

Обозрение психиатрии и медицинской психологии
им. В.М. Бехтерева, 2021, Т. 55, № 3, с. 82-88,
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-3-82-88>

V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology,
2021, T. 55, no 3, pp. 82-88,
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-3-82-88>

К вопросу о маркерах при шизофрении

Еричев А.Н.¹, Бодэ И.И.³, Полякова В.О.^{3,4}, Коцюбинский А.П.², Бутома Б.Г.²

¹ ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Изучение различных маркеров, свидетельствующих о дисбалансе как в нейротрансмиттерных, так и в иммунной системах, наблюдаемого у больных шизофренией, в настоящее время представляет большой научный и практический интерес. Эти исследования позволяют углубить знания об этиологии и патогенезе расстройств шизофренического спектра, облегчить классификацию и проведение дифференциальной диагностики в сложных диагностических случаях.

В статье приведены результаты лабораторных исследований ДМТ-1, CD4, CD20, CD34 и дофамина у 24 человек, страдающих параноидной шизофренией, и 14 здоровых лиц. **Целью** исследования являлось изучение ДМТ-1, CD4, CD20, CD34 и дофамина как возможных маркеров для диагностики шизофрении при использовании малоинвазивного метода. **Материалы и методы:** Забор буккального эпителия проводился в 2 группах пациентов, страдающих параноидной шизофренией, получавших и не получавших терапию психотропными средствами. Третью группу составили здоровые добровольцы. Исследование образцов производилось иммуноцитохимическим методом с последующей визуализацией при помощи сканирующей лазерной конфокальной микроскопии и морфометрического анализа.

Результаты и обсуждение: Выявлено, что изучаемые маркеры оказались связанными с характером психического расстройства, а не с влиянием используемого при нём психотропных препаратов.

Заключение: Результаты данного исследования могут говорить о возможности малоинвазивной диагностики шизофрении с помощью данного метода, однако авторы отмечают, что результаты исследования следует считать предварительными. Необходимо расширение количества пациентов и сравнение с группами пациентов, страдающими иными психическими расстройствами, что безусловно важно для оценки адекватности предлагаемого метода и возможности его использования при проведении дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: ДМТ N, N – Диметилтриптамин, ДМТ-1 (двухвалентный металлотранспортер), CD4, CD20, CD34, дофамин, буккальный эпителий.

Информация об авторах:

Еричев Александр Николаевич — e-mail: erichvalex@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4495-1102>

Бодэ Ирина Ивановна — e-mail: st066216@student.spbu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4893-852X>

Полякова Виктория Олеговна — e-mail: vopol@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8682-9909>

Коцюбинский Александр Петрович — e-mail: ak369@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4826-9688>

Бутома Борис Георгиевич — e-mail: butbor08@gmail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3577-683x>

Как цитировать: Еричев А.Н., Бодэ И.И., Полякова В.О., Коцюбинский А.П., Бутома Б.Г. К вопросу о маркерах при шизофрении. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2021;55:3:82-88. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-3-82-88>.

On the markers for schizophrenia

Erichv AN¹, Bode II³, Polyakova VO^{3,4}, Kotsubinsky AP², Butoma BG².

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

² V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

⁴ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, State University, St. Petersburg, Russia

Summary. The study of various markers indicating an imbalance in both the neurotransmitter and immune systems observed in patients with schizophrenia is currently of great scientific and practical interest. These studies allow us to deepen knowledge about the etiology and pathogenesis of schizophrenic spectrum disorders, to facili-

Автор, ответственный за переписку: Еричев Александр Николаевич; e-mail: erichvalex@gmail.com;

Corresponding author: Aleksandr N. Erichv — e-mail: erichvalex@gmail.com

tate the classification and conduct of differential diagnosis in complex diagnostic cases. The article presents the results of laboratory studies of DMT-1, CD4, CD20, CD34 and dopamine in 24 people suffering from paranoid schizophrenia, and 14 healthy individuals. **The aim** of the study was to determine DMT-1, CD4, CD20, CD34 and dopamine as possible markers for the diagnosis of schizophrenia using the minimally invasive method.

