

# Роль клеточного иммунитета и коэффициентов системного воспаления в механизмах формирования психических расстройств



Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Москва  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

В настоящее время известно, что воспалительные механизмы участвуют в нейрональном повреждении и формировании сопряженных психических нарушений, однако большинство работ было сосредоточено главным образом на цитокинах и других маркерах воспаления, являющихся трудно воспроизводимыми и мало экономически выгодными для использования в клинической практике. В то же время другими крайне важными показателями системного воспалительного процесса являются циркулирующие клетки крови и изменения их числа, состава и соотношения. В соматическом звене уже используются гематологические коэффициенты системного воспаления (ГКСВ): нейтрофильно-лимфоцитарное, моноцитарно-лимфоцитарное и тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношения, а также индексы системного иммунного воспаления и системной воспалительной реакции. В рамках психопатологии ГКСВ требуют дополнительного изучения, что заставляет подробнее обратить внимание на возможные механизмы, лежащие в основе их изменений. В статье содержатся данные о вкладе каждого отдельного клеточного элемента в механизм нейровоспаления и нейродегенерации, а также их роли в формировании психопатологических процессов.

**Ключевые слова:** нейродегенерация; системное воспаление; гематологические коэффициенты; биомаркеры.

**Контакты:** Григорий Викторович Рукавишников; [grigory\\_v\\_r@mail.ru](mailto:grigory_v_r@mail.ru)

**Для ссылки:** Горбунова АП, Рукавишников ГВ, Касьянов ЕД, Мазо ГЭ. Роль клеточного иммунитета и коэффициентов системного воспаления в механизмах формирования психических расстройств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):72–78. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-72-78

*The role of cellular immunity and systemic inflammation indices in the pathogenetic mechanisms of mental disorders*

*Gorbunova A.P., Rukavishnikov G.V., Kasyanov E.D., Mazo G.E.*

*Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Moscow  
10, Petroverigsky Lane, Build. 3, Moscow 101990, Russia*

To date, inflammatory mechanisms are known to be involved in neuronal damage and increased risk of associated mental disorders, but most previous work has focused primarily on cytokines and other inflammatory markers that are difficult to replicate and not economically feasible for use in routine clinical practice. Other extremely important indicators of the systemic inflammatory process are circulating blood cells and changes in their number, composition, and ratio. Hematologic indices of systemic inflammation (HISI) are already used in somatic specialties: neutrophil-lymphocyte (NLR), monocyte-lymphocyte (MLR) and platelet-lymphocyte (PLR) ratios, as well as the Systemic Immune Inflammation Index (SII) and the System Inflammation Response Index (SIRI). In the context of psychopathology, the HISI require additional investigation, which makes it necessary to pay more attention to the possible mechanisms underlying their changes. The article provides data on the contribution of each cellular element to the mechanism of neuroinflammation and neurodegeneration and on their role in the development of psychopathological processes.

**Keywords:** neurodegeneration; systemic inflammation; hematological indices; biomarkers.

**Contact:** Grigory Viktorovich Rukavishnikov; [grigory\\_v\\_r@mail.ru](mailto:grigory_v_r@mail.ru)

**For reference:** Gorbunova AP, Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, Mazo GE. The role of cellular immunity and systemic inflammation indices in the pathogenetic mechanisms of mental disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):72–78. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-72-78

В настоящее время растет число сведений о роли нейродегенеративного компонента и иммунной системы в механизмах развития психических расстройств [1]. Активное участие в этиопатогенезе различных форм психической патологии (шизофрения, аффективные расстройства, нейродегенеративные заболевания и др.) было установлено как для комплексных воспалительных процессов и пу-

тей в целом, так и для отдельных их элементов [2]. При этом воспаление в таких случаях носит системный характер, затрагивая не только центральную нервную систему (ЦНС), но и другие системы организма, и способствует самым разнообразным процессам нейронального повреждения (нейродегенерации, нарушению целостности гематоэнцефалического барьера – ГЭБ, активации глиальных

клеток и пр.) [2]. Вне зависимости от характера вовлеченных механизмов поражения нервных клеток воспаление при психических расстройствах всегда сопряжено с комплексным каскадом биохимических реакций, проявления которых могут выражаться в изменении определенных лабораторных показателей. Так, при аффективных расстройствах зачастую отмечается повышение уровней белков острой фазы, провоспалительных хемокинов и цитокинов, молекул адгезии [3]. Несмотря на это, данные показатели пока не продемонстрировали достаточной специфичности и валидности при использовании в диагностике. В то же время другими крайне важными показателями системного воспалительного процесса являются циркулирующие клетки крови и изменения их числа, состава и соотношения [4].

