

УДК 616.89-02-092

ШИЗОФРЕНИЯ КАК АУТОИММУННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: ГИПОТЕЗЫ И ФАКТЫ

Майорова М. А.¹, Петрова Н. Н.¹, Чурилов Л. П.²

¹Кафедра психиатрии и наркологии, ² кафедра патологии, лаборатория мозаики аутоиммунитета, Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб., д. 7-9, 199034, Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: Петрова Н. Н., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, Санкт-Петербургский государственный университет, e-mail: petrova_nn@mail.ru

For correspondence: Petrova N. N., MD, Professor, Head of the Department of Psychiatry and Narcology, Saint-Petersburg State University, e-mail: petrova_nn@mail.ru

Information about authors:

Churilov L. P., <http://orcid.org/0000-0001-6359-0026>

Mayorova M. A., <http://orcid.org/0000-0002-4932-4749>

Petrova N. N., <http://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассмотрена возможная роль аутоиммунных нарушений в патогенезе шизофрении и динамика взглядов на данный вопрос от его истоков до наших дней. Нарушения функционирования дофаминергической и глутаматергической систем головного мозга, метаболизма индол-кинуренинового пути, кишечной проницаемости, состояния микробиоты, а также воздействие пищевых антигенов, стресса, инфицирования различными патогенами на разных стадиях онтогенеза – все это оказывает влияние на риск развития аутоиммунных нарушений и шизофрении. Примечательно, что шизофрения зачастую коморбидна с различными аутоиммунными заболеваниями, в том числе и у ближайших родственников таких пациентов. Рассмотрено соотношение шизофрении и аутоиммунного энцефалита.

Ключевые слова: шизофрения, аутоиммунитет, микробиота, проницаемость кишечного барьера, пищевые антигены, антирецепторные аутоантитела, кинурениновый путь, аутоиммунный энцефалит.

SCHIZOPHRENIA AS AN AUTOIMMUNE DISEASE: HYPOTHESES AND FACTS

Mayorova M. A., Petrova N. N., Churilov L. P.

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The review article examines the possible role of autoimmune disorders in the pathogenesis of schizophrenia and the history of ideas in this field – from its origin to the present day. Both risk of autoimmune disorders and development of schizophrenia, are associated with impaired functioning of dopamine- and glutamatergic systems in the brain, the metabolism of the indole-kyurenine pathway, intestinal permeability, the state of the microbiota, as well as with the effects of food antigens, stress, infections with various pathogens at different stages of ontogenesis. Moreover, schizophrenia often occurs in co-morbidity with various proven autoimmune diseases, including the closest relatives of such patients. Interrelation of schizophrenia and autoimmune encephalitis is analyzed.

Keywords: schizophrenia, autoimmunity, microbiota, intestinal permeability, food antigens, anti-receptor autoantibodies, kynurenine pathway, autoimmune encephalitis.

Иммунная и нервная системы тесно взаимосвязаны и выполняют как сенсорные, так и аналитические функции, причем первая обеспечивает чувство антигенности и участвует в бессознательной аналитической деятельности по поддержанию метаболической индивидуальности [1; 2]. В пределах обеих систем существуют феномены памяти, синаптообразования и пластичности, основанные на взаимодействиях сходных или одинаковых молекул [3; 4].

Вопрос о возможных аутоиммунных механизмах шизофрении и других психозов впервые был поставлен отечественными исследователями школы И. И. Мечникова. В 1911-12 гг. В. К. Хорошко получил «невроцитотоксины»,

иммунизируя животных тканью мозга, и продемонстрировал психотоподобные поведенческие и неврологические нарушения при введении полученных антисывороток животным [5]. Позже, немецкий ученый Г. Леман-Фасциус изучал цереброспинальную жидкость больных шизофренией и получил данные о специфической иммунологической активности ее компонентов против антигенов мозга, не устраняемой истощением антигенами других тканей [6]. В 60-е годы прошлого столетия это направление развивалось в СССР. Ряд отечественных авторов показали наличие аутоантител против антигенов головного мозга, атипичных лимфоцитов и избыток В-лимфоцитов в крови

при шизофрении. Сводку этих работ приводят Г. И. Коляскина и С. Ф. Семенов, чьи исследования противомозгового аутоиммунитета при шизофрении были одними из первых в мире (1961, 1969) [7; 8]. В конце 1960-х годов вопрос привлек внимание американских ученых Р. Дж. Хита и соавторов, которые реализовали серию исследований по выделению из глобулиновой фракции сыворотки крови больных шизофренией белка, условно названного ими «тараксеин», и иммунофлюоресцентной локализации его связывания лимбическими структурами мозга обезьян. Глобулин вызывал шизофреноподобные нарушения поведения у заключенных-добровольцев, которым вводился [9; 10]. Впрочем доказать иммуноглобулиновую природу тараксеина (по аналогии с ранее открытым при болезни Грейвса-фон Базедова «длительно действующим стимулятором щитовидной железы», оказавшимся в итоге аутоантителом к рецептору ТТГ) – однозначно так и не удалось.

К 80-м годам XX века были получены психотоподобные изменения поведения крыс, которым внутрицистернально вводили антитела к мозгоспецифическим белкам, в частности, к протеину S100B [11]. Затем независимо новозеландским биологом Джоном Дж. Найтом и американским врачом-терапевтом Германом Хью Фьюденбергом была разработана аутоиммунная гипотеза шизофрении, согласно которой аутоантитела, циркулирующие в крови больных, проникая в мозг или образуясь интратекально в забарьерной иммунной системе, нарушают функционирование нейронных сетей и/или синаптическую передачу, преимущественно, в лимбической системе или септальной области, что на организменном уровне находит отражение в развитии психических расстройств [12; 13; 14; 15]. Известно, что гиперактивность дофаминергической системы в различных зонах головного мозга непосредственно вовлечена в патогенез шизофрении, однако примечательно отсутствие непосредственного повышения уровня дофамина при гиперактивности дофаминергической системы. Дж. Найт предполагал наличие стимулирующих аутоантител к дофаминовому рецептору (по аналогии с аутоиммунными рецепторными тиреопатиями, природу которых впервые раскрыл его учитель Дуайт Эдамс) и допускал, что продукция таких антирецепторных шизофреногенных аутоантител провоцируется по перекрестному или антиидиотипическому механизмам вирусами, способными связывать рецепторные структуры нейронов [16]. Это увязывало его взгляды с эпидемиологическими данными о связи повышения заболеваемости психозами с последстви-

ями вспышек нейротропных вирусных инфекций, на что указывали еще в начале XX века [17].

В свою очередь, Г. Х. Фьюденберг пришел к сходной гипотезе на основе общих нейроиммунологических соображений, указывая на наличие опиатных сигма-рецепторов, а также рецепторов дофамина и иных нейромедиаторов на лимфоцитах, и предполагая, что в нервной системе должны существовать нейроаналоги лимфоцитов-супрессоров, блокада функций которых и может вести к шизофрении. Г. Х. Фьюденберг еще в конце 80-х годов делал попытки лечить расстройства аутоистического спектра иммунодепрессантами. В настоящее время ставится вопрос об эффективности иммуносупрессивной терапии шизофрении (преимущественно, касательно синтетических кортикостероидов в сочетании с азатиоприном или 6-меркаптопурином и пр.), при этом результаты исследований носят противоречивый характер [18; 19]. Особая ветвь аутоиммунологических исследований в психиатрии зародилась, когда американский автор Р.С. Смит (1992) предположил, что действующим началом аутоиммунной агрессии против мозга при этом заболевании могут быть не аутоантитела, а, подобно некоторым другим аутоиммунопатиям, аутореактивные Т-лимфоциты и продукты их взаимодействия с клетками макрофагального ряда (в том числе с микроглией), в частности, интерлейкин-2 и другие цитокины [20]. Однако, гипотеза Г. Х. Фьюденберга была в конце XX века «в штыки» встречена психиатрическим сообществом США, а его попытки лечить аутизм иммунодепрессантами стоили ему врачебной лицензии и вынудили сосредоточиться на исследовательской работе. Дж. Найт же, будучи экобиологом по специальности, никогда не вел лечебной деятельности [21].