Materials and methods: Buccal epithelium was taken in 2 groups of patients suffering from paranoid schizophrenia receiving and not receiving therapy with psychotropic drugs. The third group consisted of healthy volunteers. The samples were studied by the immunocytochemical method followed by visualization using scanning laser confocal microscopy and morphometric analysis.

Results and discussion: It was revealed that the markers studied were found to be associated with the nature of mental disorder, but not with the influence of psychotropic drugs used in it. **Conclusion:** The results of this study may indicate the possibility of minimally invasive diagnosis of schizophrenia using this method; however, the authors note that the results of the study should be considered preliminary. It is necessary to expand the number of patients and compare them with groups of patients suffering from other mental disorders, which is certainly important for assessing the adequacy of the proposed method and the possibility of its use in differential diagnosis.

Keywords: DMT (N,N-dimethyltryptamine); DMT-1 (divalent metal transporter); CD4, CD20, CD34, dopamine, buccal epithelium.

Information about authors

Aleksandr N. Elichev — e-mail: erichevalex@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4495-1102>

Irina I. Bode — e-mail: st066216@student.spbu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4893-852X>

Victoria O. Polyakova — e-mail: vopol@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8682-9909>

Aleksandr P. Kotsubinsky — e-mail: ak369@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4826-9688>

Boris G. Butoma — e-mail: butbor08@gmail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3577-683x>

To cite this article: Elichev AN, Bode II, Polyakova VO, Kotsubinsky AP, Butoma BG.

On the markers for schizophrenia. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2021;55:3:82-88. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-3-82-88>

Согласно официальным данным ВОЗ, в мире расстройствами шизофренического спектра, которые могут носить как эпизодический, так и непрерывно-прогредиентный характер, страдает около 21 миллиона человек [17].

В случае коморбидности расстройств шизофренического спектра с психопатологической симптоматикой экзогенного генеза диагностическая оценка оказывается чрезвычайно затрудненной. Нередко в этих случаях экзогенные феномены (как клинически более яркие и заметные) склоняют диагноста к констатации экзогенной природы заболевания, которое квалифицируется как органическое поражение мозга, результат наркотической зависимости или обусловленного ею проявлений абстинентного синдрома.

В определенной степени в этом случае были бы уместны некоторые объективные критерии, позволяющие соотнести или исключить наличие у такого диагностически сложного пациента «вклада» в целостную психопатологическую картину не только экзогенно обусловленных, но и в определенной мере — аутохтонно обусловленных симптомокомплексов. Не случайно стремление исследователей к объективизации и доказательности такого рода «аутохтонных» (а не только «экзогенных») включений при различных коморбидных состояниях. Именно поэтому в исследованиях, посвященных расстройствам шизофренического спектра, всё больше внимания уделяется биологическим, нейрорепсихологическим аспектам этих расстройств, а также нейровизуализации [2; 8]. Результаты новых исследований позволяют углубить знания об этиологии и патогенезе расстройств шизофрени-

ческого спектра, облегчить классификацию и проведение дифференциальной диагностики в сложных диагностических случаях. Однако, используемые исследователями экспериментальные методики пока не включены в национальные руководства и клинические рекомендации.

В данном аспекте представляет интерес дальнейшее изучение различных маркеров, свидетельствующих о дисбалансе как в нейротрансмиттерных, так и в иммунной системах, наблюдаемого у больных шизофренией.

В последние годы возобновился интерес к гипотезе трансметилирования как этиологического фактора развития шизофрении. В этом контексте в качестве одного из маркеров рассматривается ДМТ (N, N – Диметилтриптамин), химическая структура которого укладывается в данную гипотезу. ДМТ — это биогенный амин, производное аминокислоты триптофана; синтезируется в эпифизе [5; 9]. По мнению некоторых авторов ДМТ является одной из перспективных моделей серотонинергического патогенеза шизофрении и может рассматриваться как один из маркеров данного заболевания [5; 6; 9; 10; 13].

