

Д.А. Емелина, И.В. Кравченко, И.В. Макаров, Р.Ф. Гасанов, Е.С. Прохоренко

НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Роль системного воспаления в развитии психических расстройств у детей: обзор литературы

Контактная информация:

Емелина Дарья Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения детской психиатрии ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Адрес: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3, тел. (раб.): +7 (812) 670-02-20, тел. (моб.): +7 (921) 358-50-49, e-mail: dashaberkos@mail.ru
Статья поступила: 06.04.2024, принята к печати: 16.08.2024

По всему миру отмечается значительный рост распространенности психических расстройств среди детского населения. Особую обеспокоенность вызывает рост числа случаев аутизма, интеллектуальной недостаточности, гиперкинетических расстройств и шизофрении. Уточнение этиологии и патогенеза психических расстройств — ключевая задача исследователей. Роль системного воспаления в развитии психических нарушений на сегодняшний день остается наименее изученной. Однако уже сейчас можно утверждать, что важным фактором, ассоциированным с развитием психических расстройств как у взрослых, так и у детей является генерализация периферического воспаления. В обзоре представлены актуальные данные, а также авторская оценка роли системного воспаления в развитии наиболее распространенных психических расстройств у детей. Проведен сравнительный анализ признаков острого и хронического системного воспаления. Выделены основные патогенетические механизмы «системного повреждения» при психических расстройствах.

Ключевые слова: дети, системное воспаление, цитокины, гематологические индексы, аутизм, умственная отсталость, синдром дефицита внимания и гиперактивности, шизофрения

Для цитирования: Емелина Д.А., Кравченко И.В., Макаров И.В., Гасанов Р.Ф., Прохоренко Е.С. Роль системного воспаления в развитии психических расстройств у детей: обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(4):204–212. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2780>

ВВЕДЕНИЕ

Принято выделять биологические (генетические, эпигенетические, дизонтогенетические), психические и социальные причины развития психических расстройств у детей. Определение роли биологических факторов в этом комплексе само по себе представляет нетривиальную задачу. В случаях, когда нет временной связи психического нарушения с внешним патологическим воздействием, будь то психотравма или

механическое воздействие на головной мозг, особый интерес вызывают скрытые (внутренние) факторы, имеющие системное значение и как минимум теоретическую возможность влиять на функцию головного мозга. В последние несколько десятилетий одной из причин повреждения центральной нервной системы (ЦНС) как в развивающемся, так и во взрослом организме признано системное воспаление. Мозг ребенка особенно уязвим в утробе матери, а также в младенчестве и ран-

Daria A. Emelina, Ilya V. Kravchenko, Igor V. Makarov, Rauf F. Gasanov, Ekaterina S. Prokhorenko

National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev, Saint Petersburg, Russian Federation

The Role of Systemic Inflammation in Psychiatric Disorders Development in Children: Literature Review

There has been significant increase in mental disorders prevalence in pediatric population around the world. Increasing incidence of autism, intellectual incapacity, hyperkinetic disorders, and schizophrenia gives causes for specific concern. Clarifying mental disorders' etiology and pathogenesis is the priority of researchers. The role of systemic inflammation in psychiatric disorders development currently remains the least studied. However, it can already be stated that generalized peripheral inflammation is the important factor associated with the development of mental disorders both in adults and children. This review presents latest data, as well as an authors' assessment of systemic inflammation role in the most common mental disorders development in children. Comparative analysis of acute and chronic systemic inflammation manifestations has been performed. The major pathogenetic mechanisms of "systemic damage" in mental disorders have been identified.

Keywords: children, systemic inflammation, cytokines, hematological indices, autism, mental retardation, attention deficit and hyperactivity disorder, schizophrenia

For citation: Emelina Daria A., Kravchenko Ilya V., Makarov Igor V., Gasanov Rauf F., Prokhorenko Ekaterina S. The Role of Systemic Inflammation in Psychiatric Disorders Development in Children: Literature Review. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(4):204–212. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2780>

нем детстве, а воздействие на него в эти критические периоды может привести к долгосрочному, персистирующему повреждению ЦНС. Многочисленные исследования свидетельствуют, что развитие расстройств аутистического спектра (РАС), шизофрении, церебрального паралича, эпилепсии, когнитивных нарушений и депрессии связано с активацией иммунитета и системным воспалением в раннем возрасте [1, 2].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Под системным воспалением понимают типовой мультисиндромный фазоспецифичный патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови и соединительной ткани, а также микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах на заключительных этапах [3]. Выделяют острое и хроническое системное воспаление, в основе которых лежит единый патогенетический механизм — генерализация базовых звеньев программы воспалительного ответа, запущенных в очаге воспаления [4].

Патогенез острого и хронического системного воспаления схож и реализуется следующим образом. Действие повреждающего фактора приводит к ответу клетки, который можно обозначить как клеточный стресс. В числе таких факторов — бактерии, вирусы, неблагоприятные изменения среды (гипоксия, изменение кислотно-щелочного состояния, воздействие токсических веществ), сигнальные молекулы (фрагменты бактериальных клеток, продукты деградации коллагена, фрагменты ДНК и РНК) [3]. Их воздействие приводит к активации внутри клетки ограниченного числа транскрипционных факторов, которые в последующем активируют около 200 генов [3]. Последние запускают специфические, присущие определенному типу клеток функции (например, процесс фагоцитоза) или типовые изменения, характерные для клеточного стресса, — повышение основного обмена, развитие оксидативного стресса, продукцию различных белков, усиливающих устойчивость клетки к повреждающим воздействиям [3]. На этом этапе начинается синтез активированными клетками специфических медиаторов воспаления. Любая активированная клетка способна продуцировать спектр медиаторов воспаления, но наиболее активно это делают такие клетки, как макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы. Основным иницирующим механизмом для развития системной воспалительной реакции является поступление в системный кровоток из очага воспаления провоспалительных цитокинов (интерлейкины (IL) -1 β , -6, -8 и -12, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α)), С-реактивного белка, активация системы комплемента и продукция эндотелинов эндотелиоцитами [3, 5]. Последнее влечет за собой нарушения сосудистого тонуса и свертывания крови.

