

СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ХЕМОКИНОВ В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ ДО НАЗНАЧЕНИЯ ТЕРАПИИ

© 2023 г. А. В. Сахаров¹, *, С. Е. Голыгина¹, А. С. Прохоров¹, П. П. Терешков¹

¹Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Поступила в редакцию 10.06.2022 г.

После доработки 06.07.2022 г.

Принята к публикации 07.07.2022 г.

Роль хемокинов, участвующих в процессах нейровоспаления, недостаточно изучена при шизофрении, особенно у больных с первым эпизодом заболевания. Цель исследования — изучение содержания некоторых провоспалительных хемокинов в плазме крови у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении. Обследовано 18 пациентов с диагнозом F20.09, контрольная группа — 35 человек. Определение содержания 13 хемокинов в сыворотке крови проводили методом проточной флюориметрии. Забор крови осуществляли до начала терапии. У пациентов с первым эпизодом шизофрении до назначения терапии установлено значимое повышение в крови относительно контрольных значений уровня CCL4 (MIP-1 β) в 1.1 раза, CXCL9 (MIG) — в 1.4 раза, CCL11 (Eotaxin), CXCL5 (ENA-78), CXCL10 (IP-10) — в 1.5 раза, CXCL1 (GRO- α) — в 1.6 раза, CCL20 (MIP-3 α) — в 2.1 раза, CXCL8 (IL-8) — в 21.0 раз. Полученные результаты свидетельствуют о важном значении нейромимунного воспаления при манифестации шизофрении с вовлечением в этот процесс хемокинов, точное значение которых требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: нейровоспаление, шизофрения, первый психотический эпизод, хемокины

DOI: 10.31857/S102781332301017X, **EDN:** ERCPHS

ВВЕДЕНИЕ

Нейровоспаление считается одним из ключевых патогенетических механизмов развития шизофрении, хотя четкие представления в данной гипотезе не являются полностью сформированными [1]. Изначально существенное внимание уделялось цитокинам, как активным участникам нейровоспаления. Было доказано, что они продуцируются не только периферическими иммунными клетками, но и нейроглией. Согласно цитокиновой гипотезе, при повреждении гематоэнцефалического барьера происходит миграция иммунных клеток в центральную нервную систему (ЦНС) с последующей хронической активацией микроглии и продукцией цитокинов. Это приводит к инициации нейровоспаления, которое запускает процессы нейродеструкции, а также изменяет нейротрансмиссию, имея самое прямое отношение к механизмам развития психических расстройств, в том числе шизофрении [2, 3].

При этом родственное цитокинам семейство хемокинов длительное время оставалось вне поля зрения исследователей. В последнее десятилетие им стали отводить значительную роль в патогенезе психических расстройств. Хемокины — это не-

большие гепаринсвязывающие пептиды, которые образуют самостоятельное суперсемейство хемотаксических цитокинов, регулирующих хемотаксис и миграцию лейкоцитов в органы и ткани, в том числе в ЦНС. Существует функциональная классификация, описывающая их двойственность, согласно которой выделяют гомеостатические и провоспалительные хемокины [4]. Первые необходимы для поддержания гомеостаза за счет участия в миграции иммунных клеток в лимфатические узлы, где они активируют антигенспецифичные Т-клетки. Вторые выделяются под влиянием провоспалительных факторов, например, липополисахаридов (ЛПС), ФНО- α , интерлейкина-1 β (IL-1 β), привлекая иммунные клетки к месту воспаления [5]. Таким образом, хемокины принимают участие не только в поддержании гомеостаза, но и во многих патологических процессах с воспалительным компонентом.

В настоящее время известно, что рецепторы и лиганды хемокинов широко экспрессируются нейрональными, глиальными и эндотелиальными клетками, как при физиологических, так и при патологических состояниях [6, 7]. Такая активная экспрессия хемокинов и их лигандов указывает на широкий диапазон выполняемых ими функций в ЦНС. Наиболее признанной функцией хемокинов является регуляция нейровоспаления [8]. Многие хемокины синтезируются в активи-

* Адресат для корреспонденции: 672000, Чита, ул. Горького, 39-а, тел.: (3022)35-43-24, e-mail: sakharov-chita@yandex.ru.