К основным клеточным элементам иммунной системы относятся нейтрофилы, лимфоциты и моноциты, с учетом задействования в воспалении процессов свертывания важную роль также играет тромбоцитарное звено. При оценке их соотношений на сегодняшний день интерес в психиатрии вызывают такие показатели, как нейтрофильно-лимфоцитарное (NLR), моноцитарно-лимфоцитарное (MLR) и тромбоцитарно-лимфоцитарное (PLR) соотношения, а также индексы системного иммунного воспаления (SI; количество тромбоцитов × количество нейтрофилов / количество лимфоцитов) и системной воспалительной реакции (SIRI; количество нейтрофилов × количество моноцитов / количество лимфоцитов). Значимым является то, что при расчете указанных соотношений учитываются оба звена иммунитета — как неспецифический, врожденный, так и специфический, приобретенный в результате столкновения иммунных клеток с чужеродными антигенами.

Данные гематологические коэффициенты уже описаны и используются в соматическом звене [5], однако в рамках психопатологии требуют дополнительного изучения и более детального рассмотрения. Растущий интерес к возможности использования клеточных коэффициентов в психиатрической практике заставляет подробнее обратить внимание на возможные механизмы, лежащие в основе их изменений.

В связи с этим целью данного обзора было систематизировать сведения о роли клеточных элементов системного воспаления и их коэффициентов в механизмах формирования психических расстройств.

### **Роль иммунных клеток в развитии психических расстройств**

В настоящее время известно, что каждый из клеточных элементов иммунной системы играет определенную роль в воспалительных механизмах, участвующих в нейрональном повреждении и формировании сопряженных психических нарушений.

#### **Нейтрофилы**

Нейтрофилы — клетки врожденного иммунитета, они неспецифичны и первыми реагируют на вторжение чужеродного агента и воспаление тканей [6]. Данный тип клеток выполняет фагоцитарную функцию и функцию апоптоза, а регуляция их выработки и взаимодействие подтипов происходят путем высвобождения цитокинов и других воспа-

лительных молекул. Нейтрофилия при воспалении обусловлена опосредованной цитокинами экспрессией лигандов для молекул клеточной адгезии нейтрофилов эндотелиальными клетками, их демаргинацией, антиапоптотической передачей сигналов и усиленной пролиферацией костного мозга эндогенными факторами роста (G-CSF), а также аутоактивацией путем выработки цитокинов, хемокинов, лейкотриенов и простагландинов [6]. Повышенное количество нейтрофилов отражает интенсивность воспалительной реакции [6].

При активации нейтрофилов и повышении уровня С-реактивного белка (СРБ) данные клетки могут воздействовать на плотные контакты, нарушая их герметичность, что способствует прохождению провоспалительных цитокинов, антинейрональных аутоантител или клеток периферической крови через ГЭБ и их непосредственному влиянию на функцию мозга. Вследствие этого нарушения серотонинергической, глутаматергической, норадренергической и дофаминергической нейротрансмиссии могут быть вызваны провоспалительными цитокинами либо непосредственно, либо путем модуляции кинуренинового пути метаболизма триптофана [7].

Активно участвуют нейтрофилы и в процессах нейродегенерации. Так, уровни определенных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), заметно повышены при болезни Альцгеймера (БА) и хорошо коррелируют с возникновением психоневрологических проявлений [8]. Более того, известно, что ФНО $\alpha$  оказывает эффект, способствующий длительному выживанию нейтрофилов, посредством высвобождения интерлейкина 9 (ИЛ9) через NF- $\kappa$ B-зависимый путь [9]. Это может объяснить повышенное количество нейтрофилов у пациентов с БА.

Сами нейтрофилы также являются важными компонентами патогенеза БА. Они высвобождают повышенное количество активных форм кислорода, что, в свою очередь, снижает уровень тканевых ингибиторов металлопротеиназы (TIMP1), тем самым активируя матриксную металлопротеиназу 9 (ММП9) и повышая проницаемость ГЭБ за счет нарушения плотных контактов [10]. Поскольку нейродегенеративный компонент, пусть и в менее выраженной степени, выявлен и для остальных видов психических расстройств (аффективные расстройства, шизофрения) [11], справедливо будет предположить, что сходные процессы повреждения ГЭБ и нейронов при участии нейтрофилов характерны и для данных заболеваний тоже.

#### **Лимфоциты**

Лимфоциты являются важной частью приобретенного иммунитета, образуя ядро адаптивной иммунной системы. Не менее значимая функция лимфоцитов — участие их в формировании когнитивных функций, в том числе в нейрогенезе взрослого (сформированного) головного мозга: было обнаружено, что дисфункция активности иммунных клеток приводила к нарушению нейрогенеза гиппокампа, а затем — к возможному нарушению когнитивных способностей, связанных с ним [12]. Помимо этого, в опытах с лабораторными животными было продемонстрировано, что аутоиммунные Т-клетки, специфичные к основному белку миелина, могут защищать поврежденные нейроны ЦНС от вторичной дегенерации [13], а также определять исход повреждения ЦНС [14].