Острые формы системного воспаления обычно приводят к тяжелым, жизнеугрожающим соматическим состояниям, в то время как при хроническом системном воспалении формируется относительно стабильное равновесие между воспалительной реакцией и буферными системами организма, задействованными в противовоспалительном ответе [4, 6]. Как следствие, для хронического системного воспаления характерна, в отличие от острого, относительно «благополучная» адаптация организма к состоянию измененного гомеостаза и меньшая выраженность изменений показателей воспаления [4]. При хроническом системном воспалении противовоспалительные буферные системы организма препятствуют

развитию тяжелых микроциркуляторных расстройств [6]. Кроме того, органная дисфункция при хроническом системном воспалении носит латентный характер и выражается в постепенном снижении функциональных резервов жизненно важных органов [4]. Напротив, острое системное воспаление приводит к серьезным соматическим последствиям, а также к повреждению ЦНС, однако оно ограничено во времени. Такое сильное и кратковременное воздействие может приводить к резидуально-органическим формам психических расстройств. В то же время для таких нарушений развития, как аутизм, детская шизофрения, неуточенные формы умственной отсталости, обычно нехарактерно наличие в анамнезе тяжелых инфекционных, соматических заболеваний или органического повреждения головного мозга, поэтому наибольший интерес представляет именно хроническое системное воспаление, длительно персистирующее и воздействующее на ЦНС на наиболее чувствительных этапах ее формирования.

Изучение механизмов, связывающих системное воспаление с развитием психических расстройств, их тяжестью или прогрессирующим течением, сопряжено с поиском надежных диагностических маркеров системного воспаления. С этой целью чаще всего используется оценка концентрации цитокинов в периферической крови пациентов. Кроме того, роль цитокинов в развитии психических нарушений у детей изучают в двух аспектах: влияние материнских цитокинов на внутриутробного ребенка (так называемая активация иммунитета матери) и изучение биологических маркеров крови, чаще цитокинового профиля, при различных психических заболеваниях.

АССОЦИАЦИЯ АКТИВАЦИИ ИММУНИТЕТА МАТЕРИ С РАЗВИТИЕМ ПСИХИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПОТОМСТВА

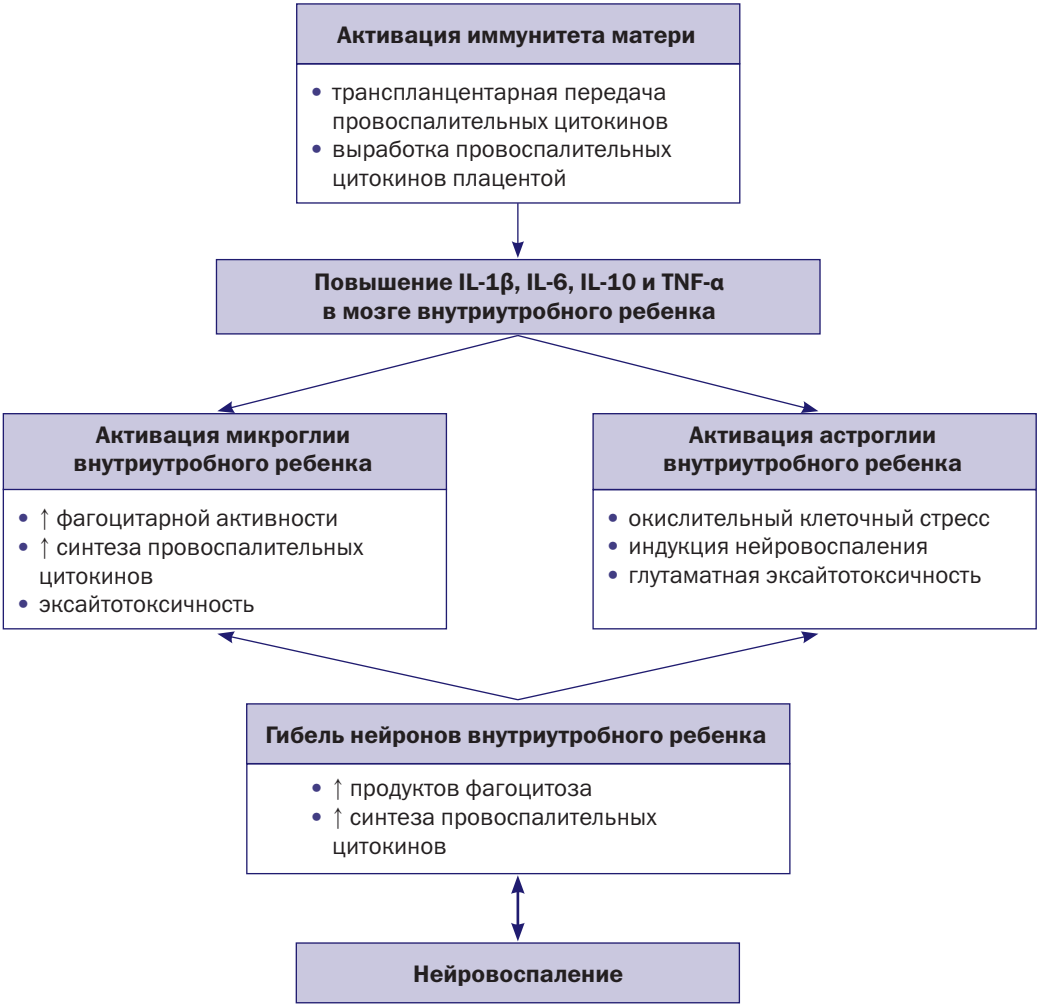
Неоднократно показано, что инфекционные заболевания матери во время беременности увеличивают риск развития психических нарушений у потомства, при этом вид инфекционного агента не имеет значения [7–9]. Под активацией иммунитета матери понимают активацию врожденной и адаптивной иммунных систем вследствие инфекционного или неинфекционного воспаления, аллергических, аутоиммунных заболеваний и стресса [9]. Описана связь активации иммунитета матери с неврологическими и психическими нарушениями у потомства, в частности с РАС [7], шизофренией [10], эпилепсией [8]. Предполагается, что влияние активации иммунитета матери на развитие ЦНС внутриутробного ребенка опосредуется цитокиновым дисбалансом, в частности повышенной выработкой провоспалительных цитокинов [8, 9].

Моделирование эффектов системного воспалительного ответа у матери

Исследования на животных моделях подтвердили связь между инфекцией во время беременности и повышенным риском развития РАС и шизофрении у потомства. Более того, было показано, что одной активации иммунитета матери достаточно, чтобы вызвать нарушение развития у потомства [9]. Механизм влияния такой активации на развитие ЦНС внутриутробного ребенка схематично представлен на рисунке.

В исследовании с использованием крыс модельных животных подвергали внутривенному введению вирусного (dsRNA poly(I:C)) или бактериального антигена (липолисахарида) [11]. Потомство животных, подвергнутое воздействию инфекционных агентов, демонстрировало поведенческие и анатомические нарушения, характер-

Рисунок. Влияние активации иммунитета матери на развитие ЦНС внутриутробного ребенка
Figure. Effects of maternal immunity activation on child's CNS development in utero



Примечание. IL — интерлейкины; TNF — фактор некроза опухоли.
Источник: Емелина Д.А. и соавт., 2024.
Note. IL — interleukins; TNF — tumor necrosis factor.
Source: Emelina D.A. et al., 2024.

