные возможности антиоксидантных систем (супероксиддисмутаза, глутатион). В результате их избыток вызывает перекисное окисление липидов клеточных мембран, окисление белков, разрывы ДНК [30]. Также активные формы кислорода активируют матриксные металлопротеиназы (ММП), например, ММП-9, которые расщепляют белки плотных контактов ГЭБ, что способствует проникновению воспалительных цитокинов (TNF- α и IL-6) в ЦНС, тем самым усиливая нейровоспаление. В результате происходит активация NF- κ B и MAPK, и дальнейшая выработка активных форм кислорода, создавая порочный круг окислительного стресса [30, 32].

Циркулирующие в периферической крови цитокины способны проникать в ЦНС там, где ГЭБ ослаблен или отсутствует, то есть через циркувентрикулярные органы (*organum vasculosum laminae terminalis*, *organum subfornicale*, *area postrema*, *eminentia mediana* и пр.). Эти области содержат нейроны с «оголенными» рецепторами, которые напрямую оценивают изменения в крови: осмолярность, концентрацию гормонов, токсины, цитокины [28]. Такое анатомическое строение позволяет мозгу анализировать гуморальные сигналы и запускать соответствующие поведенческие и нейроэндокринные ответы (жажда, голод, лихорадка) [28]. Также цитокины в периферической крови (напр., IL-1 β) обладают способностью к нервно-опосредованной иммунной модуляции, активируя афферентные волокна блуждающего нерва, которые передают сигнал в ядро одиночного пути (*nucleus tractus*

solitarius) и дорсальное ядро блуждающего нерва (nucleus dorsalis n. vagi). От них через нисходящие пути происходит активация периваскулярных макрофагов в пространствах Вирхова-Робина, что ведет к локальной продукции цитокинов уже внутри ЦНС [32, 33].

Психологический стресс

Воздействие на организм психотравмирующих факторов способно приводить к изменению проницаемости ГЭБ посредством активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (ГГАО) и симпатической нервной системы (СНС). В ответ на острый стресс организм увеличивает выработку кортизола, который, связываясь с глюкокортикоидными рецепторами эндотелиальных клеток барьера, активирует в них транскрипцию белков плотных контактов [34, 35]. Параллельно кортизол ингибирует путь NF-κB (напрямую подавляя активность соответствующего транскрипционного фактора), отвечающего, помимо прочего, за фосфорилирование и интернализацию белков плотных контактов [35]. Таким образом, при остром стрессе происходит повышение барьерной функции ГЭБ, что необходимо для предотвращения проникновения в ЦНС циркулирующих патогенов, токсинов или иммунных клеток, потенциально способных нарушить работу мозга в критический момент. Однако, при хроническом стрессе работа этого механизма нарушается. Постоянно повышенный уровень кортизола, с одной стороны, вызывает компенсаторное снижение экспрессии глюкокортикоидных рецепторов [36]. С другой стороны, при постоянной стимуляции рецепторы фосфорилируются киназами, что снижает их аффинность к кортизолу. Эти факторы приводят к формированию глюкокортикоидной резистентности – противовоспалительный сигнал в должной мере не поступает к иммунным клеткам, провоспалительные пути (NF-κB) не ингибируются [37, 38].

Как и в случае воспалительной реакции, стрессовые стимулы вызывают активацию ядра одиночного пути, а также нейронов вентролатеральной области продолговатого мозга [39]. Нервные клетки этих областей непосредственно проецируются в паравентрикулярное ядро, нейроны которого, в ответ на возбуждение, выделяют кортикотропин-рилизинг-гормон [40]. Последний в свою очередь приводит к активации голубого пятна (locus coeruleus – LC), за чем следует массивный выброс норадреналина (НА) в проекционные области: кору, гиппокамп, миндалины, гипоталамус и т.д. [41]. Помимо прочего, LC проецируется в ростральную вентролатеральную область продолговатого мозга.

Поступление в нее сигнала запускает активацию симпатических нейронов, выброс НА и адреналина из надпочечников в кровь. Сама по себе активация симпатической нервной системы уже создает механическое напряжение ГЭБ, меняя церебральный кровоток и сосудистый тонус. Но в случае острого стресса НА, связываясь с β2-адренорецепторами макрофагов и лимфоцитов, запускает сигнальный каскад, ведущий к повышению внутриклеточного цАМФ, что ассоциируется с противовоспалительным действием (подавление продукции TNF-α, IL-12) [42–44]. Однако, длительная стимуляция β2-адренорецепторов может привести к десенситизации Gs-белка, отвечающего за активацию аденилатциклазы и рост цАМФ, и переключению на сигнализацию через Gi-белок [43]. Активация Gi, наоборот, подавляет цАМФ и может активировать провоспалительные пути MAPK и, как следствие, NF-κB [37].

Следует отметить, что описанные выше механизмы не изолированы друг от друга, а синергичны. Тяжелое соматическое заболевание – мощный активатор цитокинового каскада. Хронический стресс (в т.ч. из-за болезни) создает фоновую глюкокортикоидную резистентность, делая организм более чувствительным к провоспалительным эффектам цитокинов. Пребывание в хроническом психологическом стрессе может быть фактором, повышающим уязвимость ГЭБ, а последующее соматическое заболевание является триггером, способствующим преодолению барьерного порога антителами. Таким образом, тяжелое соматическое заболевание перед дебютом может выступать в роли финального удара по ГЭБ, уже измененному предшествующими генетическими и, возможно, стрессорными факторами, что позволяет циркулирующим аутоантителам получить доступ к NMDAR в мозге и запустить каскад нейромедиаторных нарушений.