Тем не менее, до последнего времени наиболее перспективной представляется дофаминергическая теория патогенеза шизофрении, к которой научное сообщество проявляет большой интерес.

Дофамин, как известно, играет важную роль в развитии таких патологических состояний, как расстройства шизофренического спектра, паркинсонизм, обсессивно-компульсивное расстройство. Появление психотических симптомов традиционно связывают с дисфункцией дофаминерги-

ческой передачи. Подтверждением роли дофамина в развитии шизофрении является эффективное использование антипсихотических препаратов, центрированных на восстановление дофаминовой дисфункции.

Среди других маркеров, используемых для **диагностики шизофрении, перспективным является ДМТ-1** (divalent metal transporter — двухвалентный металлотранспортер — белок, регулирующий метаболизм железа). В мозге экспрессия ДМТ-1 наиболее высока в нейронах мозжечка, полосатого тела и сосудистых эпендимальных клетках, выстилающих третий желудочек [3; 15]. Несмотря на то, что экспрессия ДМТ-1 была верифицирована в эндотелиоцитах сосудов головного мозга, его роль в транспорте железа, необходимого для эритропоэза, а также механизм прохождения через гематоэнцефалический барьер остаются не до конца ясными. Имеются данные о том, что дефицит железа повышает риск развития некоторых психических расстройств [7], в том числе и шизофрении [11].

Перспективным маркером, как показали многочисленные исследования, могут являться иммунологические субстанции CD4, CD20 и CD34. Исследования последних лет свидетельствуют, что нормальная с физиологической точки зрения работа иммунной системы рассматривается как необходимый фактор поддержания нейрогенеза на физиологическом уровне.

CD4 является маркером зрелых Т-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов. Некоторые исследования показали, что параноидная шизофрения может сопровождаться снижением Т-клеточной защиты [16; 19]. В пилотном исследовании 2016 года, проведенном на срезах гиппокампа нескольких пациентов с шизофренией и новорожденных (контроль), было показано, что паттерны экспрессии CD4 могут свидетельствовать о сходстве активности иммунной системы в гиппокампе человека на ранней стадии развития и в гиппокампе пациентов с шизофренией старше 30 лет [1], что согласуется с результатами предыдущих исследований [18].

CD20 — корецептор, расположенный на поверхности В-лимфоцитов. Более высокие уровни CD3⁺ CD20⁺ В-лимфоцитов были обнаружены в гиппокампе пациентов с остаточной шизофренией [4].

CD34 — белок, участвующий в межклеточной адгезии. Было показано, что антипсихотический препарат клозапин мобилизует CD34⁺ гемопоэтические стволовые клетки у пациентов с шизофренией [14].

Целью исследования являлось изучения ДМТ-1, CD4, CD20, CD34 и дофамина как возможных маркеров для диагностики шизофрении.

Материалы и методы. Исследование проводилось на основе аналитического сравнения образцов буккального эпителия, полученного от добровольцев трёх групп, подписавших информированное согласие на участие в данном исследовании. Первую группу составили пациенты с клиниче-

ским диагнозом F 20.0 по МКБ 10, проходящие терапию антипсихотическими препаратами (n = 19, средний возраст — 29.8±6.1 лет). Вторую группу составили первичные пациенты с клиническим диагнозом F20.0, не принимающие антипсихотические препараты (n = 5, средний возраст — 28.3±7.2 лет). Третью группу составили здоровые добровольцы (n = 14, средний возраст — 27.8±5.9 лет). Дополнительным критерием включения был возраст испытуемых от 20 до 40 лет. Следует отметить, что группа 2 была включена в исследование для того, чтобы проверить, не оказывает ли влияния на результаты исследования приём антипсихотических препаратов.

Исследование образцов производилось иммуноцитохимическим методом с последующей визуализацией при помощи сканирующей лазерной конфокальной микроскопии и морфометрического анализа. В качестве антител использовались антитела к ДМТ-1 (разведение 1:30, инкубация в течение 30 минут при комнатной температуре) и дофамину (разведение 1:1000, инкубация в течение 30 минут при комнатной температуре) производства Abscam. На каждом препарате исследовали не менее 5 полей зрения при увеличении 400.