Но, несмотря на отъединенность от психиатрической клинической практики, исследования аутоиммунных механизмов шизофрении продолжают и сейчас [22; 23]. Подтвердилось предвидение Г.Х. Фьюденберга о метаболической общности функций Т-супрессоров (Т-регуляторов – в современной терминологии) и некоторых механизмов медиаторного обмена при психозах. В частности, Т-регуляторы для осуществления своей супрессорной функции оперируют ферментом индоламин-2,3-диоксигеназой и сдвигают обмен триптофана и кинуреновой кислоты в сторону уменьшения продукции последней. Избыток кинуреновой и производной от нее антраниловой кислот характерен как для шизофрении, так и для классических аутоиммунопатий (ревматоидного артрита и сахарного диабета 1-го типа) [24; 25]. При этом вирусная и бактери-

альная инфекции могут играть роль триггера аутоиммунного процесса, но, как и при классических аутоиммунных болезнях, лишь для генетически предрасположенных к перекрестным иммунным взаимодействиям лиц [26; 27].

Известно, что зачастую риск развития шизофрении связан с инфекционными заболеваниями в пренатальном периоде (вирусы краснухи, гриппа, вирусы группы герпеса 2 и 3 типов, полиовирус), а также на протяжении дальнейшей жизни (вирусы Коксаки, возбудители токсоплазмоза, болезни Лайма, ретровирусы). Помимо непосредственного негативного воздействия патогена на плод, патологический иммунный ответ в организме матери также может увеличивать риск развития эндогенных психических заболеваний (например, увеличение концентрации интерлейкина-8 в крови матери во втором триместре беременности). Более того, выявлено пятикратное увеличение вероятности развития психоза у пациентов, перенесших инфекции ЦНС в раннем детстве [28; 29]. Некоторые из генов, связанных с развитием шизофрении, участвуют в жизненном цикле ряда инфекционных агентов [26]. Недавние генетические исследования описали 108 локусов, вовлеченных в развитие шизофрении и презентующих гены, экспрессируемые как в головном мозге, так и в иммунных клетках, вовлеченных в адаптивный иммунитет (CD19 and CD20 В-лимфоциты). Кроме того, гены, вовлеченные в экспрессию главного комплекса гистосовместимости, также играют определенную роль в развитии шизофрении [22].

Существуют данные об увеличении содержания CD19+ лимфоцитов и снижении доли CD3+ лимфоцитов, а также изменения соотношения лимфоидных субпопуляций CD4/CD8 при остром психозе. В недавних посмертных исследованиях была выявлена инфильтрация CD3+ и CD20+ лимфоцитами зон головного мозга, ответственных за развитие психотической симптоматики. Кроме того, связывание аутоантител с NMDA и GABA рецепторами также может играть важную роль в развитии шизофрении, в том числе в патогенезе существующего у некоторых больных аутоиммунного энцефалита [23].

Для пациентов с шизофренией характерна активация иммунной системы. Нейромедиаторы, такие как дофамин, серотонин, ацетилхолин, а также NMDA рецепторы и их изменения ассоциированы с шизофреническим процессом. Но вышеперечисленные лиганды имеют рецепторы и на лимфоцитах, влияя на их активность. Инфекции сопряжены с изменениями концентраций таких важных для психических функций биорегуляторов как: нейрегулин (NRG1),

дофамин, глутамат, гамма-аминомасляная кислота, серотонин, синапсин [26]. Кроме того, в экспериментальной модели было показано, что потомство мышей, подвергнутых иммуномуляции, имело задержку миелинизацию и развития сети аксонов в гиппокампе, что наблюдается и при шизофрении [30]. Вирусы краснухи и гриппа воздействуют на комплекс, вовлеченный в процесс миелинизации и жизненный цикл олигодендроцитов, дефект в котором играет важную роль в развитии шизофрении. На риск развития шизофрении могут оказывать влияние такие патогены как: вирус гепатита С, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, аденовирус, *Toxoplasma Gondii*, *Borrellia Burgdorferi*. Встраивание вирусной ДНК в человеческий геном ранее считалось прерогативой ретровирусов. Однако, оно характерно для большого спектра РНК- и ДНК-содержащих вирусов млекопитающих. Например, вирус группы герпеса типа 6 может быть передан от родителя к ребенку через хромосомную интеграцию. Таким образом, аутоиммунитет, вовлекающий некоторые участвующие в патогенезе шизофрении белки, может являться следствием инфицирования патогеном, которому свойственна гомология с человеческими белками, с перекрестной антигенной специфичностью [22; 26; 31].

Отмечалось, что пациенты с шизофренией и их родственники подвержены также и другим аутоиммунным заболеваниям (отличающимся нарушением обмена индоловых производных – целиакии и сахарному диабету 1 типа), а вот при ревматоидном артрите этот психоз встречается реже, чем в общей популяции [32]. Выявлена стойкая ассоциация между шизофреническим процессом и развитием аутоиммунного буллезного пемфигоида [33]. Есть данные, что некоторые аллергические заболевания (бронхиальная астма, атопический дерматит), перенесенные в детском возрасте, увеличивают риск развития психоза в подростковом и шизофрении в зрелом возрасте [24]. Предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям увеличена как у пациентов с шизофренией, так и у их ближайших родственников. Также шизофрения ассоциирована с наличием в крови антител против ряда пищевых антигенов, таких как глиадин, глютен и казеин [22; 31].

Первый психотический эпизод, а также обострение психотической симптоматики при шизофрении связаны с увеличением сывороточного содержания провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, TNF- α и снижением сывороточных концентраций противовоспалительных цитокинов, в частности, IL-10, уровень которого имеет тенденцию к нормализации под

воздействием антипсихотической фармакотерапии [34]. Повышение уровня провоспалительного цитокина IL-6 в раннем детстве, предположительно, вдвое увеличивает риск развития первого эпизода шизофрении к 18 годам жизни [22]. Mondelli V. et al. выявили, что пациенты с первым психотическим эпизодом, резистентные к терапии антипсихотиками, имели в крови повышенные концентрации IL-6 и INF- γ по сравнению с пациентами, восприимчивыми к терапии. Более того, пациенты, резистентные к антипсихотической терапии, имели повышенное содержание данных провоспалительных маркеров и в течение 3 месяцев после лечения [35].

Примечательно, что сывороточное содержание IL-6 коррелирует как с тяжестью психотической симптоматики, так и с длительностью заболевания и антипсихотической терапии [36]. Кроме того, Garver et al. описывают повышение концентрации IL-1 β and IL-6 в цереброспинальной жидкости пациентов с шизофренией [37]. Сравнительно недавнее лонгитудинальное исследование Metcalf S.A. et al. показало, что увеличение содержания IL-6 and C-реактивного белка у подростков сопряжено с нарастанием риска психотической симптоматики и шизофрении [38]. Bloomfield P.S. et al. с помощью позитронно-эмиссионной томографии выявили признаки нейровоспаления, как у пациентов с шизофренией, так и у пациентов с субклинической симптоматикой и высоким риском развития психоза [39].

Кроме того, при системном действии цитокины, вырабатываемые микроглией и связывающиеся со специфическими рецепторами на нейронах, также оказывают влияние на баланс выработки нейротрансмиттеров и на синаптическую пластичность, что приводит к аффективным, когнитивным и поведенческим нарушениям. У не получавших лечение пациентов с шизофренией может определяться увеличение экспрессии лимфоцитами как D3-дофаминового рецептора, так и IFN- γ [22].

Система комплемента как часть эффекторных механизмов иммунитета вовлечена в развитие синаптических связей в головном мозге, в процессы нейронального прунинга и нейродегенерации и ассоциирована с активированной микроглией. Активация системы комплемента была выявлена у пациентов с шизофренией и аутизмом [40; 41]. Активация микроглии в сером веществе головного мозга и гиппокампе и, связанное с этим нейровоспаление, могут приводить к уменьшению объема серого вещества и к когнитивным нарушениям у пациентов с шизофренией [22; 41].

Риск развития шизофрении связан с генами, ответственными за функционирование адаптивного иммунитета и с генами главного комплекса гистосовместимости. Ассоциация между шизофреническим процессом и комплексом гистосовместимости сопряжена с С4 компонентом системы комплемента. Sekar A. et al. выявили усиление экспрессии С4 компонента комплемента в головном мозге пациентов с шизофренией. У мышей С4 – опсонин, отмечающий синапсы, которые должны быть элиминированы микроглиальными клетками (синаптический прунинг), экспрессирующими С4-рецепторы в постнатальном периоде развития. Избыточная активность системы комплемента может приводить к изменению нейронального развития в результате излишнего синаптического прунинга [41].

