

Гены-кандидаты воспаления и их роль в патогенезе шизофрении: современные научные данные

Отмахов А.П.¹, Бакиров Л.Р.², Незнанов Н.Г.^{3,4}, Асадуллин А.Р.^{2,5}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

² Башкирский Государственный Медицинский Университет, Уфа, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского, Саратов, Россия

Обзорная статья

Резюме. Цель. Целью аналитического обзора стали поиск, анализ и обобщение данных об ассоциациях генов-кандидатов воспаления и их влиянии на патогенез и клинические проявления шизофрении. **Материалы и методы.** Проводился поиск оригинальных исследований, систематических обзоров литературы и мета-анализов в базах Google Scholar, PubMed и eLIBRARY.ru. Включались публикации за период с 1 января 2017 года по 31 декабря 2024 года без языковых ограничений, посвящённые генетическим аспектам воспаления в контексте шизофрении. **Результаты.** Обзор подтвердил значимую роль генетических ассоциаций воспаления в патогенезе шизофрении. Полиморфизмы генов, кодирующих провоспалительные и противовоспалительные молекулы (IL6, IL10, IL1B, IL28B, TNF- α , HLA, VEGF-A, NF- κ B), ассоциированы с риском заболевания, клиническими проявлениями и изменениями структуры мозга. Также отмечена роль генетической регуляции воспалительных механизмов в формировании нарушений нейропластичности, проницаемости гематоэнцефалического барьера и окислительного стресса при шизофрении. **Заключение.** Наш обзор подтверждает значимую роль генетических ассоциаций воспалительных механизмов в патогенезе шизофрении. Наследственная предрасположенность к дисбалансу иммунного ответа может влиять на развитие, тяжесть и течение заболевания.

Ключевые слова: шизофрения, биомаркеры, воспаление, иммунитет, оксидативный стресс, генетическая предрасположенность к заболеванию

Информация об авторах:

Отмахов Андрей Павлович* – e-mail: otmakhov_a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1082-2388>

Бакиров Линар Рифкатович - e-mail: Blr.ufa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7519-436X>.

Незнанов Николай Григорьевич – e-mail: spbinst@bekhterev.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

Асадуллин Азат Раилевич - e-mail: droar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>

Как цитировать: Отмахов А.П., Бакиров Л.Р., Незнанов Н.Г., Асадуллин А.Р. Гены-кандидаты воспаления и их роль в патогенезе шизофрении: современные научные данные...

Конфликт интересов: Н.Г. Незнанов является главным редактором журнала

Inflammation-related genes and their role in the pathogenesis of schizophrenia: current scientific evidence

Andrey P. Otmakhov¹, Linar R. Bakirov², Nikolai G. Neznanov^{3,4}, Azat R. Asadullin^{2,5}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

³ V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

⁴ I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

⁵ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Review article

Abstract. Objective. The aim of this analytical review was to search, analyze, and summarize data on associations of inflammatory candidate genes and their effect on the pathogenesis and clinical manifestations of schizophrenia. **Materials and Methods.** A comprehensive search was conducted for original research articles, systematic reviews, and meta-analyses in the databases Google Scholar, PubMed, and eLIBRARY.ru. The inclusion criteria encompassed publications from January 1, 2017, to December 31, 2024, without language restrictions, focusing on the genetic aspects of inflammation in the context of schizophrenia. **Results.** The review confirmed the significant role of inflammatory genetic associations in the pathogenesis of schizophrenia. Polymorphisms in genes encoding pro- and anti-inflammatory molecules (IL6, IL10, IL1B, IL28B, TNF- α , HLA, VEGF-A, NF- κ B) were found to be associated with disease risk, clinical symptoms, and brain structure alterations. Additionally, genetic regulation of inflammatory processes appears to contribute to impaired neuroplasticity, blood–brain barrier permeability, and oxidative stress in schizophrenia. **Conclusion.** Our review highlights the critical role of genetic associations related to inflammatory mechanisms in the pathogenesis of schizophrenia. A hereditary predisposition to immune response imbalance may influence the development, severity, and course of the disorder.

Keywords: Schizophrenia, Biomarkers, Inflammation, Immunity, Oxidative Stress, Genetic Predisposition to Disease

Information about the authors:

Andrey P. Otmakhov* – e-mail: otmakhov_a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1082-2388>.

Linar R. Bakirov – e-mail: Blr.ufa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7519-436X>.

Nikolai G. Neznanov – e-mail: spbinst@bekhterev.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5618-4206>

Azat R. Asadullin - droar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>

To cite this article: Otmakhov AP, Bakirov LR, Neznanov NG, Asadullin AR. Inflammation-related genes and their role in the pathogenesis of schizophrenia: current scientific evidence...

Conflict of Interest: Nikolai G. Neznanov — Editor in Chief.

***Автор, ответственный за переписку:** Асадуллин Азат Раилевич - e-mail: droar@yandex.ru

Corresponding author: Azat R. Asadullin - droar@yandex.ru

Введение. Шизофрения – это хроническое психическое расстройство, которое характеризуется нарушениями во многих сферах мозговой деятельности, таких как восприятие, мышление, эмоции, регуляция поведения, когнитивные функции. Данное заболевание является довольно распространенным и затрагивает примерно 4-6 человек на 1000 населения [69], часто начинаясь в молодом возрасте, и значительно снижая качество жизни заболевших [47,85]. Несмотря на то, что проблема шизофрении изучается уже много десятков лет, её этиология и патогенез остаются неизвестными. Существуют различные теории развития шизофрении: дофаминовая [55], серотониновая [61], норадренергическая [75], глутаматергическая [28], дизонтогенетическая [61] и др. Наиболее рациональным в последнее время является предположение о том, что заболевание имеет мультифакториальную природу, включающую генетические, нейробиологические и факторы окружающей среды. В последние годы широкое признание получила гипотеза воспаления как значимого механизма, участвующего в патогенезе психических расстройств, включая шизофрению [36,59]. В этой гипотезе основными звеньями, согласно обзорной статье Leza, J. С. и др., являются окислительный стресс, возникающий вследствие воспаления, и снижение активности эндогенных антиоксидантных и противовоспалительных систем [41]. Воспалительные процессы в ЦНС играют двойную роль: они не только способствуют нейропротекции и восстановлению ткани, но и могут вызывать или усиливать их повреждение [35]. В мировой литературе есть ряд исследований, показывающих взаимосвязь

активности иммунных процессов и выраженности симптомов шизофрении, негативных, позитивных, когнитивных [15,17,18,27]. Нейровоспаление является сложным процессом взаимодействия различных глиальных клеток ЦНС, периферических иммунных клеток, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также нейронов [88]. Показателями активности воспалительных процессов в ЦНС являются специальные маркеры, обнаруживаемые в периферической крови и спинномозговой жидкости. К ним относятся: IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-10, IL-8, С-реактивный белок и др. [50,80], которые могут повышаться в продромальном периоде шизофрении, а также задолго до его начала, еще в детском возрасте [33,79]. Воспаление может рассматриваться как связующее звено между воздействием стрессоров окружающей среды (например, инфекций или травм) и генетической предрасположенностью к заболеванию [58]. С этой точки зрения генетическая регуляция иммунного ответа и силы воспалительной реакции может опосредованно влиять на развитие и тяжесть симптомов шизофрении [12]. Таким образом, аналитический обзор направлен на поиск информации о генетических ассоциациях воспаления и их влияния на патогенез и клинические проявления шизофрении.