Несмотря на протективную роль иммуноцитов в гомеостазе ЦНС, показано, что именно дисфункция иммунной системы является одним из патогенетических факторов развития психической патологии [3]. Вероятным проявлением данного процесса выступает снижение относительно числа лимфоцитов, которое происходит за счет их маргинации и перераспределения в ретикулоэндотелиальной системе, печени и лимфатической системе, а также их ускоренного апоптоза [15]. Ответственной за это считается высокая концентрация в сыворотке катехоламинов, пролактина и кортизола, высвобождаемых в кровотоке при стрессе [15].

Многие работы, касающиеся нарушения иммунного ответа при психических расстройствах [16], описывают явление ускоренного апоптоза лимфоцитов, в частности Т-клеток. Одним из возможных вариантов подобного нарушения жизненного цикла указанных иммуноцитов в рамках аффективной патологии считается истощение триптофана за счет чрезмерной активации цитокинами фермента индоламин-пиррол-2,3-диоксигеназы (IDO). Последний отвечает за расщепление триптофана до метаболита кинуренина, обладающего депрессогенными свойствами. Также немаловажна роль триптофана в качестве стимулятора пролиферации Т-клеток, в отсутствие которого происходит усиление апоптотических процессов. Помимо этого, значимым регулятором активности Т-лимфоцитов является 5-НТ, снижение уровня которого нарушает баланс между протективной и повреждающей функцией Т-лимфоцитов [17]. Кроме того, хроническое воздействие провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ ) может способствовать нарушению регуляции генов апоптоза Т-клеток [18].

Как известно, депрессивное расстройство характеризуется гиперфункцией гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), вклад которой в нарушение иммунитета до сих пор является предметом обсуждения. Считается, что глюкокортикоиды обладают иммуносупрессивным действием, однако было отмечено отсутствие взаимосвязи между реакцией Т-клеток на стимуляцию фитогемагглютининовым (РНА), конканавалиновым А (ConA) митогенами и митогеном лактоноса (PWM) у пациентов с депрессией и измененным уровнем кортизола [19], а также продемонстрирована сниженная чувствительность данного типа лимфоцитов к действию гормонов ГГТ-оси: снижение реакции Т-лимфоцитов у больных (нарушение транспорта иммуноцитов из крови в ткани и лимфатические узлы) при сравнении пациентов с терапевтически резистентной депрессией и группы контроля [20].

Вероятно, нарушение реагирования Т-лимфоцитов на глюкокортикоиды связано со сниженной экспрессией GR-рецепторов, которая частично объясняется воздействием воспалительных цитокинов — ИЛ1 и интерферона  $\alpha$  (ИФН $\alpha$ ) [21].

Другим возможным механизмом снижения уровня лимфоцитов периферической сосудистой системы является высвобождение микроглией ФНО $\alpha$ , стимулирующего хемотаксацию (за счет усиления выработки ИЛ8 эндотелием головного мозга) и адгезию лимфоцитов (путем активации  $\beta$ -рецептора ИЛ8) [22]. За счет дальнейшего снижения целостности плотных соединений ГЭБ миграция лимфоцитов в ЦНС облегчается — указанные изменения были в первую очередь отмечены при нейродегенеративных процессах (в частности, той же БА) [23].

Не менее важным является и взаимодействие системы комплемента и Т-клеток: описано, что совместная активация рецептора комплемента CD46 и рецептора Т-клеток способствует секреции последними на начальных этапах иммунного ответа провоспалительного ИФН $\gamma$ , а в последующем — противовоспалительного ИЛ10, что происходит лишь при высоких концентрациях ИЛ2 [24]. ИЛ2 стимулирует пролиферацию иммуноцитов, которые, в свою очередь, выделяют ИЛ2. Однако описано, что при депрессивном расстройстве выработка ИЛ2 снижается [25], что приводит к сохраняющемуся системному воспалению.

Стоит отметить, что значительной трудностью в изучении роли лимфоцитов в механизмах психических расстройств является принадлежность данных клеток к приобретенному иммунитету. В связи с этим их особенности могут очень выразительно варьировать индивидуально в зависимости от триггеров иммунной системы, с которыми пересекается индивид в течение жизни.

### *Тромбоциты*

Тромбоциты, являясь одними из основных компонентов процесса свертывания крови, также играют важную роль в процессе нейровоспаления. Они содержат различные провоспалительные молекулы: металлопротеиназы, нарушающие ГЭБ и способствующие образованию комплексов тромбоцит–нейтрофил, хемокины, цитокины и другие молекулы, модулирующие иммунную и воспалительную реакцию [26]. Клетки также регулируют проницаемость эндотелия и миграцию нейтрофилов и макрофагов в зону повреждения.