Каждое микроизображение оценивалось по двум критериям: средней яркости экспрессии (выражается в у.е., далее — СрЯр) и относительной площади экспрессии (выражается в %, далее — ОтнПл). Оценка проводилась программным алгоритмом «ВидеоТесТ Морфология 5.2».

Для оценки нормальности распределений был использован тест Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения в каждой из сравниваемых выборок планировалось применять t-критерий Стьюдента, а в случае распределения, отличного от нормального **хотя бы в одной** из сравниваемых выборок — планировалось использовать U-критерий Манна-Уитни.

Ограничения исследования: Результаты получены на конкретной выборке пациентов (с клиническим диагнозом F 20.0 по МКБ 10) и они не могут быть экстраполированы на другие контингенты больных без специального обоснования и изучения.

Результаты и обсуждение

Результаты проверки на нормальность распределения представлены в Табл.1.

Согласно статистическому анализу, между группами 1 и 2 по параметрам экспрессии дофамина не было выявлено значимых отличий ни по показателю СрЯр (p = 0.227), ни по показателю ОтнПл (p = 0.05). Таким образом, было исключено влияние терапии антипсихотическими препаратами на результаты исследования.

Для оценки СрЯрCD20 в группах 1 и 3 был применён t-критерий Стьюдента. Среднее значение в группе пациентов составило 6.26±5.03 у.е., тогда как в контрольной группе — 4.62±287 у.е., дисперсии распределений предполагались равны-

Таблица 1. Результаты проверки на нормальность распределений
Table 1 Normal distribution results verifying

Группа	СрЯр CD4	ОтнПлCD4	СрЯрCD20	ОтнПлCD20	СрЯрCD34	ОтнПлCD34	СрЯрDMT1	ОтнПлDMT1	СрЯр дофамин	ОтнПл дофамин
1	Н	Н	П	Н	П	П	П	Н	Н	П
2	—	—	—	—	—	—	—	—	П	П
3	П	Н	П	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н
Итого для 1-2	—	—	—	—	—	—	—	—	Н	П
Итого для 1-3	Н	Н	П	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н

Примечание к таблице 1: Н — непараметрические методы, П — параметрические методы
 Note to table 1: Н — nonparametric methods, П — parametric methods

Таблица 2. Значимости p для сравнения в группах 1 и 3
Table 2 Values of p for comparison in groups 1 and 3

	СрЯр CD4	ОтнПлCD4	ОтнПлCD20	СрЯрCD34	ОтнПлCD34	СрЯрDMT1	ОтнПлDMT1	СрЯр дофамин	ОтнПл дофамин
p	0.346	0.782	0.842	0.033	0.142	0.045	0.041	0.038	0.003

Примечание к таблице 2. Полу жирным курсивом выделены значимые отличия (с учётом поправки на множественные сравнения).

Note to table 2: Significant variations are shown in bold italics (adjusting for multiple comparisons).

Таблица 3. Данные описательных статистик: средние и среднеквадратичные отклонения в группах 1 и 3 по значимым параметрам
Table 3 Data from descriptive statistics: mean and standard deviations in groups 1 and 3 for significant parameters

Группа	СрЯрCD34, у.е.	ОтнПлDMT-1, %	СрЯр дофамин, у.е.	ОтнПл дофамин, %
1	6.73±5.05	10.17±10.51	6.83±4.26	8.95±8.41
3	2.89±2.69	5.28±8.95	3.16±3.13	4.25±11.60

ми. Однако данные отличия были признаны незначимыми, так как $p = 0.29$.

Для оценки остальных параметров экспрессии был применён U-критерий Манна-Уитни. Результаты статистического анализа представлены в Табл. 2 и 3.

На Рисунке представлены диаграммы по параметрам, по которым были обнаружены значимые отличия в группах 1 и 3 ($p < 0.05$).