Материалы и методы. Поиск научных работ проводился в базах данных Google Scholar, PubMed и eLIBRARY.ru, также были изучены публикации, включенные в списки использованных литературных источников тематических обзоров. Для поиска информации в поисковых запросах использовались различные комбинации ключевых слов: genetic, inflammation, neuroinflammation, polymorphism, schizophrenia, markers, predictors, pathogenesis, psychosis, cytokine. В обзор включались оригинальные исследования, систематические обзоры литературы, мета-анализы об изучении генетических ассоциаций воспаления у людей и их возможного влияния на заболевание в контексте шизофрении, диагностированной с помощью DSM-IV, DSM IV-TR, DSM-5, МКБ-10, МКБ-11. Отбирались работы, опубликованные за последние 7 лет, не ранее 1 января 2017 года и не позднее 31 декабря 2024 года без языковых ограничений. В этот временной интервал наблюдалось значительное увеличение количества публикаций, посвященных этой теме. Для обобщения полученных данных использовался описательный анализ.

Результаты. Всего было проанализировано 60 работ, посвященных механизмам воспаления в ЦНС, роли интерлейкинов, фактора некроза опухоли (ФНО), системы лейкоцитарного антигена, фактора роста эндотелия сосудов А, факторов транскрипции в патогенезе шизофрении. В 18-ти из этих работ было уделено внимание генетической регуляции факторов воспаления и их роли в риске развития и патогенезе шизофрении, перечень статей представлен в таблице.

**Табл. Проанализированные источники о генетической регуляции факторов
воспаления**

Table. Analyzed articles on the genetic regulation of inflammatory factors

№	Авторы, Тип исследования	Год	Популяция	N	p-value/ ОШ	Изученные гены	Главные результаты исследования
1.	Hudson ZD et al., Мета- анализ	2018	Пациенты с шизофренией из различных стран	22427	-	<i>IL6 rs1800795</i> <i>sIL6r rs8192284</i> <i>IL1B rs1143627</i>	Аллель <i>A</i> и генотип <i>AA</i> ассоциированы со сниженным риском развития шизофрении Наличие гомозиготности ассоциировано с повышенным риском развития шизофрении
2.	Shivakum ar V et al., оригиналь ное исследова ние	2020	Пациенты с шизофренией, группа контроля Индия	103	p=0,02 p=0,01	<i>IL6 rs1800795</i>	Генотип <i>GG</i> ассоциирован с уменьшением объема гиппокампа слева и справа
3.	Golimbet V et al. оригиналь ное исследова ние	2022	Пациенты с шизофренией	275	p=0,05	<i>IL6 rs1800795</i>	Генотип <i>GG</i> ассоциирован с более высокими баллами в субдомене апатии и абулии
					p=0,002	<i>IL10 rs1800872</i>	Генотип <i>AA</i> ассоциирован с более высокими баллами в субдомене апатии и абулии
					p=0,0001	<i>IL10 rs1800896</i>	генотип <i>GG</i> ассоциирован с низкими баллами в субдомене апатии и абулии
4.	Xavier RM et al. Системат ический обзор	2017	Пациенты с шизофренией	-	-	<i>IL28B</i> <i>rs8099917</i>	Частота аллели <i>T</i> ассоциирована с нарушениями речи и когнитивными симптомами
5.	Choi KY et al., оригиналь ное исследова ние	2020	Пациенты с шизофренией, Южная Корея	280	p<0,001	<i>IL10 rs1800896</i>	Аллель <i>A</i> ассоциирована с меньшей продукцией IL10 и с большей выраженностью симптомов поздней дискинезии

6.	Suchanek-Raif R et al., оригинальное исследование	2018	Пациенты с шизофренией, группа контроля, Польша	1007	p=0.014	<i>TNF-α rs1799964</i>	Генотип <i>CC</i> ассоциирован с повышенным риском развития шизофрении у мужчин
					p=0.041	<i>TNF-α rs1800630</i>	Генотип <i>CC</i> ассоциирован с повышенным риском развития шизофрении у мужчин
					p=0.018	<i>TNF-α rs1800629</i>	Генотип <i>GG</i> ассоциированы с повышенным риском развития шизофрении у мужчин; наличие аллели <i>A</i> – у женщин
7.	Kadasah S et al. оригинальное исследование	2017	Пациенты с шизофренией, группа контроля, Саудовская Аравия	380	p≤0.0001 p=0,0005	<i>TNF-α rs1800629</i>	Частота аллели <i>A</i> и генотипа <i>GA</i> оказалась выше у людей с шизофренией
8.	Kang N et al. оригинальное исследование	2022	Пациенты с шизофренией, Южная Корея	55	p=0,043 p=0,031 p=0,009	<i>TNF-α rs1800629</i>	Аллель <i>A</i> ассоциирована с более выраженными нарушениями вербальной памяти (немедленное воспроизведение, отсроченное воспроизведение, отсроченное узнавание)
9.	Михайлова ВА и др. оригинальное исследование	2022	Пациенты с шизофренией, Россия	541	p=0,035	<i>TNF-α rs1800629</i>	Генотип <i>AA</i> ассоциирован с более выраженными негативными симптомами
10.	Zhang Y et al. оригинальное исследование	2018	Пациенты с шизофренией, группа контроля, Китай	1421	p=0,02	<i>BDNF rs6265</i> <i>TNF-α rs1799964</i>	Гаплотип <i>rs6265 AA+AG × rs1799964 CC+CT</i> ассоциирован с шизофренией, а также с более выраженными когнитивными симптомами
11.	Shivakumar V et al. оригинальное исследование	2018	Пациенты с шизофренией, группа контроля, Индия	155	p=0,004	<i>HLA-G 14 bp</i>	Генотип <i>Del/Del</i> ассоциирован со снижением экспрессии гена <i>IL-6</i>
12.	Korovaitseva GI et al. оригиналь	2021	Пациенты с шизофренией, группа контроля,	1746	ОШ-1.95	<i>HLA-G INDEL</i>	У мужчин с генотипом <i>Del/Del</i> , родившихся летом, риск развития шизофрении выше

	ное исследова ние		Россия				
13.	Yu S et al. оригиналь ное исследова ние	2024	Пациенты с шизофренией, группа контроля, Китай	634	p<0,05	<i>HLA-DRA</i>	Уровень экспрессии гена у людей с шизофрени значительно отличается
14.	Gandal MJ et al. Системат ический обзор	2018	Люди с психическими заболеваниям и	-	-	<i>HLA-DRA</i>	Снижение экспрессии гена при шизофрении
15.	Koistinaho J et al. оригиналь ное исследова ние	2022	Близнецы с шизофренией и группа контроля	16	p=0,0049	<i>HLA-DRA</i>	Повышенная экспрессия гена при шизофрении
16.	Lizano P et al. оригиналь ное исследова ние	2018	Пациенты с биполярным расстройств ом, шизоаффект ивным расстройств ом, шизофренией, США	480	p=0,035 p<0,01	<i>VEGF-A</i> <i>rs2146323</i>	Аллель <i>A</i> ассоциирована с меньшей выраженностью галлюцинаций и большим объемом дорсолатеральной префронтальной коры и парагиппокампа
17.	Saoud H et al. оригиналь ное исследова ние	2022	Пациенты с шизофренией, группа контроля, Тунис	400	p=0,004	<i>VEGF-A</i> <i>rs699947</i>	Генотипы <i>CC</i> и <i>CA</i> ассоциированы с негативными симптомами
					p=0,04	<i>VEGF-A</i> <i>rs833061</i>	Аллель <i>C</i> ассоциирована с риском развития шизофрении
					p=0,0002	<i>VEGF-A</i> <i>rs3025039</i>	Аллель <i>T</i> ассоциирована с риском развития шизофрении
18.	Swain SA et al. оригиналь ное исследова ние	2022	Пациенты с шизофренией, группа контроля, Индия	180	p=0,027	<i>NFKB1</i> <i>rs28362691</i>	Генотип <i>ins/ins</i> ассоциирован с возникновением шизофрении и тяжестью психопатологии по PANSS

Роль механизмов воспаления в возникновении психических расстройств. Перед началом поиска генетических ассоциаций воспаления и шизофрении важно определить основные причины избыточного воспаления в ЦНС. Согласно Гарвардскому обзору (2022), основными тремя категориями аномальных иммунных реакций являются: хроническая повышенная