ные для людей с РАС и шизофренией. Было показано, что активация иммунитета у материнской особи в течение нескольких часов приводила к увеличению выработки провоспалительных цитокинов в материнском организме и, более того, увеличивала экспрессию IL-1β, IL-6, IL-10 и TNF-α в мозге эмбриона. Также было показано, что введение беременным крысам провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-17 или IL-2) забрюшинно может провоцировать развитие схожих с РАС и шизофренией поведенческих отклонений у потомства. У потомства экспериментальных животных наблюдались нарушение моторного и сенсорного развития, дефицит рабочей памяти и повышенная тревожность [11, 12]. Влияние цитокинов материнской особи на развитие патологии у потомства изучали на линии нокаутных по гену IL-6 мышей. В результате у потомства этой линии отклонений в развитии не выявлено [8]. Более того, дополнительное введение животным с активированным иммунитетом у материнской особи антител к IL-6 или IL-17 либо гиперэкспрессия IL-10 (противовоспалительный цитокин) также частично предотвращали развитие патологии [9]. Необходимо отметить ограничения животных моделей психических расстройств. В их числе сложность воспроизведения психопатологи-

ческих симптомов у мышей и возможность влияния на нейроанатомические и поведенческие изменения генетического фона модельной линии животных.

Эпидемиологические исследования

Обсервационные исследования выявили связь между высокой концентрацией цитокинов (IL-6, IL-8, TNF-α [13]) и риском развития аутизма, а также между концентрацией С-реактивного белка в сыворотке крови матери в I и II триместрах и высоким риском развития шизофрении [10] и аутизма у потомства [14]. В исследовании K.L. Jones и соавт. [15] изучали цитокиновые профили во II триместре гестации матерей, у которых в последующем родились дети с РАС и задержками развития. Группу сравнения составили здоровые сверстники. Было выявлено, что повышение концентрации интерферона гамма (IFN-γ), IL-1α и IL-6 чаще связано с развитием аутизма с интеллектуальными нарушениями у потомства, а более низкие значения IL-8 — с задержками психического развития и аутизмом без сопутствующей интеллектуальной недостаточности. Однако в других исследованиях были получены прямо противоположные результаты. Так, например, M.N. Span и соавт. [16] обнаружили, что оценка

интеллектуального развития детей положительно коррелировала с концентрациями С-реактивного белка и IL-6 матерей во время беременности. Это позволило авторам предположить, что материнское воспаление во время внутриутробного развития может действовать двояко: с одной стороны, способствовать развитию психических нарушений, с другой — мобилизовать адаптивные возможности ЦНС.

БИОМАРКЕРЫ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Цитокиновый профиль периферической крови у детей с психическими расстройствами

Опубликовано несколько систематических обзоров и метаанализов, в которых обобщены сведения о цитокиновом профиле у пациентов с аутизмом [17–19]. Согласно результатам этих исследований, у пациентов с аутизмом в сравнении со здоровыми детьми выше концентрации в сыворотке крови провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- α , IL-1 β и IFN- γ . Схожие результаты получены и в работах российских исследователей [20, 21].

Связь концентраций цитокинов с гиперкинетическим расстройством поведения у детей однозначно не установлена. В работе [22] у подростков с аутизмом и гиперкинетическим расстройством выявлены более высокие концентрации IL-1 β , IL-6 и TNF- α по сравнению с группой здоровых сверстников, причем цитокиновые профили различались в зависимости от пола пациентов. Вместе с тем, результаты систематических обзоров несколько отличаются. Так, метаанализ [23] продемонстрировал, что достоверные отличия при гиперкинетическом расстройстве имеются только в уровне TNF- α , который снижен. В другом метаанализе [24] показано, что у детей с гиперкинетическим расстройством в сравнении со здоровыми детьми в периферической крови выше концентрация IL-6 и ниже — TNF- α .

Популяционные когортные исследования, проведенные в Англии [25], Швеции [26] и Финляндии [27], показали, что у детей риск развития шизофрении в старшем возрасте ассоциирован с высокой концентрацией IL-6, С-реактивного белка и увеличением показателя скорости оседания эритроцитов. Отмечены также высокие концентрации IL-1 β , IL-2, IL-6 и IFN- γ у пациентов с первым эпизодом шизофрении в сравнении с группой здоровых сверстников [28]. В другом исследовании у подростков с шизофренией были обнаружены более высокие, чем у здоровых сверстников, уровни IL-6 и TNF- α в плазме крови [29].

Гематологические коэффициенты

По мнению авторов, можно выделить три основные причины, обуславливающие выбор в пользу гематологических коэффициентов (против определения цитокинового профиля) как биомаркеров системного воспаления: экономическая выгода, лабораторная доступность и огромный накопленный материал, который можно использовать в ретроспективных исследованиях.

Гематологические индексы системного воспаления у детей с психическими расстройствами изучали при РАС [30–33], при его осложнении гипердинамическим синдромом [34] и при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [35]. Исследователи исходили из того, что симптомы РАС могут быть связаны с формированием аномального иммунного статуса под влиянием материнских цитокинов, действующих во время внутриутробного развития, сохраняющегося после рождения [33]. Наиболее часто изучаемым гематологическим

индексом воспаления в исследованиях РАС является нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО) [31, 33]. Авторы метаанализа [31], подтвердив связь значений этого показателя с РАС, предположили на этом основании наличие у детей с РАС признаков системного воспаления низкой интенсивности. При этом авторы отметили необходимость проведения исследований на больших выборках с применением единой методологии и исключением таких искажающих результаты факторов, как антропологические особенности и сопутствующие заболевания [31].

В ряде исследований пациентов с РАС изучали комбинацию индексов, например НЛО + лейкоцитарно-моноцитарное отношение (ЛМО) + тромбоцитарно-лейкоцитарное отношение (ТЛО) [30], или учет иных факторов: концентрации витамина D [32], витамина B₁₂, фолиевой кислоты и ферритина [34], а также наличие активации иммунитета матери [33]. Была выявлена статистически значимая отрицательная связь между концентрацией витамина D и повышением показателя НЛО у пациентов с аутизмом, тогда как разницы со здоровыми сверстниками по показателям витамина B₁₂, фолиевой кислоты и ферритина обнаружено не было. В исследовании, изучавшем комбинацию гематологических индексов, были обнаружены более высокие показатели количества моноцитов и более низкие показатели ЛМО у пациентов с РАС по сравнению со здоровыми сверстниками [30].