Влияние психоактивных веществ

Наряду с соматическими заболеваниями и психологическим стрессом, воздействие психоактивных веществ (ПАВ) представляет собой третий значимый фактор, способный вызывать повышение проницаемости ГЭБ. Механизмы, посредством которых ПАВ нарушают барьерную функцию, многообразны и варьируют в зависимости от класса соединений. Общим звеном для большинства из них выступает модуляция белков плотных контактов. В обзорных работах было показано, что кокаин, метамфетамин, морфин, героин, никотин и алкоголь вызывают нарушения в структуре плотных контактов, что выражается в изменении экспрессии кри-

тических белков (клаудина-5, окклюдина и ZO-1), а также в перестройке цитоскелета эндотелиальных клеток [45].

Метамфетамин приводит к активации сигнального пути RhoA/ROCK вызывая фосфорилирование эффекторных белков, перераспределение ZO-1 и клаудина-5 и, как следствие, увеличивает парацеллюлярную проницаемость [46]. Опиоиды способствуют открытию плотных контактов, модулируя их экспрессию путем активации провоспалительных цитокинов, высвобождения внутриклеточного кальция и киназы легких цепей миозина [47]. Хроническое воздействие этанола сопровождается микроструктурными изменениями плотных контактов и снижением электрического сопротивления эндотелиального слоя [48].

Помимо прямого воздействия на белки плотных контактов, ПАВ инициируют каскад вторичных патологических реакций, замыкающих порочный круг. Центральное место среди них занимают нейровоспаление и окислительный стресс [49, 50]. Психостимуляторы (амфетамин, метамфетамин, кокаин и никотин) являются провоспалительными агентами, которые, активируя глиальные клетки и клетки периваскулярной микросреды, индуцируют выработку провоспалительных цитокинов и ферментов, способствующих ремоделированию цитоскелета [49]. Дополнительным фактором выступает индукция окислительного стресса: повышенная генерация активных форм кислорода в ответ на введение психостимуляторов является центральным звеном повреждения сосудистого эндотелия, приводящим к дисфункции и гибели эндотелиальных клеток [51].

Взаимодействие антител с рецепторами

Антитела, проникнувшие в ЦНС, начинают циркулировать в периваскулярном пространстве и запускают процесс кросс-линкинга (cross-linking) NMDAR [52]. Антитело (IgG), имея два идентичных антиген-связывающих Fab-фрагмента, каждый из которых взаимодействует с внеклеточными эпитопами NMDAR, может связать два рецептора [53]. Мультивалентное связывание приводит к образованию иммунного комплекса «антитело-

рецептор», при этом такие комплексы могут притягиваться друг к другу, образуя более крупные олигомеры (напр., цепочка рецептор-IgG-рецептор-IgG-рецептор) [53]. В результате рецепторы теряют подвижность и собираются в кластеры на поверхности мембраны, которые распознаются клеткой как патологический сигнал, приводя к присоединению белков системы комплемента к Fc-фрагменту связавшегося антитела и/или активируя адапторные белки нейрона (Adaptor Protein 2, disabled-2) [54, 55]. Таким образом происходит маркировка комплексов для эндоцитоза. Попад внутрь клетки в составе везикул, интернализированные рецепторы, связанные с антителами, могут подвергаться деградации в лизосомах или рециркуляции [56].

Заключение

Представленные в первой части работы данные свидетельствуют о том, что возникновение изолированных психических расстройств, ассоциированных с антителами к NMDA рецепторам, детерминировано двумя обязательными условиями: наличием циркулирующих антител и преходящим или хроническим повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера. Антитела могут продуцироваться как в ответ на паранеопластические процессы, инфекционные триггеры, так и идиопатически, причем их носительство в популяции значительно шире, чем распространенность клинически манифестных форм. Ключевую роль в возможности проникновения антител в центральную нервную систему через гематоэнцефалический барьер играют такие факторы, как соматические заболевания, хронический психологический стресс и психоактивные вещества, каждый из которых через опосредованные цитокинами, оксидативные и нейроэндокринные механизмы нарушает целостность плотных контактов эндотелия. Проникнув в паренхиму мозга, антитела запускают кросс-линкинг NMDA рецепторов с их последующей интернализацией и лизосомальной деградацией. Таким образом, именно совокупность факторов барьерной проницаемости, а не сам факт серопозитивности, определяет реализацию патологического процесса.