активность макрофагов и Т-клеток, дисбаланс Т-хелперов, активация микроглии [7]. Вследствие нарушения окислительно-восстановительного баланса в ЦНС увеличивается количество активных форм кислорода (АФК), которые являются, в свою очередь, сигнальными молекулами для пролиферации и провоспалительной активности микроглии и астроцитов, выделяющих такие молекулы как iNOS, COX, NOX, IL-6, TNF- α , IL-1 β , ROS, влияющих на работу нейронов. В то же время происходит пролиферация и дифференцировка Т-клеток вне ЦНС. Выделяемые Т-клетками провоспалительные цитокины, усиливают миграцию лейкоцитов в ЦНС, повышая проницаемость ГЭБ. Проникающие в ЦНС иммунные клетки и цитокины, приводят к еще большей активации микроглии и астроцитов или активации еще неактивных клеток [54,64]. В условиях длительного оксидативного стресса Т-клетки находятся в хронически активированном состоянии, синтезируя провоспалительные и противовоспалительные цитокины [74]. В процессе своего созревания Т-хелперы дифференцируются из “наивных” Th0, также они могут переходить из одного типа в другой под действием цитокинов. В условиях хронического воспаления нарушается баланс провоспалительных Т-клеток (Th1, Th17) и противовоспалительных (Th2, Treg). В работе Roos-Marijn Berbers и др. (2021) была описана сниженная функция Treg – клеток, регулирующих избыточную воспалительную реакцию через белок CTLA4, в условиях хронической активации [6]. Дисбаланс Т-хелперов наблюдается при многих психических расстройствах, так ученые выявили усиление дифференциации Th0 в провоспалительные Th1 и снижение количества противовоспалительных Th2 и Treg при болезни Паркинсона [39,42]. Схожие результаты со снижением противовоспалительных и увеличением провоспалительных Т-хелперов выявлены при аутизме [4], болезни Альцгеймера [60], рассеянном склерозе [24], патологической боли [90], боковом амиотрофическом склерозе [30], депрессивных и тревожных расстройствах [1], шизофрении [70].

Генетическая регуляция интерлейкинов и шизофрения. Для эффективной работы иммунной системы в нашем организме вырабатываются различные классы иммуномодуляторов, одними из которых являются цитокины. Цитокины – это группа небольших гликозилированных полипептидов, которые регулируют созревание, рост иммунных клеток и их реактивность [67], в головном мозге они также поддерживают механизмы нейропластичности [34]. Цитокины делятся на такие классы: интерлейкины, интерфероны, ФНО. При проведении исследований зачастую обнаруживают более высокие уровни некоторых цитокинов в крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) у людей с шизофренией по сравнению с контрольными группами [19,23,53]. Несмотря на то, что пока нет убедительных доказательств ключевой роли цитокинов в развитии шизофрении, предполагается, что эти вещества могут выступать в качестве потенциальных биомаркеров

данного заболевания [48]. Далее в этом разделе будут рассмотрены ассоциации между генетической регуляцией таких цитокинов как интерлейкины и шизофрении, риска ее возникновения и отдельных симптомов. В мета-анализе Hudson Z. D. и др. (2018) авторы оценивали ассоциации между риском развития шизофрении и полиморфизмами генов интерлейкинов. Аллель *C* и генотип *CC* были ассоциированы со сниженным риском развития шизофрении для полиморфизмов *rs1800795* гена *IL6* и *rs8192284* гена рецептора *sIL6r*, то есть являлись защитным фактором. В то же время гомозиготность любой аллели полиморфизма *IL1B rs1143627* была ассоциирована с повышенном риском развития шизофрении [26]. В исследовании Shivakumar V. и др. ученые выяснили, что аллельный вариант *GG* полиморфизма *IL6 rs1800795* ассоциирован с уменьшением объема гиппокампа как слева, так и справа [73], что может быть связано с определенными симптомами шизофрении, такими как когнитивные нарушения, нарушения мышления и т.д. В исследовании Golimbet V. и др. изучалось влияние полиморфизмов генов интерлейкинов на негативную симптоматику при шизофрении. Было выяснено, что генотипы *GG IL6 rs1800795*, *AA IL10 rs1800872* были ассоциированы с более высокими баллами в субдомене апатии и абулии, а генотип *GG IL10 rs1800896* – с низкими баллами [22]. Также есть данные об ассоциации выраженности негативных симптомов и аллели *T* в генотипах *IL28B rs8099917*, помимо негативных симптомов частота этой аллели ассоциирована с нарушениями речи и когнитивными симптомами [2,86]. Основной противовоспалительный цитокин IL10 также может влиять на течение шизофрении, в исследовании Choi K. Y. и др. изучались ассоциации генотипов *IL10 rs1800896* на выраженность поздней дискинезии при шизофрении, в ходе анализа было установлено, что аллель *A* ассоциирована с меньшей продукцией IL10 и с большей выраженностью симптомов поздней дискинезии [11].

Генетическая регуляция ФНО и шизофрения. ФНО – один из ключевых медиаторов нейровоспаления. Связывание ФНО с рецептором TNFR1 может иметь прямое цитотоксическое действие на клетки посредством апоптоза и некроптоза, либо активировать сигнальные пути, которые также приводят к воспалению и апоптозу [29]. Сами по себе нейроны головного мозга у взрослых устойчивы к апоптозу и некроптозу, но в условиях хронического воспаления при различных патологических состояниях ФНО может повысить чувствительность клеток ЦНС к этим формам клеточной гибели, что может способствовать развитию различных заболеваний нервной системы [91]. Некоторые однонуклеотидные полиморфизмы гена *TNF-α* рассматриваются в качестве фактора риска развития шизофрении. Так в исследовании Suchanek-Raif R. и др. было установлено, что генотипы *CC rs1799964*, *CC rs1800630*, *GG rs1800629* гена *TNF-α* ассоциированы с повышенным риском развития шизофрении у мужчин, а наличие аллели *A* в полиморфизме *rs1800629* – у женщин

[76]. В другом похожем исследовании ученые из Саудовской Аравии выяснили, что частота встречаемости аллели *A* и генотипа *GA rs1800629* гена *TNF-α* оказалась выше у людей с шизофренией по сравнению с контрольной группой [31]. Уровень экспрессии гена *TNF* отличается у разных людей и зависит от аллельного варианта полиморфного варианта этого гена. В исследовании Kang N. и др. было продемонстрировано, что аллель *A* полиморфного варианта *rs1800629 TNF-α* связан с более высоким уровнем экспрессии ФНО у пациентов с шизофренией. Также носители аллели *A* имели худшие показатели по немедленному и отсроченному запоминанию зрительной и вербальной информации по сравнению с исследуемыми, которые имели генотип *GG*, что может быть связано с нарушением связности лобной и височной доли по мнению авторов [32]. В другой работе было установлено, что пациенты с шизофренией, носители аллельного варианта *AA* полиморфного варианта *rs1800629*, по сравнению с носителями аллели *G*, имели более выраженные негативные симптомы, а именно симптомы экспрессионного дефицита [3]. Как известно, гены могут вступать во взаимодействие друг с другом, это также и касается и гена *TNF-α*. В работе Zhang Y. и др. авторы изучали взаимодействие полиморфных вариантов *BDNF rs6265* и *TNF-α rs1799964* и их влияние на предрасположенность к шизофрении и к определенным симптомам этого заболевания. Было установлено, что у людей с шизофренией значительно чаще встречается генотип *rs6265 AA+AG × rs1799964 CC+CT*, также этот генотип был ассоциирован с наличием когнитивных симптомов [92].