рованных астроцитах и микроглиальных клетках, участвуя в процессах миграции иммунных клеток в ЦНС за счет увеличения проницаемости гематоэнцефалического барьера [7], что указывает на их роль в процессах нейродеструкции, нейрорепарации и нейропластичности [9, 10].

Кроме того, данные недавних публикаций свидетельствуют о том, что хемокины представляют собой уникальный класс нейромедиаторов и нейромодуляторов [11]. Согласно субклеточным исследованиям, они содержатся в небольших везикулах в центральных нервных окончаниях [12], где совместно локализуются и высвобождаются с нейротрансмиттерами [13–16]. Также установлено, что хемокины участвуют в активации и ингибировании каналов ионотропных и метаботропных пресинаптических и постсинаптического рецепторов, участвуя, таким образом, в синаптической пластичности и активации эксайтотоксичности [17]. Имеются доказательства того, что некоторые хемокины (CCL2, CCL5, CXCL8) участвуют в регуляции оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники, выполняя нейроэндокринную функцию [18].

Следовательно, хемокины играют широкий спектр разнообразных ролей в ЦНС, участвуя в регуляции процессов нейровоспаления и пластичности нейронов, пролиферации и дифференцировки их предшественников, а также выполняют нейроэндокринные и нейромодулирующие функции [19].

Учитывая многообразие выполняемых хемокинами функций, можно предположить, что их дисбаланс является важным звеном в патогенезе шизофрении. Так, имеются работы, в которых установлено повышенное содержание некоторых хемокинов в плазме крови у пациентов с шизофренией [20], в ряде исследований отмечена прямо пропорциональная взаимосвязь содержания провоспалительных хемокинов с когнитивными нарушениями у пациентов с шизофренией [21]. Кроме того, определена возможная корреляционная связь между уровнем некоторых хемокинов и терапией антипсихотиками, что, по мнению ряда авторов, может служить биомаркером положительного ответа на терапию [22].

Анализ научной литературы показал, что в проведенных ранее исследованиях хемокины изучались преимущественно у пациентов с длительным течением шизофрении, публикации по данному вопросу у больных с первым психотическим эпизодом единичны и не систематизированы.

Цель исследования: изучение содержания некоторых провоспалительных хемокинов в плазме крови у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе ГКУЗ “Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского” было обследовано 18 пациентов (11 женщин и 7 мужчин) с диагнозом “Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года” (МКБ-10: F 20.09). Воз-

раст обследуемых пациентов был в диапазоне от 18 до 40 лет (средний возраст равен 27.2 ± 1.8 лет). Возрастные ограничения были введены, чтобы не включать в исследование поздние и юношеские варианты шизофрении, которые имеют характерные особенности клиники и течения, и исключить возрастное патопластическое влияние на лабораторные показатели. Критериями исключения из исследования послужили: возраст младше 18 лет и старше 40 лет, потребление наркотических веществ и злоупотребление алкоголем, наличие черепно-мозговых травм в анамнезе, острых и хронических заболеваний любой этиологии, беременность и период лактации.

Контрольную группу составили 35 психически и соматически здоровых добровольцев. Исследуемые группы были полностью сопоставимы между собой по полу и возрасту.

Забор крови для проведения лабораторных исследований осуществлялся при поступлении пациентов в стационар до начала терапии. Лабораторная часть работы осуществлялась в лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО “Читинская государственная медицинская академия” Минздрава России.