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Исследование нефинансируемое, выполнено в инициативном порядке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee W.J. Symptomatic pathomechanism of N-methyl D-aspartate receptor encephalitis // *Encephalitis*. 2021. Vol. 1, No 2. P. 36–44. DOI: 10.47936/encephalitis.2021.00017
2. Kawai H., Takaki M., Sakamoto S. et al. Anti-NMDA-receptor antibody in initial diagnosis of mood disorder // *European Neuropsychopharmacology*. 2019. Vol. 29, No 9. P. 1041–1050. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2019.07.137
3. Kayser M.S., Titulaer M.J., Gresa-Arribas N. et al. Frequency and Characteristics of Isolated Psychiatric Episodes in Anti N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis // *JAMA Neurology*. 2013. Vol. 70, No 9. P. 1133. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.3216

4. Спектор В.А., Павлова О.В., Кирьянова Е.М. и соавт. Клиническое значение повышения уровня аутоантител к NMDA-рецепторам в сыворотке крови пациентов с расстройствами шизофренического спектра и аффективными расстройствами // Социальная и клиническая психиатрия. 2025. Т. 35, № 4. С. 5–14.
5. Евтушенко У.И., Шмуклер А.Б. Уровень аутоантител к NMDA рецепторам у пациентов с аффективными расстройствами: систематический обзор // Российский психиатрический журнал. 2025. № 3. С. 87–94.
6. Tsutsui K., Kanbayashi T., Tanaka K. et al. Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features // BMC Psychiatry. 2012. Vol. 12, No 1. P. 37. DOI: 10.1186/1471-244X-12-37
7. Wiels W.A., Boudiba Y., Seynaeve L. et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: an unusual treatable cause of chronic insomnia? // Sleep Science. 2021. Vol. 14, No 3. P. 296–298. DOI: 10.5935/1984-0063.20200080
8. Bost C., Chanson E., Picard G. et al. Malignant tumors in autoimmune encephalitis with anti-NMDA receptor antibodies // Journal of Neurology. 2018. Vol. 265, No 10. P. 2190–2200. DOI: 10.1007/s00415-018-8970-0
9. Prüss H., Finke C., Hölting M. et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis // Annals of Neurology. 2012. Vol. 72, No 6. P. 902–911. DOI: 10.1002/ana.23689
10. Захарова Н.В., Бравве Л.В., Костюк Г.П. COVID-19-ассоциированные психозы // Российский психиатрический журнал. 2023. № 1. С. 75–90.
11. Vasilevska V., Guest P.C., Bernstein H.-G. et al. Molecular mimicry of NMDA receptors may contribute to neuropsychiatric symptoms in severe COVID-19 cases // Journal of Neuroinflammation. 2021. Vol. 18, No 1. P. 245. DOI: 10.1186/s12974-021-02293-x
12. Vasilevska V., Guest P.C., Szardenings M. et al. Possible temporal relationship between SARS-CoV-2 infection and anti-NMDA receptor encephalitis: a meta-analysis // Translational Psychiatry. 2024. Vol. 14, No 1. P. 139. DOI: 10.1038/s41398-024-02831-0
13. Li Y., Viscidi R.P., Kannan G. et al. Chronic Toxoplasma gondii Infection Induces Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Autoantibodies and Associated Behavioral Changes and Neuropathology // Infection and Immunity. 2018. Vol. 86, No 10. Art. e00398-18. DOI: 10.1128/IAI.00398-18
14. Peris Sempere V., Luo G., Muñoz-Castrillo S. et al. HLA and KIR genetic association and NK cells in anti-NMDAR encephalitis // Frontiers in Immunology. 2024. Vol. 15. P. 1423149. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1423149
15. Castillo-Gómez E., Oliveira B., Tapken D. et al. All naturally occurring autoantibodies against the NMDA receptor subunit NR1 have pathogenic potential irrespective of epitope and immunoglobulin class // Molecular Psychiatry. 2017. Vol. 22, No 12. P. 1776–1784. DOI: 10.1038/mp.2016.125
16. Wu D., Chen Q., Chen X. et al. The blood–brain barrier: Structure, regulation and drug delivery // Signal Transduction and Targeted Therapy. 2023. Vol. 8, No 1. P. 217. DOI: 10.1038/s41392-023-01481-w
17. Kiesel U., Wolburg H. Tight junctions of the blood-brain barrier // Cellular and Molecular Neurobiology. 2000. Vol. 20, No 1. P. 57–76. DOI: 10.1023/a:1006995910836
18. Jiao H., Wang Z., Liu Y. et al. Specific Role of Tight Junction Proteins Claudin-5, Occludin, and ZO-1 of the Blood–Brain Barrier in a Focal Cerebral Ischemic Insult // Journal of Molecular Neuroscience. 2011. Vol. 44, No 2. P. 130–139. DOI: 10.1007/s12031-011-9496-4
19. Stewart P.A. Endothelial Vesicles in the Blood–Brain Barrier: Are They Related to Permeability? // Cellular and Molecular Neurobiology. 2000. Vol. 20, No 2. P. 149–163. DOI: 10.1023/A:1007026504843
20. Chaves J.C.S., Dando S.J., White A.R. et al. Blood-brain barrier transporters: An overview of function, dysfunction in Alzheimer's disease and strategies for treatment // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease. 2024. Vol. 1870, No 2. P. 166967. DOI: 10.1016/j.bbdis.2023.166967