Помимо этого, тромбоциты содержат значительное количество серотонина (более 99% в организме), поглощение, хранение и метаболизм которого постоянно изменяются [27]. Стоит упомянуть, что тромбоциты характеризуются биохимическим сходством этих процессов с центральными серотонинергическими нейронами [28], а транспортер серотонина указанных форменных элементов кодируется тем же геном, что и транспортер в клетках головного мозга [29]. Серотонин же, в свою очередь, способен стимулировать лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, тем самым влияя на высвобождение цитокинов [30] и объединяя все основные клеточные элементы иммунитета в единую систему.

В рамках исследований функциональных свойств тромбоцитов у пациентов с депрессивным расстройством оценивались уровень серотонина, количество (плотность) и чувствительность серотониновых рецепторов, а также функции транспортера серотонина, однако результаты отличаются своей гетерогенностью [27]. В частности, в некоторых статьях говорится об увеличении плотности рецепторов серотонина на тромбоцитах пациентов с депрессией, но отмечено это было преимущественно для женщин и не во всех проведенных исследованиях.

Что касается чувствительности 5-НТ-рецепторов, было обнаружено, что в большинстве, но не во всех исследованиях серотонин действительно инициирует более выраженную реакцию агрегации или более надежную сигнальную реакцию в тромбоцитах у пациентов с депрессией, чем у контрольных субъектов [31].

Аналогичным образом можно оценить данные об исследовании транспортера серотонина (SERT) на тромбоцитах пациентов: новозеландский метаанализ [32] пока-

зал снижение связывания [<sup>3</sup>H]-имипрамина у пациентов с депрессией, однако исследования с использованием [<sup>3</sup>H]-пароксетина не показали значимых различий с контролем [33].

Относительно активности ГТТ-оси стоит упомянуть увеличение количества  $\alpha_2$ -адренорецепторов тромбоцитов у пациентов с депрессией [34], а также аномальную реактивность тромбоцитов в ответ на лиганды  $\alpha_2$ -адренергических рецепторов [35].

### Моноциты

Вклад моноцитов в развитие патологий ЦНС изучен меньше всего, однако последние данные показывают, что циркулирующие макрофаги и дендритные клетки, образующиеся из моноцитов, могут мигрировать в ЦНС при хронических нейровоспалительных состояниях. Данные нескольких исследований связывают активацию моноцитов с патофизиологией различных психических расстройств, включая рекуррентное депрессивное расстройство и биполярное аффективное расстройство (БАР) [36]. Также существуют работы, свидетельствующие об изменениях функционального состояния моноцитов при депрессивном расстройстве [37].

Моноциты также служат предшественниками для ряда клеток миелоидного происхождения — макрофагов, дендритных клеток и микроглии [38]. Классическим воспалительным фенотипом макрофагов является M1, формирующийся при стимуляции липополисахаридами и ИФН $\gamma$  или ФНО $\alpha$ . Данный тип клеток вырабатывает провоспалительные цитокины (ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6 и ФНО $\alpha$ ) и стимулирует Т-хелперные лимфоциты [38].

Уже упомянутый ИЛ6 в основном продуцируется моноцитами, макрофагами M1 и активированными тучными клетками. Нарушение регуляции ИЛ6 в головном мозге, вероятно, приводит к нарушению клеточной адгезии, миграции, а в результате — к дисфункциональному образованию синапсов, в также дисбалансу в возбуждающей (опосредованной глутаматом) и тормозящей (опосредованной гамма-аминомасляной кислотой — ГАМК) нейротрансмиссии [39]. Нарушение функционального равновесия между возбуждением и торможением может способствовать дисфункции ГАМК-ергической системы ЦНС, которая активно вовлечена в патофизиологию психических расстройств — шизофрении, депрессивного расстройства и тревоги [40].

### Гематологические коэффициенты

Патологические процессы в организме зачастую сопряжены с изменением количественных показателей основных описанных выше клеточных линий. В связи с этим для оценки выраженности иммунного ответа и системного воспалительного процесса в клинической практике был введен ряд расчетных соотношений данных клеток в виде гематологических коэффициентов системного воспаления (ГКСВ): NLR, MLR, PLR, SII и SIRI.

За последние годы гематологические коэффициенты постепенно стали все чаще использоваться для клинической диагностики и прогнозирования течения соматических, в частности инфекционных, заболеваний, а NLR и PLR были предложены в качестве индикаторов системного воспаления и наличия инфекции [41]. В настоящее время известно, что NLR является важным показателем, отражающим активацию воспалительных клеток. Повышенный

NLR часто указывает на повышенную регуляцию нейтрофилов и усиление интенсивности их воздействия у пациентов. Так, при оценке инфекционных заболеваний исследования показали, что чем больше значение NLR, тем больше тяжесть пневмонии. Другие исследования показали, что PLR отражает степень активации тромбоцитов, связанную с инфекционными, гематологическими и иммунными заболеваниями. Чем выше PLR, тем выше степень активации тромбоцитов в данных случаях [42].