Результаты исследований ассоциации НЛО, ТЛО и ЛМО с СДВГ были обобщены в метаанализе [35]. Было установлено, что у пациентов с указанным синдромом значения НЛО и ТЛО были выше, чем у здоровых сверстников [35]. Так, например, средние значения НЛО у пациентов с СДВГ составили $1,59 \pm 0,84$, в контрольной группе — $1,42 \pm 0,74$ [35]. Однако пока неясно, приобретает ли это количественное отличие качественное клиническое выражение. Другими словами, при каком повышении значений гематологических индексов исследователь может констатировать наличие системного воспаления, а при каком — еще нет. В настоящее время о практическом применении гематологических коэффициентов в клинической практике детского психиатра говорить рано. Для клинического использования необходимо сначала определить референсные значения гематологических индексов для детской популяции с учетом перекреста лейкоцитарной формулы и проанализировать возможные причины ложноположительных результатов.

Гораздо больший объем информации накоплен при изучении гематологических коэффициентов у взрослых с психическими расстройствами — в этом случае также наблюдается тенденция к изучению в исследованиях комбинации гематологических индексов. Во всех известных нам исследованиях обнаружены более высокие показатели НЛО при хронических психозах (шизофрения [36, 37], биполярном расстройстве [38, 39], большом депрессивном расстройстве [40, 41]), СДВГ [35] и тревожных расстройствах [42] в сравнении со здоровыми людьми. Описывается повышение индекса системного иммунного воспаления (тромбоциты $\times$ нейтрофилы / лимфоциты) практически во всех исследованиях, где он изучался [38, 42, 43].

В некоторых исследованиях была выявлена связь показателей гематологических индексов с полом пациентов при одних и тех же психических расстройствах [36, 38, 44]. Учитывая, что высокие значения гематологических индексов трактуют как маркеры системного воспаления, остается неясным вопрос, каким образом пол

больных связан с проявлениями системного воспаления. Различия в результатах в зависимости от пола описаны и в исследованиях пациентов детского возраста [22, 32].

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ ЦНС И ФОРМИРОВАНИЕ ПСИХИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ

Как было указано выше, цитокины являются ключевым звеном в генерализации воспалительного ответа. Кроме координации иммунного ответа, цитокины также опосредуют нормальную передачу сигналов между клетками иммунного и неиммунного происхождения, в том числе в ЦНС [7]. В этом двунаправленном взаимодействии особую роль играют глиальные клетки.

Микроглия представляет собой иммунные клетки, выполняющие функции резидентных макрофагов в ЦНС, взаимодействует практически со всеми типами клеток головного мозга и принимает активное участие в поддержании гомеостаза и развитии ЦНС [45]. Два наиболее значимых процесса, опосредуемых микроглиальными клетками, — это элиминация (фагоцитоз) поврежденных клеток и синаптический прунинг (удаление лишних синапсов для повышения эффективности межнейронного взаимодействия) [45]. Также микроглия модулирует силу синапса (процесс, определяющий память и способность к обучению), в том числе путем продукции таких нейротрофических факторов, как фактор роста нервов (nerve growth factor) и нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor) [46].

Под воздействием продуктов системной воспалительной реакции (цитокинов) происходит так называемый микроглиальный прайминг — клетки приобретают активированный фенотип M1 [47]. В результате при последующем воздействии каких-либо факторов (инфекционные процессы, метаболические нарушения, воздействие токсинов) активированные микроглиальные клетки проявляют более высокую фагоцитарную активность и продуцируют большее количество провоспалительных цитокинов [48]. Избыточное количество провоспалительных цитокинов приводит к эксайтотоксичности и далее — к повреждению и гибели нейронов [48]. В свою очередь, продукты фагоцитоза и цитокины запускают процесс активации интактных микроглиальных клеток, поддерживая нейровоспаление [45]. Нарушение работы микроглии приводит к нарушению синаптогенеза [46].

Кроме микроглии системное воспаление активирует также и клетки астроглии. Эти клетки имеют звездчатую форму и своими отростками образуют синапсы с нейронами, клетками мягкой мозговой оболочки и кровеносными сосудами. Функция астроцитов заключается в нейропротекции, иммуномодулировании, защите от оксидативного стресса, регулировании синаптической передачи [49]. Астроциты способны высвобождать сигнальные молекулы (глутамат, аденозин, D-серин) в ответ на повышение внутриклеточной концентрации Ca^{++} , что приводит к глиотрансмиссии — активации как отдельных нейронов, так и целых нейронных сетей (концепция трехстороннего синапса) [50]. Таким образом, астроглия осуществляет не только трофическую и защитную функции, но и выступает как модулятор синаптических связей. При нарушении функции астроцитов развиваются окислительный стресс, глутаматная эксайтотоксичность, нейровоспаление, нарушение синаптической передачи [49]. Отдельно следует отметить, что в процессе развития мозга у людей астроциты продуцируют трансформирующий фактор роста бета, необходимый для регуляции

работы белков комплемента, и цитокин IL-33, участвующие в синаптическом прунинге [49, 51]. Реактивная астроглия нарушает нормальное течение синаптогенеза в развивающемся мозге [49].

Большинство цитокинов, циркулирующих в крови, в силу своего размера не способны проходить через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). По этой причине их действие на клетки ЦНС осуществляется иначе — путем диффузии из околожелудочковых органов (за пределами ГЭБ), через черепно-мозговые нервы или путем активации клеток самого ГЭБ с последующей секрецией ими иммуоактивных веществ (цитокинов или простагландинов) [52]. Кроме того, некоторые цитокины (IL-6, IL-1 β , TNF- α) проходят ГЭБ путем активной транспортировки, причем механизмы транспорта для разных цитокинов неодинаковы. Некоторые цитокины (IL-1, IL-6), предположительно, переносятся по механизму трансклеточной диффузии [53, 54], а для TNF- α белком-переносчиком является его рецептор [52]. Вместе с тем, известно, что большое количество провоспалительных цитокинов в периферическом кровеносном русле способствует увеличению проницаемости ГЭБ [52]. Важно отметить, что большинство цитокинов могут синтезироваться и высвобождаться в ЦНС глией или нейронами [48], поэтому совершенно не обязателен их транспорт с периферии.

Клетки развивающейся ЦНС используют цитокины для аутокринной и паракринной передачи сигналов [55], и поскольку многие из этих же цитокинов являются иммуномодуляторами, нормальные процессы развития, опосредованные цитокинами, нарушаются из-за цитокинового дисбаланса. Показано, например, что индукция провоспалительных цитокинов в ответ на инфекцию матери или инфекционное заболевание в раннем возрасте может нарушать нормальное развитие нервной системы [11]. И наоборот, во многих случаях противовоспалительные или регуляторные цитокины уменьшают эффекты провоспалительных цитокинов [9].