21. Galea I. The blood–brain barrier in systemic infection and inflammation // Cellular & Molecular Immunology. 2021. Vol. 18, No 11. P. 2489–2501. DOI: 10.1038/s41423-021-00757-x
22. Versele R., Sevin E., Gosselet F. et al. TNF- α and IL-1 β Modulate Blood-Brain Barrier Permeability and Decrease Amyloid- β Peptide Efflux in a Human Blood-Brain Barrier Model // International Journal of Molecular Sciences. 2022. Vol. 23, No 18. P. 10235. DOI: 10.3390/ijms231810235
23. Raleigh D.R., Boe D.M., Yu D. et al. Occludin S408 phosphorylation regulates tight junction protein interactions and barrier function // The Journal of Cell Biology. 2011. Vol. 193, No 3. P. 565–582. DOI: 10.1083/jcb.201010065
24. Nishihara H., Gastfriend B.D., Soldati S. et al. Advancing human induced pluripotent stem cell-derived blood-brain barrier models for studying immune cell interactions // The FASEB Journal. 2020. Vol. 34, No 12. P. 16693–16715. DOI: 10.1096/fj.202001507RR
25. Wilson E.H., Weninger W., Hunter C.A. Trafficking of immune cells in the central nervous system // Journal of Clinical Investigation. 2010. Vol. 120, No 5. P. 1368–1379. DOI: 10.1172/JCI41911
26. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I. et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study // The Lancet Neurology. 2013. Vol. 12, No 2. P. 157–165. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1
27. Dantzer R. Cytokine, Sickness Behavior, and Depression // Neurologic Clinics. 2006. Vol. 24, No 3. P. 441–460. DOI: 10.1016/j.ncl.2006.05.004
28. Gryka-Marton M., Grabowska A.D., Szukiewicz D. Breaking the Barrier: The Role of Proinflammatory Cytokines in BBB Dysfunction // International Journal of Molecular Sciences. 2025. Vol. 26, No 8. P. 3532. DOI: 10.3390/ijms26083532
29. Барканова В., Шмуклер А.Б. Роль нарушения целостности гематоэнцефалического барьера в развитии двигательных нарушений при аутоиммунных заболеваниях, сопровождающихся психопатологической симптоматикой // Российский психиатрический журнал. 2023. № 3. С. 91–103.
30. Kim S., Jung U.J., Kim S.R. Role of Oxidative Stress in Blood-Brain Barrier Disruption and Neurodegenerative Diseases // Antioxidants. 2024. Vol. 13, No 12. P. 1462. DOI: 10.3390/antiox13121462
31. Muneer P.M.A., Chandra N., Haorah J. Interactions of Oxidative Stress and Neurovascular Inflammation in the Pathogenesis of Traumatic Brain Injury // Molecular Neurobiology. 2015. Vol. 51, No 3. P. 966–979. DOI: 10.1007/s12035-014-8752-3
32. Goehler L.E., Gaykema R.P.A., Nguyen K.T. et al. Interleukin-1 β in Immune Cells of the Abdominal Vagus Nerve: a Link between the Immune and Nervous Systems? // The Journal of Neuroscience. 1999. Vol. 19, No 7. P. 2799–2806. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-07-02799.1999
33. Yu Y., Zhang Z.-H., Wei S.-G. et al. Brain perivascular macrophages and the sympathetic response to inflammation in rats after myocardial infarction // Hypertension. 2010. Vol. 55, No 3. P. 652–659. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146225
34. Welton M.O., Mastorakis N.E. Stress-induced blood brain barrier disruption: Molecular mechanisms and signaling pathways // Pharmacological Research. 2020. Vol. 157. P. 104769. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104769
35. Sugama S., Kakinuma Y. Stress and brain immunity: Microglial homeostasis through hypothalamus-pituitary-adrenal gland axis and sympathetic nervous system // Brain, Behavior, & Immunity - Health. 2020. Vol. 7. P. 100111. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100111
36. Hue C.D., Cho F.S., Cao S. et al. Dexamethasone Potentiates in Vitro Blood-Brain Barrier Recovery after Primary Blast Injury by Glucocorticoid Receptor-Mediated Upregulation of ZO-1 Tight Junction Protein // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2015. Vol. 35, No 7. P. 1191–1198. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.38
37. Bekhat M., Rowson S.A., Neigh G.N. Checks and balances: The glucocorticoid receptor and NF κ B in good times and bad // Frontiers in Neuroendocrinology. 2017. Vol. 46. P. 15–31. DOI: 10.1016/j.yfrne.2017.05.001
38. Miller G.E., Chen E., Sze J. et al. A functional genomic fingerprint of chronic stress in humans: blunted glucocorticoid and increased NF-kappaB signaling // Biological Psychiatry. 2008. Vol. 64, No 4. P. 266–272. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.03.017
39. Bienkowski M.S., Rinaman L. Noradrenergic inputs to the paraventricular hypothalamus contribute to hypothalamic-pituitary-adrenal axis and central Fos activation in rats after acute systemic endotoxin exposure // Neuroscience. 2008. Vol. 156, No 4. P. 1093–1102. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.08.011