Интересен тот факт, что в группе контроля по некоторым из исследованных параметров наблюдались выбросы, а также, в целом, результаты были более неоднородными, чем в группе пациен-

тов, проходивших на момент исследования терапию антипсихотическими препаратами.

Нас особенно интересовали корреляционные связи между параметрами неиммунологических маркеров (DMT-1 и дофамин) и экспрессией иммунологических (CD4, CD20, CD34) маркеров. С помощью критерия Спирмена были вычислены корреляционные связи между параметрами экспрессии в каждой группе, к которым применялись непараметрические критерии. Среди таких результатов в группе 1 выделились значимые на уровне $p < 0.01$ корреляции между параметрами экспрессии СрЯрCD4 и СрЯр дофамина с коэф-

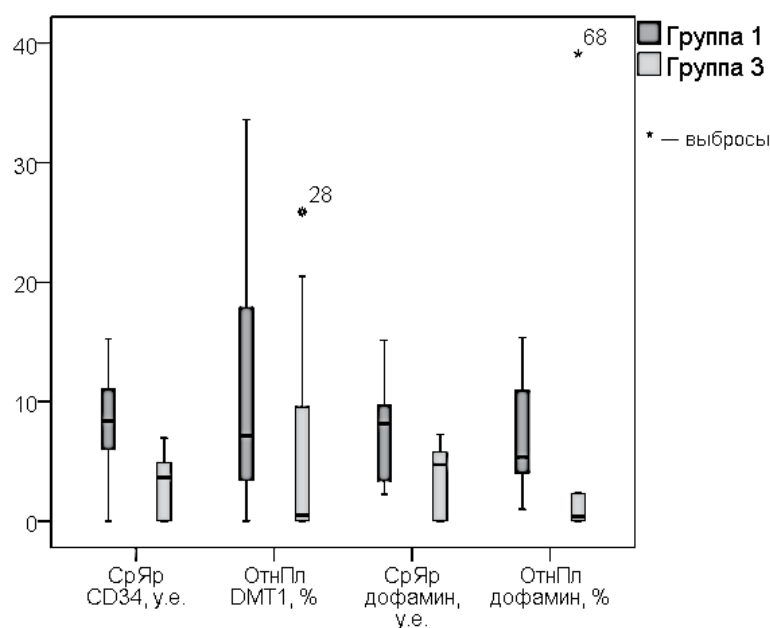


Рис. Диаграммы по параметрам экспрессии, по которым были обнаружены значимые отличия в группах 1 и 3 ($p < 0.05$)

Fig. Diagrams for expression parameters that showed significant differences in groups 1 and 3 ($p < 0.05$)

фициентом 0.841, а также на уровне значимости $p < 0.05$ между параметрами ОтнПл CD4 и СрЯр дофамина с коэффициентом 0.497.

В группе 3 можно было отметить корреляционные связи на уровне $p < 0.05$ между параметрами ОтнПл CD4 и ОтнПл дофамина с коэффициентом 0.698, между ОтнПл CD20 и ОтнПл DMT-1 с коэффициентом 0.560, между ОтнПл CD34 и ОтнПл DMT-1 с коэффициентом 0.570, а также между ОтнПл CD34 и СрЯр дофамина с коэффициентом 0.674. Также была обнаружена корреляция на уровне значимости $p < 0.01$ между СрЯр DMT-1 и СрЯр дофамина с коэффициентом 0.766.

Несколько лет назад была установлена связь между патогенезом шизофрении и компонентом системы комплемента белком C4, участвующем в синаптическом прунинге. Синаптический прунинг — это процесс «вырезания» неиспользуемых синаптических связей, помогающий мозгу реструктурироваться. Теория исследователей состоит в том, что избыточное количество белка C4 может привести к истончению тканей мозга, а психоз, вероятно, вызывается потерей тканей в области префронтальной коры. Синаптический прунинг происходит в норме в детском возрасте, когда объем получаемой информации человеком слишком велик. Таким образом, у пациентов с шизофренией может наблюдаться неадекватная активация системы комплемента и иммунной системы в целом [12].