Также хорошо известно, что системная воспалительная реакция связана с изменениями в циркулирующих лейкоцитах, особенно с наличием нейтрофилии с относительной лимфоцитопенией [5]. Кроме того, гематологические тесты регулярно проводятся у онкологических больных в различных клинических ситуациях и в этом качестве представляют собой легко измеримый объективный параметр, способный выражать тяжесть системной воспалительной реакции у онкологических больных [43].

MPV является не только мерой активации тромбоцитов, но также предиктором состояния воспаления и будущего прогноза его течения [44]. Некоторые гормональные и иммунные агенты влияют на созревание тромбопоэтических клеток и высвобождение тромбоцитов в кровотоке. Повидимому, размер циркулирующих тромбоцитов зависит от интенсивности системного воспаления и курса противовоспалительного лечения. MPV является отражением как провоспалительных, так и протромботических состояний, при которых тромбопоэз регулируют тромбопоэтин и многочисленные воспалительные цитокины (например, ИЛ1, ИЛ6 и ФНО $\alpha$ ) [45].

Тромбоциты являются специфическим воспалительным маркером первой линии, который регулирует такие параметры, как проницаемость эндотелия и рекрутирование нейтрофилов и макрофагов, а PLR может прогнозировать воспалительную реакцию при расстройствах настроения [46]. Существует несколько исследований, изучающих уровни PLR у пациентов с биполярным расстройством, и их результаты противоречивы. В метаанализе сообщалось о более высоких значениях PLR у пациентов с БАР по сравнению с контрольной группой [46]. Однако в исследовании I. Inanli и соавт. [47] не было обнаружено различий между пациентами с БАР и контрольной группой по значениям PLR, что указывает на необходимость дальнейшей работы в заданном направлении.

### Обсуждение

Долгое время ЦНС рассматривалась как обладающая иммунными привилегиями и существующая в изоляции от периферической иммунной системы. Данная гипотеза возникла, в первую очередь, в результате утверждения, что аллогенные трансплантаты в головном мозге не отторгаются (что, однако, было частично опровергнуто в том же опыте), а также экспериментов, демонстрирующих отсутствие классического иммунного ответа при введении липополисахаридов бактерий в ткани головного мозга [48, 49]. В дальнейшем, как подтверждение этой идеи, были обнаружены гистологически специфичный ГЭБ, отсутствие в ЦНС классических антигенпрезентирующих клеток и экспрессии главного комплекса гистосовместимости I и II на клетках паренхимы, а также отсутствие лимфатических сосудов [50].

Однако в настоящее время становится ясным, что данное представление о структуре ЦНС является чрезмерно упрощенным. Во-первых, существует связь между мозгом и центральными иммунными органами, а отток цереброспинальной жидкости происходит в том числе к дренажным лимфатическим узлам [51]. С другой стороны, ГЭБ обладает селективной проницаемостью, сосудистое сплетение мозга активно участвует в поддержании и восстановлении гомеостаза ЦНС, а адаптивный иммунитет играет роль в поддержании функции мозга на протяжении всей жизни [52, 53]. Интересным на сегодняшний день является и исследование возможных путей миграции иммунных клеток из костного мозга к твердой мозговой оболочке [54].

Появляется все больше данных о том, что периферическая иммунная система вовлечена в формирование психических заболеваний, а также результатов исследований, определяющих роль отдельных форменных элементов в механизмах нейровоспаления. В то же время растет число работ, подтверждающих наличие процесса нейродегенерации у больных с психическими расстройствами. В частности, у пациентов с БАР наблюдается большая атрофия в префронтальной, височной и затылочной коре [55]. Также большой интерес представляет вклад дендритных клеток, одних из ключевых участников процесса нейродегенерации, в механизм нейровоспаления при аффективных расстройствах [56], а начало БА и болезни Паркинсона с депрессивной симптоматикой [57, 58] может указывать на первые проявления активации микроглии уже при аффективных нарушениях [59, 60]. Это дает основания предполагать возможность разработки этиологически обоснованных маркеров психической патологии.

До недавнего времени большинство работ, оценивающих изменения в иммунном статусе пациентов с психическими расстройствами, было сосредоточено главным образом на цитокинах и других маркерах воспаления (на-

пример, СРБ, ФНО $\alpha$ , ИЛ1, ИЛ6 и т. д.). Несмотря на демонстрируемую валидность и специфичность данных лабораторных показателей, они являются с трудом воспроизводимыми и мало экономически выгодными для использования в рутинной практике, что вновь подчеркивает актуальность проблемы поиска биомаркеров психической патологии.