Исследование Li. H. et al. было направлено на выявление корреляции между факторами иммунной системы, такими как С3-компонент комплемента и цитокины Th-17-лимфоцитов, – и агрессивным поведением у пациентов с шизофренией. Плазменные концентрации IL-17, IL-23, and TGF- β 1 у пациентов с шизофренией были значительно повышены по сравнению с группой контроля, в то время как уровень С3 был значимо снижен. Содержание IL-17, IL-23 и TGF- β 1 коррелировало с уровнем агрессивного поведения и продуктивной и негативной симптоматики при шизофрении. Таким образом, предположительно, уровень цитокинов Th-17-лимфоцитов напрямую коррелирует с тяжестью психотической симптоматики и выраженностью агрессивного поведения, в то время как уровень С3 имеет обратную зависимость с тяжестью шизофрении [42].

Абзимы – антитела с каталитической активностью. Известно, что они играют роль наиболее ранних статистически значимых маркеров множества аутоиммунных заболеваний, например, рассеянного склероза. Parshukova D. et al. отмечают, что для пациентов с шизофренией также характерно образование спектра абзимов, которые направлены против основного белка миелина (анти-МВР), обладают различной каталитической активностью и могут повреждать МВР миелин-протеолипидной оболочки аксонов [43].

Parshukova D. et al. выявили, что у пациентов с шизофренией титр аутоантител против МВР в 1.8 раз выше по сравнению с группой контроля, но в 5 раз ниже по сравнению с пациентами с верифицированным рассеянным склерозом. Часть этих аутоантител имеет свойства абзимов и способствует гидролизу МВР. Авторы подчеркивают, что активность гидролиза основного белка миелина служит неотъемлемой

характеристикой IgG при шизофрении. Более того, абзимная активность иммуноглобулинов G у пациентов с выраженной негативной симптоматикой была в 2.5 раза выше, чем у пациентов с шизофренией с преобладающими продуктивными симптомами, и прямо коррелировала с продолжительностью заболевания [43].

Ermakov E.A et al. впервые показали, что аутоантитела, присутствующие у пациентов с шизофренией, обладают РНКазной активностью. Кроме того, в данном исследовании был получен неожиданный результат: обнаружен сайт-специфический гидролиз четырех известных типичных для шизофрении микроРНК (miR-137, miR-9-5p, miR-219-2-3p и miR-219a-5p), играющих важную роль в генной регуляции. Три основных участка расщепления расположены в петлях микроРНК или дуплексных частях, непосредственно соединенных с петлями. Абзимы с РНКазной активностью могут способствовать уменьшению влияния микроРНК на функционирование многочисленных генов и продуктов их транскрипции. Следовательно, абзимы с РНКазной активностью могут играть немалую роль в патогенезе шизофрении [44].

Роль кишечной проницаемости и микробиоты в патогенезе шизофрении

Взаимодействие между желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) и функционированием головного мозга сравнительно недавно стало объектом научного интереса в сфере психиатрии, особенно так называемая ось микробиота-кишечник-мозг. ЖКТ с его неинкапсулированными лимфоидными элементами (GALT) играет роль самого большого периферического иммунного органа и связан с продукцией 70-80% иммунных клеток [45]. Стрессоры могут как напрямую, так и косвенно влиять на увеличение кишечной проницаемости, моторику и секрецию ЖКТ, судьбу его лимфоцитов и на связанное с этим развитие иммунных и психопатологических нарушений [46].

Rudzki L. и Szulc A. приводят пример влияния иммунной активации вследствие воздействия бактериальных липополисахаридов и различных экзогенных пищевых антигенов (глютена, глиадин, казеина) на риск развития шизофрении, депрессии и аутизма. Кроме увеличения кишечной проницаемости, нарушения гематоэнцефалического барьера также играют роль в усилении влияния антигенов на развитие психотической симптоматики. В модели психологического стресса на лабораторных животных было выявлено, что хронический стресс увеличивает кишечную проницаемость для *E. coli* в 30 раз, а также почти в 4 раза для антигенного белка – пероксидазы хрена (HRP) [45].

Бактериальные липополисахариды имеют значительное влияние на иммунитет и функционирование головного мозга, а также на активацию Toll-подобных рецепторов 4 типа (TLR4) [47]. Особый интерес вызывает способность липополисахаридов индуцировать активность ферментов триптофан-кинуренинового пути, в частности, индоламин-2,3 – диоксигеназы (ИДО), что в свою очередь, может приводить к активации его нейротоксичной ветви с гиперпродукцией хинолиновой кислоты [48].

Шизофрения нередко коморбидна с аутоиммунной патологией ЖКТ, в частности, целиакией, со значительным увеличением титров антител к глютену, глиадину, казеину. При этом уровень данных антител коррелирует с тяжестью психотической симптоматики [49]. В исследовании Severance et al. было выявлено, что у пациентов с шизофренией, инфицированных *Toxoplasma Gondii*, отмечалась корреляция между уровнем IgG к паразиту и к пищевым антигенам. *T. Gondii*, вероятно, увеличивает кишечную проницаемость, играя роль фактора риска шизофрении [50]. Severance et al. описали связь между инфицированием *T. Gondii* и увеличением проницаемости кишечной стенки, аллергией на пищевые антигены и, что примечательно, увеличением содержания анти-NMDA аутоантител в сыворотке крови. Данная инфекция сопровождалась увеличением концентраций факторов системы комплемента, а также антител против глютена и казеина [51].

Kannan G. et al. на модели шизофрении тоже выявили, что инфицирование токсоплазмозом в сочетании с нарушением интестинального и гематоэнцефалического барьеров вызывает повышение концентрации IgG аутоантител по отношению к NMDA рецепторам, что приводит к когнитивным нарушениям, особенно функции памяти у лабораторных мышей. Более того, степень когнитивных нарушений коррелировала с концентрацией анти-NMDA антител в сыворотке крови [52].

Микробиота играет важную роль в поддержании психо-нейро-иммунологического баланса посредством модуляции иммунной и нейроэндокринной систем, а также влияет на продукцию и метаболизм множества нейроактивных веществ (короткоцепочных жирных кислот и нейротрансмиттеров). Непатогенная флора оказывает влияние на нейрогенез и выработку нейротрансмиттеров, на созревание и иммунную активацию микроглии [53; 54; 55]. Кроме того, её микроорганизмы влияют на проницаемость гемато-энцефалического барьера, играют важную протективную роль в поддержании и модуляции кишечного барьера и в регуляции различ-

ных функций GALT, а также снижают концентрацию провоспалительных цитокинов, увеличивают концентрации противовоспалительных и влияют на обмен триптофана. Микробиота и пробиотики (известные как «психобиотики») могут играть терапевтическую роль в отношении депрессивной, тревожной симптоматики и когнитивных нарушений у пациентов [56; 57].

Nguyen T.T. et al. сообщают, что для шизофрении характерно снижение кишечного микробиотического разнообразия. Авторы полагают, что данные изменения могут играть роль маркера в психопатологии [58].

Кинурениновый метаболический путь при шизофрении

Известно, что дофаминергическая система играет важную роль в патогенезе шизофрении, при этом характерна дофаминергическая гиперфункция в лимбической системе и гипофункция во фронтальной коре. Кроме того, есть вероятность, что глутаматергическая система может нарушать баланс выработки дофамина у таких пациентов. Эти механизмы связаны как с иммунной системой, так и с кинурениновым путем метаболизма триптофана, что может играть роль в развитии шизофрении [59].

При шизофрении нарушения иммунного ответа могут быть обусловлены дисбалансом в кинурениновом пути метаболизма триптофана, особенно гиперактивностью индоламин-2,3-диоксигеназы, что может приводить к избыточному образованию кинуреновой кислоты. Нарушение кинуренинового пути с преобладанием химических реакций в направлении его нейротоксичной ветви влияет на риск развития аффективных расстройств и шизофрении [60]. Цитокины IFN- γ , IL-2 и IL-6 ответственны за активацию индоламин-2,3-диоксигеназы, гиперпродукция которой смещает течение кинуренинового пути в сторону избыточного образования потенциально нейротоксичных и депрессогенных метаболитов, таких как хинолиновая кислота.