Показатели 13 провоспалительных хемокинов в сыворотке крови оценивали методом проточной флуориметрии на проточном цитометре Cyto FLEX LX (Beckman Coulter, США) с использованием тест-системы “Human Proinflammatory Chemokine Panel 1” (13-plex) (BioLegend, США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Определялись: CCL2 (MCP-1, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1), CCL3 (MIP-1 α , макрофагальный белок воспаления 1 α), CCL4 (MIP-1 β , макрофагальный белок воспаления 1 β), CCL5 (RANTES, цитокин, секретируемый активированными нормальными Т-лимфоцитами), CCL11 (Eotaxin, эозинофильный хемотаксический белок), CCL17 (TARC, тимус-регулируемый хемокин), CCL20 (MIP-3 α , макрофагальный белок воспаления 3 α), CXCL1 (GRO- α , связанный с ростом онкоген α), CXCL5 (ENA-78, пептид, активирующий нейтрофилы эпителиального происхождения), CXCL8 (IL-8, интерлейкин-8), CXCL9 (MIG, монокин, индуцируемый гамма-интерфероном), CXCL10 (IP-10, интерферон-гамма индуцированный белок 10), CXCL11 (I-TAC, интерферон-индуцируемый альфа-хемоаттрактант Т-клеток).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением пакета анализа Microsoft Excel и пакета прикладных статистических программ “Statistica-12”. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного (25-й и 75-й перцентили) интервала. Для сравнения двух независимых выборочных совокупностей применялся непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Различия считали достоверными при показателе $p < 0.05$.

Таблица 1. Содержание хемокинов в сыворотке крови здоровых и больных острой шизофренией, Ме (25, 75)

Показатель (пг/мл)	Контроль (n = 35)	F 20.09, до лечения (n = 18)	Критерий Манна–Уитни
CCL2 (MCP-1)	354.25 (257.80; 589.60)	451.90 (279.70; 717.10)	0.7888; $p = 0.4302$
CCL3 (MIP-1 α)	40.35 (39.37; 40.90)	41.08 (38.75; 42.50)	0.9954; $p = 0.3195$
CCL4 (MIP-1 β)	27.75 (26.50; 28.89)	30.97 (27.59; 31.37)	2.4416; $p = 0.0146$
CCL5 (RANTES)	64459.40 (62475.68; 68236.10)	64722.84 (63999.17; 66402.70)	0.5353; $p = 0.5925$
CCL11 (Eotaxin)	63.70 (38.60; 82.90)	92.50 (35.50; 149.00)	2.0847; $p = 0.0371$
CCL17 (TARC)	352.10 (233.60; 521.80)	519.45 (200.70; 639.80)	1.4743; $p = 0.1404$
CCL20 (MIP-3 α)	79.10 (23.70; 149.80)	168.15 (84.20; 210.40)	2.4134; $p = 0.0158$
CXCL1 (GRO- α)	91.70 (74.80; 136.10)	146.00 (98.70; 218.90)	2.3946; $p = 0.0166$
CXCL5 (ENA-78)	862.80 (622.0; 1280.50)	1282.85 (830.40; 2595.9)	2.0378; $p = 0.0415$
CXCL8 (IL-8)	9.75 (8.39; 15.11)	205.85 (71.70; 389.40)	5.8127; $p = 0.0000$
CXCL9 (MIG)	9.10 (6.94; 11.20)	12.55 (9.20; 18.20)	3.0989; $p = 0.0019$
CXCL10 (IP-10)	27.81 (26.48; 60.70)	40.27 (27.44; 83.90)	2.0471; $p = 0.0406$
CXCL11 (I-TAC)	8.70 (5.00; 12.50)	8.30 (6.30; 12.00)	0.1127; $p = 0.9103$

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения содержания изучаемых хемокинов в плазме крови здоровых лиц и пациентов с острой шизофренией представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, уровень CCL2 (MCP-1) в 1.3 раза превышал значения в контрольной группе, хотя отличия и не достигли значимости, что можно объяснить малой выборкой основной группы. CCL2 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, он регулирует миграцию и инфильтрацию моноцитов и макрофагов, экспрессируется эндотелиоцитами, нейронами, микроглией [7]. Имеются данные указывающие на участие CCL2 в высвобождении дофамина в ЦНС [23], что косвенно может указывать на его возможную роль в патогенезе шизофрении; повышение уровня CCL2 у больных продемонстрировано в ряде работ [24, 25].