Генетическая регуляция системы лейкоцитарного антигена человека (HLA) и шизофрения. Система лейкоцитарного антигена (HLA) представляет собой набор генов, расположенных на шестой хромосоме. Эти гены кодируют белки, которые находятся на поверхности клеток нашего организма. Молекулы HLA I класса локализуются на мембране практически всех ядерных клеток, а молекулы HLA II класса в основном присутствуют на клетках иммунной системы [44]. Система HLA обладает иммунорегуляторными свойствами, необходимыми для контроля воспалительного процесса [78]. Все больше накапливается научных данных об участии молекул системы HLA в патогенезе психических расстройств. Так в исследовании Voukouaci W. и др. авторами был обнаружен более высокий уровень содержания молекулы sHLA-E в плазме крови у людей с шизофренией и биполярным расстройством по сравнению с контрольной группой [9]. Система генов HLA отличается от других генов своим большим полиморфным разнообразием, связанным с физиологической функцией распознавания “свой-чужой”, например, при различных инфекциях, злокачественных опухолях, трансплантации тканей [14,68]. Некоторые полиморфизмы этих генов, по-видимому, ассоциированы с шизофренией. Так в одном исследовании было установлено, что генотип *Del/Del* в инсерционно-делеционном полиморфизме *HLA-G 14 bp*

является высокоэкспрессирующим аллельным вариантом, при котором снижается экспрессия гена *IL-6*, и соответственно ослабляется воспаление у людей с шизофренией [72]. В исследовании Korovaitseva G. I. и др. изучалось взаимодействие полиморфизма *INDEL* гена *HLA-G* и сезона рождения у людей с шизофренией. В ходе анализа ученые выяснили, что у мужчин с генотипом *Del/Del*, родившихся летом, риск развития шизофрении выше [38]. Одним из перспективных элементов системы HLA, который может быть ассоциирован с нейровоспалением и шизофренией, является ген *HLA-DRA*. Этот ген кодирует альфа-цепь белка HLA-DR II класса, играющего важную роль в иммунном ответе [49,87]. Исследование Yu, S. и др. продемонстрировало, что уровень экспрессии этого гена значительно отличался у людей с шизофренией по сравнению с контрольной группой [89]. В другой работе демонстрируется снижение экспрессии некоторых микроглиальных генов у людей с шизофренией в том числе и *HLA-DRA* [20]. В то же время в работе Koistinaho J. и др. у близнецов, страдающих шизофренией, была обнаружена повышенная экспрессия гена *HLA-DRA* по сравнению со здоровыми близнецами [37].

Генетическая регуляция фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) и шизофрения.

Факторы роста эндотелия сосудов – это семейство веществ, обладающих ангиогенным, митотическим, антиапоптотическим действием на эндотелиальные клетки. Также эти вещества повышают проницаемость сосудистой стенки, способствуют миграции иммунных клеток в ткани [5,51]. Фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A) является ключевым и наиболее изученным представителем этого семейства веществ. VEGF-A является сигнальной молекулой, выполняющей как паракринную, так и интакринную функцию. Связывание молекулы с рецепторами VEGFR1 и VEGFR2 вызывает пролиферацию, ангиогенез, усиливает миграцию клеток, также VEGF-A влияет на кроветворение и поведение лейкоцитов [62,83]. Молекула VEGF-A активно участвует в воспалительных реакциях, в том числе в ЦНС. Повышенные уровни концентрации VEGF-A обнаруживаются при различных психических заболеваниях, алкогольной зависимости [66], эпилепсии [10], РАС [21], болезни Альцгеймера [84], шизофрении [65]. Генетическая регуляция экспрессии VEGF-A может влиять на риск возникновения, а также на отдельные симптомы шизофрении. Например, в исследовании Lizano P. и др. учёные выяснили, что у носителей аллели *A* полиморфизма *VEGF-A rs2146323* во время психоза выраженность галлюцинаций была меньше, чем у остальных испытуемых. Также у носителей данного генотипа был выявлен больший объем дорсолатеральной префронтальной коры и парагиппокампа [46]. В другой работе, в которой изучались полиморфизмы *rs699947*, *rs833061* и *rs3025039* гена *VEGF-A*, значительный риск развития шизофрении был ассоциирован с аллелью *C* полиморфизма *rs833061* и аллелью *T* полиморфизма *rs3025039*, причем аллель *T* была более распространена среди исследуемых с

шизофренией мужского пола. В дополнение к этому, у носителей гаплотипа *rs699947*С-
rs833061*Т-rs3025039*Т* был выявлен высокий риск развития шизофрении. В рамках данного исследования также были проанализированы ассоциации между указанными полиморфизмами и симптомами шизофрении: наличие генотипа *СС* и *СА* *rs699947* было ассоциировано с негативными симптомами как до, так и после лечения испытуемых, а генотип *СС* *rs3025039* ассоциирован с выраженностью, как позитивных, так и негативных симптомов, но только после лечения [71].

Факторы транскрипции в регуляции провоспалительных генов при шизофрении.

Помимо различий в синтезе провоспалительных веществ, обусловленных определенными генотипами полиморфных вариантов генов, участвующих в воспалении, на этот процесс также влияют специфические факторы транскрипции, контролирующие экспрессию генов [45]. В свою очередь, изменение генетической регуляции этих факторов транскрипции влияет на количество мРНК цитокинов и других провоспалительных веществ. Одними из наиболее изученных факторов транскрипции являются ядерные факторы каппа-би (NF-κB). NF-κB – это группа факторов, активно участвующих в экспрессии провоспалительных и противовоспалительных генов [43]. Согласно литературным данным, уровень активности NF-κB может быть ассоциирован с шизофренией: в исследовании Murphy С. Е. и др. было установлено, что высокая экспрессия провоспалительных цитокинов в ЦНС у части людей с шизофренией ассоциирована со слабой транскрипционной активностью NF-κB [56]. В другом же исследовании показана повышенная активность транскрипции NF-κB, связанных с ними рецепторов и ферментов у людей с шизофренией [81]. Семейство NF-κB также подвергается внешней регуляции: на уровень активности NF-κB влияют рецепторы TLR4, TNFR2, киназы IKKβ и NIK. Из этого следует, что длительное нейровоспаление у людей с шизофренией может возникать из-за дисрегуляции факторов транскрипции NF-κB, которые, в свою очередь, регулируют гены воспаления [57]. В дополнение к внешней регуляции, различия генотипов полиморфных вариантов генов семейства *NF-κB* вносят свой вклад в воспалительный процесс у людей с шизофренией. В работе Swain S. А. и др. авторы изучали ассоциации инсерционно/делеционного полиморфизма гена *NFKB1* *rs28362691* и шизофрении. В ходе исследования было установлено, что аллель инсерции и генотип *ins/ins* оказались ассоциированы с возникновением шизофрении и тяжестью симптомов заболевания согласно шкале PANSS [77].

Обсуждение. Результаты нашего обзора подтверждают значимую роль воспалительных механизмов в патогенезе шизофрении, подчёркивая их многофакторную природу и сложное взаимодействия генетических и нейробиологических компонентов. Мы считаем, что генетическая предрасположенность в сочетании с нарушением работы иммунной системы и