У пациентов с шизофренией выявлялся повышенный уровень IL-6 в крови, особенно в случаях терапевтической резистентности, а также тяжелого непрерывно-прогредиентного течения заболевания. Дисбаланс иммунной системы ведет к активации астроцитов, с ускоренным окислением в них триптофана и гиперпродукцией ряда цитокинов (IL-4, IL-10 и IL-13), что может приводить к дальнейшей аккумуляции обмена кинуреновой кислоты [61].

В исследовании Oxenkrug G. et al. С использованием метода масс-спектрометрии у пациентов с шизофренией было выявлено двукратное увеличение содержания антраиловой кислоты и трехкратное сни-

жение содержания 3-гидрокскинуруенина по сравнению с группой контроля [25].

Muller N. и Schwarz M.J. полагают, что у пациентов с шизофренией нарушения метаболизма кинуренинового пути связаны с возникающим дисбалансом в глутаматергической системе, что приводит к антагонизму по отношению к NMDA рецепторам. Терапия антипсихотиками положительно влияет на течение кинуренинового пути, снижая продукцию кинуреновой кислоты. Иммунологический дисбаланс приводит к активации воспалительного процесса в сочетании с увеличением продукции простагландина E2 (PGE2) и циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2). Примечательно, что ингибирование циклооксигеназы 1 типа (ЦОГ-1) приводит к увеличению концентрации кинуренина, а ЦОГ-2 – к снижению. Есть данные, что целекоксиб (ингибитор ЦОГ-2) положительно влияет на тяжесть психотической симптоматики на ранних и незначительно – на поздних стадиях шизофрении [22; 24].

Антагонизм по отношению к NMDA рецепторам и глутаматергическая гипофункция могут лежать в основе развития психотической симптоматики и когнитивных нарушений при шизофрении, в том числе в результате возможного аутоиммунного энцефалита с блокирующими аутоантителами к данным рецепторам. Элиминация данных аутоантител в процессе плазмафереза может редуцировать психотическую симптоматику у пациентов с первым психотическим эпизодом. Есть данные и об активирующем взаимодействии между антинейрональными антителами и микроглией. Эти антитела имеются у 5% пациентов с первым психотическим эпизодом [62].

Роль аутоиммунного энцефалита в патогенезе шизофреноподобных расстройств психики

Ввиду здорового консерватизма медицины как прикладной науки, одна из наиболее сложных задач в ней – пересмотр устоявшихся диагностических обозначений, особенно, с отождествлением нозологических единиц, выделенных различными медицинскими специальностями. Тем не менее, такие случаи не редкость, в том числе и в психоневрологии. Так, считавшиеся в свое время разными недугами корсаковская форма эпилепсии и болезнь Расмуссена оказались разновидностями клещевого вирусного энцефалита с различной мозаикой очаговых поражений.

Не исключено, что углубление знаний о болезнях и конкретных пациентах сблизит или отождествит в дальнейшем часть случаев шизофрении с аутоиммунным энцефалитом.

Аутоиммунный энцефалит – заболевание, частично или генерализованно вовлекающее головной мозг в связи с образованием анти-

тел, направленных против внеклеточных или внутриклеточных эпитопов нейронов или синаптических протеинов [63]. Подобные энцефалиты ранее трактовались как редкие и исключительно паранеопластические, но с развитием методик прижизненной визуализации мозговых структур и клинической иммунологии выяснилось, что они ответственны не менее чем за 1% всех энцефалитов [64].

Исследования С.Д. Юркевича, а позже – Panzer et al. показало наличие механизмов патогенного воздействия антинейрональных антител на поведение и когнитивные функции, а также на развитие связанных с этим аффективных нарушений, психотической симптоматики, судорожного синдрома или дискинезий [11; 65].

Результаты ряда исследований продемонстрировали, что воспаление играет важную роль в патофизиологии депрессии, биполярного аффективного расстройства и шизофрении [66]. Основными маркерами патогенеза шизофрении считаются лейкоцитарная эластаза (ЛЭ, белок, секретируемый нейтрофилами), $\alpha 1$ -протеиназный ингибитор ($\alpha 1$ ПИ, белок острой фазы воспаления), а также аутоантитела к нейроантигенам, в частности, к основному белку миелина и белку S100B [15].

Margari F. et al. выявили у пациентов с шизофренией значимое увеличение концентрации как антинуклеарных аутоантител, так и аутоантител к нейроэндотелию сосудов гипоталамуса, гиппокампа и мозжечка, по сравнению со здоровой группой контроля. Таким образом, предположительно, существует неспецифическое диффузное вовлечение аутоантител против нейроэндотелия сосудов различных зон головного мозга в острой фазе шизофрении. В связи со значительным вовлечением гипоталамуса существует вероятность связи между аутоиммунитетом, гипоталамо-гипофизарной системой и аффективными нарушениями [67].

Исследования взаимоотношений между аутоиммунным энцефалитом и шизофренией носят противоречивый характер. Kruse J.L. et al. обнаружили анти-NMDA аутоантитела в сыворотке крови у 36 из 213 пациентов с психотической симптоматикой (но они не были выявлены у испытуемых группы контроля) [68]. В более позднем исследовании Schou M. et al. проанализировали уровень шести основных антинейрональных антител в сыворотке крови у пациентов с психозами и выявили: наличие у 7.6% пациентов анти-NMDA антител, у 2.5% анти-CASPR2 антител (contactin-associated protein-like 2), у 1.9% анти-GAD65 антител (glutamic acid decarboxylase-65) и в 0.1% случаев - анти-AMPA антитела (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-

4-isoxazolepropionic acid receptor) [69]. При этом в исследовании Van Mierlo H.C et al. ни у одного из 104 пациентов с шизофренией в плазме крови не были обнаружены антинейрональные антитела к поверхностным антигенам [70].

В последние годы было выявлено множество антинейрональных и антиглиальных аутоантител, ассоциированных с паранеопластическим и непаранеопластическим синдромами, имеющими смешанные клинические проявления шизофреноподобного и неврологического характера [71; 72]. Протомный анализ выявляет все новые мишени аутоиммунного процесса при энцефалитах.

Анти NMDAR аутоиммунный энцефалит – наиболее изученный среди всех разновидностей аутоиммунных энцефалитов, он чаще всего (по данным J. Broadley et al. [73], проанализировавших имеющиеся на конец 2018 г. 1566 описанных в литературе случаев, – в 70, 5%) сопровождается психическими нарушениями (таблица 1). Несмотря на то, что данный аутоиммунный энцефалит имеет весьма тяжелую симптоматику, он лучше остальных поддается лечению и имеет наиболее благоприятный прогноз [64].

NMDA – рецепторы – подтип ионотропных глутаматных рецепторов, широко распространенных в ЦНС. Они играют важную роль в синаптической пластичности, передаче нервного возбуждения и эксайтотоксичности. NMDA рецепторы представляют собой гетеротетрамеры, состоящие из 7 различных структурных субъединиц (NR1, NR2A-D, NR3A и NR3B). NR2 субъединицы играют роль связующего звена для глутамата, в то время как соагонист глицин связывается с гомологичным сайтом на субъединицах NR1 и NR3. Большинство NMDA рецепторов состоят из двух NR1 и двух NR2 субъединиц. Субъединицы NR2 типа в различной степени экспрессируются в разных областях мозга, в то время как NR1 субъединицы распространены повсеместно [76].

Как правило, аутоантитела против данного типа рецепторов связываются с эпитопом, расположенным на NR1 субъединице и представляют собой IgG1 и IgG3 подтипы. Антитела, связывающиеся с NR1 субъединицей, зачастую остаются независимыми от других субъединиц NMDA рецептора [77].

При данном энцефалите антитела поражают внеклеточную часть NR1, а также NR2, что приводит к повышению уровня глутамата, дофаминовой дисрегуляции и развитию эксайтотоксичности, обуславливая характерные особенности клинической картины психических расстройств [78].

Таблица 1

Типы аутоиммунного энцефалита, определяемые при психических расстройствах [64; 73; 74; 75].