Содержание в сыворотке крови больных острой шизофренией хемокина CCL17 (TARC) было повышенным в 1.5 раза по сравнению с показателем контроля, прослеживалась тенденция к значимости различий, что тоже мы можем объяснить недостаточной выборкой больных. CCL17 – это хемокин, синтезируемый в тимусе и регулируемый антигенпрезентирующими клетками (дендритные клетки, макрофаги и моноциты). Точные патогенетические механизмы участия данного хемокина в нейровоспалении окончательно не установлены, но имеются единичные сведения о повышении CCL17 в плазме крови у пациентов с шизофренией [26].

Стоит отметить, что содержание хемокинов CCL3 (MIP-1 α), CCL5 (RANTES) и CXCL11 (I-TAC) не отличалось между здоровыми лицами и пациентами с шизофренией. Считается, что CCL5 может модулировать глутаматергическую передачу, запуская процессы нейродеструкции [27]. Публикаций, описывающих его роль, как и значение хемокинов CCL3 (MIP-1 α) и CXCL11 (I-TAC) в патогенезе шизофрении, нами не найдено.

Показатели всех остальных исследуемых хемокинов продемонстрировали значимые отличия между группами (табл. 1).

Так, содержание CCL4 (MIP-1 β) у пациентов до лечения было в 1.1 раза выше, чем у представителей группы контроля ($p < 0.02$). CCL4 или макрофагальный воспалительный белок-1 β является хемоаттрактантом для естественных клеток-киллеров, моноцитов и множества других иммунных клеток. Его роль связывают с поддержанием хронического воспаления [28]. Встречаются единичные публикации о роли этого хемокина в нейровоспалении [29].

Еще один показатель, который также был повышен у больных в 1.5 раза ($p < 0.04$) относительно контрольных значений, это CCL11 (Eotaxin) – эозинофильный хемотаксический белок. Он напрямую связан с нейрогенезом и нейродегенерацией, так как способен влиять на нейрональные клетки и микроглию. CCL11 стимулирует миграцию и активацию микроглии с последующей продукцией активных форм кислорода, потенцируя глутаматиндуцированную гибель нейронов. Повышение данного показателя было описано при шизофрении и имеет связь с тяжестью психопатологических и когнитивных расстройств [30].

Уровень CCL20 (MIP-3 α) – макрофагального белка воспаления 3 – превысил показатели группы контроля в 2.1 раза ($p < 0.02$). Данный белок (как и белки MIP-1 α , MIP-1 β), по наблюдению ученых, выполняет функцию межклеточного мессенджера, регулирующего миграцию и активацию лейкоцитов, в том числе моноцитов/макрофагов, в очаг воспаления, которые осуществляют воспалительные реакции под влиянием провоспалительных цитокинов. Он экспрессируется в сосудистом сплетении и субарахноидальном пространстве, легко проходя через гематоэнцефалический барьер. В некоторых исследованиях выявлены более высокие уровни данного хемокина у больных шизофренией, особенно у лиц пожилого возраста [31].

Следующие хемокины: CXCL1 (GRO- α) — связанный с ростом онкоген α , CXCL5 (ENA-78) — пептид, активирующий нейтрофилы эпителиального происхождения, являются мощными хемотаксантами нейтрофилов за счет взаимодействия с CXCR2-рецептором. Сверхэкспрессия CXCR2-рецептора астроцитами усиливает миграцию и накопление нейтрофилов в ЦНС, запуская тем самым процессы нейровоспаления [32, 33]. В одном из исследований CXCL1 и CXCL5 были высоко экспрессированы в тканях головного мозга у пациентов с шизофренией [34]. В нашей работе содержание в плазме крови больных острой шизофренией CXCL1 было повышенным в 1.6 раза, CXCL5 — в 1.5 раза ($p < 0.02$) относительно контрольных значений.