нейровоспалением создаёт благоприятные условия для развития заболевания. Выявленные данные свидетельствуют о том, что активация иммунной системы и связанные с этим изменения в центральной нервной системе (ЦНС) могут как способствовать развитию шизофрении, так и оказывать влияние на тяжесть ее клинических симптомов. Исследования из нашего обзора демонстрируют существующий дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными Т-хелперами (Th1, Th17 и Th2, Treg) при воспалении, который является фактором хронического воспаления, в том числе и в ЦНС. Хроническая активация микроглии и нарушение проницаемости ГЭБ способствуют накоплению провоспалительных молекул в головном мозге, запуская процессы нейротоксичности и нарушения нейропластичности. Эти данные согласуются с гипотезой окислительного стресса и нейротоксического влияния АФК, что делает перспективным направление изучения антиоксидантных терапий для коррекции этих процессов [16]. В нашем обзоре мы более подробно остановились на ассоциациях между шизофренией и генетической регуляцией различных интерлейкинов (IL), фактора некроза опухоли (TNF), системы лейкоцитарного антигена человека (HLA), факторов роста эндотелия сосудов (VEGF-A), факторов транскрипции. Одним из наиболее изученных направлений в области воспаления является регуляция его посредством интерлейкинов. Полиморфизмы генов *IL1B*, *IL6*, *IL10* и *IL28B* демонстрируют ассоциации, как с риском развития шизофрении, так и с особенностями её симптоматики. Особый интерес представляет ассоциация *IL6 rs1800795* с уменьшением объема гиппокампа, что указывает на возможное влияние воспалительных процессов на морфологическую структуру ЦНС. Вероятно, выявленные ассоциации связаны с нарушением регуляции воспалительных реакций в ЦНС, что может приводить к хроническому воспалению, дисфункции нейронов и снижению объёма гиппокампа. Это, в свою очередь, может объяснять развитие когнитивных нарушений, негативных симптомов и устойчивость некоторых симптомов к терапии. Тем не менее, стоит отметить, что воспроизводимость этих результатов в разных исследованиях ограничена, что говорит о необходимости более строгих протоколов и мультицентровых исследований для проверки выявленных ассоциаций. Генетические вариации *TNF-α*, такие как *rs1799964*, *rs1800630* и *rs1800629*, также ассоциированы с риском развития шизофрении и выраженностью негативных и когнитивных симптомов. Мы предполагаем, что полиморфные варианты гена *TNF-α* могут оказывать значительное влияние на риск развития шизофрении за счёт нарушения регуляции воспалительного ответа. По нашему мнению, ассоциации с когнитивными и негативными симптомами могут быть связаны с чрезмерной активностью *TNF-α*, которая усиливает нейротоксичность, нарушает синаптическую пластичность и приводит к дисфункции нейронных сетей в головном мозге. Однако часть работ выполнена

на небольших когортах, а влияние сопутствующих факторов, таких как инфекции, стресс и медикаментозное лечение, оставались неконтролируемыми. Это ограничивает возможность широкого клинического применения данных ассоциаций и требует осторожного подхода к их интерпретации. Система HLA играет важную роль в регуляции иммунного ответа, включая представление антигенов Т-клеткам [82]. Полиморфизмы в генах *HLA*, такие как *HLA-G 14 bp*, *INDEL*, ассоциированы с повышенным риском развития шизофрении. Уровень экспрессии гена *HLA-DRA*, компонента системы HLA, также оказался ассоциирован с шизофренией. Эти изменения могут приводить к гиперактивации иммунной системы и усилению воспалительных процессов, в том числе и в ЦНС. Дисфункция системы HLA может быть связана и с нарушениями в распознавании нейрональных антигенов, что также способствует развитию шизофрении [13]. Вероятно, изменения в экспрессии *HLA-DRA* и других компонентов системы HLA приводят к гиперактивации иммунного ответа и усилению воспалительных процессов в ЦНС. По нашему мнению, это может нарушать распознавание нейрональных антигенов, способствуя развитию аутоиммунных реакций и ухудшению клинической картины заболевания. Однако высокая полиморфность генов HLA, этнические особенности исследуемых, недостаточные мощности выборок ограничивают интерпретацию этих данных. Молекула VEGF-A является ключевой в формировании новых кровеносных сосудов, она также влияет на нейровоспаление и проницаемость ГЭБ. Изменения в её уровне экспрессии могут быть связаны с развитием шизофрении [40,63]. Обнаруженные нами данные указывают на ассоциации полиморфизмов *VEGF-A* (*rs699947*, *rs833061*, *rs3025039*, *rs2146323*) с риском развития шизофрении, а также с отдельными симптомами шизофрении. Помимо этого для полиморфизма *VEGF-A rs2146323* была установлена ассоциация с объемом дорсолатеральной префронтальной коры и парагиппокампа. Эти находки подчёркивают возможную роль VEGF-A в нарушении нейропластичности, баланса возбуждающих и тормозных процессов и усилении воспаления в мозге пациентов. По нашему мнению, повышенная проницаемость ГЭБ, обусловленная определенными полиморфизмами *VEGF-A* может способствовать проникновению провоспалительных молекул и иммунных клеток в ЦНС, усиливая воспалительные процессы и повреждение нейронов. Следует отметить, что исследования, включенные в этот раздел не контролировали такие факторы как сосудистые заболевания или метаболические нарушения, которые могут сами влиять на экспрессию *VEGF-A*. Кроме того, воспроизводимость выявленных ассоциаций в разных этнических группах требует дополнительной проверки. Перспективным направлением является изучение VEGF-A как потенциальной терапевтической мишени для коррекции нарушений проницаемости ГЭБ и нейровоспаления у пациентов с шизофренией. Факторы транскрипции также принимают активное участие в

механизмах нейровоспаления. Например, NF-κB играет центральную роль в регуляции экспрессии провоспалительных генов. Дизрегуляция активности NF-κB, усиливаемая воздействием стрессоров и инфекционных агентов, может приводить к хронической активации воспалительного каскада [25]. Уровень транскрипционной активности NF-κB, согласно нашему обзору, оказался ассоциирован с шизофренией. Было отмечено влияние полиморфизма гена *NFKB1 rs28362691* на риск возникновения шизофрении и на тяжесть психопатологических симптомов. По нашему мнению, ассоциация полиморфизма *NFKB1 rs28362691* с риском развития шизофрении и тяжестью симптомов подтверждает важность транскрипционных механизмов в патогенезе заболевания. Тем не менее, ограниченное количество работ, а также возможное влияние внешних факторов, таких как инфекции и стресс, накладывают ограничения на обобщаемость данных. Будущие исследования должны быть направлены на выявление конкретных мишеней внутри сигнального пути NF-κB для разработки более специфичных терапевтических стратегий. Генетические ассоциации играют важную роль в регуляции воспалительных процессов, включая те, что происходят в ЦНС. Исследования показывают, что особенности генетической регуляции интерлейкинов (IL), фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), системы HLA, фактора роста эндотелия сосудов A (VEGF-A) и ядерного фактора каппа-би (NF-κB) связаны как с риском развития шизофрении, так и с тяжестью ее симптомов. Эти данные подчеркивают значимость генетической предрасположенности в формировании воспалительного ответа, его влияния на клиническую картину и риск возникновения шизофрении. Кроме того, ассоциации некоторых полиморфных вариантов провоспалительных генов с объемом структур головного мозга указывают на еще один возможный механизм влияния генетических вариаций на клинические проявления шизофрении. Наше исследование не лишено ограничений. Ими стали несистемный поиск информации, сплошное включение любого типа исследований, оценка качества включенных исследований не проводилась. Важно отметить, что большинство данных о генетической регуляции воспалительных процессов получено из популяционных исследований с ограниченным числом участников, что может снижать их обобщаемость. Также за пределами данного обзора остался анализ полногеномных ассоциативных исследований, анализ фармакогенетических ассоциаций полиморфных вариантов генов цитокинов с ответом на терапию и развитием побочных эффектов. Для получения более достоверных сведений необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования, включающие различные этнические группы. Является перспективным, по нашему мнению, изучение взаимодействия генетических и средовых факторов, таких как инфекции и стресс, в контексте воспалительных механизмов.

Заключение. Проведённый обзор подтвердил значимую роль воспалительных механизмов и генов воспаления в патогенезе шизофрении, подчеркнув их сложную и многофакторную природу. Активация иммунной системы, дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных процессов, а также генетическая предрасположенность оказывают значительное влияние на развитие и клинические проявления заболевания. По нашему мнению, генетическая предрасположенность к нарушению регуляции воспалительных каскадов в ЦНС создаёт благоприятные условия для развития шизофрении. Исследования, включенные в обзор, продемонстрировали ассоциацию полиморфных вариантов генов, регулирующих факторы воспаления, таких как интерлейкины (IL), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), система HLA, VEGF-A и транскрипционного фактора (NF- κ B), с риском шизофрении и её симптомами. Генетические ассоциации также указывают на структурные изменения в головном мозге, обусловленные нейровоспалением. Полученные данные подчеркивают значимость дальнейших исследований в этой области, а также возможность разработки новых терапевтических стратегий.