Тип аутоиммунного энцефалита	Наиболее характерная симптоматика
Анти-NMDAR энцефалит	<ul style="list-style-type: none"> • Поведенческие, личностные изменения, психотическая симптоматика; • Когнитивные нарушения, дисмнестические проявления; • Дискинезии, стереотипии, кататоническая симптоматика; • Речевые нарушения; • Судорожный синдром вплоть до эпистатуса; • Нарушения сна, сознания, гиповентиляция (до 25% от нормы).
Анти-AMPA энцефалит	<ul style="list-style-type: none"> • Поведенческие нарушения; • Растерянность, персеверации, конфабуляции, агитация, тревога; • Кратковременная потеря памяти; • Нистагм; • Судорожный синдром: фокальные моторные судороги, генерализованные тонико-клонические судороги; • Адиадохокинез, атаксия походки; • Диссомнические явления; • Нарушения сознания.
Анти-LGI1 энцефалит	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушения поведения, личностные изменения, психотическая симптоматика; • Когнитивные нарушения, дисмнезии; • Миоклонии шейно-лицевых мышц, а также мышц нижних конечностей, генерализованные тонико-клонические припадки; • Гипонатриемия.
Анти-GABABR 1 энцефалит	<ul style="list-style-type: none"> • Поведенческие нарушения; • Паранойяльный синдром, психотическая симптоматика, вкусовые или зрительные галлюцинации; • Растерянность, дезориентация, конфабуляции, агитация; • Нарушения памяти; • Патологические оролингвальные движения, афазия; • Судорожный синдром: сложные парциальные припадки, генерализованные тонико-клонические судороги вплоть до развития эпистатуса; • Нарушения сна; • Гиповентиляция, требующая ИВЛ, опасность коматозного состояния.
Анти-GABAA-R энцефалит	<ul style="list-style-type: none"> • Когнитивные нарушения • Судороги • Бессоница • Галлюцинации • Дезориентация во времени и пространстве • Сочетание с аутоантителами к тиропероксидазе

Наличие аутоантител к NMDA рецептору было выявлено у пациентов с шизофренией, шизоаффективным расстройством, биполярным аффективным расстройством и рекуррентной депрессией [79]. Более того, наличие антинейрональных аутоантител против поверхностных антигенов характерно и для пациентов с первым эпизодом шизофрении при отсутствии неврологической симптоматики (судорог, дискинезий). Причем их содержание значительно снижалось после процедуры плазмафереза или терапии кортикостероидами. Более того, Zandi M.S. et al. описывают случай дезактуализации

психотической симптоматики у пациента с первым эпизодом шизофрении на иммунотерапии без применения антипсихотиков [80].

Метаанализ продемонстрировал, что в патогенезе шизофрении играет роль множество аутоантител, при этом корреляции между уровнями разных аутоантител и психопатологической симптоматикой неоднозначны [81].

Впервые аутоиммунный энцефалит данного типа был описан в 2005 году Vitaliani et al. у 4 молодых женщин, страдающих от острой психотической симптоматики, судорожного синдрома, нарушений памяти, со-

знания и гиповентиляции соответственно с терапией яичников. Два года спустя данными авторами было описано наличие у данных пациентов аутоантител, направленных против NR1 субъединицы NMDA рецептора [82].

Исследование сотни пациентов с данным заболеванием определило, что аутоиммунный анти-NMDAR энцефалит, хотя и наиболее часто встречается у молодых женщин, однако, может быть выявлен у мужчин и у детей [73; 83].

Steiner et al. нашли, что у 9.9% пациентов с шизофренией и у 2.8% пациентов с депрессией было повышение сывороточного содержания аутоантител к NMDA-рецепторам. У серопозитивных к анти-NMDAR энцефалиту пациентов с шизофренией были выявлены IgG антитела не только к NR1 субъединице NMDA рецептора, но и NR1a/NR2b [84].

Предположительно, у части пациентов с установленными диагнозами шизофрении и биполярного аффективного расстройства аутоантитела к NMDA рецепторам могут быть выявлены как в начальном периоде, так и в дебюте заболевания, в результате чего возникает постепенно развивающаяся, хроническая гипофункция NMDA рецепторов, которая обуславливает развитие когнитивных нарушений и психотической симптоматики [64; 85; 86].

При наличии аутоиммунного энцефалита анти-NMDAR типа в дебюте психических заболеваний определяются нарушения в когнитивной сфере, настроении, поведении и восприятии. Изначально проявления незначительны, но затем (в период от нескольких дней до нескольких недель) может наступить резкое ухудшение состояния вплоть до развития кататонического синдрома. Развитие аффективной симптоматики представляет собой картину маниакального синдрома/смешанного аффективного состояния с возможным быстрым развитием делирия или сумеречного помрачения сознания. В клинической картине может отмечаться эмоциональная лабильность с широким спектром эмоциональных нарушений от сниженного настроения до эйфории, раздражительность, апатия, агитация, перемежающиеся с сомноленцией. Когнитивные нарушения отмечаются в виде нарушений кратковременной памяти, концентрации внимания, в том числе на фоне нарушений сна [83]. У большинства пациентов нарушения психических функций в виде снижения памяти, концентрации внимания, изменений поведения, сна и эмоциональных расстройств могут сохраняться на протяжении месяцев после острого периода заболевания [73; 87]. Кроме того, в некоторых случаях может

отмечаться кататоническая симптоматика, делириозное помрачение сознания и афазия [73].

Развитие клинической симптоматики данного аутоиммунного энцефалита соответствует нескольким фазам. У 70% пациентов заболевание начинается с развития продромальной фазы, продолжающейся в течение 5–14 дней. Продромальный синдром характеризуется субфебрильной температурой, повышенной утомляемостью, недомоганием, головной болью, тошнотой, диареей. Данная симптоматика может сопровождаться лейкоцитозом в цереброспинальной жидкости, вероятно, инфекционного генеза. В дальнейшем развитие симптоматики варьирует в своих проявлениях и тяжести. К моменту развертывания полной клинической картины заболевания анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) может нормализоваться, но при этом будут отмечаться олигоклональные аутоантитела как в сыворотке крови, так и в ЦСЖ. В сыворотке крови их содержание значительно выше по сравнению с ЦСЖ [72]. После начальной фазы развиваются психические эмоциональные и поведенческие нарушения, такие как апатия, тревога, панические атаки, страх, депрессия, когнитивные нарушения. В большинстве случаев развиваются маниакальные и смешанные аффективные состояния. Аффективные нарушения зачастую ассоциированы с психотическими проявлениями, такими как галлюцинаторная симптоматика, синдром Капгра, параноидный, паранойяльный синдром. Характерны когнитивные нарушения различной степени выраженности [88]. Психотическая фаза может сменяться соматической декомпенсацией, включающей развитие гипотермии и гипертермии, гиповентиляции, сердечной аритмии, кратковременной потери памяти. У некоторых пациентов может развиваться судорожный синдром, зачастую в виде генерализованных тонико-клонических припадков, но также и в виде парциальных припадков. Раннее начало лечения противосудорожными препаратами может маскировать судорожные проявления заболевания. Дискинезии, экстрапирамидная симптоматика, стереотипии и моторные автоматизмы могут встречаться во время данной фазы аутоиммунного энцефалита [89].

На ранних стадиях развития аутоиммунного энцефалита на магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга могут определяться транзиторные очаги на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR в области коры больших полушарий, базальных ганглиев, подкорковых, медиальных поверхностей височных долей. Выявление очагов, накапливающих контраст,

наблюдается в 10—15% случаев. Характерно отсутствие корреляции между тяжестью симптоматики и выраженностью изменений головного мозга на МРТ. У выживших пациентов может развиваться теменно-височная атрофия [90].

Прогноз и лечение аутоиммунного энцефалита

Необходимо раннее начало терапии аутоиммунного энцефалита. В остром периоде назначают кортикостероиды в пульс-дозах (по 1 г метилпреднизолона внутривенно капельно 3—7 дней). Применяются курсы поликлональных донорских иммуноглобулинов (в дозе 0,4—1,0 г на 1 кг массы тела в день в течение 3—5 дней) и плазмафереза с последующим назначением гормональных препаратов. В резистентных случаях успешно применяли цитостатическую терапию [89; 91]

Отметим, что первые успешные попытки эфферентной терапии шизофреноподобных расстройств и наркозависимости ликворосорбцией (в расчете на устранение иммунных эффекторов, способных вызвать эти формы патологии) принадлежат Н.Г. Михайловой и соавторам и относятся еще к середине 1990-х годов [92].

При неэффективности подобной противовоспалительной и эфферентной терапии показано лечение препаратами второй линии – ритуксимабом либо циклофосфамидом с последующим длительным назначением цитостатиков (селсепт, азатиоприн). С учетом последних данных о возможном ремиттирующем течении проявлений аутоиммунного энцефалита необходимо проводить длительную иммуносупрессивную терапию [78; 87].

