

Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы

Костюкова А.Б., Мосолов С.Н.

Московский НИИ психиатрии Минздрава РФ

РЕЗЮМЕ. Настоящая статья представляет собой обзор данных литературы, в котором освещаются современные патогенетические представления о нейровоспалительной гипотезе шизофрении, а также обсуждается взаимосвязь этой гипотезы с другими теориями развития шизофрении, в том числе глутаматергической. Анализируются результаты рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности противовоспалительных препаратов (миноциклин, цефекоксид, аспирин и др.) в отношении редукции психотических продуктивных симптомов и когнитивной дисфункции у больных шизофренией. Кроме того, представлены современные данные по основным функциям микроглиальных клеток как резидентных иммунокомпетентных клеток мозга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, воспаление, цитокины, нейроиммунология, микроглия, миноциклин, цефекоксид, аспирин.

КОНТАКТ: profmosolov@mtu-net.ru

Шизофрения – одно из наиболее распространенных психических расстройств, характеризующееся сочетанием продуктивной (галлюцинаторно-бредовой, кататонно-гебефренной, аффективной и др.) и негативной (апатия, абулия, алогия, эмоциональная и социальная отгороженность и др.) симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений (памяти, внимания, мышления и др.) и приводящее к неблагоприятным социальным и экономическим последствиям [5, 16, 19, 24, 28]. На протяжении последних 40 лет доминирующей гипотезой в патогенезе развития шизофрении является дофаминовая, базирующаяся на доказательствах того, что дофамин-стимуляторы вызывают психотические расстройства, а действие антипсихотических лекарственных препаратов происходит за счет блокирования дофаминовых D2-рецепторов [6, 37, 38, 103]. Однако, несмотря на успехи психофармакотерапии, достигнутые в последние годы, и появление большого числа новых антипсихотиков, проблема лечения больных шизофренией еще далека от решения. Так, например, негативная симптоматика и когнитивные нарушения лишь частично поддаются терапии типичными и атипичными нейролептиками, а по данным Conley R.R. и Buchanan R.V. (1997) [42] до 25% всех пациентов, страдающих шизофренией, остаются резистентными к проводимому лечению антипсихотиками. Это создает необходимость дальнейшего изучения других нейробиологических патофизиологических механизмов, вовлеченных в развитие симптомов шизофрении, и разработки новых терапевтических подходов [17].

Одной из таких альтернативных гипотез патогенеза шизофрении, имеющих давнюю историю, является нейровоспалительная. Ее родоначальником был Вагнер фон Яуреги (1857–1940 гг.), австрийский психиатр, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1927 года за разработку методики малярийной терапии при лечении *Dementia paralytica*. Задолго до создания маляриотерапии сифилиса Вагнер фон Яуреги занимался изучением «лихорадочной» терапии при психозах, основанной

на наблюдении за душевнобольными во время эпидемий тифа. В 1887 году Вагнер фон Яуреги опубликовал своего рода мета-анализ, в котором сравнил наблюдения психиатров из других стран в период эпидемии тифа и отметил, что показатель зараженности персонала вдвое превышал таковой у душевнобольных [120]. Эти данные послужили отправной точкой для дальнейшего развития пирогенной терапии, при которой применялись ослабленные штаммы тифозной сальмонеллы, малярийного плазмодия и микобактерии туберкулеза. Несмотря на отсутствие клинического применения пирогенной терапии в настоящее время, общие иммунологические механизмы этих методик представляют особый интерес, так как согласно современным представлениям все три описанных выше инфекционных агента вызывают активацию иммунного ответа I типа. А проводимые в последние годы иммунологические исследования указывают на дисбаланс между иммунным ответом I и II типов при шизофрении с гиперактивацией ответа II типа и недостаточностью реакций I типа [80].

Изучению иммунологических нарушений у больных шизофренией посвящено значительное число исследований, проведенных в том числе отечественными психиатрами, которые еще во второй половине XX столетия показали, что шизофренический процесс на всем его протяжении, независимо от его формы течения и характера психопатологических проявлений, сопровождается сдвигом в гуморальной и клеточной системах иммунитета.

Результатом работ И.Г. Равкина с соавт. (1969) [20], П.Ф. Малкина с соавт. (1950) [14], О.В. Кербикова (1962) [7], Г.Ю. Малиса (1957, 1959) [12, 13] явился вывод о сложном изменении общей иммунологической реактивности у больных шизофренией и о связи изменения этой реактивности с эффективностью терапии. С.Ф. Семенов (1962) [21] обнаружил в крови больных шизофренией антигены мозга и противомозговые антитела, что позволило ему сформулировать гипотезу аутоиммунного патогенеза шизофрении. R. Heath и соавт. (1967) [54], изучавший на протяжении длительного време-

ни токсические свойства сыворотки крови больных шизофренией, пришел к выводу, что обнаруженный им токсический фактор – тараксетин является противомозговым антигеном, относящимся к иммуноглобулину класса G. Он доказал способность этого иммуноглобулина проходить через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и повреждать нейроны центральной нервной системы. Сходные данные были представлены Г.А. Вилковым с соавт. (1984) [2], который с помощью ультраструктурных и биохимических исследований показал повреждающее воздействие фракцией иммуноглобулина класса G на мозг экспериментальных животных.

Проводились исследования по изучению взаимосвязи аутоиммунной и дофаминовой гипотез развития шизофрении. На основании анализа накопленных данных Г.И. Коляскина с соавт. (1990) [9] выдвинули предположение о том, что аутоиммунный процесс может касаться непосредственно структур дофаминовой системы на уровне дофаминовых рецепторов с образованием антирецепторных антител со стимулирующим и блокирующим действием, которые могут стимулировать постсинаптические дофаминовые рецепторы, приводить к значительному высвобождению дофамина из дофаминергических нейронов и способствовать накоплению дофамина [9].

Иммунологическим нарушениям отводится важная роль не только в развитии и течении эндогенных психозов, но и в формировании резистентности к фармакотерапии. Н.В. Говорин, А.Н. Ложкина (1991) [4] показали, что у больных параноидной шизофренией с резистентностью к психофармакотерапии, по сравнению с нерезистентными больными, отмечалось статистически достоверное увеличение в сыворотке крови антител к аминазину, трифтазину и галоперидолу. Подтверждением важной роли иммунологических нарушений в формировании терапевтической резистентности выступали и положительные результаты применения иммуномодуляторов левамизола и тималина в лечении больных эндогенными психозами, резистентными к психофармакотерапии. При этом положительный клинический эффект был связан с нормализацией иммунологических параметров [3, 11, 15, 22, 23]. В работах Т.П. Ветлугиной (2008) [1] проводилась сравнительная оценка влияния различных антипсихотиков на показатели крови и иммунитет. Выявленные особенности иммунного ответа в группах больных с разной эффективностью терапии позволили определить комплекс нейроиммунологических параметров, связанных с эффектом антипсихотической терапии, и повысить точность его прогноза [1, 10].

Современные патогенетические представления о нейровоспалительной гипотезе шизофрении можно условно разделить на четыре направления: взаимосвязь с инфекциями, нарушения экспрессии цитокинов, изменения соотношения лейкоцитов и генетическая предрасположенность [107].

Ряд авторов обращали внимание на взаимосвязь шизофрении с перенесенным во время беременности гриппом или инфицированностью цитомегалови-

русом, вирусом герпеса и токсоплазмой гонди [114, 115, 126]. Так, например, инфекционный процесс, вызываемый токсоплазмой гонди, может активировать астроциты и стимулировать синтез кинуреновой кислоты, физиологического антагониста NMDA-рецепторов [102], что отражает возможную взаимосвязь с глутаматергической гипотезой шизофрении. Интересные данные были получены и опубликованы в 2011 году M.S. Zandi и соавт. [130], описавшими блокирующие NMDA-рецепторы аутоантитела в подгруппе пациентов с первым эпизодом шизофрении в острой стадии заболевания. Более того, в этом исследовании одному из пациентов с положительным анализом на антитела к NMDA-рецепторам после слабого и нестойкого ответа на антипсихотическую терапию была проведена процедура плазмафереза, направленная на снижение уровня антител, с последующим значительным клиническим улучшением в течение 3 недель и присоединением на этом фоне курсовой терапии преднизолоном. При дальнейшем 7-месячном периоде наблюдения состояние пациента оставалось клинически и функционально стабильным без сопутствующей антипсихотической терапии. Этот случай, по мнению авторов, стал первым описанным в литературе примером клинического ответа на иммунотерапию у пациента с исключительно психиатрической патологией и выявленными антителами к NMDA-рецепторам.