Наиболее изучено влияние IL-6 на внутриутробное развитие при материнском воспалении. Материнский IL-6 активирует путь JAK/STAT3 в слое спонгиозотрофобластов плаценты, что приводит к последующей экспрессии генов белков острой фазы [56]. Кроме того, IL-6 нарушает взаимоотношение гормона роста и инсулиноподобного фактора роста наряду с изменениями других плацентарных эндокринных факторов, важных для нормального эмбрионального развития мышей [57]. У линии мышей с частичной делецией рецептора IL-6 в трофобластах плаценты не обнаруживали воспалительных изменений в плаценте и головном мозге плода на фоне активации иммунитета материнских особей, а потомство не демонстрировало поведенческих отклонений. Вероятно, активация IL-6 в плаценте является важным звеном для инициации внутриутробных воспалительных процессов в мозге. Кроме того, IL-6 активирует дифференцировку Т-хелперов, вырабатывающих IL-17 (Th17) [11] — провоспалительный цитокин, определяющий, помимо прочего, и нормальное развитие ЦНС [11]. Исследования показали, что частичное ингибирование дифференцировки лимфоцитов в Th17 у крыс с активацией иммунитета материнских особей предотвращает развитие поведенческих нарушений у потомства [11].

Остается неясным, воздействуют ли провоспалительные цитокины на внутриутробного ребенка напрямую, проникая через плаценту, или косвенно запускают выработку провоспалительных факторов плацентой. Например, M.V. Zaretsky и соавт. [58], изучая плацентарную перфузию на модели изолированной здоровой вор-

синки плаценты человека, показали, что IL-6, но не IL-1 α и TNF- α может проникать через плацентарный барьер в обоих направлениях — как от матери к внутриутробному ребенку, так и от внутриутробного ребенка к матери. Исследование *in vitro* линии вневорсинчатых трофобластов плаценты человека I триместра показало, что человеческие трофобласты способны отвечать на воздействие инфекционных агентов активацией TLR-3 (гена toll-подобного рецептора 3) и дальнейшим синтезом провоспалительных факторов [59]. Вероятнее всего, в патогенезе нарушений внутриутробного развития ЦНС, вызванных активацией иммунитета матери, задействованы оба пути.

Таким образом, проведенный анализ литературных данных показал, что существуют несколько механизмов влияния системного воспаления на ЦНС. Первый заключается в активации цитокинами глиальных клеток, что приводит к нарушению нормального синаптогенеза и формированию провоспалительного фенотипа микроглии. В дальнейшем такая микроглия обуславливает избыточную воспалительную реакцию в ответ на различные воздействия — инфекции, иммунизацию и даже стресс, что может клинически проявляться в виде регресса приобретенных навыков или временной декомпенсации состояния. Однако необходимо отметить, что активация микроглии и астроглии в ЦНС происходит не только в случае системного воспаления и воздействия цитокинов с периферии. Может иметь место обратный направленный процесс — аномальное функционирование нейронов (например, вследствие генетических причин или нейродегенеративных заболеваний) приводит к приобретению микроглией провоспалительного M1-фенотипа. В случае нарушения функционирования нейронов происходят изменения нейротрансмиссерной сигнализации, что является для микроглиальных клеток своеобразным паттерном, ассоциированным с повреждением. Такой сигнал запускает микроглиальный прайминг, делая клетки более чувствительными к последующим раздражителям, и инициирует развитие системного воспаления [60].

Второй механизм — это изменение экспрессии иммунных молекул, отвечающих за нормальный нейрогенез и модулирующих работу синапсов. Цитокины взаимодействуют с молекулами основного комплекса гистосовместимости 1-го класса (МНС I), которые также обнаруживаются в нейронах, где они оказывают негативное влияние на синаптическую пластичность и прунинг, что может приводить к развитию психических нарушений [61]. Также есть данные, что цитокины могут активировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, повышая уровни адренокортикотропного гормона, кортикотропина, вазопрессина и кортикостерона, что влечет за собой увеличение выброса кортикостероидов из надпочечников.

Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенетических аспектов влияния хронического системного воспаления на ЦНС, имеющийся на сегодняшний день объем данных об изменении маркеров системного воспаления у детей с психическими расстройствами оставляет неоднозначное впечатление. Изучение цитокиновых профилей у детей с психическими расстройствами показало однородные результаты только для пациентов с РАС. По данным метаанализов, у детей с аутизмом отмечается повышение уровней некоторых провоспалительных цитокинов в крови. Однако в отношении СДВГ, шизофрении, задержки психического развития работ гораздо меньше и результаты разнородны. Возможно, по мере накопления данных в будущем можно будет увидеть

какую-то общую тенденцию в профиле цитокинов и для этих психических расстройств.

В оценке системного воспаления при психических расстройствах у детей с применением гематологических коэффициентов также можно отметить спорные моменты. Исследователи ссылаются на мнение предшественников о том, что подобные индексы могут быть использованы в качестве маркеров системных воспалительных реакций [30]. Однако не учитывается, что изначально эти коэффициенты разрабатывались для оценки острой фазы ответа в первые часы или первые сутки после патологического воздействия и применяются в клинической практике отделений интенсивной терапии, как это показано в исследовании R. Zahorec [62]. Такой перенос из практики отделения интенсивной терапии в работу с хроническими расстройствами, проявляющимися с рождения, должен быть обоснован. Кроме того, при оценке гематологических коэффициентов в детском возрасте важным моментом является необходимость учета онтогенетических изменений в количестве лимфоцитов и нейтрофилов в разные возрастные периоды, группы контроля в исследованиях должны быть также подобраны с учетом этого фактора. Среди изученных источников не было найдено исследований, учитывающих физиологический перекрест в лейкоцитарной формуле крови у детей.

Животные модели активации иммунитета у материнской особи демонстрируют однозначное негативное влияние такого системного воспаления на развитие ЦНС потомства и связывают феномен активации с формированием психических расстройств. Однако полностью экстраполировать эти результаты на людей невозможно. Сложно представить, чтобы за длительный срок вынашивания ребенка организм женщины не столкнулся бы с развитием воспалительной реакции в ответ на воздействие окружающей среды. Само состояние гестации может вызывать изменение в цитокиновом профиле женщины с увеличением выработки провоспалительных цитокинов, и это может приводить к преэклампсии, преждевременным родам и другим осложнениям. Однако у большей части беременных все это не приводит к психическим нарушениям у потомства, а также не может объяснить увеличение численности психических расстройств в детской популяции. Вероятнее всего, результат воздействия материнского воспаления на внутриутробного ребенка обусловлен множеством дополнительных факторов, среди которых немаловажную роль играет генетическая предрасположенность. Поэтому данные эпидемиологических исследований влияния материнского воспаления на развитие психических расстройств у детей разноречивы.