В среднем от 75% до 80% случаев аутоиммунного энцефалита имеют хороший прогноз и терапевтический ответ на иммунотерапию, несмотря на тяжесть клинической симптоматики. Однако характерным являются остаточные когнитивные нарушения различной степени выраженности, особенно в сфере памяти, внимания и исполнительного функционирования (планирования, решения когнитивных задач). Более выраженный когнитивный дефицит отмечался у пациентов, чье лечение было несоответствующим наличию признаков аутоиммунного энцефалита (только психофармакотерапия), либо было начато слишком поздно. Таким образом, хороший прогноз относительно когнитивных функций связан с ранним началом активной иммунотерапии. Помимо иммунотерапии проявлений аутоиммунного энцефалита, важно своевременное начало адекватной психофармакотерапии. Для купирования психотической симптоматики рекомендованы антипсихотики (с осторожностью, во избежание ухудшения проявлений кататонии, экстрапирамидных на-

рушений). Дистонические проявления аутоиммунного энцефалита могут нивелироваться приемом биперидена, тригексифенидила, леводопы (кардиопы). Тразодон и дифенилгидрамин особенно эффективны для коррекции диссомнических явлений. Описаны случаи успешного применения электро-судорожной терапии (ЭСТ) (8-10 сеансов) и внутривенного введения лоразепама (особенно благоприятно в отношении кататонической симптоматики). Кроме того, прием лоразепама эффективен для коррекции агитации и нарушений сна. Для коррекции депрессии показаны антидепрессанты с положительным влиянием на когнитивное функционирование [86]. Следует помнить, что применение антипсихотиков с антидофаминергическим действием может приводить к гиперпролактинемии, что при аутоиммунном энцефалите нежелательно, ввиду стимуляции пролактином аутоиммунных процессов [93].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аутоиммунная концепция развития шизофрении стала наиболее актуальна в последнее десятилетие. Существует теория, что шизофрения – аутоиммунное заболевание, вызванное аутоантителами, которые воздействуют на нейронные рецепторы лимбической системы (антинейрональные аутоантитела, аутоантитела против эндотелия сосудов головного мозга, абзимы с РНКазной активностью и протеазной активностью против МВР). При этом результаты исследований на данную тему носят противоречивый характер. Примечательно, что шизофрения зачастую коморбидна с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как сахарный диабет 1-го типа, буллезный пемфигоид, целиакия и др., причем предрасположенность к аутоиммунной патологии отмечается и у ближайших родственников таких пациентов.

Есть вероятность, что глутаматергическая система, в том числе под влиянием иммунных эффекторов, может в подобных условиях формировать дисбаланс с метаболизмом дофамина. Данная система взаимодействует как с иммунокомпетентными клетками, так и с кинурениновым путем метаболизма триптофана (представленным и в нейронах, и в лимфоцитах), что может играть патогенетическую роль при шизофрении. Изменения в кинурениновом пути в виде гиперпродукции потенциально нейротоксичных метаболитов, таких как 3-гидрокскинуруенин и хинолиновая кислота, а также нарушение соотношения антраниловой и кинуреновой кислот также увеличивают риск развития эндогенного психотического процесса. При этом триптофановые метабо-

литы контролируют и супрессорные функции Т-регуляторов, сдерживающих аутоиммунитет.

Вирусная, бактериальная или паразитарная инфекция на разных этапах онтогенеза (вирусы Коксаки, гепатита С, группы герпеса, гриппа, ОРВИ, токсоплазмы, боррелии и др.) способна играть роль триггера аутоиммунного процесса, в том числе в ходе развития аутоиммунного энцефалита. Более того, шизофрения, связанная с аутоиммунным энцефалитом, характеризуется большей тяжестью психотической симптоматики, когнитивных нарушений, развитием судорожного синдрома и меньшей эффективностью психофармакотерапии, что может быть связано с пролактогенным действием антипсихотиков и стимуляцией аутоиммунитета при спровоцированной ими гиперпролактинемии. Влияют на риск развития аутоиммунного процесса и связанной с ним шизофрении: увеличенная проницаемость кишечного барьера, иммунная активация вследствие воздействия бактериальных липополисахаридов, а также различных экзогенных пищевых антигенов (глютена, глиаина, казеина). Другим важным элементом, играющим роль в развитии шизофрении, является изменение состояния кишечной микрофлоры (снижение микробиотического разнообразия), что также может использоваться в качестве предиктора эндогенного психопатологического процесса и влияет на развитие аутоиммунной патологии.

Таким образом, аутоиммунные нарушения в совокупности с другими иммунопатологическими и биохимическими механизмами могут играть немалую роль в патогенезе шизофрении. Вопросом дальнейших исследований является оценка эффективности иммунотерапии и особенности психофармакотерапии в лечении шизофрении, связанной с аутоиммунной патологией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов применительно к данной публикации. Все авторы внесли равный вклад в работу. Работа поддержана грантом Правительства РФ, договор 14.W03.31.0009.

Authors declare no conflict of interest as regards to this publication. All authors contributed equally into the article. Article. Work is supported by the grant of the Government of the Russian Federation, contract 14.W03.31.0009.

ЛИТЕРАТУРА

- Blalock J. E. The immune system as a sensory organ. *J. Immunol.* 1984;132(3):1067-70.
- Зайчик А. М., Полетаев А. Б., Чурилов Л. П. Распознавание «своего» и взаимодействие со «своим» как основная форма активности адаптивной иммунной системы. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.* 2013;(1):7–16.
- Norcross M. A. A synaptic basis for T-lymphocyte activation. *Annales D'Immunologie . Inst. Pasteur.* 1984;135:113-134. doi:10.1016/s0769-2625(84)81105-8
- Dustin M. L., Shaw A. S. Costimulation: building an immunological synapse. *Science.* 1999 ;283(5402):649-50. doi:10.1126/science.283.5402.649
- Хорошко В. К. Реакции животного организма на введение нервной ткани (невротоксины, анафилактика, эндотоксины). М.: Типография МГУ, 1912: 273
- Lehmann-Facius H Über die Liquordiagnose der Schizophrenien. *Klinische Wochenschrift.* 1937; 16: 1646-1648
- Semenov S. F. The study of autoimmune processes in a psychiatric clinic. *Int. Rev. Neurobiol.* 1968;11:291–328. doi:10.1016/s0074-7742(08)60391-8
- Коляскина Г. И. Иммунологические исследования психических болезней. Руководство по психиатрии в 2-х т. Под ред. А.С. Тиганова. М.: Медицина, 1999: (1): 199-210
- Heath R. G., Krupp A. Schizophrenia as an Immunologic Disorder I. Demonstration of Antibrain Globulins by Fluorescent Antibody Techniques. *Arch Gen Psychiatry.* 1967;16(1):1-9. doi:10.1001/archpsyc.1967.01730190003001
- Heath R. G., Krupp A., Byers L.W., Liljekvist J.I. Schizophrenia as an Immunologic Disorder II. Effects of Serum Protein Fractions on Brain Function. *Arch Gen Psychiatry.* 1967;16(1):10-23.
- Юркевич С. Д. Динамика действия антител к мозгоспецифическим белкам на врожденное и условнорефлекторное поведение белых крыс. Материалы 12 конференции молодых ученых биологического факультета МГУ. М.: ВИНТИ, 1981. Депонент № 5484-81:81–84.
- Knight J. G. Dopamine-receptor-stimulating autoantibodies: a possible cause of schizophrenia. *The Lancet.* 1982;(2)8307:1073–1076.
- Adams D. D., Knight J. G. , Ebringer A. The Autoimmune Model of Schizophrenia. *International Scholarly Research Network ISRN Psychiatry.* 2012;1-8. doi: 10.5402/2012/758072
- Fudenberg H. H., Whitten H. D., Merler E., Farnati O. Is schizophrenia an immunologic receptor disorder? *Med Hypotheses.* 1983;12(1):85-93. doi:10.1016/0306-9877(83)90037-3
- Филиппова Н.В, Барыльник Ю.Б, Колесниченко Е.В., Антонова А.А., Бачило Е.В., Сизов С.В., Цыганков Б.Д. Роль иммунных механизмов в патогенезе эндогенных психозов: эволюция представлений. *Социальная и Клиническая психиатрия.* 2018; 28:94-100.
- Pert C. B., Knight J. G., Laing P., Markwell M. A. Scenarios for a viral etiology of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1988;14(2):243-7. doi:10.1093/schbul/14.2.243
- Menninger K. A. Influenza and schizophrenia: An analysis of post-influenza «dementia precox,»