Согласно цитокиновой гипотезе шизофрении медиаторы иммунной системы, особенно цитокины, также способны нарушать церебральную нейротрансмиссию [78]. Цитокины представляют собой низкомолекулярные протеины, опосредующие реакции иммунной системы и воспалительный ответ. В ЦНС они экспрессируются нейрональными и глиальными клетками и играют ключевую роль в процессах развития мозга. Влияние интерферонов и IL-6 на нейрональное развитие начинается очень рано и заключается в регуляции миграции и дифференцировки нейронов. В исследованиях моделирования на мышах было показано, что у животных, получавших в эмбриональном или неонатальном периоде такие специфические цитокины, как IL-1 и IL-6, по достижении пубертатного возраста наблюдались схожие с шизофренией аномалии поведения, некоторые из которых корректировались антипсихотиками [121]. Вызванное инфекцией нарушение образования и соотношения цитокинов может повлиять не только на процессы нейронального развития, но также на распределение в ЦНС клеток с иммунологической функцией, их поляризацию и иницирование. Астроциты и клетки микроглии, в частности, выполняют несколько иммунологических функций в ЦНС, где способствуют развитию иммунного ответа I и II типов параллельно с поляризованным иммунным ответом типа I и типа II в периферической иммунной системе. При шизофрении повышена сывороточная концентрация IL-2, IL-6 и IL-8 [67, 133]. Проведенный в 2008 г. S. Potvin и соавторами [95] мета-анализ показал, что у пациентов с шизофренией выявляются последовательные изменения в характере

экспрессии цитокинов, такие как повышение уровня в периферической крови антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1RA), растворимого рецептора интерлейкина-2 (sIL-2R) и интерлейкина-6 (IL-6). Однако авторы не подтвердили теоретических данных об обусловленном шизофренией переключении с цитокинов Т-хелперов 1 на цитокины Т-хелперы 2 [107].

Роль иммунной системы в патогенезе шизофрении остается довольно спорным вопросом, однако постоянно обновляющиеся данные геномных, гематологических, а также прижизненных нейровизуализационных и посмертных исследований все больше указывают на вовлеченность иммунной системы. Ученым удалось выявить связь между шизофренией и локусом человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), который отвечает за экспрессию главного комплекса гистосовместимости (МНС) и генетический участок, содержащий цитокины IL-1 α , IL-1 β и антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL-1RA). У пациентов, страдающих шизофренией, также обнаруживалось повышение экспрессии других иммунных генов (не цитокинов) в дорсолатеральной префронтальной коре. А недавно методом секвенирования у больных шизофренией в дорсолатеральной префронтальной коре было обнаружено повышение экспрессии иммуномодуляторных генов, специфически отвечающих за интерлейкины (мРНК цитокинов). Регрессионный анализ показал выраженную положительную взаимосвязь между плотностью микроглии и экспрессией мРНК интерлейкинов-1 бета, особенно четко прослеживаемую у больных шизофренией. Параллельно в этом исследовании было обнаружено повышение плотности микроглиальных/антиген-представляющих клеток, экспрессирующих рецепторы главного комплекса гистосовместимости II (МНС-II) в белом веществе головного мозга у лиц, страдавших шизофренией [43].

Значение микроглии в развитии психопатологических процессов, в частности при шизофрении, вновь стало широко обсуждаемым в последние годы. Это связано прежде всего со значительным прогрессом в исследованиях основной функции микроглиальных клеток как резидентных иммунокомпетентных клеток мозга. На основании анализа доказательных данных Н.С. Коломеец (2009) [8] в своей работе указывает на то, что клетки микроглии могут осуществлять функции как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Тем самым были опровергнуты существовавшие ранее представления о мозге как органе с ограниченной иммунной реактивностью. Более того, оказалось, что функциональный статус микроглиальных клеток тесно связан с состоянием периферической иммунной системы [90, 116]. По мнению автора, это дает основание предположить, что реактивность микроглии может быть важным фактором в патогенезе шизофрении [8].

Несмотря на то, что представленность микроглиальных клеток составляет менее 10% в общей массе клеток мозга, микроглия отличается высокой чувствительностью и быстрым развитием ответа при минимальных патологических изменениях. Микроглия

непосредственно вовлечена в развитие нейродегенеративных процессов, продуцируя различные провоспалительные цитокины и свободные радикалы [56, 89]. И, напротив, взаимосвязь нейрон-микроглия определяет баланс между синаптогенезом и гибелью нейронов в процессе развития мозга, а также при травме [52]. Длительная гиперактивация микроглии может приводить к нейрональному апоптозу и повреждениям мозга, которые обычно наблюдаются при таких нейродегенеративных заболеваниях, как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера [34, 88]. Нейродегенеративные процессы также были описаны при шизофрении [66, 94] и могут быть связаны с активацией микроглии. Антагонисты NMDA-рецепторов (фенциклидин, кетамин и МК-801) в экспериментальных исследованиях показали способность индуцировать активацию микроглии [84, 85].

Активация микроглии либо повышение плотности микроглиальных клеток у больных шизофренией были показаны в посмертных исследованиях [32, 99, 105]. Значительное повышение числа микроглиальных клеток в передней части поясной извилины головного мозга и медиодорсальном таламусе было обнаружено у лиц, страдавших шизофренией и покончивших жизнь самоубийством в состоянии острого психоза [106]. Прижизненные исследования активности микроглии стали возможны с появлением новых маркеров для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), представляющих собой лиганды периферических бензодиазепиновых рецепторов. С их помощью в сером веществе головного мозга больных шизофренией была обнаружена гиперактивация микроглии, схожая с таковой при нейродегенеративной деменции [33, 36]. Кроме того, эти исследования показали, что при шизофрении микроглия остается в активированном состоянии на протяжении 5 лет после манифестации заболевания [33, 77].

В своей работе Н.С. Коломеец (2009) [8] проанализировала данные, касающиеся факторов, вызывающих активацию микроглии при шизофрении, и отметила, что они могут быть связаны как с иммунными процессами (собственно патогенные молекулы и вещества, секретируемые активированными иммунокомпетентными клетками), так и иметь собственно нейрональное происхождение, включая ослабление супрессорного контроля со стороны последних [86] и нарушения обмена глутамата [51, 125]. Автор также отмечает важность микроглиальной чувствительности, которая модулирует активность глутаматергической нейротрансдукции, что особенно интересно в свете новой глутаматергической гипотезы шизофрении [48]. Эта чувствительность обусловлена тем, что микроглия экспрессирует практически все известные рецепторы глутамата, его переносчики, а также ферменты глутамат-глутаминового цикла [87, 119, 123]. Более того, непосредственная стимуляция микроглии глутаматом или антагонистами глутаматных рецепторов в исследованиях на культуре клеток приводит к структурным изменениям в клетке [40, 125]. «Нейропатические» эффекты микроглии

в условиях патологии могут также опосредоваться их прямым влиянием на глутаматные рецепторы [134], поскольку эти клетки наряду с астроцитами служат основным поставщиком глицина и D-серина, являющихся мощными эндогенными коагонистами NMDA-рецепторов [53]. В этой связи также представляет интерес потенциальная эффективность при шизофрении (преимущественно в отношении негативной симптоматики и когнитивных нарушений) по-маглюметада метионила, агониста метоботропных глутаматных рецепторов 2 и 3 типов [18, 93], блокатора глицинового транспортера 1 типа сакрозина [62] и агонистов глициновых рецепторов (глицин, D-серин, циклосерин) [47, 49, 55, 57]. При шизофрении обнаружено также повышение экспрессии серинрацемазы (фермента синтеза D-серина) в мозге [104] и не исключена возможность «токсического» влияния локально гиперактивированной микроглии на прилежащие клетки мозга за счет экспрессии потенциальных нейротоксинов (фактор некроза опухоли- α , циклооксигеназа-2, различные производные активного кислорода) [8, 98, 104].