Наиболее вероятно, что системная воспалительная реакция как типовой патологический процесс, возникающий в ответ на различные повреждающие воздействия, наблюдается при множестве разнообразных заболеваний (соматических, неврологических, психических, аутоиммунных и т.д.) и не является специфичной для какого-либо отдельного психического расстройства. Этим можно объяснить то, что повышение тех или иных провоспалительных цитокинов обнаруживается при любых психических нарушениях как у детей, так и у взрослых, а также при многих других заболеваниях.

При таком взгляде наибольшую актуальность приобретает оценка степени выраженности системного воспаления и степени его влияния на течение психического расстройства. Используемые в исследованиях методы (уровни цитокинов и гематологические коэффициенты) не позволяют дать такую оценку. Уровни

цитокинов имеют высокую вариабельность в популяции, а также очень чувствительны к влиянию дополнительных внешних факторов (стресс, сопутствующие инфекции, аллергии). Оценка гематологических индексов, как указывалось выше, тоже имеет свои слабые стороны. Последнее время прослеживается тенденция к использованию в исследованиях системного воспаления другого маркера — внеклеточных ловушек нейтрофилов и моноцитов. Образование внеклеточных ловушек нейтрофилов и моноцитов — нетоз — является одним из элементов системного воспалительного ответа. Использование нетоза как маркера системного воспаления имеет преимущество перед оценкой гематологических коэффициентов. Во-первых, образование нейтрофильных/моноцитарных ловушек связано лишь с активированными лейкоцитами, заканчивающими жизненный цикл [63]. Во-вторых, нетоз может способствовать разрушению эндотелиального барьера, провоцируя нарушение микроциркуляторного кровотока, тканевой гипоперфузии [64]. В-третьих, было обнаружено, что различное соотношение внеклеточных ловушек нейтрофилов и моноцитов характерно для различных стадий и степеней тяжести системного воспалительного ответа [65]. И наконец, было доказано, что нетоз является обязательным фактором широкого круга системных воспалительных и аллергических заболеваний [66]. Таким образом, более перспективным представляется определение количества внеклеточных ловушек нейтрофилов и моноцитов с учетом их отношения друг к другу. Такой диагностический подход позволит избежать влияния физиологических и онтогенетических колебаний, характерных для используемых в настоящее время биологических маркеров системного воспаления. При подготовке настоящего обзора не было найдено работ, использующих данный показатель у пациентов психиатрического профиля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные знания позволяют утверждать, что хроническое системное воспаление может оказывать влияние на развитие ребенка и формирование психических нарушений, однако на сегодняшний день невозможно точно оценить степень его эффекта у детей с психическими расстройствами. Основной целью изучения патогенеза любых заболеваний является разработка эффективной медикаментозной терапии. Поэтому ключевым, на наш взгляд, является вопрос, можно ли расценивать хроническое системное воспаление как терапевтическую мишень при ведении пациентов с психическими расстройствами, в особенности детского возраста. В связи с этим представляются актуальными проведение более масштабных продольных исследований для оценки выраженности системного воспаления и его влияния на тяжесть и динамику заболевания, а также выделение на основании полученных данных определенных клинических фенотипов среди

детей с психическими расстройствами для дальнейшей оценки эффективности противовоспалительной терапии у целевой группы пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024–2026 гг. (XSOZ 2024 0012).

FINANCING SOURCE

The study was carried out within the national assignment of National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev of the Ministry of Health of Russian Federation for 2024-2026 (XSOZ 2024 0012).

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.А. Емелина — поиск и анализ литературных источников, написание черновика рукописи, редакторская подготовка.

И.В. Кравченко — поиск и анализ литературных источников.

И.В. Макаров — научное руководство.

Р.Ф. Гасанов — формулирование идеи, основной цели и задач исследования.

Е.С. Прохоренко — помощь в подготовке черновика рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Daria A. Emelina — literature search and analysis, manuscript draft writing, editorial preparation.

Ilya V. Kravchenko — literature search and analysis.

Igor V. Makarov — academic advising.

Rauf F. Gasanov — statement of idea, primary aim, and objectives of the study.

Ekaterina S. Prokhorenko — assistance in manuscript draft preparation.

ORCID

Д.А. Емелина

<https://orcid.org/0000-0002-8189-1479>

И.В. Кравченко

<https://orcid.org/0000-0002-0175-2453>

И.В. Макаров

<https://orcid.org/0000-0003-0176-3846>

Р.Ф. Гасанов

<https://orcid.org/0000-0002-3045-333X>

Е.С. Прохоренко

<https://orcid.org/0000-0002-3867-548X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Jiang NM, Cowan M, Moonah SN, et al. The Impact of Systemic Inflammation on Neurodevelopment. *Trends Mol Med*. 2018;24(9): 794–804. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.06.008>
2. Устинова Н.В., Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С. Когнитивные, эмоциональные и поведенческие нарушения у детей с респираторными аллергическими заболеваниями: причины и пути решения // *Педиатрическая фармакология*. — 2024. — Т. 21. — № 3. — С. 226–239. — <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2757> [Ustinova NV, Karkashadze GA,

Namazova-Baranova LS. Cognitive, Emotional, and Behavioral Disorders in Children with Respiratory Allergic Diseases: Causes and Solutions. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(3):226–239. (In Russ). <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2757>

3. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления // *Медицинская иммунология*. — 2012. — Т. 14. — № 1-2. — С. 9–20. [Chereshnev VA, Gusev EYu. Immunological and pathophysiological

mechanisms of systemic inflammation. *Medical Immunology*. 2012;14 (1-2):9–20. (In Russ).]

4. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А. и др. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс // *Цитокины и воспаление*. — 2008. — Т. 7. — № 4. — С. 3–10. [Gusev EY, Yurchenko LN, Chereshnev VA, et al. Chronic systemic inflammation as typical pathological process. *Cytokines and inflammation*. 2008;7(4):3–10. (In Russ).]