Литература / References

1. Абдрахманова А.Е., Гильманов А.Ж., Галеева Е.Х., Ефремов И.С., Асадуллин А.Р. Нейровоспаление и воспалительные маркеры в периферической крови при тревожных и депрессивных расстройствах (обзор литературы). Психическое здоровье. 2022;17(6):55-64.
Abdrakhmanova AE, Gilmanov AZh, Galeeva EK, Efremov IS, Asadullin AR. Neuroinflammation and inflammatory markers in peripheral blood in anxiety and depressive disorders (literature review). Psikhicheskoe zdorov'e. 2022;17(6):55-64. (In Russ.).
<https://doi.org/10.25557/2074-014X.2022.06.55-64>
2. Голимбет В.Е, Ключник Т.П. Молекулярно-генетический и иммунологический аспекты формирования психопатологических симптомов при шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2022;122(10):66-71.
Golimbet VE, Klyushnik TP. Molecular-genetic and immunological aspects of the formation of psychopathological symptoms in schizophrenia. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2022;122(10):66-71. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202212210166>
3. Михайлова ВА, Плакунова ВВ, Лежейко ТВ, Колесина НЮ, Голимбет ВЕ. Связь полиморфизма rs1800629 гена фактора некроза опухолей альфа с субдоменами негативных симптомов шизофрении. Медицинская генетика. 2022;21(8):20-22.

Mikhailova VA, Plakunova VV, Lezheiko TV, Kolesina NYu, Golimbet VE. The relationship between *tnf- α* gene polymorphism rs1800629 and negative symptoms factors in schizophrenia. *Meditinskaya genetika*. 2022;21(8):20-22. (In Russ.).

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.08.20-22>

4. Ahmad SF, Zoheir KMA, Ansari MA, Nadeem A, Bakheet SA, Al-Ayadhi LY, et al. Dysregulation of Th1, Th2, Th17, and T regulatory cell-related transcription factor signaling in children with autism. *Mol Neurobiol*. 2017;54:4390–4400.
<https://doi.org/10.1007/s12035-016-9977-0>
5. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell*. 2019;176(6):1248-1264. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>
6. Berbers RM, van der Wal MM, van Montfrans JM, Ellerbroek PM, Dalm VA, van Hagen PM, et al. Chronically activated T-cells retain their inflammatory properties in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2021;41:1621-1632.
<https://doi.org/10.1007/s10875-021-01084-6>
7. Bishop JR, Zhang L, Lizano P. Inflammation subtypes and translating inflammation-related genetic findings in schizophrenia and related psychoses: a perspective on pathways for treatment stratification and novel therapies. *Harv Rev Psychiatry*. 2022;30(1):59-70.
<https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000321>
8. Bleich A, Brown SL, Kahn R, van Praag HM. The role of serotonin in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1988;14(2):297-315. <https://doi.org/10.1093/schbul/14.2.297>
9. Boukouaci W, Lajnef M, Richard JR, Wu CL, Bouassida J, Rafik I, et al. HLA-E circulating and genetic determinants in schizophrenia and bipolar disorder. *Sci Rep*. 2021;11(1):20260.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-99732-9>
10. Castañeda-Cabral JL, Beas-Zárate C, Rocha-Arrieta LL, Orozco-Suárez SA, Alonso-Vanegas M, Guevara-Guzmán R, et al. Increased protein expression of VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C and their receptors in the temporal neocortex of pharmacoresistant temporal lobe epilepsy patients. *J Neuroimmunol*. 2019;328:68-72.
<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.12.007>
11. Choi KY, Choo JM, Lee YJ, Lee Y, Cho CH, Kim SH, Lee HJ. Association between the IL10 rs1800896 polymorphism and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Psychiatry Investig*. 2020;17(10):1031. <https://doi.org/10.30773/pi.2020.0191>
12. Comer AL, Carrier M, Tremblay ME, Cruz-Martín A. The inflamed brain in schizophrenia: the convergence of genetic and environmental risk factors that lead to uncontrolled neuroinflammation. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:274.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00274>

13. Debnath M, Berk M, Leboyer M, Tamouza R. The MHC/HLA gene complex in major psychiatric disorders: emerging roles and implications. *Curr Behav Neurosci Rep*. 2018;5:179-188. <https://doi.org/10.1007/s40473-018-0155-8>
14. Dendrou CA, Petersen J, Rossjohn J, Fugger L. HLA variation and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(5):325-339. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.143>
15. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007;93(1-3):261-265. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.03.022>
16. Ermakov EA, Dmitrieva EM, Parshukova DA, Kazantseva DV, Vasilieva AR, Smirnova LP. Oxidative stress-related mechanisms in schizophrenia pathogenesis and new treatment perspectives. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:8881770. <https://doi.org/10.1155/2021/8881770>
17. Fan X, Pristach C, Liu EY, Freudenreich O, Henderson DC, Goff DC. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with more severe psychopathology in a subgroup of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2007;149(1-3):267-271. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.07.011>
18. Fillman SG, Weickert TW, Lenroot RK, Catts SV, Bruggemann JM, Catts VS, et al. Elevated peripheral cytokines characterize a subgroup of people with schizophrenia displaying poor verbal fluency and reduced Broca's area volume. *Mol Psychiatry*. 2016;21(8):1090-1098. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.90>
19. Gallego JA, Blanco EA, Husain-Krautter S, Fagen EM, Moreno-Merino P, del Ojo-Jiménez JA, et al. Cytokines in cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia spectrum disorders: New data and an updated meta-analysis. *Schizophr Res*. 2018;202:64-71. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.019>
20. Gandal MJ, Haney JR, Parikshak NN, Leppa V, Ramaswami G, Hartl C, et al. Shared molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap. *Science*. 2018;359(6376):693-697. <https://doi.org/10.1126/science.aad6466>
21. Gnanasekaran A, Kelchen MN, Brogden NK, Smith RM. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and neuroinflammation is increased in the frontopolar cortex of individuals with autism spectrum disorder. 2019. <https://doi.org/10.1101/627083>
22. Golimbet V, Lezheiko T, Mikhailova V, Korovaitseva G, Kolesina N, Plakunova V, et al. A study of the association between polymorphisms in the genes for interleukins IL-6 and IL-10 and negative symptoms subdomains in schizophrenia. *Indian J Psychiatry*. 2022;64(5):484-488. https://doi.org/10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_212_22