Полученные данные соотносятся с представлением исследователей о том, что в патогенезе шизофрении имеет место дисбаланс в выработке до-

фамина, глутамата и серотонина, а также — имеет место повышенная активность гиппокампальных нейронов. Обнаруженные корреляционные связи между показателями экспрессии иммунологических и неиммунологических маркеров в группах могут говорить о необходимости учитывать роль иммунной системы в патогенезе шизофрении, однако применять исключительно иммунологические маркеры при анализе буккального эпителия, на наш взгляд, нерационально. Тем не менее, результаты пилотного исследования, проведенного на гистологических срезах гиппокампа, подтверждали наличие паттернов экспрессии CD4 в гиппокампе новорожденных и пациентов с шизофренией старше 30 лет [1]; следовательно, результаты текущего исследования могут говорить лишь о неприменимости иммунологических маркеров в отношении исследований на буккальном эпителии.

Необходимое для осуществления нормальной неврологической функции железо, участвуя в окислительно-восстановительных реакциях, является также кофактором в синтезе нейромедиаторов и миелина. Как известно, DMT-1 является главным транспортёром двухвалентного железа, в связи с чем нарушения экспрессии DMT-1 можно связать с проявлением симптомов нейродегенеративных и психических заболеваний. Однако эти вопросы ещё требуют дальнейших исследований.

Результаты данного исследования могут говорить о возможности малоинвазивной диагностики шизофрении с помощью данного метода, однако авторы отмечают, что результаты исследования следует считать предварительными. Не-

обходимо расширение количества пациентов и сравнение с группами пациентов, страдающими иными психическими расстройствами, что безусловно важно для оценки адекватности предлагаемого метода и возможности его использова-

ния при проведении дифференциальной диагностики.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Литература / References