Таким образом, благодаря прогрессивно развивающимся в последние годы методам гематологических, геномных и нейровизуализационных исследований стало возможным дальнейшее углубленное изучение патогенеза шизофрении и поиск новых терапевтических подходов ее лечения. В свою очередь, измененная при шизофрении реактивность микроглии может стать перспективной мишенью для подобных исследований, так как сочетает в себе патофизиологические механизмы глутаматергической и нейровоспалительной гипотез шизофрении.

В этом ключе особенно интересными представляются постоянно обновляющиеся данные по применению у больных шизофренией миноциклина – полусинтетического антибиотика широкого спектра действия из тетрациклиновой группы. Среди других антибиотиков тетрациклинового ряда миноциклин обладает наибольшей проникаемостью через ГЭБ и, например, в 5 раз превосходит доксициклин по этому показателю [41].

Еще в 1973 году Н. MacDonald и соавт. [69] в своей работе отмечали противовоспалительный эффект миноциклина, отличавшийся от его антимикробного действия. А в конце 90-х годов J. Yrjanheikki и соавт. [128, 129] на основании проведенных ими исследований по моделированию ишемического повреждения мозга впервые представили доказательство того, что миноциклин способен оказывать ингибирующий эффект на активацию микроглии. При применении миноциклина наблюдалось снижение экспрессии ряда веществ, связанных с активацией микроглии, таких как каспаза-1 (интерлейкин-1 β -превращающий фермент) и индуцибельной NO-синтетазы [112]. Тем не менее, эти исследования не позволяли дифференцировать прямой ингибирующий эффект миноциклина от его косвенного влияния на активированную микроглию за счет уменьшения нейродегенеративных процессов и, как следствие, снижения микроглиальной активности. Прямой ингибирующий

эффект миноциклина на пролиферацию и активацию микроглии был доказан группой ученых в исследовании на культуре микроглиальных клеток [70]. Кроме того, в аналогичном исследовании миноциклин снижал опосредованную активированной микроглией эксайтотоксичность глутамата [113].

Среди других свойств миноциклина интересными представляются его способность к упреждению апоптоза, снижению продукции свободных радикалов, ингибированию матриксных металлопротеиназ (ММР), а также влияние на лейкоцитарную функцию.

Ряд исследователей установили, что миноциклин уменьшает апоптоз нейронов и олигодендроцитов при воздействии различных повреждающих факторов [108], а также сокращает некроз клеток [31]. Все больше данных указывают на реализацию антиапоптозного действия за счет ряда процессов, развивающихся на митохондриальном уровне. Миноциклин стабилизирует митохондриальные мембраны, а также снижает их проницаемость, ограничивая поступление цитохрома С в цитозоль [135], который является потенциальным триггером для активации каспазы и индукции апоптоза. Кроме того, в исследованиях по клеточному моделированию болезни Гентингтона миноциклин проявил свое ингибирующее действие на выработку проапоптозного белка t-Bid [45].

Как уже отмечалось выше, миноциклин снижает образование оксида азота за счет своего действия на NO-синтетазу. Он также мешает высвобождению из различных клеток, в том числе и из лейкоцитов, кислородных радикалов [26].

Другим свойством миноциклина является его ингибирующее влияние на матриксные металлопротеиназы (ММР) – семейство внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса и участвующих в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей, в расщеплении мембранных рецепторов, выбросе апоптозных лигандов, а также в активации и деактивации хемокинов и цитокинов. Дизрегуляция ММР наблюдается при различных неврологических заболеваниях, в которых эти ферменты задействованы в патологических процессах демиелинизации, нейротоксичности, а также в нейровоспалительных реакциях [127]. Миноциклин является прямым ингибитором ММР ферментативной активности [50], а также способен снижать продукцию ММР лейкоцитами [91]. Кроме того, через ММР-регуляцию миноциклин опосредованно может вызывать снижение трансмиграции в ЦНС лейкоцитов [96], тем самым уменьшая дальнейший нейровоспалительный каскад. А избыточное скопление в ЦНС различных подтипов нейровоспалительных клеток ведет к нарушению нейронального функционирования и усилению токсических эффектов. Помимо ингибирующего эффекта на ММР, лейкоцитарную миграцию и нейровоспалительные процессы в ЦНС, миноциклин обладает также прямым влиянием на активность лейкоцитов. В частности,

миноциклин ингибирует Т-клеточную пролиферацию и снижает продукцию Т-клетками воспалительных цитокинов [59]. Добавление Миноциклина к активированным моноцитам приводило к дозозависимому повышению продукции фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-6 [60].

Таким образом, терапевтический эффект Миноциклина при психоневрологических заболеваниях, по-видимому, не связан напрямую с его собственно антимикробным действием, которое представляется посредственным. Кроме того, производные Миноциклина, лишенные антимикробной активности, сохраняют свою эффективность в отношении описанных выше патологических процессов в ЦНС [76, 113].

Первые опубликованные данные по успешному применению Миноциклина при шизофрении появились в 2007 году, когда Т. Miyaoka и соавт. описали 2 клинических случая положительного эффекта терапии Миноциклином, назначенного пациентам с обострением шизофрении с преобладанием кататонической симптоматики в связи с развитием у них сопутствующей соматической патологии. По достижению ремиссии пациенты продолжали получать Миноциклин исключительно в качестве поддерживающей фармакотерапии при отсутствии у них соматических показаний к его назначению (6 недель в первом случае и 7,5 недель во втором). Последующий период наблюдения составил два года в первом случае и один год во втором, на протяжении которых сохранялась стойкая ремиссия [74].

Действие Миноциклина при шизофрении было воспроизведено в исследованиях у животных с применением неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов (дизоцилпин малеиниат; МК-801) [63]. В своей работе авторы сравнивали эффект Миноциклина с дофаминблокатором галоперидолом. Введение МК-801 вызывало нарушение визуально-пространственной памяти и изменения сенсомоторной фильтрации, схожие с таковыми при шизофрении. Миноциклин инвертировал эти нарушения, демонстрируя сопоставимую с галоперидолом эффективность и оказывая протективные свойства в отношении патологических когнитивных эффектов МК-801.

В другом экспериментальном исследовании изучалась способность Миноциклина ослаблять поведенческие нарушения у мышей (такие как острая гиперлокомоция и нарушения преимпульсного ингибирования – PPI), вызванные введением антагониста NMDA-рецепторов МК-801 (дизоцилпина) [131]. Так, у предварительно получавших Миноциклин (40 мг/кг) животных наблюдалось значительное снижение гиперлокомоции, вызванной дизоцилпином (0,1 мг/кг). Кроме того, развивавшиеся после однократного применения дизоцилпина нарушения PPI также носили ослабленный дозозависимый характер у животных, предварительно получавших Миноциклин. А в последующих микродиалитических исследованиях на свободно движущихся мышах было установлено, что после премедикации Миноциклином отмечается существенное снижение в лобной коре и полосатом теле повышенной после введения

МК-801 концентрации внеклеточного дофамина. Полученные данные позволили предположить, что ингибирующий эффект Миноциклина на индуцированное дизоцилпином повышенное высвобождение дофамина может отчасти объяснять механизм его действия при шизофрении.

В этом ключе интересными представляются данные нескольких клинических исследований по оценке эффективности Миноциклина в качестве аугментирующей терапии у пациентов с шизофренией.