5. Gotts JE, Matthey MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016;353:i1585. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i1585>

6. Zotova N, Zhuravleva Y, Chereshnev V, Gusev E. Acute and Chronic Systemic Inflammation: Features and Differences in the Pathogenesis, and Integral Criteria for Verification and Differentiation. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1144. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24021144>

7. Tioleco N, Silberman AE, Stratigos K, et al. Prenatal maternal infection and risk for autism in offspring: A meta-analysis. *Autism Res*. 2021;14(6):1296–1316. doi: <https://doi.org/10.1002/aur.2499>

8. Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, et al. Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(11):643–660. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.187>

9. Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science*. 2016;353(6301):772–777. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aag3194>

10. Canetta S, Sourander A, Surcel HM, et al. Elevated maternal C-reactive protein and increased risk of schizophrenia in a national birth cohort. *Am J Psychiatry*. 2014;171(9):960–968. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13121579>

11. Choi GB, Yim YS, Wong H, et al. The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science*. 2016;351(6276):933–939. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aad0314>

12. Woods RM, Lorusso JM, Fletcher J, et al. Maternal immune activation and role of placenta in the prenatal programming of neurodevelopmental disorders. *Neuronal Signal*. 2023;7(2):NS20220064. doi: <https://doi.org/10.1042/NS20220064>

13. Zhao H, Zhang H, Liu S, et al. Association of Peripheral Blood Levels of Cytokines With Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2021;12:670200. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.670200>

14. Brown AS, Sourander A, Hinkka-Yli-Salomäki S, et al. Elevated maternal C-reactive protein and autism in a national birth cohort. *Mol Psychiatry*. 2014;19(2):259–264. doi: <https://doi.org/10.1038/mp.2012.197>

15. Jones KL, Croen LA, Yoshida CK, et al. Autism with intellectual disability is associated with increased levels of maternal cytokines and chemokines during gestation. *Mol Psychiatry*. 2017;22(2):273–279. doi: <https://doi.org/10.1038/mp.2016.77>

16. Spann MN, Monk C, Scheinost D, Peterson BS. Maternal Immune Activation During the Third Trimester Is Associated with Neonatal Functional Connectivity of the Salience Network and Fetal to Toddler Behavior. *J Neurosci*. 2018;38(11):2877–2886. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2272-17.2018>

17. Nour-Eldine W, Ltaief SM, Abdul Manaph NP, et al. In search of immune cellular sources of abnormal cytokines in the blood in autism spectrum disorder: A systematic review of case-control studies. *Front Immunol*. 2022;13:950275. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.950275>

18. Saghaizadeh A, Ataeinia B, Keynejad K, et al. Anti-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2019;123:154740. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2019.154740>

19. Masi A, Quintana DS, Glozier N, et al. Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2015;20(4):440–446. doi: <https://doi.org/10.1038/mp.2014.59>

20. Худякова М.И., Черевко Н.А., Новиков П.С., Березовская К.В. Особенности цитокинового профиля у детей с расстройством аутистического спектра // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2020. — Т. 19. — № 4. — С. 174–178. — doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-174-178> [Khudiakova MI, Cherevko NA, Novikov PS, Berезovskaya KV. Features of the cytokine profile in children with autism spectrum disorder. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(4):174–178. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-174-178>]

21. Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л. Уровни IL-6 и IFN-γ у детей с шизофренией и расстройствами аутистического спектра с различными фенотипами социального поведения // *Российский иммунологический журнал*. — 2019. — Т. 22. — № (2-1). — С. 599–601. — doi: <https://doi.org/10.31857/S102872210007012-8> [Filippova YY, Burmistrova AL. Levels of IL-6 and IFN-γ in children with schizophrenia and autism spectrum disorders with different phenotypes of social behavior. *Russian Journal of Immunology*. 2019;22(2-1):599–601. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31857/S102872210007012-8>]

22. Ferencova N, Visnovcova Z, Ondrejka I, et al. Peripheral Inflammatory Markers in Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder at Adolescent Age. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11710. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241411710>

23. Chang JP, Su KP, Mondelli V, et al. Cortisol and inflammatory biomarker levels in youths with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence from a systematic review with meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):430. doi: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01550-0>

24. Misiak B, Wójta-Kempa M, Samochowiec J, et al. Peripheral blood inflammatory markers in patients with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022;118:110581. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110581>

25. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, et al. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(10):1121–1128. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1332>

26. Kappelmann N, Khandaker GM, Dal H, et al. Systemic inflammation and intelligence in early adulthood and subsequent risk of schizophrenia and other non-affective psychoses: a longitudinal cohort and co-relative study. *Psychol Med*. 2019;49(2):295–302. doi: <https://doi.org/10.1017/S0033291718000831>

27. Metcalf SA, Jones PB, Nordstrom T, et al. Serum C-reactive protein in adolescence and risk of schizophrenia in adulthood: A prospective birth cohort study. *Brain Behav Immun*. 2017;59:253–259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.09.008>

28. Lesh TA, Careaga M, Rose DR, et al. Cytokine alterations in first-episode schizophrenia and bipolar disorder: relationships to brain structure and symptoms. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):165. doi: <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1197-2>

29. Li Y, Jinxiang T, Shu Y, et al. Childhood trauma and the plasma levels of IL-6, TNF-α are risk factors for major depressive disorder and schizophrenia in adolescents: A cross-sectional and case-control study. *J Affect Disord*. 2022;305:227–232. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.02.020>

30. Tural Hesapcioglu S, Kasak M, Citak Kurt AN, et al. High monocyte level and low lymphocyte to monocyte ratio in autism spectrum disorders. *Int J Dev Disabil*. 2017;65(2):73–81. doi: <https://doi.org/10.1080/20473869.2017.1371369>

31. Arteaga-Henriquez G, Lugo-Marín J, Gisbert L, et al. Activation of the Monocyte/Macrophage System and Abnormal Blood Levels of Lymphocyte Subpopulations in Individuals with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):14329. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232214329>

32. Esnafoglu E, Subaşı B. Association of low 25-OH-vitamin D levels and peripheral inflammatory markers in patients with autism spectrum disorder: Vitamin D and inflammation in Autism. *Psychiatry Res*. 2022;316:114735. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114735>

33. Ellul P, Maruani A, Peyre H, et al. Abnormal neutrophil-to-lymphocyte ratio in children with autism spectrum disorder and history of maternal immune activation. *Sci Rep*. 2023;13(1):22424. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49789-5>

34. Topal Z, Tufan AE, Karadag M, et al. Evaluation of peripheral inflammatory markers, serum B12, folate, ferritin levels and clinical correlations in children with autism spectrum disorder (ASD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Nord J Psychiatry*.