40. Ulrich-Lai Y.M., Herman J.P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses // *Nature Reviews Neuroscience*. 2009. Vol. 10, No 6. P. 397–409. DOI: 10.1038/nrn2647
41. Itoi K., Sugimoto N. The Brainstem Noradrenergic Systems in Stress, Anxiety and Depression // *Journal of Neuroendocrinology*. 2010. Vol. 22, No 5. P. 355–361. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2010.01988.x
42. Elenkov I.J. Effects of Catecholamines on the Immune Response // *NeuroImmune Biology*. Elsevier. 2007. Vol. 7. P. 189–206. DOI: 10.1016/S1567-7443(07)00210-4
43. Jürgens M., Claus M., Wingert S. et al. Chronic stimulation desensitizes β 2-adrenergic receptor responses in natural killer cells // *European Journal of Immunology*. 2024. Vol. 54, No 12. P. e2451299. DOI: 10.1002/eji.202451299
44. Lorton D., Bellinger D. Molecular Mechanisms Underlying β -Adrenergic Receptor-Mediated Cross-Talk between Sympathetic Neurons and Immune Cells // *International Journal of Molecular Sciences*. 2015. Vol. 16, No 3. P. 5635–5665. DOI: 10.3390/ijms16035635
45. Pimentel E., Sivalingam K., Doke M. et al. Effects of Drugs of Abuse on the Blood-Brain Barrier: A Brief Overview // *Frontiers in Neuroscience*. 2020. Vol. 14. P. 513. DOI: 10.3389/fnins.2020.00513
46. Hwang J.S., Vo T.T.L., Kim M. et al. Involvement of RhoA/ROCK Signaling Pathway in Methamphetamine-Induced Blood-Brain Barrier Disruption // *Biomolecules*. 2025. Vol. 15, No 3. P. 340. DOI: 10.3390/biom15030340
47. Mahajan S.D., Aalink R., Sykes D.E. et al. Tight Junction Regulation by Morphine and HIV-1 Tat Modulates Blood–Brain Barrier Permeability // *Journal of Clinical Immunology*. 2008. Vol. 28, No 5. P. 528–541. DOI: 10.1007/s10875-008-9208-1
48. Mandyam C.D., Vandekerckhoff A., Jung S. et al. Junctions, Transporters, and Interactions of Endothelial Cells: Regulation by Ethanol // *International Journal of Molecular Sciences*. 2026. Vol. 27, No 6. P. 2695. DOI: 10.3390/ijms27062695
49. Kousik S.M., Napier T.C., Carvey P.M. The Effects of Psychostimulant Drugs on Blood Brain Barrier Function and Neuroinflammation // *Frontiers in Pharmacology*. 2012. Vol. 3. P. 1–12. DOI: 10.3389/fphar.2012.00121
50. Голыгина С.Е., Сахаров А.В. Показатели контрольных точек иммунного ответа в крови у пациентов с типичным алкогольным делирием до назначения терапии // *Российский психиатрический журнал*. 2026. № 1. С. 16–24.
51. Sajja R.K., Rahman S., Cucullo L. Drugs of abuse and blood-brain barrier endothelial dysfunction: A focus on the role of oxidative stress // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2016. Vol. 36, No 3. P. 539–554. DOI: 10.1177/0271678X15616978
52. Hughes E.G., Peng X., Gleichman A.J. et al. Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDA Receptor Encephalitis // *The Journal of Neuroscience*. 2010. Vol. 30, No 17. P. 5866–5875. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0167-10.2010
53. Wang H., Xie C., Deng B. et al. Structural basis for antibody-mediated NMDA receptor clustering and endocytosis in autoimmune encephalitis // *Nature Structural & Molecular Biology*. 2024. Vol. 31, No 12. P. 1987–1996. DOI: 10.1038/s41594-024-01387-3
54. Martinez-Hernandez E., Horvath J., Shiloh-Malawsky Y. et al. Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis // *Neurology*. 2011. Vol. 77, No 6. P. 589–593. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318228c136
55. Lavezzari G., McCallum J., Dewey C.M. et al. Subunit-Specific Regulation of NMDA Receptor Endocytosis // *The Journal of Neuroscience*. 2004. Vol. 24, No 28. P. 6383–6391. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1890-04.2004
56. Moscato E.H., Peng X., Jain A. et al. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis // *Annals of Neurology*. 2014. Vol. 76, No 1. P. 108–119. DOI: 10.1002/ana.24195