- as of 1918, and five years later. *Am J. Psychiatry.* 1994;151(6):182-187 doi: 10.1176/ajp.82.4.469
18. Fudenberg H.H., Whitten H.D., Chou Y.K., Arnaud P., Shums A.A., Khansari N.K. Sigma receptors and autoimmune mechanisms in schizophrenia: preliminary findings and hypotheses. *Biomed. Pharmacother.* 1984;38(6): 285-90.
19. Knight J. G, Menkies D. B., Highton J., Adams D. D. Rationale for a trial of immunosuppressive therapy in acute schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* 2007;12:424–31.
20. Smith R. S. A comprehensive macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia. *Med. Hypotheses.* 1992;39(3):248-57. doi:10.1038/sj.mp.4001959
21. Чурилов Л. П., Утехин В. И., Васильев А. Г. История иммунологии глазами патофизиологов. Здоровье – основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения 2017;12(2):824-875.
22. Khandaker G. M., Cousins L., Deakin J., et al. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry.* 2015;2(3):258–270. doi: 10.1016/s2215-0366(14)00122-9
23. Al-Diwani A. A.J., Pollak T. A., Irani S. R., Lennox B. R. Psychosis: an autoimmune disease? *Immunology.* 2017;152(3):388-401. doi: 10.1111/imm.12795
24. Müller N., Schwarz M. J. Immune System and Schizophrenia. *Curr. Immunol. Rev.* 2010; 213-220. doi: 10.2174/157339510791823673
25. Oxenkrug G., van der Hart M., Roeser J., Summergrad P. Anthranilic Acid: A Potential Biomarker and Treatment Target for Schizophrenia. *Ann. Psychiatry Ment. Health.* 2016;4(2):1059. doi: 10.15761/icm.1000105
26. Carter C. J. Schizophrenia: A Pathogenetic Autoimmune Disease Caused by Viruses and Pathogens and Dependent on Genes. *Journal of Pathogens.* 2011;3:37. doi: 10.4061/2011/128318
27. Stagi S., Rigante D., Lepri G., Bertini F., Matucci-Cerinic M., Falcini F. Evaluation of autoimmune phenomena in patients with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *Autoimmunity Reviews.* 2014; 13:1236-1240. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.009
28. Brown A. S. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2006; 32:200–202. doi: 10.1093/schbul/sbj052
29. Brown A. S. The risk for schizophrenia from childhood and adult infections. *Amer. J. Psychiatry.* 2008;165:7–10. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07101637
30. Makinodan M., Tatsumi K., Manabe T., et al. Maternal immune activation in mice delays myelination and axonal development in the hippocampus of the offspring. *Journal of Neuroscience Research.* 2008;86(10):2190–2200. doi: 10.1002/jnr.21673
31. Khandaker G. M., R. Dantzer, and P. B. Jones. Immunopsychiatry: important facts. *Psychological Medicine.* 2017;47:2229–2237. doi: 10.1017/s0033291717000745
32. Adams D. D., Knight J. G., Ebringer A. Autoimmune diseases: Solution of the environmental, immunological and genetic components with principles for immunotherapy and transplantation. *Autoimmunity Reviews.* 2010;9:525-530. doi: 10.1016/j.autrev.2009.12.012
33. Kridin K., Zelber-Sagi S., Comaneshter D., Cohen A. D. Association between schizophrenia and an autoimmune bullous skin disease-pemphigus: a population-based large-scale study. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 2017;1-8. doi: 10.1017/s204579601700052x
34. Goldsmith D. R., Rapaport M. H., Miller B. J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular Psychiatry.* 2016; 21:1696–1709. doi:10.1038/mp.2016.3
35. Mondelli V., Ciufolini S., Belvederi M. M., Bonaccorso S., Di Forti M., Giordano A., Marques T.R., Zunszain P.A., Morgan C., Murray R.M., Pariante C.M., Dazzan P. Cortisol and inflammatory biomarkers predict poor treatment response in first episode psychosis. *Schizophrenia Bulletin.* 2015;41:1162–1170. doi:10.1093/schbul/sbv028
36. Miller B. J., Buckley P., Seabolt W., Mellor A., Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biological Psychiatry.* 2011; 70: 663–671. doi:10.1016/j.biopsych.2011.04.013
37. Garver D. L., Tamas R. L., Holcomb J.A. Elevated interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of a previously delineated schizophrenia subtype. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28: 1515–1520. doi: 10.1038/sj.npp.1300217
38. Metcalf S. A., Jones P. B., Nordstrom T., Timonen M., Maki P., Miettunen J., Jaaskelainen E., Jarvelin M.R., Stochl J., Murray G.K., Vejjola J., Khandaker G.M. Serum C-reactive protein in adolescence and risk of schizophrenia in adulthood: a prospective birth cohort study. *Brain Behaviour and Immunity* 2017;59:253–259. doi:10.1016/j.bbi.2017.07.024
39. Bloomfield P. S., Selvaraj S., Veronese M., Rizzo G., Bertoldo A., Owen D. R., Bloomfield M.A., Bonoldi I., Kalk N., Turkheimer F., McGuire P., de Paola V., Howes O.D. Microglial activity in people at ultra high risk of psychosis and in schizophrenia: an [(11)C]PBR28 PET brain imaging study. *American Journal of Psychiatry.* 2016;173:44–52. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14101358
40. Benoit M. E., Tenner A. J. Complement protein C1q-mediated neuroprotection is correlated with regulation of neuronal gene and microRNA expression. *J. Neurosci.* 2011; 31(9):3459–69. doi:10.1523/jneurosci.3932-10.2011
41. Sekar A., Bialas A. R., de Rivera H., Davis A., Hammond T. R., Kamitaki N., et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature.* 2016; 530:177–83. doi:10.1038/nature16549
42. Li H., Zhang Q., Li N., Wang F., Xiang H., Zhang Z., Su Y., Huang Y., Zhang S., Zhao G., Zhou R., Mao L., Lin Z., Cai W., Fang Y., Xie B., Zhao M., Hong W.

Plasma levels of Th17-related cytokines and complement C3 correlated with aggressive behavior in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2016;246:700-706. doi:10.1016/j.psychres.2016.10.061

43. Parshukova D., Smirnova L. P., Ermakov E.A., Bokhan N. A., Semke A.V., Ivanova S. A., Buneva V. N., Nevinsky G. A. Autoimmunity and immune system dysregulation in schizophrenia: IgGs from sera of patients hydrolyze myelin basic protein. *J. Mol. Recognit.* 2018;e2759. doi: 10.1002/jmr.2759.

44. Ermakov E. A., Ivanova S. A., Buneva V. N., Nevinsky G. A. Hydrolysis by catalytic IgGs of microRNA specific for patients with schizophrenia. Article in *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life* 70(2). 2018;32:12-19. doi:10.1002/iub.1712

45. Rudzki L., Szulc A. «Immune Gate» of Psychopathology-The Role of Gut Derived Immune Activation in Major Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry.* 2018;9:205. doi: 10.3389/fpsy.2018.00205

46. Fukui H. Increased intestinal permeability and decreased barrier function: does it really influence the risk of inflammation? *Inflamm. Intest. Dis.* 2016; 1:135-145. doi:10.1159/000447252

47. Garcia B.B., Caso J.R., Madrigal J.L., Leza J.C. Innate immune receptor Toll-like receptor 4 signalling in neuropsychiatric diseases. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016;64:134-47. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.02.013

48. Parrott J.M., Redus L., O'Connor J.C. Kynurenine metabolic balance is disrupted in the hippocampus following peripheral lipopolysaccharide challenge. *J. Neuroinflammation.* 2016; 13: 124. doi:10.1186/s12974-016-0590-y

49. Eaton W., Mortensen P. B., Agerbo E., Byrne M., Mors O., Ewald H. Coeliac disease and schizophrenia: population based case control study with linkage of Danish national registers. *BMJ.* 2004; 328:438-439. doi:10.1136/bmj.328.7437.438