23. Halstead S, Siskind D, Amft M, Wagner E, Yakimov V, Liu Z, et al. Alteration patterns of peripheral concentrations of cytokines and associated inflammatory proteins in acute and chronic stages of schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2023;10(4):260-271. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00025-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00025-1)
24. Haque R, Kim Y, Park K, Jang H, Kim SY, Lee H, et al. Altered distributions in circulating follicular helper and follicular regulatory T cells accountable for imbalanced cytokine production in multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2021;205(1):75-88. <https://doi.org/10.1111/cei.13596>
25. Hayden MS, Ghosh S. NF- κ B in immunobiology. *Cell Res*. 2011;21(2):223-244. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.13>
26. Hudson ZD, Miller BJ. Meta-analysis of cytokine and chemokine genes in schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2018;12(3):121-129B. <https://doi.org/10.3371/csrp.humi.070516>
27. Jacomb I, Stanton C, Vasudevan R, Powell H, O'Donnell M, Lenroot R, et al. C-reactive protein: higher during acute psychotic episodes and related to cortical thickness in schizophrenia and healthy controls. *Front Immunol*. 2018;9:2230. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02230>
28. Javitt DC. Glutamatergic theories of schizophrenia. *Isr J Psychiatry*. 2010;47(1):4.
29. Jayaraman A, Htike TT, James R, Picon C, Reynolds R. TNF-mediated neuroinflammation is linked to neuronal necroptosis in Alzheimer's disease hippocampus. *Acta Neuropathol Commun*. 2021;9:1-21. <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01264-w>
30. Jin M, Günther R, Akgün K, Hermann A, Ziemssen T. Peripheral proinflammatory Th1/Th17 immune cell shift is linked to disease severity in amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep*. 2020;10(1):5941. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62756-8>
31. Kadasah S, Arfin M, Rizvi S, Al-Asmari M, Al-Asmari A. Tumor necrosis factor- α and- β genetic polymorphisms as a risk factor in Saudi patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;1081-1088. <https://doi.org/10.2147/NDT.S131144>
32. Kang N, Shin W, Jung S, Bang M, Lee SH. The effect of TNF- α polymorphism on white matter structures and memory function in patients with schizophrenia: A pilot study. *Psychiatry Investig*. 2022;19(12):1027. <https://doi.org/10.30773/pi.2021.0326>
33. Kappelmann N, Khandaker GM, Dal H, Stochl J, Kosidou K, Jones PB, et al. Systemic inflammation and intelligence in early adulthood and subsequent risk of schizophrenia and other non-affective psychoses: A longitudinal cohort and co-relative study. *Psychol Med*. 2019;49(2):295-302. <https://doi.org/10.1017/S0033291718000831>

34. Kaur H, Ghorai SM. Role of cytokines as immunomodulators. In: Immunomodulators and Human Health. Singapore: Springer Nature Singapore; 2022. p. 371-414.
https://doi.org/10.1007/978-981-16-6379-6_13
35. Kerschensteiner M, Meinl E, Hohlfeld R. Neuro-immune crosstalk in CNS diseases. Neuroscience. 2009;158(3):1122-1132. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.09.009>
36. Kirkpatrick B, Miller BJ. Inflammation and schizophrenia. Schizophr Bull. 2013;39(6):1174-1179. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt141>
37. Koistinaho J, Koskivi M, Pörsti E, Wu YC, Trontti K, McQuade A, et al. Genetic contribution to microglial activation in schizophrenia. 2022. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1980131/v1>
38. Korovaitseva GI, Gabaeva MV, Oleichik IV, Golimbet VE. The effect of INDEL polymorphism of the human leukocyte antigen G (HLA-G) and the season of birth on the risk of schizophrenia and its clinical features. Russ J Genet. 2021;57(2):221-226.
<https://doi.org/10.1134/S102279542102006X>
39. Kustrimovic N, Comi C, Magistrelli L, E Rasini, Legnaro M, Bombelli R, et al. Parkinson's disease patients have a complex phenotypic and functional Th1 bias: cross-sectional studies of CD4+ Th1/Th2/T17 and Treg in drug-naive and drug-treated patients. J Neuroinflammation. 2018;15:1-17. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1248-8>
40. Lee BH, Hong JP, Hwang JA, Ham BJ, Na KS, Kim WJ, et al. Alterations in plasma vascular endothelial growth factor levels in patients with schizophrenia before and after treatment. Psychiatry Res. 2015;228(1):95-99.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.04.020>
41. Leza JC, García-Bueno B, Bioque M, Arango C, Parellada M, Do K, et al. Inflammation in schizophrenia: a question of balance. Neurosci Biobehav Rev. 2015;55:612-626.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.05.014>
42. Li W, Luo Y, Xu H, Ma Q, Yao Q. Imbalance between T helper 1 and regulatory T cells plays a detrimental role in experimental Parkinson's disease in mice. J Int Med Res. 2021;49(4):0300060521998471. <https://doi.org/10.1177/0300060521998471>
43. Lingappan K. NF- κ B in oxidative stress. Curr Opin Toxicol. 2018;7:81-86.
<https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.11.002>
44. Liu B, Shao Y, Fu R. Current research status of HLA in immune-related diseases. Immun Inflamm Dis. 2021;9(2):340-350. <https://doi.org/10.1002/iid3.416>
45. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- κ B signaling in inflammation. Signal Transduct Target Ther. 2017;2(1):1-9. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>

46. Lizano P, Lutz O, Ling G, Padmanabhan J, Tandon N, Sweeney J, et al. VEGFA gene variation influences hallucinations and frontotemporal morphology in psychotic disorders: a B-SNIP study. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):215. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0271-y>
47. Long J, Huang G, Liang W, Liang B, Chen Q, Xie J, et al. The prevalence of schizophrenia in mainland China: evidence from epidemiological surveys. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(4):244-256. <https://doi.org/10.1111/acps.12296>
48. Lv H, Guo M, Guo C, He K. The interrelationships between cytokines and schizophrenia: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(15):8477. <https://doi.org/10.3390/ijms25158477>
49. Matern BM, Olieslagers TI, Voorter CE, Groeneweg M, Tilanus MGJ. Insights into the polymorphism in HLA-DRA and its evolutionary relationship with HLA haplotypes. *HLA*. 2020;95(2):117-127. <https://doi.org/10.1111/tan.13730>
50. Melamud MM, Bobrik DV, Brit PI, Efremov IS, Buneva VN, Nevinsky GA, et al. Biochemical, hematological, inflammatory, and gut permeability biomarkers in patients with alcohol withdrawal syndrome with and without delirium tremens. *J Clin Med*. 2024;13(10):2776. <https://doi.org/10.3390/jcm13102776>
51. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(2):455-467. PMID: 30173249.
52. Mitchell JP, Carmody RJ. NF- κ B and the transcriptional control of inflammation. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2018;335:41-84. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2017.07.007>
53. Mohammadi A, Rashidi E, Amooeian VG. Brain, blood, cerebrospinal fluid, and serum biomarkers in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2018;265:25-38. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.04.036>
54. Mongan D, Ramesar M, Föcking M, Cannon M, Cotter D, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of schizophrenia: A review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment. *Early Interv Psychiatry*. 2020;14(4):385-397. <https://doi.org/10.1111/eip.12859>
55. Munkvad I, Fog R, Randrup A. Dopamine and schizophrenia. *Clin Physiol*. 1981;1:102-107. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.1981.tb00948.x>
56. Murphy CE, Lawther AJ, Webster MJ, Asai M, Kondo Y, Matsumoto M, et al. Nuclear factor kappa B activation appears weaker in schizophrenia patients with high brain cytokines than in non-schizophrenic controls with high brain cytokines. *J Neuroinflammation*. 2020;17:1-13. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01890-6>