В первом из них был выбран открытый дизайн для оценки эффективности Миноциклина при его дополнительном назначении у 22 больных с терапевтически резистентной шизофренией [75]. Все пациенты находились на стабильной антипсихотической терапии на протяжении как минимум 1 месяца до включения в исследование, а затем продолжали прием антипсихотических препаратов в неизменных дозировках в течение 8 недель. Исходная терапия включала только атипичные антипсихотики – оланзапин (2 пациента), рисперидон (10 пациентов), кветиапин (8 пациентов) и пероспирон (2 пациента). Пациентам назначался Миноциклин с титрацией дозы по следующей схеме: по 100 мг дважды в сутки перорально в течение 1 недели, а затем по 150 мг 3 раза в сутки перорально, начиная со 2-й и до 4-й недели включительно. У всех пациентов наблюдалась хорошая переносимость полной дозы Миноциклина. За 4 недели комбинированной терапии отмечалась статистически значимая редукция симптоматики по всем подшкалам PANSS (позитивная – на 40,4%; негативная – на 44 и общепсихопатологическая – на 52,1%) [75].

В другое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое долгосрочное исследование по оценке эффективности Миноциклина в отношении негативных и когнитивных симптомов у относительно свежих, до 5 лет после манифестации, больных шизофренией было включено 70 пациентов, из них 54 человека прошли рандомизацию в группу Миноциклина (200 мг/сут) либо плацебо в соотношении 2:1. Полностью завершили 24-недельный протокол исследования с учетом последующего 6-месячного периода наблюдения – 21 пациент (13 – Миноциклин и 8 – плацебо). Все пациенты находились на терапии атипичными антипсихотиками не менее 14 дней до включения в исследование (рисперидон, оланзапин, кветиапин или клозапин в хлорпромазиновых эквивалентных дозах 200–600 мг/сут). Наряду с хорошей переносимостью, Миноциклин продемонстрировал свою эффективность при оценке негативной симптоматики по шкале SANS и оценке по шкале общего клинического впечатления (CGI), а также способствовал улучшению когнитивных функций, преимущественно в области исполнительных функций (рабочая память, когнитивное переключение и когнитивное планирование). Кроме того, авторы предположили, что действие Миноциклина как в отношении негативной симптоматики, так и когнитивных нарушений связано с активацией лобной коры [64].

I.B. Chaudhry и соавт. (2012) [39] в проведенном рандомизированном двойном слепом плаце-

бо-контролируемом исследовании оценивали эффективность миноциклина в отношении негативной симптоматики при его дополнительном назначении в дозировке 200 мг/сут к стандартной антипсихотической терапии у пациентов с психотическими симптомами (установленные по критериям DSM-IV диагнозы – шизофрения, шизоаффективное расстройство, шизофреноформное и неуточненное психотическое расстройство) и давностью заболевания не более 5 лет. В исследование было включено 144 пациента, рандомизированных в группу миноциклина (71 пациент) либо плацебо (73 пациента), а полностью завершили протокол с учетом общего 12-месячного периода исследования 94 пациента (46 – миноциклин и 48 – плацебо). Средний показатель улучшения негативной симптоматики по шкале PANSS составил 9,2 балла в группе миноциклина и 4,7 балла в группе плацебо ($p < 0,001$). Схожая эффективность миноциклина по сравнению с плацебо была достигнута по шкалам CGI и GAF, однако при анализе полученных данных по шкале AIMS наблюдалась обратная тенденция. Результаты нейропсихологического обследования показали значительное улучшение 12 из 19 показателей, но без статистически достоверного различия по группам. Авторы пришли к выводу, что добавление миноциклина к стандартной терапии на ранних стадиях шизофрении улучшает преимущественно негативные симптомы, однако остается открытым вопрос об опосредованности этого эффекта за счет нейропротекторных, противовоспалительных либо иных механизмов действия.

Отдельный интерес представляют результаты исследований по интенсификации стандартной антипсихотической терапии селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), которые, по данным M. Stolina и соавт. (2000) [109] и D. Pyeon и соавт. (2000) [97], способствуют индукции цитокинов 1 типа за счет ингибирования цитокинов 2 типа, т.е. изменению баланса между иммунным ответом I и II типов. Активацию ЦОГ-2 (COX-2), экспрессируемую тканями мозга, вызывают такие цитокины, как IL-2, IL-7 и IL-10. В свою очередь, активированная ЦОГ-2 запускает дальнейший воспалительный каскад в ЦНС. У пациентов, страдающих шизофренией, в цереброспинальной жидкости был выявлен повышенный уровень IL-2 и sIL-2R [65, 71], растворимых рецепторов IL-6, являющихся функциональной частью системы IL-6, а также IL-10. Повышение уровня этих цитокинов в ЦНС может быть сопряжено с возрастанием экспрессии ЦОГ-2. В этом ключе внимание исследователей привлек препарат целекоксиб, – селективный ингибитор ЦОГ-2, обладающий хорошей проницаемостью через ГЭБ и способный, по мнению ряда авторов, подавлять индуцированную цитокинами активацию и экспрессию ЦОГ-2 в ЦНС пациентов, страдающих шизофренией [79].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании N. Müller и соавт. (2002) [79] у больных шизофренией 25 пациентов получали рисперидон 2–4 мг/сут в сочетании с плацебо, а 25 пациентов получали рисперидон в тех же дозах в комбина-

ции с целекоксибом (400 мг/сут). Первичный анализ результатов исследования показал статистически значимую редукцию симптоматики по шкале PANSS в обеих группах через 5 недель терапии. При этом в группе целекоксиба определялось существенное превосходство по общему баллу, особенно между 2 и 4 неделями, что, по мнению авторов, означало более ранний ответ при использовании комбинированной терапии, однако в группе комбинированной терапии на 2-й и 4-й неделях наблюдалась более глубокая редукция симптоматики. Проведенный авторами повторный статистический ковариационный анализ (ANCOVA) симптоматики PANSS в соответствии с 5-факторной моделью [68] подтвердил статистически значимое улучшение по суммарному баллу шкалы PANSS в группе целекоксиба, а также выявил в этой группе статистически значимое превосходство в отношении фактора когнитивных нарушений в основном за счет улучшения таких пунктов, как нарушение абстрактного мышления и концептуальная дезорганизация (расстройства мышления). При этом для остальных пунктов, а также для других 4 факторов статистически достоверных различий получено не было. На основании этих данных авторы выдвинули предположение об избирательном влиянии супрессии ЦОГ-2 на нарушение мышления при шизофрении [81].

Вышеизложенные результаты исследования согласуются с нейрофизиологическими данными о вовлеченности фронтальной коры, миндалевидного тела и гиппокампа в процессы памяти и другие когнитивные функции. Причем в этих структурах мозга была обнаружена устойчивая экспрессия ЦОГ-2 [35, 58, 124]. ЦОГ-2 обладает ингибирующим эффектом на долговременное усиление синаптической передачи (long-term potentiation, LTP), при этом фармакологическое подавление ЦОГ-2 уменьшает LTP непосредственно в зубчатой извилине гиппокампа и в зоне CA1 гиппокампа [83]. С другой стороны, когнитивные функции опосредуются за счет холинергической нейротрансмиссии. В экспериментальном исследовании на крысах было показано супрессорное действие селективного ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба на воспалительную реакцию в ЦНС и его протективный эффект в отношении потери холинергических нейронов [101]. Кроме того, на фоне терапии рофекоксибом значительно уменьшалась холинергическая гипофункция у подопытных крыс [46]. K.I. Andreasson и соавт. (2001) [29] наблюдали нарушение памяти у генетически модифицированных мышей с нейрональной гиперэкспрессией ЦОГ-2. Уменьшение когнитивного дефицита под действием ингибиторов ЦОГ-2 у экспериментальных грызунов с генетически модифицированной гиперэкспрессией ЦОГ-2 было подтверждено в исследовании T. Melnikova и соавт. (2006) [72].

Дальнейшее изучение аугментации стандартной антипсихотической терапии целекоксибом проводилось в исследованиях как на ранних этапах шизофрении, так и при хроническом течении заболевания.

На основании полученных экспериментальных данных, а также результатов нескольких доклиниче-

ских исследований, продемонстрировавших протективные свойства ингибиторов ЦОГ-2 в отношении глутамат-опосредованной нейротоксичности [73, 79, 80, 110, 122], было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности терапии целекоксибом в сочетании с рисперидоном либо оланзапином у больных с непрерывнотекущей формой шизофрении. Однако, полученные в этом исследовании данные не показали какого-либо положительного эффекта комбинированной терапии с целекоксибом ни на один из оцениваемых (психопатологическая симптоматика, функционирование, экстрапирамидные побочные эффекты) параметров [100].