Но самое существенное отличие между группами получено нами для показателей CXCL8 (IL-8). Так, содержание IL-8 превышало контрольные значения в 21.0 раз ($p = 0.0000$). CXCL8 — один из основных провоспалительных хемокинов, который индуцирует хемотаксис гранулоцитов, моноцитов/макрофагов и лимфоцитов в очаг воспаления. Он способен активировать нейтрофилы, стимулируя их дегрануляцию, усиливает выработку провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками. Установлено, что CXCL8 (IL-8) в высоких концентрациях неблагоприятно влияет на функции микроциркуляторного русла, способствует окислительному повреждению эндотелия. По наблюдениям ряда авторов, отмечается повышение данного показателя в сыворотке крови у пациентов при шизофрении [35], кроме того, сообщается о значительной экспрессии CXCL8 в тканях головного мозга у пациентов с шизофренией [34].

Еще один хемокин CXCL9 (MIG) — монокин, индуцируемый гамма-интерфероном (IFN- γ) — был повышен в 1.4 раза ($p < 0.002$) по сравнению с контрольной группой. Данные литературы указывают на значительную роль CXCL9 и его рецептора CXCR3 в ЦНС, так как он экспрессируется на астроцитах и эндотелиальных клетках микрососудов головного мозга человека [36]. Предполагается, что CXCL9 может быть вовлечен в нейрон-глиальное взаимодействие [37]. Очевидно, что данный хемокин преимущественно вовлечен в ответ Th-1, так как его экспрессия индуцируется IFN- γ . Соответственно, активированные Т-клетки в периваскулярной среде экспрессируют IFN- γ , индуцируя экспрессию CXCL9 в окружающих глиальных клетках, которые селективно привлекают к месту воспаления дополнительные активированные Т-лимфоциты, запуская, таким образом, нейровоспаление [38]. Литературные данные об уровне CXCL9 (MIG) в плазме крови у пациентов с шизофренией нами не найдены.

Содержание CXCL10 (IP-10) — интерферон-гамма индуцированного белка 10 — в крови пациентов с первым эпизодом параноидной шизофрении превышало значения в группе сравнения в 1.5 раза ($p < 0.05$). Этот хемокин секретируется макрофагальными клетками, инфицированными вирусами и бактериями, особенно после того, как Т-клетки

распознают специфические пептиды на поверхности антиген-презентирующих клеток. Доказано, что повышенный уровень CXCL10 усиливает проницаемость гематоэнцефалического барьера, запускает эксайтотоксичность [39], участвует в рекрутировании микроглии [40], реализуя нейровоспаление и нейродеструкцию, что косвенно свидетельствует о течении данных патологических процессов у исследуемых пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют существенный рост содержания многих провоспалительных хемокинов в плазме крови у пациентов с первым эпизодом шизофрении до назначения терапии, что подтверждает весомую роль процессов нейроиммунного воспаления при данном заболевании.

Установлено, что при манифестации шизофренического психоза присутствует повышение в крови относительно контрольных значений уровня CCL4 (MIP-1 β) в 1.1 раза, CXCL9 (MIG) — в 1.4 раза, CCL11 (Eotaxin), CXCL5 (ENA-78), CXCL10 (IP-10) — в 1.5 раза, CXCL1 (GRO- α) — в 1.6 раза, CCL20 (MIP-3 α) — в 2.1 раза, CXCL8 (IL-8) — в 21.0 раз.

Таким образом, представленные данные указывают на значимость нейроиммунопатологических механизмов при манифестации шизофрении, точное значение которых требует дальнейших исследований, в том числе в зависимости от вида назначаемого антипсихотика.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки, выполнялось за счет бюджетного финансирования.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое одобрение. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации и Правилами клинической практики в Российской Федерации. Исследование одобрено в локальном этическом комитете ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России 10.11.2021 года (протокол № 117).