57. Murphy CE, Walker AK, O'Donnell M, Galletly C, Lloyd AR, Liu D, et al. Peripheral NF- κ B dysregulation in people with schizophrenia drives inflammation: putative anti-inflammatory functions of NF- κ B kinases. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):21. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01764-2>
58. Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr Bull*. 2018;44(5):973-982. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby024>
59. Müller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJ. The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci*. 2015;9:372. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00372>
60. Oberstein TJ, Taha L, Spitzer P, Hellstern J, Herrmann M, Kornhuber J, et al. Imbalance of circulating Th17 and regulatory T cells in Alzheimer's disease: a case control study. *Front Immunol*. 2018;9:1213. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01213>
61. Pantelis C, Yücel M, Wood SJ, McGorry PD, Velakoulis D. Early and late neurodevelopmental disturbances in schizophrenia and their functional consequences. *Aust N Z J Psychiatry*. 2003;37(4):399-406. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2003.01193.x>
62. Peach CJ, Mignone VW, Arruda MA, Alcobia DC, Hill SJ, Kilpatrick LE et al. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: binding and signalling at VEGFR2. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):1264. <https://doi.org/10.3390/ijms19041264>
63. Pillai A, Howell KR, Ahmed AO, Weinberg D, Allen KM, Bruggemann J et al. Association of serum VEGF levels with prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2016;21(5):686-692. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.96>
64. Pong S, Karmacharya R, Sofman M, Bishop JR, Lizano P. The role of brain microvascular endothelial cell and blood-brain barrier dysfunction in schizophrenia. *Complex Psychiatry*. 2020;6(1-2):30-46. <https://doi.org/10.1159/000511552>
65. Rampino A, Annese T, Torretta S, Tamma R, Falcone RM, Ribatti D. Involvement of vascular endothelial growth factor in schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2021;760:136093. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136093>
66. Requena-Ocaña N, Flores-Lopez M, Papaseit E, García-Marchena N, Ruiz JJ, Ortega-Pinazo J, et al. Vascular endothelial growth factor as a potential biomarker of neuroinflammation and frontal cognitive impairment in patients with alcohol use disorder. *Biomedicines*. 2022;10(5):947. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10050947>
67. Rizzo FR, Musella A, De Vito F, Freseigna D, Bullitta S, Vanni V et al. Tumor necrosis factor and interleukin-1 β modulate synaptic plasticity during neuroinflammation. *Neural Plast*. 2018;2018:8430123. <https://doi.org/10.1155/2018/8430123>
68. Robinson J, Guethlein LA, Cereb N, Yang SY, Norman PJ, Marsh SG et al. Distinguishing functional polymorphism from random variation in the sequences of >10,000 HLA-A,-B

and -C alleles. PLoS Genet. 2017;13(6):e1006862.

<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006862>

69. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med. 2005;2(5):e141. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020141>
70. Sahbaz C, Zibandey N, Kurtulmus A, Duran Y, Gokalp M, Kirpınar I et al. Reduced regulatory T cells with increased proinflammatory response in patients with schizophrenia. Psychopharmacology. 2020;237:1861-1871. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05504-0>
71. Saoud H, Aflouk Y, Afia AB, Gaha L, Jrad BBH. Association of VEGF-A and KDR polymorphisms with the development of schizophrenia. Hum Immunol. 2022;83(6):528-53. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2022.04.003>
72. Shivakumar V, Debnath M, Venugopal D, Rajasekaran A, Kalmady SV, Subbanna M et al. Influence of correlation between HLA-G polymorphism and Interleukin-6 (IL6) gene expression on the risk of schizophrenia. Cytokine. 2018;107:59-64. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.11.016>
73. Shivakumar V, Sreeraj VS, Subbanna M, Kalmady SV, Amaresha AC, Narayanaswamy JC et al. Differential impact of interleukin-6 promoter gene polymorphism on hippocampal volume in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. Indian J Psychiatry. 2020;62(1):36-42. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_486_19
74. Solleiro-Villavicencio H, Rivas-Arancibia S. Effect of chronic oxidative stress on neuroinflammatory response mediated by CD4+ T cells in neurodegenerative diseases. Front Cell Neurosci. 2018;12:114. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00114>
75. Stein L, Wise CD. Possible etiology of schizophrenia: Progressive damage to the noradrenergic reward system by 6-hydroxydopamine. Science. 1971;171(3975):1032-1036. <https://doi.org/10.1126/science.171.3975.103>
76. Suchanek-Raif R, Raif P, Kowalczyk M, Paul-Samojedny M, Kucia K, Merk W et al. Promoter polymorphisms of TNF- α gene as a risk factor for schizophrenia. Arch Med Res. 2018;49(4):248-254. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2018.09.007>
77. Swain SA, Sarangi P, Rattan R, Sahu PK, Lamare AA. A study of nuclear factor-kappa B1 gene polymorphism types in schizophrenia patients and their correlation with disease severity. Cureus. 2022;14(4):e24401. <https://doi.org/10.7759/cureus.24401>
78. Tamouza R, Krishnamoorthy R, Leboyer M. Understanding the genetic contribution of the human leukocyte antigen system to common major psychiatric disorders in a world pandemic context. Brain Behav Immun. 2021;91:731-739. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.09.033>

79. Trovão N, Prata J, VonDoellinger O, Santos S, Barbosa M, Coelho R et al. Peripheral biomarkers for first-episode psychosis—opportunities from the neuroinflammatory hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Investig.* 2019;16(3):177.
<https://doi.org/10.30773/pi.2018.12.19.1>
80. Upthegrove R, Khandaker GM. Cytokines, oxidative stress and cellular markers of inflammation in schizophrenia. *Neuroinflammation Schizophr.* 2020;49-66.
https://doi.org/10.1007/7854_2018_88
81. Volk DW, Moroco AE, Roman KM, Edelson JR, Lewis DA et al. The role of the nuclear factor- κ B transcriptional complex in cortical immune activation in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2019;85(1):25-34. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.06.015>
82. Wang M, Claesson MH. Classification of human leukocyte antigen (HLA) supertypes. *Immunoinformatics.* 2014;309-317. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1115-8_17
83. Wiszniak S, Schwarz Q. Exploring the intracrine functions of VEGF-A. *Biomolecules.* 2021;11(1):128. <https://doi.org/10.3390/biom11010128>
84. Wong-Guerra M, Calfio C, Maccioni RB, Rojo LE. Revisiting the neuroinflammation hypothesis in Alzheimer's disease: A focus on the druggability of current targets. *Front Pharmacol.* 2023;14:1161850. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1161850>
85. Wu EQ, Shi L, Birnbaum H, Hudson T, Kessler R et al. Annual prevalence of diagnosed schizophrenia in the USA: a claims data analysis approach. *Psychol Med.* 2006;36(11):1535-1540. <https://doi.org/10.1017/S0033291706008191>
86. Xavier RM, Vorderstrasse A. Genetic basis of positive and negative symptom domains in schizophrenia. *Biol Res Nurs.* 2017;19(5):559-575.
<https://doi.org/10.1177/1099800417715907>
87. Xu J, Li J, Xiao K, Zou S, Yan P, Xie X et al. Dynamic changes in human HLA-DRA gene expression and Th cell subsets in sepsis: Indications of immunosuppression and associated outcomes. *Scand J Immunol.* 2020;91(1):e12813. <https://doi.org/10.1111/sji.12813>
88. Yang QQ, Zhou JW. Neuroinflammation in the central nervous system: Symphony of glial cells. *Glia.* 2019;67(6):1017-1035. <https://doi.org/10.1002/glia.23571>
89. Yu S, Qu Y, Du Z, Ou M, Lu R, Yuan J et al. The expression of immune related genes and potential regulatory mechanisms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2024;267:507-518.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.11.007>
90. Yu YQ, Wang H. Imbalance of Th1 and Th2 cytokines and stem cell therapy in pathological pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2024;23(1):88-101.
<https://doi.org/10.2174/1871527322666221226145828>

91. Yuan J, Amin P, Ofengeim D. Necroptosis and RIPK1-mediated neuroinflammation in CNS diseases. Nat Rev Neurosci. 2019;20(1):19-33. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0093-1>
92. Zhang Y, Fang X, Fan W, Tang W, Cai J, Song L et al. Interaction between BDNF and TNF- α genes in schizophrenia. Psychoneuroendocrinology. 2018;89:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.12.024>

Сведения об авторах:

Отмахов Андрей Павлович – ассистент кафедры психиатрии и психотерапии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова", 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. E-mail: otmakhov_a@mail.ru

Бакиров Линар Рифкатович - к.м.н., доцент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО Башкирский Государственный Медицинский Университет Минздрава России. 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: Blr.ufa@yandex.ru

Незванов Николай Григорьевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, ул. Льва Толстого, 6-8, Санкт-Петербург. E-mail: spbinst@bekhterev.ru

Асадуллин Азат Раилевич - д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО Башкирский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; профессор кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии, ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. E-mail: droar@yandex.ru