В 8-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 60 стационарных больных с обострением хронической шизофрении были рандомизированы в 2 группы: рисперидон 6 мг/сут в сочетании с целекоксибом 400 мг/сут либо рисперидон 6 мг/сут с плацебо. в группе комбинированной терапии отмечалось более значимая редукция позитивных и общих психопатологических симптомов, а также общего балла шкалы PANSS, но в отношении негативной симптоматики различий между группами не наблюдалось [25].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 49 пациентов с первым эпизодом шизофрении получали амисульприд в дозе 200–1000 мг/сут в комбинации либо с целекоксибом 400 мг/сут, либо с плацебо. В группе пациентов, получавших амисульприд в сочетании с целекоксибом, наблюдалась значимая редукция негативной ($p = 0,03$) и общей психопатологической симптоматики ($p = 0,05$), а также суммарного балла шкалы PANSS ($p = 0,02$). Кроме того, результаты оценки по шкале CGI в случае комбинированной терапии также были значительно лучше ($p \leq 0,001$) [82].

Дальнейшие исследования терапевтической активности препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) при шизофрении касались неселективного ингибитора ЦОГ-1 и ЦОГ-2 аспирина. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 70 пациентов с диагнозом шизофрения, шизоаффективное и шизофреноформное расстройство и длительностью заболевания не более 5 лет в течение 3 месяцев в дополнение к своей стандартной антипсихотической терапии (оланзапин, клозапин, рисперидон) получали либо аспирин (1000 мг/сут), либо плацебо. С целью профилактики возможных гастроэнтерологических осложнений пациентам обеих групп назначался пантопразол 40 мг/сут. Помимо клинических (PANSS), оценивались также иммунологические показатели: Т-клеточные цитокины IL-4 и IFN- γ и моноцитарные цитокины IL-12 и IL-6. Анализ результатов исследования показал статистически достоверное снижение суммарного балла шкалы PANSS в группе комбинированной терапии по сравнению с контрольной. Положительный эффект комбинированной терапии проявлялся сильнее у пациентов с более низким соотношением IFN- γ /IL-4, т.е. с более выраженными иммунологиче-

скими нарушениями. Однако аспирин не оказал существенного влияния ни на когнитивные функции, ни на негативную симптоматику [61].

В последние годы внимание ученых также привлекли омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, особенно эйкозапентаеновая кислота (ЭПК), продемонстрировавшая свое положительное терапевтическое влияние в лечении различных заболеваний, в том числе иммуновоспалительных (ревматоидный артрит).

Первой опубликованной работой стали результаты плацебо-контролируемого исследования в группе молодых пациентов с высоким риском развития шизофрении, у которых отмечалось благоприятное профилактическое действие полиненасыщенных жирных кислот [27]. В последующем было проведено еще шесть двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых ЭПК назначалась в качестве аугментации антипсихотической терапии у пациентов с шизофренией, и одна работа с применением ЭПК в качестве монотерапии. Обнадеживающие данные были получены в 4 исследованиях, в то время как 3 работы не дали положительных результатов. Проведенный по результатам этих 3 исследований мета-анализ также не выявил терапевтического эффекта ЭПК при шизофрении [44].

Таким образом, обобщая результаты интервенционных исследований по применению противовоспалительных средств при шизофрении, становится очевидным, что большинство этих препаратов при присоединении к антипсихотической фармакотерапии оказывают дополнительный эффект в отношении редукции психотических продуктивных симптомов и когнитивной дисфункции. Обращает на себя внимание внушительное число рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых эта эффективность была продемонстрирована. Особый интерес представляет антибиотик миноциклин, хорошо проникающий через ГЭБ и обладающий мультифункциональным противовоспалительным и нейромодуляторным действием, что может оказаться перспективным в поиске новых патофизиологических механизмов и терапевтических подходов при шизофрении.

При изучении новых нейровоспалительных аспектов нельзя забывать и другие известные биологические гипотезы развития шизофрении: нарушение дофаминергической и глутаматергической нейротрансмиссии, аномалии развития, генетические и эпигенетические механизмы. Постоянно обновляющиеся научные данные все больше указывают не на взаимоисключение, а на взаимосвязь этих механизмов в патогенезе шизофрении. Набирающая в последние годы все более мощную доказательную базу нейровоспалительная гипотеза может выступить связующим звеном для остальных патогенетических теорий шизофрении. Поиск и клиническое изучение средств, влияющих на провоспалительные процессы при шизофрении, открывают новые терапевтические возможности в лечении шизофрении.