REFERENCES

1. Lee W.J. Symptomatology pathomechanism of N-methyl D-aspartate receptor encephalitis. *Encephalitis*. 2021;1(2):36–44. DOI: 10.47936/encephalitis.2021.00017
2. Kawai H, Takaki M, Sakamoto S, et al. Anti-NMDA-receptor antibody in initial diagnosis of mood disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(9):1041–50. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2019.07.137
3. Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, et al. Frequency and Characteristics of Isolated Psychiatric Episodes in Anti N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *JAMA Neurol*. 2013;70(9):1133. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.3216
4. Spektor VA, Pavlova OV, Kiryanova EM, et al. [Clinical significance of increased levels of autoantibodies to NMDA receptors in the blood serum of patients with schizophrenia spectrum disorders and affective disorders]. *Sotsialnaya i klinicheskaya psikiatriya [Social and Clinical Psychiatry]*. 2025;35(4):5–14. (In Russ.)
5. Evtushenko UI, Shmukler AB. [NMDAR-autoantibodies in patients with affective disorders: a systemic review]. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal [Russian Journal of Psychiatry]*. 2025;(3):87–94. (In Russ.)
6. Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, et al. Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features. *BMC Psychiatry*. 2012;12(1):37. DOI: 10.1186/1471-244X-12-37
7. Wiels WA, Boudiba Y, Seynaeve L, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: an unusual treatable cause of chronic insomnia? *Sleep Sci*. 2021;14(3):296–8. DOI: 10.5935/1984-0063.20200080
8. Bost C, Chanson E, Picard G, et al. Malignant tumors in autoimmune encephalitis with anti-NMDA receptor antibodies. *J Neurol*. 2018;265(10):2190–200. DOI: 10.1007/s00415-018-8970-0
9. Prüss H, Finke C, Hölzle M, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol*. 2012;72(6):902–11. DOI: 10.1002/ana.23689
10. Zakharova NV, Bravve LV, Kostyuk GP. [COVID-19-associated psychosis]. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal [Russian Journal of Psychiatry]*. 2023;(1):75–90. (In Russ.)
11. Vasilevska V, Guest PC, Bernstein HG, et al. Molecular mimicry of NMDA receptors may contribute to neuropsychiatric symptoms in severe COVID-19 cases. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):245. DOI: 10.1186/s12974-021-02293-x
12. Vasilevska V, Guest PC, Szardenings M, et al. Possible temporal relationship between SARS-CoV-2 infection and anti-NMDA receptor encephalitis: a meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2024;14(1):139. DOI: 10.1038/s41398-024-02831-0
13. Li Y, Viscidi RP, Kannan G, et al. Chronic Toxoplasma gondii Infection Induces Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Autoantibodies and Associated Behavioral Changes and Neuropathology. *Infect Immun*. 2018;86(10):e00398–18. DOI: 10.1128/IAI.00398-18
14. Peris Sempere V, Luo G, Muñoz-Castrillo S, et al. HLA and KIR genetic association and NK cells in anti-NMDAR encephalitis. *Front Immunol*. 2024;15:1423149. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1423149
15. Castillo-Gómez E, Oliveira B, Tapken D, et al. All naturally occurring autoantibodies against the NMDA receptor subunit NR1 have pathogenic potential irrespective of epitope and immunoglobulin class. *Mol Psychiatry*. 2017;22(12):1776–84. DOI: 10.1038/mp.2016.125
16. Wu D, Chen Q, Chen X, et al. The blood–brain barrier: Structure, regulation and drug delivery. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):217. DOI: 10.1038/s41392-023-01481-w
17. Kniesel U, Wolburg H. Tight junctions of the blood-brain barrier. *Cell Mol Neurobiol*. 2000;20(1):57–76. DOI: 10.1023/a:1006995910836
18. Jiao H, Wang Z, Liu Y, et al. Specific Role of Tight Junction Proteins Claudin-5, Occludin, and ZO-1 of the Blood–Brain Barrier in a Focal Cerebral Ischemic Insult. *J Mol Neurosci*. 2011;44(2):130–9. DOI: 10.1007/s12031-011-9496-4
19. Stewart PA. Endothelial Vesicles in the Blood–Brain Barrier: Are They Related to Permeability? *Cell Mol Neurobiol*. 2000;20(2):149–63. DOI: 10.1023/A:1007026504843
20. Chaves JCS, Dando SJ, White AR, et al. Blood-brain barrier transporters: An overview of function, dysfunction in Alzheimer's disease and strategies for treatment. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2024;1870(2):166967. DOI: 10.1016/j.bbdis.2023.166967
21. Galea I. The blood–brain barrier in systemic infection and inflammation. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(11):2489–501. DOI: 10.1038/s41423-021-00757-x