- 2022;76(2):150–157. doi: <https://doi.org/10.1080/08039488.2021.1946712>
35. Gędek A, Modrzejewski S, Gędek M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and monocyte to lymphocyte ratio in ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2023;14:1258868. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1258868>
36. Frota IJ, de Oliveira ALB, De Lima DN Jr, et al. Decrease in cognitive performance and increase of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios with higher doses of antipsychotics in women with schizophrenia: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):558. doi: <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05050-x>
37. Yang C, Tian Y, Yang X, et al. Hematological and inflammatory markers in Han Chinese patients with drug-free schizophrenia: relationship with symptom severity. *Front Immunol*. 2024;15:1337103. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1337103>
38. Dadouli K, Janho MB, Hatziefthimiou A, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte, Monocyte-to-Lymphocyte, Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Systemic Immune-Inflammatory Index in Different States of Bipolar Disorder. *Brain Sci*. 2022;12(8):1034. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci12081034>
39. Fusar-Poli L, Natale A, Amerio A, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte, Platelet-to-Lymphocyte and Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Bipolar Disorder. *Brain Sci*. 2021;11(1):58. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci11010058>
40. Velasco A, Lengvenyte A, Rodriguez-Revuelta J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-lymphocyte ratio in depressed patients with suicidal behavior: A systematic review. *Eur Psychiatry*. Published online 2023:1–25. doi: <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.18>
41. Pethő B, Kovács MÁ, Simon D, et al. Investigation of peripheral inflammatory biomarkers in association with suicide risk in major depressive disorder. *Front Psychiatry*. 2024;15:1321354. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1321354>
42. Berkol TD, Özönder Ünal I. Exploring the clinical characteristics and etiological factors of comorbid major depressive disorder and social anxiety disorder. *Biomol Biomed*. 2023;23(6):1136–1145. doi: <https://doi.org/10.17305/bb.2023.9690>
43. Dionisie V, Filip GA, Manea MC, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, a Novel Inflammatory Marker, as a Predictor of Bipolar Type in Depressed Patients: A Quest for Biological Markers. *J Clin Med*. 2021;10(9):1924. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10091924>
44. Cheng Y, Wang Y, Wang X, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Depression: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2022;13:893097. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.893097>
45. Гоголева В.С., Друцкая М.С., Атретханы К.С.Н. Микроглия в гомеостазе центральной нервной системы и нейровоспалении // *Молекулярная биология*. — 2019. — Т. 53. — № 5. — С. 790–798. — doi: <https://doi.org/10.1134/S0026898419050057> [Gogoleva VS, Drutskaya MS, Atrethany KS. The Role of Microglia in the Homeostasis of the Central Nervous System and Neuroinflammation. *Molecular Biology*. 2019;53(5):790–798. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.1134/S0026898419050057>]
46. Cornell J, Salinas S, Huang HY, Zhou M. Microglia regulation of synaptic plasticity and learning and memory. *Neural Regen Res*. 2022;17(4):705–716. doi: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.322423>
47. Paolicelli RC, Sierra A, Stevens B, et al. Microglia states and nomenclature: A field at its crossroads. *Neuron*. 2022;110(21):3458–3483. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.10.020>
48. Woodburn SC, Bollinger JL, Wohleb ES. The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis, and stress. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):258. doi: <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02309-6>
49. Горбачева Л.Р., Помыткин И.А., Сурин А.М. и др. Астроциты и их роль в патологии центральной нервной системы // *Российский педиатрический журнал*. — 2018. — Т. 21. — № 1. — С. 46–53. — doi: <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-1-46-53> [Gorbacheva LR, Pomytkin IA, Surin AM, et al. Astrocytes and their role in the pathology of the central nervous system. *Russian Pediatric Journal*. 2018;21(1):46–53. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-1-46-53>]
50. Leonard EM, Nurse CA. The Carotid Body “Tripartite Synapse”: Role of Gliotransmission. *Adv Exp Med Biol*. 2023;1427:185–194. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-031-32371-3_20
51. Jiao M, Li X, Chen L, et al. Neuroprotective effect of astrocyte-derived IL-33 in neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):251. doi: <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01932-z>
52. Dyatlova AS, Novikova NS, Yushkov BG, et al. The Blood-Brain Barrier in Neuroimmune Interactions and Pathological Processes. *Her Russ Acad Sci*. 2022;92(5):590–599. doi: <https://doi.org/10.1134/S1019331622050100>
53. Erickson MA, Wilson ML, Banks WA. In vitro modeling of blood-brain barrier and interface functions in neuroimmune communication. *Fluids Barriers CNS*. 2020;17(1):26. doi: <https://doi.org/10.1186/s12987-020-00187-3>
54. Estes ML, McAllister AK. Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(8):469–486. doi: <https://doi.org/10.1038/nrn3978>
55. Monet MC, Quan N. Complex Neuroimmune Involvement in Neurodevelopment: A Mini-Review. *J Inflamm Res*. 2023;16:2979–2991. doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S410562>
56. Tsukada T, Shimada H, Sakata-Haga H, et al. Molecular mechanisms underlying the models of neurodevelopmental disorders in maternal immune activation relevant to the placenta. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2019;59(3):81–87. doi: <https://doi.org/10.1111/cga.12323>
57. Wu WL, Hsiao EY, Yan Z, et al. The placental interleukin-6 signaling controls fetal brain development and behavior. *Brain Behav Immun*. 2017;62:11–23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.11.007>
58. Zaretsky MV, Alexander JM, Byrd W, et al. Transfer of inflammatory cytokines across the placenta. *Obstet Gynecol*. 2004;103(3):546–550. doi: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000114980.40445.83>
59. Abrahams VM, Schaefer TM, Fahey JV, et al. Expression and secretion of antiviral factors by trophoblast cells following stimulation by the TLR-3 agonist, Poly(I:C). *Hum Reprod*. 2006;21(9):2432–2439. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/del178>
60. Bauer ME, Teixeira AL. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1437(1):57–67. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.13712>
61. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*. 2016;530(7589):177–183. doi: <https://doi.org/10.1038/nature16549>
62. 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.
63. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(2):134–147. doi: <https://doi.org/10.1038/nri.2017.105>
64. Zhang H, Wang Y, Qu M, et al. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis. *Clin Transl Med*. 2023;13(1):e1170. doi: <https://doi.org/10.1002/ctm2.1170>
65. Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Панина М.И. и др. Нейтрофильные и моноцитарные экстраклеточные ловушки в диагностике постковидного синдрома // *Вестник РГМУ*. — 2022. — № 6. — С. 84–88. — doi: <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2022.057> [Salmasi JM, Poryadin GV, Panina MI, et al. Neutrophil and monocyte extracellular traps in the diagnosis of post-covid syndrome. *Bulletin of RGMU*. 2022;(6):84–88. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2022.057>]
66. Lee KH, Kronbichler A, Park DD, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) in autoimmune diseases: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(11):1160–1173. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.09.012>