Список литературы

- Ветлугина Т.П. Клиническая психонейроиммунология: итоги и перспективы // Сибирский вестник психиатрии и наркологии – 2008. – 1(48). – С. 12–17.
- Вилков Г.А., Бардахчян Э.А., Степаненко Е.М., Силецкий О.Я. Ультраструктурные и биохимические доказательства повреждения мозга фракцией Ig G из сыворотки крови больных шизофренией // Журн. невропатол. и психиатр. – 1984. – 84(5). – С. 767–770.
- Говорин Н.В., Ступина О.П. Применение пептида вилочковой железы тималина в комплексной терапии // Журн. невропатол. и психиатр. – 1990. – 3(90). – С. 100–103.
- Говорин Н.В., Ложкина А.Н. Антитела к нейролептикам и их роль в механизмах формирования терапевтической резистентности при психофармакотерапии больных параноидной шизофренией // Журн. невропатол. и психиатр. – 1991. – 7(91). – С. 117–121.
- Джонс П., Бакли П. Шизофрения / под редакцией С.Н. Мосолова – М.: Медпрессинформ, – 2008. – 192 с.
- Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении / Редактор русскоязычного издания С.Н. Мосолов – Лондон: Издательство Taylor & Francis, 2004.
- Кербиков О.В. Иммунологическая реактивность при шизофрении и влияние на нее современных лечебных средств // Вестн. Акад. Мед. Наук СССР – 1962. – 1. – С. 36–43.
- Коломеец Н.С. Значение реактивности микроглии в патогенезе мозга при шизофрении // Журн. неврологии и психиатрии – 2009. – 3. – С. 60–63.
- Коляскина Г.И., Секирина Т.П. Иммунология шизофрении. Современные проблемы и перспективы (Обзор) // Медицинский реферативный журнал, психиатрия. – М., 1990. – 3. – С. 6–9.
- Лобачева О.А., Ветлугина Т.П., Семке А.В. Иммунологические критерии прогноза эффективности антипсихотической терапии больных шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии – 2013. – 1(76). – С. 66–70.
- Малин Д.И. Нефармакогенные методы лечения и место плазмафереза в современной биологической терапии эндогенных психозов // Дисс. докт. мед. наук. – М., 1994. – 283 с.
- Малис Г.Ю. Иммунобиологическая диагностика шизофрении // Журн. невропатол. и психиатр. – 1957. – 57 (1). – С. 82–86.
- Малис Г.Ю. К этиологии шизофрении. – М., Медгиз – 1959. – 224 с.
- Малкин П.Ф. Значение измененной реактивности при лечении шизофрении // Труды III Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. – М., 1950. – С. 351.
- Мосолов С.Н. Применение декариса (левамизол) у терапевтически резистентных больных эндогенными психозами. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование // Актуальные проблемы клиники, лечения, социальной реабилитации психически больных. – М., 1982. – С. 190–193.
- Мосолов С.Н. Новые достижения в терапии психических заболеваний – М.: БИНОМ, 2002.
- Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // Журн. невропатол. и психиатр. – 2010. – 110 (6). – С. 4–12.
- Мосолов С.Н., Смулевич А.Б., Незнано Н.Г. с соавт. Применение агонистов mGlu 2/3 – новый подход к терапии шизофрении: результаты рандомизированного двойного слепого исследования // Журн. невропатол. и психиатр. – 2010. – 110 (7). – С. 16–23.
- Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) – М.: Социально-политическая мысль, 2012.
- Равкин И.Г., Голодец Р.Г., Чехович Я.И. с соавт. К вопросу о роли аллергического фактора в развитии и оформлении клинической картины эпилепсии и шизофрении // Вопросы иммунопатологии нервно-психических заболеваний // Материалы конференции. – М., 1969 – Т. 54 – С. 51–53.
- Семенов С.Ф. Клиника, этиология и патогенез шизофрении // Шизофрения / Вопросы нозологии, патогенеза, клиники и анатомии. – М., 1962. – 215 с.
- Семенов С.Ф., Голодец Р.Г., Авруцкий Г.Я. с соавт. Клинико-иммунологические аспекты применения левамизола в психиатрической практике // Журн. невропатол. и психиатр. – 1988. – 1. – С. 100–107.
- Семенов С.Ф., Могилкина Н.П., Сухотина Н.К. с соавт. Клинико-иммунологические аспекты терапевтической резистентности больных шизофренией и возможности ее преодоления при помощи иммуноактивных препаратов // Новое в иммунологии и терапии психических заболеваний. – М., 1988. – С. 86–89.
- Тиганов А.С. Руководство по психиатрии. – М.: Медицина, 1999.
- Akhondzadeh S., Tabatabaee M., Amini H. et al. Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial // Schizophr. Res. – 2007. – 90. – P. 179–185.
- Amin A.R., Attur M.G., Thakker G.D. et al. A novel mechanism of action of tetracyclines: Effect on nitric oxide synthases // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1996. – 93. – P. 14014–14019.
- Amminger G.P., Schäfer M.R., Papageorgiou K. et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial // Arch. Gen. Psychiatry – 2010. – 67. – P. 146–154.
- Andreassen N.C. Symptoms, signs and diagnosis of schizophrenia // Lancet – 1995. – 346. – P. 377–481.
- Andreasson K.I., Savonenko A., Vidensky S. et al. Age-dependent cognitive deficits
- Arolt V., Ambreé O. The Question of pro-inflammatory immune activity in schizophrenia and the potential importance of anti-inflammatory drugs // Inflammation in Psychiatry – Mod Trends Pharmacopsychiatry. Basel, Karger, 2013. – Vol. 28. – P. 100–116.
- Arvin K.L., Han B.H., Du Y., et al. Minocycline markedly protects the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury. Annals of Neurology – 2002. – 52. – P. 54–61.
- Bayer T.A., Buslei R., Havas L., Falkai P. Evidence for activation of microglia in patients with psychiatric illnesses // Neurosci. Lett. – 1999. – 271. – P. 126–128.
- Berckel B.N., Bossong M.G., Boellaard R. et al. Microglia activation in recent-onset schizophrenia: A quantitative [R]-[11C]PK11195 positron emission tomography study // Biol. Psychiatry – 2008. – 64. – P. 820–822.
- Block M.L., Hong J.S. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: Multiple triggers with a common mechanism // Prog. Neurobiol. – 2005. – 76. – P. 77–98.
- Breder C.D., Saper C. B. Expression of inducible cyclooxygenase mRNA in the mouse brain after systemic administration of bacterial lipopolysaccharide // Brain Res – 1996. – 713. – P. 64–69.
- Cagnin A., Kassiou M., Meikle S.R., Banati R.B. In vivo evidence for microglial activation in neurodegenerative dementia // Acta Neurol. Scand. Suppl. – 2006. – 185. – P. 107–114.
- Carlsson A., Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on the formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain // Acta Pharmacol – 1963. – 20. – P. 140–144.
- Carlsson M.L., Carlsson A., Nilsson M. Schizophrenia: from dopamine to glutamate and back // Curr. Med. Chem. – 2004. 11(3). – P. 267–77.
- Chaudhry I.B., Hallak J., Husain N. et al. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment // Journal of Psychopharmacology – 2012. 26(9). – P. 1185–1193.
- Christensen R.N., Ha B.K., Sun F. et al. Kainate induces rapid redistribution of the actin cytoskeleton in amoeboid microglia // J. Neurosci. Res. – 2006. – 84. – 1. – P. 170–181.
- Colovic M., Caccia S. Liquid chromatographic determination of minocycline in brain-to-plasma distribution studies in the rat // Journal of Chromatography B – 2003. – 791. – P. 337–343.
- Conley R.R., Buchanan R.V. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia // Schizophrenia Bulletin. – 1997. 23. – P. 663–674.
- Fillman S.G., Cloonan N., Catts V.S. et al. Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia // Molecular Psychiatry – 2012. – P. 1–9.
- Fusar-Poli P., Berger G. Eicosapentaenoic acid interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies // J. Clin. Psychopharmacol. – 2012. – 32. – P. 179–185.
- Gabler W.L., Amith J., Tsukuda N. Comparison of deoxycycline and a chemically modified tetracycline inhibition of leukocyte functions // Research Communications in Chemical Pathology & Pharmacology – 1992. – 78. – P. 151–160.
- Giovannini M.G., Scali C., Prosperi C. et al. Beta-amyloid-induced inflammation and cholinergic hypofunction in the rat brain in vivo: involvement of the p38MAPK pathway // Neurobiol. Dis. – 2002. – 11. – P. 257–274.
- Goff D.C., Tsai G., Levitt J. et al. A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry – 1999. – 56 (1). – P. 21–27.
- Goff D.C., Coyle J.T. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia // Am. J. Psychiat. – 2001. – 158. – P. 1367–1377.
- Goff D.C., Cather C., Gottlieb J.D. et al. Once-weekly D-cycloserine effects on negative symptoms and cognition in schizophrenia: an exploratory study // Schizophr. Res. – 2008. – 106 (2–3). – P. 320–327.
- Golub L.M., Ramamurthy N., McNamara T.F. et al. Tetracyclines inhibit tissue collagenase activity. A new mechanism in the treatment of periodontal disease // Journal of Periodontal Research – 1984. – 19. – P. 651–655.
- Gras G., Porcheray F., Samah B., Leone C. The glutamate-glutamine cycle as an inducible, protective face of macrophage activation // J. Leukoc. Biol. – 2006. – 80. – 5. – P. 1067–1075.
- Hanisch U. Microglia as a source and target of cytokines // Glia – 2002. – 40. – P. 140–155.
- Hayashi Y., Ishibashi H., Hashimoto K. et al. Potentiation of the NMDA receptor-mediated responses through the activation of the glycine site by microglia secreting soluble factors // Glia – 2006. – 53. – 6. – P. 660–668.
- Heath R.G., Krupp I.M. Schizophrenia as an immunologic disorder: demonstration of antibody globulins by fluorescent antibody techniques // Arch. Gen. psychiat. – 1967. – 16 (1). – P. 1–9.