Как было рассмотрено выше, психические заболевания в большинстве случаев сопряжены с развитием процессов нейродегенерации и комплексного нейронального повреждения, которое обусловлено в том числе и хроническими протекающими воспалительными процессами, носящими системный характер. На основании этого показатели клеточного иммунитета и их динамические изменения могут быть использованы как один из перспективных инструментов оценки механизмов формирования психической патологии и ее связи с процессами системного воспаления. ГКСВ – экономически доступный и простой метод оценки, который уже продемонстрировал свою эффективность в различных областях соматической медицины. Однако в области нейропсихиатрии количество работ по изучению данных коэффициентов пока весьма незначительно, хотя представленные данные указывают на то, что дальнейшее их изучение патогенетически обоснованно и может быть перспективным.

#### Заключение

Основываясь на приведенных в обзоре данных о роли механизмов нейродегенерации и иммунологических путях формирования психопатологии, а также опыте использования ГКСВ врачами других специальностей, можно предположить их положительные перспективы использования и в психиатрии. С этой целью целесообразно проведение дальнейших качественных исследований по применению ГКСВ в психиатрической практике.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Williams JA, Burgess S, Suckling J, et al. Inflammation and Brain Structure in Schizophrenia and Other Neuropsychiatric Disorders: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(5):498-507. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0407
- Bulut NS, Yorguner N, Carkaxhiu Bulut G. The severity of inflammation in major neuropsychiatric disorders: comparison of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios between schizophrenia, bipolar mania, bipolar depression, major depressive disorder, and obsessive compulsive disorder. *Nord J Psychiatry*. 2021;75(8):624-32. doi: 10.1080/08039488.2021.1919201
- Bhattacharya A, Derecki NC, Lovenberg TW, Drevets WC. Role of neuro-immunological factors in the pathophysiology of mood disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(9):1623-36. doi: 10.1007/s00213-016-4214-0
- Inaltekin A, Yagci I. Evaluation of Simple Markers of Inflammation and Systemic Immune Inflammation Index in Schizophrenia, Bipolar Disorder Patients and Healthy Controls. *Turk Psikiyatri Derg*. 2023 Spring;34(1):11-5 (In Engl., Turkish). doi: 10.5080/u26248
- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.
- Wright HL, Moots RJ, Bucknall RC, Edwards SW. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(9):1618-31. doi: 10.1093/rheumatology/keq045
- Singh D, Guest PC, Dobrowolny H, et al. Changes in leukocytes and CRP in different stages of major depression. *J Neuroinflammation*. 2022 Apr 4;19(1):74. doi: 10.1186/s12974-022-02429-7
- Holmes C, Cunningham C, Zotova E, et al. Proinflammatory cytokines, sickness behavior, and Alzheimer disease. *Neurology*. 2011;77(3):212-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e318225ae07
- Cowburn AS, Deighton J, Walmsley SR, Chilvers ER. The survival effect of TNF-alpha in human neutrophils is mediated via NF-kappa B-dependent IL-8 release. *Eur J Immunol*. 2004;34(6):1733-43. doi: 10.1002/eji.200425091
- Pun PB, Lu J, Mochhala S. Involvement of ROS in BBB dysfunction. *Free Radic Res*. 2009;43(4):348-64. doi: 10.1080/10715760902751902
- Ceylan MF, Tural Hesapcioglu S, Kanoglu Yükksekaya S, et al. Changes in neurofilament light chain protein (NEFL) in children and adolescents with Schizophrenia and Bipolar Disorder: Early period neurodegeneration. *J Psychiatr Res*. 2023;161:342-7. doi: 10.1016/j.jpsychires.2023.03.027
- Ziv Y, Schwartz M. Immune-based regulation of adult neurogenesis: implications for learning and memory. *Brain Behav Immun*. 2008;22(2):167-76. doi: 10.1016/j.bbi.2007.08.006