22. Versele R, Sevin E, Gosselet F, et al. TNF- α and IL-1 β Modulate Blood-Brain Barrier Permeability and Decrease Amyloid- β Peptide Efflux in a Human Blood-Brain Barrier Model. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10235. DOI: 10.3390/ijms231810235
23. Raleigh DR, Boe DM, Yu D, et al. Occludin S408 phosphorylation regulates tight junction protein interactions and barrier function. *J Cell Biol*. 2011;193(3):565–82. DOI: 10.1083/jcb.201010065
24. Nishihara H, Gastfriend BD, Soldati S, et al. Advancing human induced pluripotent stem cell-derived blood-brain barrier models for studying immune cell interactions. *FASEB J*. 2020;34(12):16693–715. DOI: 10.1096/fj.202001507RR
25. Wilson EH, Weninger W, Hunter CA. Trafficking of immune cells in the central nervous system. *J Clin Invest*. 2010;120(5):1368–79. DOI: 10.1172/JCI41911
26. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):157–65. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1
27. Dantzer R. Cytokine, Sickness Behavior, and Depression. *Neurol Clin*. 2006;24(3):441–460. DOI: 10.1016/j.ncl.2006.05.004
28. Gryka-Marton M, Grabowska AD, Szukiewicz D. Breaking the Barrier: The Role of Proinflammatory Cytokines in BBB Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2025;26(8):3532. DOI: 10.3390/ijms26083532
29. Barkanova V, Shmukler AB. [Disruption of the blood-brain barrier integrity and the development of movement disorders in patients with autoimmune diseases characterized by the presence of psychopathological symptoms]. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal [Russian Journal of Psychiatry]*. 2023;(3):91–103. (In Russ.)
30. Kim S, Jung UJ, Kim SR. Role of Oxidative Stress in Blood-Brain Barrier Disruption and Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(12):1462. DOI: 10.3390/antiox13121462
31. Muneer PMA, Chandra N, Haorah J. Interactions of Oxidative Stress and Neurovascular Inflammation in the Pathogenesis of Traumatic Brain Injury. *Mol Neurobiol*. 2015;51(3):966–79. DOI: 10.1007/s12035-014-8752-3
32. Goehler LE, Gaykema RPA, Nguyen KT, et al. Interleukin-1 β in Immune Cells of the Abdominal Vagus Nerve: a Link between the Immune and Nervous Systems? *J Neurosci*. 1999;19(7):2799–806. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-07-02799.1999
33. Yu Y, Zhang ZH, Wei SG, et al. Brain perivascular macrophages and the sympathetic response to inflammation in rats after myocardial infarction. *Hypertension*. 2010;55(3):652–59. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146225
34. Welcome MO, Mastorakis NE. Stress-induced blood brain barrier disruption: Molecular mechanisms and signaling pathways. *Pharmacol Res*. 2020;157:104769. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104769
35. Sugama S, Kakinuma Y. Stress and brain immunity: Microglial homeostasis through hypothalamus-pituitary-adrenal gland axis and sympathetic nervous system. *Brain Behav Immun Health*. 2020;7:100111. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100111
36. Hue CD, Cho FS, Cao S, et al. Dexamethasone Potentiates in Vitro Blood-Brain Barrier Recovery after Primary Blast Injury by Glucocorticoid Receptor-Mediated Upregulation of ZO-1 Tight Junction Protein. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(7):1191–8. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.38
37. Bekhbat M, Rowson SA, Neigh GN. Checks and balances: The glucocorticoid receptor and NF κ B in good times and bad. *Front Neuroendocrinol*. 2017;46:15–31. DOI: 10.1016/j.yfme.2017.05.001
38. Miller GE, Chen E, Sze J, et al. A functional genomic fingerprint of chronic stress in humans: blunted glucocorticoid and increased NF-kappaB signaling. *Biol Psychiatry*. 2008;64(4):266–72. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.03.017
39. Bienkowski MS, Rinaman L. Noradrenergic inputs to the paraventricular hypothalamus contribute to hypothalamic-pituitary-adrenal axis and central Fos activation in rats after acute systemic endotoxin exposure. *Neuroscience*. 2008;156(4):1093–102. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.08.011
40. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(6):397–409. DOI: 10.1038/nrn2647
41. Itoi K, Sugimoto N. The Brainstem Noradrenergic Systems in Stress, Anxiety and Depression. *J Neuroendocrinol*. 2010;22(5):355–61. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2010.01988.x
42. Elenkov IJ. Effects of Catecholamines on the Immune Response. *NeuroImmune Biology*. Elsevier; 2007;7:189–206. DOI: 10.1016/S1567-7443(07)00210-4
43. Jürgens M, Claus M, Wingert S, et al. Chronic stimulation desensitizes β 2-adrenergic receptor responses in natural killer cells. *Eur J Immunol*. 2024;54(12):e2451299. DOI: 10.1002/eji.202451299
44. Lorton D, Bellinger D. Molecular Mechanisms Underlying β -Adrenergic Receptor-Mediated Cross-Talk between Sympathetic Neurons and Immune Cells. *Int J Mol Sci*. 2015;16(3):5635–65. DOI: 10.3390/ijms16035635
45. Pimentel E, Sivalingam K, Doke M, et al. Effects of Drugs of Abuse on the Blood-Brain Barrier: A Brief Overview. *Front Neurosci*. 2020;14:513. DOI: 10.3389/fnins.2020.00513
46. Hwang JS, Vo TTL, Kim M, et al. Involvement of RhoA/ROCK Signaling Pathway in Methamphetamine-Induced Blood-Brain Barrier Disruption. *Biomolecules*. 2025;15(3):340. DOI: 10.3390/biom15030340
47. Mahajan SD, Aalinkeel R, Sykes DE, et al. Tight Junction Regulation by Morphine and HIV-1 Tat Modulates Blood-Brain Barrier Permeability. *J Clin Immunol*. 2008;28(5):528–41. DOI: 10.1007/s10875-008-9208-1
48. Mandyam CD, Vandekerckhoff A, Jung S, et al. Junctions, Transporters, and Interactions of Endothelial Cells: Regulation by Ethanol. *Int J Mol Sci*. 2026;27(6):2695. DOI: 10.3390/ijms27062695
49. Kousik SM, Napier TC, Carvey PM. The Effects of Psychostimulant Drugs on Blood Brain Barrier Function and Neuroinflammation. *Front Pharmacol*. 2012;3:1–12. DOI: 10.3389/fphar.2012.00121
50. Golygina SE, Sakharov AV. [Blood immune checkpoint values in patients with typical alcoholic delirium before therapy]. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal [Russian Journal of Psychiatry]*. 2026;(1):16–24. (In Russ.)
51. Sajja RK, Rahman S, Cucullo L. Drugs of abuse and blood-brain barrier endothelial dysfunction: A focus on the role of oxidative stress. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(3):539–54. DOI: 10.1177/0271678X15616978
52. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and Synaptic Mechanisms of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *J Neurosci*. 2010;30(17):5866–75. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0167-10.2010
53. Wang H, Xie C, Deng B, et al. Structural basis for antibody-mediated NMDA receptor clustering and endocytosis in autoimmune encephalitis. *Nat Struct Mol Biol*. 2024;31(12):1987–96. DOI: 10.1038/s41594-024-01387-3
54. Martinez-Hernandez E, Horvath J, Shiloh-Malawsky Y, et al. Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*. 2011;77(6):589–93. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318228c136
55. Lavezzari G, McCallum J, Dewey CM, et al. Subunit-Specific Regulation of NMDA Receptor Endocytosis. *J Neurosci*. 2004;24(28):6383–91. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1890-04.2004
56. Moscato EH, Peng X, Jain A, et al. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol*. 2014;76(1):108–19. DOI: 10.1002/ana.24195

КОНЦЕПЦИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АНТИТЕЛАМИ К NMDA-РЕЦЕПТОРАМ: ОТ НЕЙРОБИОЛОГИИ К ПСИХОПАТОЛОГИИ. ЧАСТЬ 1

**В.А. Спектор, О.В. Павлова, К.А. Павлов, М.В. Карякина, А.С. Давыдова, А.А. Трушин,
П.А. Понизовский, А.В. Шепунова, О.И. Гурина, А.Б. Шмуклер**

**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского»
Минздрава России, Москва, Россия**

Настоящая статья является первой в серии из трех публикаций, посвященных психическим расстройствам, ассоциированным с антителами к NMDA рецепторам. В данном обзоре проанализированы современные научные данные с целью построения целостной патогенетической модели, объясняющей полиморфизм клинических проявлений указанных расстройств, при акценте на изолированную психиатрическую симптоматику без признаков энцефалита или очаговых неврологических нарушений. Рассмотрены условия образования антител, включая паранеопластические реакции, инфекционные триггеры и генетическую предрасположенность. Описаны механизмы повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера под влиянием соматических забо-

леваний, хронического психологического стресса и психоактивных веществ, обеспечивающие проникновение антител в центральную нервную систему. Представлен процесс кросс-линкинга NMDA-рецепторов антителами, приводящий к их интернализации и лизосомальной деградации. Новизна работы заключается в смещении фокуса с классического анти-NMDA-рецепторного энцефалита на изолированные психиатрические фенотипы, а также в систематизации факторов барьерной проницаемости как ключевых модуляторов клинической манифестации.

Ключевые слова: глутамат, анти-NMDA-рецепторный энцефалит, антитела к NMDA-рецепторам, аутоиммунные психические расстройства, гематоэнцефалический барьер.

THE CONCEPT OF MENTAL DISORDERS ASSOCIATED WITH NMDA-RECEPTOR ANTIBODIES: FROM NEUROBIOLOGY TO PSYCHOPATHOLOGY. PART 1

VA Spektor, OV Pavlova, KA Pavlov, MV Karyakina, AS Davydova, AA Trushin, PA Ponizovsky, AV Shepunova, OI Gurina, AB Shmukler

V Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia

This article is the first in a series of three publications on mental disorders associated with NMDA receptor antibodies. This review analyzes current literature to construct an integrative pathogenetic model explaining the clinical polymorphism of these disorders, focusing specifically on isolated psychiatric symptoms without signs of encephalitis or focal neurological deficits. The review examines factors underlying antibody generation, including paraneoplastic reactions, infectious triggers, and genetic susceptibility. It describes the mechanisms by which somatic diseases, chronic psychological stress, and psychoactive substances increase blood-brain barrier permeability,

thereby enabling the penetration of antibodies into the central nervous system. The process of antibody-mediated NMDA receptor cross-linking, leading to receptor internalization and lysosomal degradation, is outlined. The novelty of this work lies in shifting the focus from classical anti-NMDA receptor encephalitis to isolated psychiatric phenotypes and in systematizing blood-brain barrier permeability factors as key modulators of clinical manifestation.

Keywords: glutamate, anti-NMDA-receptor encephalitis, NMDA receptor antibodies, autoimmune mental disorders, blood brain barrier.

Спектор Валерий Андреевич – кандидат медицинских наук, руководитель отделения расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 9154-8092; ORCID: 0000-0002-3521-5453; e-mail: spektor.v@serbsky.ru (автор для корреспонденции)

Павлова Ольга Валерьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 3925-1554; ORCID: 0000-0003-4108-4952; e-mail: pavlova.o@serbsky.ru

Павлов Константин Александрович – кандидат биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 8157-1098; ORCID: 0000-0001-8390-7000; e-mail: pavlov.k@serbsky.ru

Карякина Мария Владимировна – кандидат психологических наук, старший научный сотрудник отделения расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 2265-4589; ORCID: 0000-0002-3313-1045; e-mail: karyakina.m@serbsky.ru

Давыдова Анна Сергеевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 1845-4071; ORCID: 0009-0002-3028-6241; e-mail: davydova.a@serbsky.ru

Трушин Алексей Андреевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 8508-4556; ORCID: 0009-0003-7064-4055; e-mail: trushin.a@serbsky.ru

Понизовский Павел Александрович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 1808-6981; ORCID: 0000-0001-5447-0663; e-mail: ponizovskiy.p@serbsky.ru

Шепунова Анастасия Владимировна – младший научный сотрудник отделения расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 5579-1790; ORCID: 0009-0007-5858-4167; e-mail: shepunova.a@serbsky.ru

Гурина Ольга Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель лаборатории нейробиологии, главный научный сотрудник отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 7953-1609; ORCID: 0000-0001-6942-5531; e-mail: gurina.o@serbsky.ru

Шмуклер Александр Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 4932-7980; ORCID: 0000-0002-7187-9361; e-mail: shmukler.a@serbsky.ru