Информированное согласие. От всех включенных в исследование получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. // Современная терапия психических расстройств. 2013. № 4. С. 8–17.
2. Muller N., Ackenheil M. // Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry. 1998. V. 22. P. 1–33.
3. Monji A., Kato T., Kanba S. // Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2009. V. 63. P. 257–265.

4. Le Thuc O., Blondeau N., Nahon J.L., Rovere C. // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015. V. 1351. P. 127–140.
5. Zlotnik A., Yoshie O. // *Immunity*. 2000. V. 12. P. 121–127.
6. Bajetto A., Bonavia R., Barbero S., Schettini G. // *Journal of Neurochemistry*. 2002. V. 82. № 6. P. 1311–1329.
7. Dimitrijevic O.B., Stamatovic S.M., Keep R.F., Andjelkovic A.V. // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2007. V. 26. № 6. P. 797–810.
8. Jaerve A. // *Cell Tissue Res*. 2012. № 349. P. 229–248.
9. Kettenmann H., Kirchhoff F., Verkhratsky A. // *Neuron*. 2013. V. 77. P. 10–18.
10. Biber K., Neumann H., Inoue K., Boddeke H. // *Trends Neurosci*. 2007. V. 30. P. 596–602.
11. Rostene W., Kitabgi P., Parsadaniantz S.M. // *Nat. Rev. Neurosci*. 2007 V. 8. P. 895–903.
12. Van Steenwinckel J., Reaux Le Goazigo A., Pommier B., Mauborgne A., Dansereau M.A., Kitabgi P., Sarret P., Pohl M., Melik-Parsadaniantz S. // *J. Neurosci*. 2011. V. 31. P. 5865–5875.
13. Banisadr G., Skrzydelski D., Kitabgi P., Rostene W., Parsadaniantz S.M. // *Eur. J. Neurosci*. 2003. V. 18. P. 1593–1606.
14. Dansereau M.A., Gosselin R.D., Pohl M. et al. // *J. Neurochem*. 2008. V. 106. P. 757–769.
15. Skrzydelski D., Guyon A., Dauge V., Rovere C., Apartis E., Kitabgi P., Nahon J.L., Rostene W., Parsadaniantz S.M. // *J. Neurochem*. 2007. V. 102. P. 1175–1183.
16. Bhattacharyya B.J., Banisadr G., Jung H., Ren D., Cronshaw D.G., Zou Y., Miller R. // *J. Neurosci*. 2008. V. 28. P. 6720–6730.
17. Sciacaluga M., Fioretti B., Catacuzzeno L. // *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2010. V. 299. P. 175–184.
18. Rostene W. // *Front. Neuroendocrinol*. 2011. V. 32. P. 10–24.
19. Stuart M.J., Singhal G., Baune B.T. // *Front. Cell. Neuroscience*. 2015. V. 9. № 10. P. 357–383.
20. Hong S., Lee E.E., Sirkin M.A. // *J. Schres*. 2017. № 181. P. 63–69.
21. Klaus, Federica // *Journal of Psychiatric Research*. 2021. V. 138. P. 139–145.
22. Lin Y. // *Shanghai Arch. Psychiatry*. 2017. V. 29. № 5. P. 287–294.
23. Guyon A., Skrzydelski D., De Giry I., Rovere C., Conductier G., Trocello J.M., Dauge V., Kitabgi P., Rostene W., Nahon J.L., Melik-Parsadaniantz S. // *Neuroscience* 2009. V. 162. № 4. P. 1072–1080.
24. Lin Y., Peng Y., Zhu C., Su Y., Shi Y., Lin Z., Chen J., Cui D. // *Shanghai Arch. Psychiatry*. 2017. V. 29. № 5. P. 287–294.
25. Сахаров А.В., Мындускин И.В., Терешков П.П., Озорнин А.С., Голыгина С.Е. // *Российский психиатрический журнал*. 2021. № 4. С. 61–67.
26. Malmqvist A., Schwieler L., Orhan F., Fatouros-Bergman H., Bauer M., Flyckt L., Cervenka S., Engberg G., Piehl F. // *Schizophr. Res*. 2019. V. 210. P. 221–227.
27. Pittaluga A. // *Frontiers in Immunology* 2017. V. 8. P. 1079.
28. Bystry R.S., Aluvihare V., Welch K.A., Kallikourdis M., Betz A.G. // *Nature Immunology*. 2001. V.2 (12). P. 1126–1132.
29. Harrison S., Thumm L., Nash T.E., Nutman T.B., O'Connell E.M. // *Clinical Infectious Diseases*. 2021. V. 72(9). P. 326–333.
30. Warren K.J., Wyatt T.A. // *J. Vis. Exp*. 2019. V. 151. P. 60060.
31. Васильева Е.Ф., Брысов О.С. // *Психиатрия*. 2020. Т. 18. № 3. P. 76–85.
32. Marro B.S., Grist J.J., Lane T.E. // *J. Immunol*. 2016. V. 196. P. 1855–1864.
33. Wu F., Zhao Y., Jiao T. // *J. Neuroinflammation*. 2015. V. 12. P. 98.
34. Xu L., Qi X., Zhu C., Wan L. // *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2018. V. 14. P. 3393–3403.
35. Ушаков В.Л., Малащенко И.К., Костюк Г.П., Захарова Н.В., Крынский С.А., Карташов С.И., Огурцов Д.П., Бравве Л.В., Кайдан М.А., Хайлов Н.А., Чекулаева Е.И., Дидковский Н.А. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020. Т. 120. № 11. С. 70–78.
36. Müller M., Carter S., Hofer M.J. // *Neuropathol. Appl. Neurobiol*. 2010. V. 36. № 5. P. 368–387.
37. Xia M.Q., Bacskai B.J., Knowles R.B., Qin S.X., Hyman B.T. // *J. Neuroimmunol*. 2000. V. 108. № 1–2. P. 227–235.
38. Salmaggi A., Gelati M., Dufour A. // *J. Interferon Cytokine Res*. 2002. V. 22. № 6. P. 631–640.
39. Sui Y., Stehno-Bittel L., Li S. // *Eur. J. Neurosci*. 2006. V. 23. № 4. P. 957–964.
40. Li H., Gang Z., Yuling H. // *J. Immunol*. 2006. V. 177. № 6. P. 3644–3656.