55. Heresco-Levy U., Javitt D.C., Ebstein R. et al. D-serine efficacy as add-on pharmacotherapy to risperidone and olanzapine for treatment-refractory schizophrenia // *Biol. Psychiatry* – 2005. – 57 (6). – P. 577–585.
56. Ishizuka K., Kimura T., Igata R. et al. Identification of monocyte chemoattractant protein-1 in senile plaques and reactive microglia of Alzheimer's disease // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 1997. – 51. – P. 135–138.
57. Javitt D.C., Zylberman I., Zukin S.R. et al. Amelioration of negative symptoms in schizophrenia by glycine // *Am. J. Psychiatry* – 1994. – 151 (8). – P. 1234–1236.
58. Kaufmann W.E., Worley P.F., Pegg J. et al. COX-2, a synaptically induced enzyme, is expressed by excitatory neurons at postsynaptic sites in rat cerebral cortex // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 1996. – 93. – P. 2317–2321.
59. Kloppenburg M., Verweij C.L., Miltenburg A.M. et al. The influence of tetracyclines on T cell activation // *Clinical and Experimental Immunology* – 1995. – 102. – P. 635–641.
60. Kloppenburg M., Brinkman B.M., de Rooij-Dijk N.H. et al. The tetracycline derivative minocycline differentially affects cytokine production by monocytes and T lymphocytes // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* – 1996. – 40. – P. 934–940.
61. Laan W., Grobbee D.E., Selten J.P. et al. Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Clin. Psychiatry*. – 2010. – 71. – P. 520–527.
62. Lane H.Y., Lin C.H., Huang Y.J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison study of sarcosine (N-methylglycine) and D-serine add-on treatment for schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2010. – 13 (4). – P. 451–460.
63. Levkovitz Y., Levi U., Braw Y., Cohen H. Minocycline, a second-generation tetracycline, as a neuroprotective agent in an animal model of schizophrenia // *Brain Research* – 2007. – 1154. – P. 154–162.
64. Levkovitz Y., Mendlovich S., Riwkes S. et al. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia // *Journal of Clinical Psychiatry* – 2010. – 71. – P. 138–149.
65. Licinio J., Seibyl J.P., Altemus M. et al. Elevated CSF levels of interleukin-2 in neuroleptic-free schizophrenic patients // *Am. J. Psychiatry*. – 1993. – 150. – P. 1408–1410.
66. Lieberman J.A. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective // *Biol. Psychiatry* – 1999. – 46. – P. 729–739.
67. Lin A., Kenis G., Bignotti S. et al. The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: Increased serum interleukin-6 // *Schizophr. Res.* – 1998. – 32. – P. 9–15.
68. Lindenmayer J.P., Bernstein-Hyman R., Grochowski S. A new five factor model of schizophrenia // *Psychiatr. Q.* – 1994. – 65. – P. 299–322.
69. MacDonald H., Kelly R.G., Allen E.S. et al. Pharmacokinetic studies on minocycline in man // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1973. – 14. – P. 852–861.
70. Matsuki S., Iuchi Y., Ikeda Y. et al. Suppression of cytochrome c release and apoptosis in testes with heart stress by minocycline // *Biochemical and Biophysical Research Communications* – 2003. – 312. – P. 843–849.
71. McAllister C.G., van Kammen D.P., Rehn T.J. et al. Increases in CSF levels of interleukin-2 in schizophrenia: effects of recurrence of psychosis and medication status // *Am. J. Psychiatry* – 1995. – 152. – P. 1291–1297.
72. Melnikova T., Savonenko A., Wang Q. et al. Cyclooxygenase-2 activity promotes cognitive deficits but not increased amyloid burden in a model of Alzheimer's disease in a sex-dimorphic pattern // *Neuroscience* – 2006. – 141. – P. 1149–1162.
73. Mirjany M., Ho L., Pasinetti G.M. Role of cyclooxygenase-2 in neuronal cell cycle activity and glutamate-mediated excitotoxicity // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – 301. – P. 494–500.
74. Miyaoka T., Yasukawa R., Yasuda H. et al. Possible antipsychotic effects of minocycline in patients with schizophrenia // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* – 2007. – 31. – P. 304–307.
75. Miyaoka T., Yasukawa R., Yasuda H. et al. Minocycline as adjunctive therapy for schizophrenia: An open-label study // *Clinical Neuropharmacology* – 2008. – 31. – P. 287–292.
76. Miyaoka T. Minocycline for Schizophrenia: A critical review // *Open Journal of Psychiatry* – 2012. – 2. – P. 399–406.
77. Monji A., Kato T., Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia // *Psychiatry and Clinical Neurosciences* – 2009. – 63. – P. 257–265.
78. Müller N., Ackenheil M. Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders // *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry* – 1998. – 22. – P. 1–33.
79. Müller N., Riedel M., Scheppach C. et al. Beneficial anti-psychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry* – 2002. – 159. – P. 1029–1034.
80. Müller N., Ulmschneider M., Scheppach C. et al. COX-2 inhibition as a treatment approach in schizophrenia: Immunological considerations and clinical effects of celecoxib add-on therapy // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2004. – 254. – P. 14–22.
81. Müller N., Riedel M., Schwarz M., Engel R. Clinical effects of COX-2 inhibitors on cognition in schizophrenia // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2005. – 255. – P. 149–151.
82. Müller N., Krause D., Dehning S. et al. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment // *Schizophr. Res.* – 2010. – 121. – P. 118–124.
83. Murray H.J., O'Connor J.J. A role for COX-2 and p38 mitogen activated protein kinase in long-term depression in the rat dentate gyrus in vitro // *Neuropharmacology* – 2003. – 44. – P. 374–380.
84. Nakki R., Koistinaho J., Sharp F.R., Sagar S.M. Cerebellar toxicity of phencyclidine // *J. Neurosci.* – 1995. – 15. – P. 2097–2108.
85. Nakki R., Nickolenko J., Chang J., Sagar S.M., Sharp F.R. Haloperidol prevents ketamine- and phencyclidine-induced HSP70 protein expression but not microglial activation // *Exp. Neurol.* – 1996. – 137. – P. 234–241.
86. Neumann H. Control of glial immune function by neurons // *Glia* – 2001. – 36. – P. 191–199.
87. Noda M., Nakanishi H., Nabekura J. et al. AMPA-kainate subtypes of glutamate receptor in rat cerebral microglia // *J. Neurosci.* – 2000. – 20. – 1. – P. 251–258.
88. Nurun B.N., Tanaka T., Kamino K. et al. Toll-like receptor 3 mediated hyperphosphorylation of tau in human SH-SY5Y neuroblastoma cells // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2006. – 60. – P. S27–S33.
89. Ogawa K., Yamada T., Tsujikawa Y. et al. Localization of a novel type trypsin-like serine protease, neurosin, in brain tissues of Alzheimer's disease and Parkinson's disease // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2000. – 54. – P. 419–426.
90. Olson J.K., Miller S.D. Microglia initiate central nervous system innate and adaptive immune responses through multiple TLRs // *J. Immunol.* – 2004. – 173. – P. 3916–3924.
91. Paemen L., Martens E., Norga K. et al. The gelatinase inhibitory activity of tetracyclines and chemically modified tetracycline analogues as measured by a novel microtiter assay for inhibitors // *Biochemical Pharmacology* – 1996. – 52. – P. 105–111.
92. Palacios-Pelaez R., Lukiw W.J., Bazan N.G. Omega-3 essential fatty acids modulate initiation and progression of neurodegenerative disease // *Mol. Neurobiol.* – 2010. – 41. – P. 367–374.
93. Patil S.T., Zhang L., Martenyi F. et al. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial // *Nat. Med.* – 2007. – 13. – P. 1102–1107.
94. Perez-Neri I., Ramirez-Bermudez J., Montes S., Rios C. Possible mechanisms of neurodegeneration in schizophrenia // *Neurochem. Res.* – 2006. – 31. – P. 1279–1294.
95. Potvin S., Stip E., Sepehry A.A. et al. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review // *Biol. Psychiatry* – 2008. – 63. – P. 801–808.
96. Power C., Henry S., Del Bigio N.R. et al. Intracerebral hemorrhage induces macrophage activation and matrix metalloproteinases // *Annals of Neurology* – 2003. – 53. – P. 731–742.
97. Pyeon D., Diaz F.J., Splitter G.A. Prostaglandin E(2) increases bovine leukemia virus tax and pol mRNA levels via cyclooxygenase 2: regulation by interleukin-2, interleukin-10, and bovine leukemia virus // *J. Virol.* – 2000. – 74. – P. 5740–5745.
98. Pyo H., Joe E., Jung S. et al. Gangliosides activate cultured rat brain microglia // *J. Biol. Chem.* – 1999. – 274. – P. 34584–34589.
99. Radewicz K., Garey L.J., Gentleman S.M., Reynolds R. Increase in HLA-DR immunoreactive microglia in frontal and temporal cortex of chronic schizophrenics // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2000. – 59. – P. 137–150.
100. Rapaport M.H., Delrahim K.K., Bresce C.J. et al. Celecoxib augmentation of continuously ill patients with schizophrenia // *Biol. Psychiatry* – 2005. – 57. – P. 1594–1596.
101. Scali C., Giovannini M.G., Proserpi C. et al. The selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib suppresses brain inflammation and protects cholinergic neurons from excitotoxic degeneration in vivo // *Neuroscience* – 2003. – 117. – P. 909–919.
102. Schwarcz R., Hunter C.A. Toxoplasma gondii and schizophrenia: linkage through astrocyte-derived kynurenic acid? // *Schizophr. Bull.* – 2007. – 33. – P. 652–653.
103. Snyder S.H. Dopamine receptors, neuroleptics, and schizophrenia // *Am. J. Psychiatry* – 1981. – 138. – P. 460–464.
104. Steffek A.E., Haroutunian V., Meador-Woodruff J.H. Serine racemase protein expression in cortex and hippocampus in schizophrenia // *Neuroreport* – 2006. – 17. – P. 1181–1185.
105. Steiner J., Mawrin C., Ziegeler A. et al. Distribution of HLA-DR-positive microglia in schizophrenia reflects impaired cerebral lateralization // *Acta Neuropathol.* – 2006. – 112. – P. 305–316.
106. Steiner J., Biela H., Brisch R. et al. Immunological aspects in the neurobiology of suicide: Elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide // *J. Psychiatr. Res.* – 2008. – 42. – P. 151–157.
107. Steiner J., Bogerts B., Samyay Z. et al. Bridging the gap between the immune and glutamate hypothesis of schizophrenia and major depression: Potential role of glial NMDA receptor modulators and impaired blood-brain barrier integrity // *The World Journal of Biological Psychiatry* – 2012. – 13. – P. 482–429.
108. Stirling D.P., Khodarahmi K., Liu, J. et al. Minocycline treatment reduces delayed oligodendrocyte death, attenuates axonal dieback, and improves functional outcome after spinal cord injury // *The Journal of Neuroscience* – 2004. – 24. – P. 2182–2190.
109. Stolina M., Sharma S., Lin Y., et al. Specific inhibition of cyclooxygenase 2 restores antitumor reactivity by altering the balance of IL-10 and IL-12 synthesis // *J. Immunol.* – 2000. – 164. – P. 361–370.