13. Moalem G, Leibowitz-Amit R, Yoles E, et al. Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy. *Nat Med*. 1999;5(1):49-55. doi: 10.1038/4734
14. Yoles E, Hauben E, Palgi O, et al. Protective autoimmunity is a physiological response to CNS trauma. *J Neurosci*. 2001;21(11):3740-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-11-03740.2001. Erratum in: *J Neurosci*. 2001 Aug 1;21(15):1a.
15. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med*. 1999;27(7):1230-51. doi: 10.1097/00003246-199907000-00002
16. Szuster-Ciesielska A, Slotwinska M, Stachura A, et al. Accelerated apoptosis of blood leukocytes and oxidative stress in blood of patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(3):686-94. doi: 10.1016/j.pnpbbp.2007.11.012
17. Toben C, Baune BT. An Act of Balance Between Adaptive and Maladaptive Immunity in Depression: a Role for T Lymphocytes. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015;10(4):595-609. doi: 10.1007/s11481-015-9620-2
18. Hong S, Kim EJ, Lee EJ, et al. TNF- $\alpha$  confers resistance to Fas-mediated apoptosis in rheumatoid arthritis through the induction of soluble Fas. *Life Sci*. 2015;122:37-41. doi: 10.1016/j.lfs.2014.12.008
19. Cosyns P, Maes M, Vandewoude M, et al. Impaired mitogen-induced lymphocyte responses and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depressive disorders. *J Affect Disord*. 1989;16(1):41-8. doi: 10.1016/0165-0327(89)90054-2
20. Bauer ME, Papadopoulos A, Poon L, et al. Dexamethasone-induced effects on lymphocyte distribution and expression of adhesion molecules in treatment-resistant depression. *Psychiatry Res*. 2002;113(1-2):1-15. doi: 10.1016/s0165-1781(02)00243-3
21. Pace TW, Miller AH. Cytokines and glucocorticoid receptor signaling. Relevance to major depression. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Oct;1179:86-105. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04984.x
22. Liu YJ, Guo DW, Tian L, et al. Peripheral T cells derived from Alzheimer's disease patients overexpress CXCR2 contributing to its transendothelial migration, which is microglial TNF- $\alpha$ -dependent. *Neurobiol Aging*. 2010 Feb;31(2):175-88. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.024
23. Sayed A, Bahbah EI, Kamel S, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease: Current understanding and potential applications. *J Neuroimmunol*. 2020;349:577398. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577398
24. Cardone J, Le Fric G, Vantourout P, et al. Complement regulator CD46 temporally regulates cytokine production by conventional and unconventional T cells. *Nat Immunol*. 2010;11(9):862-71. doi: 10.1038/ni.1917
25. Anisman H, Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z. Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features. *Mol Psychiatry*. 1999;4(2):182-8. doi: 10.1038/sj.mp.4000436
26. Horstman LL, Jy W, Ahn YS, et al. Role of platelets in neuroinflammation: a wide-angle perspective. *J Neuroinflammation*. 2010 Feb 3;7:10. doi: 10.1186/1742-2094-7-10
27. Ziegelstein RC, Parakh K, Sakhuja A, Bhat U. Platelet function in patients with major depression. *Intern Med J*. 2009;39(1):38-43. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01794.x
28. Palmar M, Marcano A, Castejon O. Fine structural alterations of blood platelets in depression. *Biol Psychiatry*. 1997;42(10):965-8. doi: 10.1016/S0006-3223(97)00348-X
29. Lesch KP, Wolozin BL, Murphy DL, Reiderer P. Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. *J Neurochem*. 1993;60(6):2319-22. doi: 10.1111/j.1471-4159.1993.tb03522.x
30. Herr N, Bode C, Duerschmied D. The Effects of Serotonin in Immune Cells. *Front Cardiovasc Med*. 2017 Jul 20;4:48. doi: 10.3389/fcvm.2017.00048. eCollection 2017.
31. Kusumi I, Koyama T, Yamashita I. Serotonin-induced platelet intracellular calcium mobilization in depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994;113(3-4):322-7. doi: 10.1007/BF02245204
32. Ellis PM, Salmond C. Is platelet imipramine binding reduced in depression? A meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 1994;36(5):292-9. doi: 10.1016/0006-3223(94)90626-2
33. D'haenen H, De Waele M, Leysen JE. Platelet 3H-paroxetine binding in depressed patients. *Psychiatry Res*. 1988;26(1):11-7. doi: 10.1016/0165-1781(88)90082-0
34. Garcia-Sevilla JA, Zis AP, Hollingsworth PJ, et al. Platelet alpha 2-adrenergic receptors in major depressive disorder. Binding of tritiated clonidine before and after tricyclic antidepressant drug treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1981;38(12):1327-33. doi: 10.1001/archpsyc.1981.01780370029003
35. Garcia-Sevilla JA, Padro D, Giralt MT, et al. Alpha 2-adrenoceptor-mediated inhibition of platelet adenylate cyclase and induction of aggregation in major depression. Effect of long-term cyclic antidepressant drug treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(2):125-32. doi: 10.1001/archpsyc.1990.01810140025005
36. Takahashi Y, Yu Z, Sakai M, Tomita H. Linking Activation of Microglia and Peripheral Monocytic Cells to the Pathophysiology of Psychiatric Disorders. *Front Cell Neurosci*. 2016 Jun 3;10:144. doi: 10.3389/fncel.2016.00144
37. Simon MS, Schiweck C, Arteaga-Henriquez G, et al. Monocyte mitochondrial dysfunction, inflammasome, and inflammatory pyroptosis in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;111:110391. doi: 10.1016/j.pnpbbp.2021.110391
38. Italiani P, Boraschi D. From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation. *Front Immunol*. 2014 Oct 17;5:514. doi: 10.3389/fimmu.2014.00514. eCollection 2014.
39. Lampiasi N, Bonaventura R, Deidda I, et al. Inflammation and the Potential Implication of Macrophage-Microglia Polarization in Human ASD: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 31;24(3):2703. doi: 10.3390/ijms24032703
40. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron*. 2019 Apr 3;102(1):75-90. doi: 10.1016/j.neuron.2019.03.013
41. Kartal O, Kartal AT. Value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in pneumonia. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(9):513-6. doi: 10.4149/BLL\_2017\_099
42. Zheng HH, Xiang Y, Wang Y, et al. Clinical value of blood related indexes in the diagnosis of bacterial infectious pneumonia in children. *Transl Pediatr*. 2022;11(1):114-9. doi: 10.21037/tp-21-568
43. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, et al. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(1):218-30. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.03.010
44. Zhao CN, Mao YM, Wang P, et al. Lack of association between mean platelet volume and disease activity in systemic lupus erythematosus patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2018;38(9):1635-41. doi: 10.1007/s00296-018-4065-6
45. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17(1):47-58. doi: 10.2174/138161211795049804
46. Mazza MG, Lucchi S, Tringali AGM, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;84(Pt A):229-36. doi: 10.1016/j.pnpbbp.2018.03.012
47. Inanli I, Aydin M, Caliskan AM, Eren I. Neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as systemic inflammatory markers in different states of bipolar disorder. *Nord J Psychiatry*. 2019;73(6):372-9. doi: 10.1080/08039488.2019.1640789
48. Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol*. 1948;29(1):58-69.