Blood Content of Pro-Inflammatory Chemokines in Patients with First Episode of Schizophrenia before Therapy

A. V. Sakharov^a, S. E. Golygina^a, A. S. Prokhorov^a, and P. P. Tereshkov^a

^aChita State Medical Academy, Chita, Russia

The role of chemokines involved in the processes of neuroinflammation is not well understood in schizophrenia, especially in patients with the first episode of the disease. The aim of the study: to study the content of pro-inflammatory chemokines in the blood of patients with the first episode of paranoid schizophrenia. We examined 18 patients with a diagnosis of F20.09, the control group – 35 people. Determination of the content of 13 chemokines in blood serum was carried out by flow fluorometry. Blood sampling was carried out before the start of therapy. In patients with the first episode of schizophrenia before the appointment of therapy, an increase in the blood level of CCL4 (MIP-1β) by 1.1 times, CXCL9 (MIG) – by 1.4 times, CCL11 (Eotaxin), CXCL5 (ENA-78), CXCL10 (IP-10) – 1.5 times, CXCL1 (GRO-α) – 1.6 times, CCL20 (MIP-3α) – 2.1 times, CXCL8 (IL-8) – 21.0 times. The results obtained indicate the importance of neuroimmune inflammation in the manifestation of schizophrenia with the involvement of chemokines in this process.

Keywords: neuroinflammation, schizophrenia, first psychotic episode, chemokines