110. Strauss K.I., Marini A.M. Cyclooxygenase-2 inhibition protects cultured cerebellar granule neurons from glutamate-mediated cell death // *J. Neurotrauma* – 2002. – 19. – P. 627–638.
111. Sublette M.E., Ellis S.P., Geant A.L., Mann J.J. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression // *J. Clin. Psychiatry* – 2011. – 72. – P. 1577–1584.
112. Tikka T., Fiebich B.L., Goldsteins G. et al. Minocycline, a tetracycline derivative, is neuroprotective against excitotoxicity by inhibiting activation and proliferation of microglia // *The Journal of Neuroscience* – 2001. – 21. – P. 2580–2588.
113. Tikka T.M., Koistinaho J.E. Minocycline provides neuroprotection against N-methyl-D-aspartate neurotoxicity by inhibiting microglia // *The Journal of Immunology* – 2001. – 166. – P. 7527–7533.
114. Torrey E.F., Leweke M.F., Schwarz M.J. et al. Cytomegalovirus and schizophrenia // *CNS Drugs* – 2006. – 20. – P. 879–885.
115. Torrey E.F., Bartko J.J., Lun Z.R., Yolken R.H. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis // *Schizophr. Bull.* – 2007. – 33. – P. 729–736.
116. Town T., Nikolic V., Tan J. The microglial "activation" continuum: from innate to adaptive responses // *J. Neuroinflammation* – 2005. – 2. – P. 24.
117. Tull S.P., Yates C.M., Maskrey B.H. et al. Omega-3 Fatty acids and inflammation: novel interactions reveal a new step in neutrophil recruitment // *PLoS Biol.* – 2009. – 7:e1000177.
118. Turnbull T., Cullen-Drill M., Smaldone A. Efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on improvement of bipolar symptoms: a systematic review // *Arch. Psychiatr. Nurs.* – 2008. – 22. – P. 305–311.
119. Verkhatsky A., Kirchoff F. NMDA Receptors in Glia // *The Neuroscientist* – 2007. – 13. – 1. – P. 28–37.
120. Wagner J. Über die Einwirkung febrilhafter Erkrankungen auf Psychosen // *Jahrbücher für die Psychiatrie* – 1887. – 7. – P. 94–131.
121. Watanabe Y., Someya T., Nawa H. Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: evidence from human studies and animal models // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2010. – 64. – P. 217–230.
122. Willard L.B., Hauss-Wegrzyniak B., Danysz W., Wenk G.L. The cytotoxicity of chronic neuroinflammation upon basal forebrain cholinergic neurons of rats can be attenuated by glutamatergic antagonism or cyclooxygenase-2 inhibition // *Exp. Brain Res.* – 2002. – 134. – P. 58–65.
123. Yamada J., Sawada M., Nakanishi H. Cell cycle-dependent regulation of kainate-induced inward currents in microglia // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006. – 349. – 3. – P. 913–919.
124. Yamagata K., Andreasson K.I., Kaufmann W.I. Expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: regulation by synaptic activity and glucocorticoids // *Neuron* – 1993. – 11. – P. 371–386.
125. Yebra L., Malpesa Y., Ursu G. et al. Dissociation between hippocampal neuronal loss, astroglial and microglial reactivity after pharmacologically induced reverse glutamate transport // *Neurochem. Int.* – 2006. – 49. – 7. – P. 691–697.
126. Yolken R.H., Torrey E.F. Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder // *Clin. Microbiol. Rev.* – 1995. – 8. – P. 131–145.
127. Young V.W., Power C., Forsyth P., Edwards D.R. Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system // *Nature Reviews Neuroscience* – 2001. – 2. – P. 502–511.
128. Yrjanheikki J., Keinanen R., Pellika M., Hokfelt T., Hoistinaho J. Tetracyclines inhibit microglial activation and are neuroprotective in global brain ischemia // *Proceedings of the National Academy of Sciences* – 1998. – 95. – P. 15769–15774.
129. Yrjanheikki J., Tikka T., Keinanen R. et al. A tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window // *Proceedings of the National Academy of Sciences* – 1999. – 96: 13496–13500.
130. Zandi M.S., Irani S.R., Lang B. et al. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia // *J. Neurol.* – 2011. – 258. – P. 686–688.
131. Zhang L., Shirayama Y., Iyo M., Hashimoto K. Minocycline attenuates hyperlocomotion and prepulse inhibition deficits in mice after administration of the NMDA receptor antagonist dizocilpine // *Neuropsychopharmacology* – 2007. – 32. – P. 2004–2010.
132. Zhang W., Hu X., Yang W. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation confers long-term neuroprotection against neonatal hypoxicischemic brain injury through anti-inflammatory actions // *Stroke* – 2010. – 41. – P. 2341–2347.
133. Zhang X.Y., Zhou D.F., Cao L.Y. et al. Changes in serum interleukin-2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol: Relationship to outcome in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry* – 2004. – 65. – P. 940–947.
134. Zhao W., Xie W., Le W. et al. Activated microglia initiate motor neuron injury by a nitric oxide and glutamate-mediated mechanism // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2004. – 63. – 9. – P. 964–977.
135. Zhu S., Stavrovskaya I.G., Drozda M. et al. Minocycline inhibits cytochrome c release and delays progression of amyotrophic lateral sclerosis in mice // *Nature* – 2002. – 417. – P. 74–78.

Neuroinflammatory hypothesis of schizophrenia and new therapeutical approaches

Kostyukova A.B., Mosolov S.N.

Moscow research Institute of psychiatry Minzdrava Rossii

SUMMARY. This paper reviews the current state of knowledge about the neuroinflammatory schizophrenia hypothesis and a possible link to another pathogenetic theories, e.g. glutamatergic. Results of multiple randomized clinical trials conducted to examine the efficacy of the anti-inflammatory agents (minocycline, celecoxib, aspirin, etc) in positive and negative schizophrenia symptoms are analyzed. Moreover, this paper highlights an actual scientific data on the microglial cells as the resident immune competent cells of the brain.

KEY WORDS: schizophrenia, inflammation, cytokines, neuroimmunology, microglia, minocycline, celecoxib, aspirin.

CONTACTS: profmosolov@mtu-net.ru