1. Бодэ И.И., Полякова В.О., Еричев А.Н. Роль маркера зрелых Т-лимфоцитов CD4 в развитии шизофрении. Материалы научной конференции с международным участием. Институт физики, нанотехнологий и телекоммуникаций. Санкт-Петербург: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»; 2016: 420-422.
Bode I.I., Polyakova V.O., Erichev A.N. Rol' markera zrelyh T-limfocitov CD4 v razvitii shizofrenii. Materialy nauchnoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. Institut fiziki, nanotekhnologij i telekommunikacij. Sankt-Peterburg: Federal'noe gosudarstvennoe avtonomnoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya «Sankt-Peterburgskij politekhnicheskij universitet Petra Velikogo»; 2016: 420-422.
2. Лутова Н.Б., Вид В.Д. Современная дилемма терапии шизофрении: нейрокognition и социальные когнции. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2019; 3:3-9.
Lutova NB, Wied VD. Modern dilemma in the therapy of the schizophrenia: neurocognition and social cognition. Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psichologii im. V. M. Bekhtereva. 2019; 3:3-9 (in Russ.). doi : 10.31363/2313-7053-2019-3-3-9.
3. Burdo JR, Menzies SL, Simpson I, Garrick LM, Garrick MD, Dolan KG, Haile DJ, Beard JL, Connor J. Distribution of divalent metal transporter 1 and metal transport protein 1 in the normal and Belgrade rat. J Neurosci Res. 2001; 66:1198-1207. doi:10.1002/jnr.1256.
4. Busse S, Busse M, Schiltz K, Biela H, Gos T, Brisch R et al. Different distribution patterns of lymphocytes and microglia in the hippocampus of patients with residual versus paranoid schizophrenia: Further evidence for disease course-related immune alterations? Brain Behav. Immun. 2012; 26:1273-1279. doi: 10.1016/j.bbi.2012.08.005.
5. Carcano TM, Gatch MB. Neuropharmacology of N, N—dimethyltryptamine. Brain Res Bull. 2016; 1:74- 88; doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.04.016.
6. Ciprion-Oliver J, Cetkovich-Bakmas MG. Altered conscious states and endogenous psychoses: a common molecular pathway. Schizophr Res.1997; 28(2-3):257-265. doi:10.1016/s0920-9964(97)00116-3.
7. Chen M-H, Su T-P, Chen YS, Hsu Ju-W, Huang K-L, Chang W-H, Chen T-J, Bai Ya-M. Association between psychiatric disorders and iron deficiency anemia among children and adolescents: a nationwide population-based study. BMC Psychiatry. 2013; 13:161. doi: org/10.1186/1471-244X-13-161
8. Gaebel W, Zielasek J. Schizophrenia in 2020: Trends in diagnosis and therapy. Psychiatry Clin Neurosci. 2015; 69:661-673. doi: 10.1111/pcn.12322.
9. Grammenos D, Barker S. On the transmethylation hypothesis: stress, N, N dimethyltryptamine and positive symptoms of psychosis. J Neural Transm. 2015; 22:733-735. doi.org/10.1007/s00702-14-1329-5.
10. Huszka L, Zabek DH, Doust JW. Urine expression N, N dimethyltryptamine in chronic schizophrenia. A review of the present status of the hypothesis. Can Psychiatr Assoc J.1976; 21(8):541-546. doi: 10.1177/070674377602100808
11. Insel BJ, Schaefer CA, McKeague IW, Susser ES, Brown AS. Maternal iron deficiency and the risk of schizophrenia in offspring. Arch. Gen. Psychiatry. 2008; 65:1136-1144. doi: 10.1001/archpsyc.65.10.1136.
12. Kim IH, Rossi MA., Aryal DK, Racz B, Kim N, Uezu A et al. Spine pruning drives antipsychotic-sensitive locomotion via circuit control of striatal dopamine. Nat Neurosci. 2015; 18:883-891. doi: 10.1038/nn.4015.
13. Lipinski JK, Mandel LR, Ahn HS, Vanden Heuvel WJ, Walker RW. Blood dimethyltryptamine concentration in psychotic disorders. Biol Psychiat. 1974; 9(1):89-91.
14. Löffler S, Klimke A, Kronenwett R, Kobbe G, Haas R, Fehsel K. Clozapine Mobilizes CD34+ Hematopoietic Stem and Progenitor Cells and Increases Plasma Concentration of Interleukin 6 in Patients with Schizophrenia. J Clin. Psychopharmacol. 2010; 30:591-595. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181eeb7f7.
15. Siddappa AJM, Rao RB, Wobken JD, Leibold EA, Connor JR, Georgieff MK. Developmental changes in the expression of iron regulatory proteins and iron transport proteins in the perinatal rat brain. J Neurosci Res. 2002; 68:761-775. doi: 10.1002/jnr.10246.
16. Steiner J, Jacobs R, Panteli B, Brauner M, Schlitz K, Bahn S et al. Acute schizophrenia is accompanied by reduced T cell and increased B cell immunity.

- Eur Arch Psychiatry Clin. Neurosci.* 2010; 260:509-518.
doi: 10.1007/s00406-010-0098x.
17. WHO Schizophrenia. WHO.2016; Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/en/>. (Accessed: 28th March 2017).
18. Wolf SA, Steiner B, Akpinarli A, Kammertoens T, Nassenstein C, Braun A et al. CD4-positive T-lymphocytes provide a neuroimmunological link in the control of adult hippocampal neurogenesis. *J Immunol.* 2009; 182 (7);3979-3984.
doi: 10.4049/jimmunol.0801218
19. Zamani MG, De Hert M, Spaepen M, Hermans MP, Marynen P, Cassiman JJ, Peusken J. Study of the possible association of HLA class II, CD4, and CD3 polymorphisms with schizophrenia. *Am J Med Genet.* 1994; 54:372-377.
doi: 10.1002/ajmg.1320540417.
- Поступила 18.06.2021
Received 18.06.2021
Принята в печать 16.08.2021
Accepted 16.08.2021
Дата публикации 30.09.2021
Date of publication 30.09.2021