49. Andersson PB, Perry VH, Gordon S. The acute inflammatory response to lipopolysaccharide in CNS parenchyma differs from that in other body tissues. *Neuroscience*. 1992;48(1):169-86. doi: 10.1016/0306-4522(92)90347-5
50. Engelhardt B, Ransohoff RM. The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS: anatomical sites and molecular mechanisms. *Trends Immunol*. 2005;26(9):485-95. doi: 10.1016/j.it.2005.07.004
51. Cserr HF, Knopf PM. Cervical lymphatics, the blood-brain barrier and the immunoreactivity of the brain: a new view. *Immunol Today*. 1992;13(12):507-12. doi: 10.1016/0167-5699(92)90027-5
52. Baruch K, Schwartz M. CNS-specific T cells shape brain function via the choroid plexus. *Brain Behav Immun*. 2013;34:11-6. doi: 10.1016/j.bbi.2013.04.002
53. Castro Dias M, Mapunda JA, Vladymyrov M, Engelhardt B. Structure and Junctional Complexes of Endothelial, Epithelial and Glial Brain Barriers. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 29;20(21):5372. doi: 10.3390/ijms20215372
54. Cugurra A, Mamuladze T, Rustenhoven J, et al. Skull and vertebral bone marrow are myeloid cell reservoirs for the meninges and CNS parenchyma. *Science*. 2021;373(6553):eabf7844. doi: 10.1126/science.abf7844
55. Degraff Z, Souza GS, Santos NA, et al. Brain atrophy and cognitive decline in bipolar disorder: Influence of medication use, symptomatology and illness duration. *J Psychiatr Res*. 2023;163:421-9. doi: 10.1016/j.jpsychires.2023.05.074
56. Leite Dantas R, Freff J, Ambree O, et al. Dendritic Cells: Neglected Modulators of Peripheral Immune Responses and Neuroinflammation in Mood Disorders? *Cells*. 2021 Apr 19;10(4):941. doi: 10.3390/cells10040941
57. Tan EYL, Köhler S, Hamel REG, et al. Depressive Symptoms in Mild Cognitive Impairment and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Comparative Meta-Analysis of Clinical and Community-Based Studies. *J Alzheimers Dis*. 2019;67(4):1319-29. doi: 10.3233/JAD-180513
58. Wang S, Mao S, Xiang D, Fang C. Association between depression and the subsequent risk of Parkinson's disease: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;86:186-92. doi: 10.1016/j.pnpb.2018.05.025
59. Hamelin L, Lagarde J, Dorothee G, et al. Distinct dynamic profiles of microglial activation are associated with progression of Alzheimer's disease. *Brain*. 2018;141(6):1855-70. doi: 10.1093/brain/awy079
60. Ghadery C, Koshimori Y, Christopher L, et al. The Interaction Between Neuroinflammation and  $\beta$ -Amyloid in Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol*. 2020;57(1):492-501. doi: 10.1007/s12035-019-01714-6

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.06.2023/29.08.2023/31.08.2023

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Горбунова А.П. <https://orcid.org/0009-0005-0351-7157>

Рукавишников Г.В. <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Касьянов Е.Д. <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

Мазо Г.Э. <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>