50. Severance E. G., Alaedini A., Yang S., Halling M., Gressitt K. L., Stallings C. R., et al. Gastrointestinal inflammation and associated immune activation in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2012;138:48-53. doi:10.1016/j.schres.2012.02.025

51. Severance E. G., Kannan G., Gressitt K. L., Dickerson F. B., Pletnikov M. V., Yolken R. H. Antibodies to food antigens: translational research in psychiatric disorders. *Neurol. Psychiatry Brain Res.* 2012;18:87-88. doi:10.1016/j.npbr.2012.02.040

52. Kannan G., Gressitt K.L., Yang S., Stallings C. R., Katsafanas E., Schweinfurth L. A., Savage C. L.G., Adamos M. B., Sweeney K. M., Origoni A. E., Khushalani S., Bahn S., Leweke F. M., Dickerson F. B., Yolken R. H., Pletnikov M. V., Severance E. G. Pathogen-mediated NMDA receptor autoimmunity and cellular barrier dysfunction in schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2017;7(8):e1186. doi:10.1038/tp.2017.162

53. Gareau M. G. Microbiota-gut-brain axis and cognitive function. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 817:357-71. doi:10.1007/978-1-4939-0897-4_16

54. Rea K., Dinan T. G., Cryan J. F. The microbiome: a key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol. Stress.* 2016;4:23-33. doi:10.1016/j.ynstr.2016.03.001

55. Erny D., Hrabec de Angelis A.L., Jaitin D., Wieghofer P., Staszewski O., David E., et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat. Neurosci.* 2015;18:965-977. doi:10.1038/nn.4030

56. Wallace C. J.K, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann. Gen. Psychiatry.* 2017;16:14. doi:10.1186/s12991-017-0141-7

57. Slykerman R. F., Hood F., Wickens K., Thompson J., Barthow C., Murphy R., et al. Probiotic in pregnancy study, effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in pregnancy on postpartum symptoms of depression and anxiety: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Ebiomedicine.* 2017;24:159-65. doi:10.1016/j.ebiom.2017.09.013

58. Nguyen T. T., Kosciolk T., Eyler L. T., Knight R., Jeste D. V. Overview and systematic review of studies of microbiome in schizophrenia and bipolar disorder. *J. Psychiatr. Res.* 2018;99:50-61. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.01.013

59. Swerdlow N.R., van Bergeijk D.P., Bergsma F., Weber E., Talledo J. The Effects of Memantine on Prepulse Inhibition. *Neuropsychopharmacology.* 2009; 34 (7): 1854-1864. doi:10.1038/npp.2009.7

60. Myint A. M., Schwarz M. J., Muller N. The role of the kynurenine metabolism in major depression. *J. Neural Transm.* 2012;119:245-251. doi:10.1007/s00702-011-0741-3

61. Haroon E., Raison C. L., Miller A. H. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37:137-162. doi:10.1038/npp.2011.205

62. Zandi M. S., Deakin J. B., Morris K., Buckley C., Jacobson L., Scoriels L., Cox A. L., Coles A. J., Jones P. B., Vincent A., Lennox B. R. Immunotherapy for patients with acute psychosis and serum N-methyl d-aspartate receptor (NMDAR) antibodies: a description of a treated case series. *Schizophrenia Research.* 2014; 160:193-195. doi:10.1016/j.schres.2014.11.001

63. Lancaster E., Dalmau J. Neuronal autoantigen-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat.Rev. Neurol.* 2012;8:380-90. doi:10.1038/nrneurol.2012.99

64. Саиз А., Граус Ф. Аутоиммунный энцефалит / Шенфельд И., Мерони П. Л., Чурилов Л. П., ред. Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. СПб.: Медкнига-Элби, 2017:259-266.

65. Panzer J. A., Gleichman A. J., Lynch D. R. Glutamatergic autoencephalitis: an emerging field. *J*

- Neural Transm 2014;121:957-68. doi:10.1007/s00702-013-1152-4
66. Miller A. H., Maletic V., Raison C. L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol. Psychiatry*. 2009;65(9):732–741. doi:10.1016/j.biopsych.2008.11.029
67. Margari F., Petruzzelli M. G., Mianulli R., Campa M.G., Pastore A., Tampoia M. Circulating anti-brain autoantibodies in schizophrenia and mood disorders. *Psychiatry Res*. 2015;230(2):704-708. doi:10.1016/j.psychres.2015.10.029
68. Kruse J. L., Lapid M. I., Lennon V. A., Klein C. J., Toole O. O., Pittock S. J., Strand E. A., Frye M. A., McKeon A. Psychiatric Autoimmunity: N-Methyl-D-Aspartate Receptor IgG and Beyond. *Psychosomatics*. 2015;56(3):227-241. doi:10.1016/j.psym.2015.01.003
69. Schou M., Sæther S.G., Borowski K., Teegen B., Kondziella D., Stoecker W., Vaaler A., Reitan S.K. Prevalence of serum anti-neuronal autoantibodies in patients admitted to acute psychiatric care. *Psychol. Med*. 2016;46(16):3303-3313. doi:10.1017/s0033291716002038
70. Van Mierlo H. C., van Coevorden-Hameete M. H., Munting L. P., de Graaff E., de Witte L.; GROUP investigators. No evidence for the presence of neuronal surface autoantibodies in plasma of patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;(12):2326-32. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.09.017
71. Somnier F. Autoimmune encephalitis - History & current knowledge. Department of Clinical Biochemistry, Immunology and Genetics, Staten's Serum Institute, Copenhagen, Denmark. 2013;2:115-125.
72. Vincent A. Developments in autoimmune channelopathies. *Autoimmunity Reviews*. 2013;12:678-681. doi:10.1016/j.autrev.2012.10.016
73. Broadley J., Seneviratne U., beech P., Buzzard K., Butzkueven H., O'Brien T., Monif M. Prognosticating autoimmune encephalitis: A systematic review. *J. Autoimmun*. 2019; 96: 24–34. doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.014
74. Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, et al. Identification and characterisation of GABAA Receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. *J Neurosci* 2014;34(24):8151-3. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4415-13.2014
75. Gonzalez R. P., Hudson IR., Basaez E. M., MaRcelo M. Encefalitis autoimmune por anticuerpos contra el receptor GABA-A . Caso clinico. *Rev Med Chile* 2016;144: 1491-1493.
76. Monaghan D. T., et al. Pharmacological modulation of NMDA receptor activity and the advent of negative and positive allosteric modulators. *Neurochem. Int*. 2012;61(4):581–92. doi:10.1016/j.neuint.2012.01.004
77. Van Coevorden-Hameete M. H., de Graaff E., Titulaer M. J., Hoogenraad C. C., P.A.E. Sillevius Smitt. Molecular and cellular mechanisms underlying anti-neuronal antibody mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13:299-312. doi:10.1016/j.autrev.2013.10.016
78. Давыдовская М. В., Бойко А. Н., Беляева И. А., Мартынов М. Ю., Гусев Е. И. Аутоиммунные энцефалиты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2015; 115(4): 95–101.
79. Pearlman D. M., Najjar S. Meta-analysis of the association between N-methyl-d-aspartate receptor antibodies and schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Schizophr. Res*. 2014;157:249-258. doi:10.1016/j.schres.2014.05.001
80. Zandi M. S., Irani S. R., Lang B., Waters P., Jones P. B., McKenna P., Coles A., Vincent A. Lennox B.R. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *Journal of Neurology*. 2011;258:686-688. doi:10.1007/s00415-010-5788-9
81. Ezeoke A., Mellor A., Buckley P., Miller B. A systematic, quantitative review of blood autoantibodies in schizophrenia. *Schizophr. Res*. 2013;150(1):245-51. doi:10.1016/j.schres.2013.07.029
82. Vitaliani R., Mason W., Ances B., Zwerdling T., Jiang Z., Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2005;58:594-604. doi:10.1002/ana.20614
83. Quaranta G., Bucci N., Toni C., Perugi G. Psychotic and nonpsychotic mood disorders in autoimmune encephalitis: diagnostic issues and research implications. *Neuroimmunol. Neuroinflammation*. 2015;2:228-36. doi:10.4103/2347-8659.160986
84. Steiner J., Walter M., Glanz W., Sarnyai Z., Bernstein H.G., Vielhaber S., Kastner A., Skalej M., Jordan W., Schiltz K., Klingbeil C., Wandinger K. P., Bogerts B., Stoecker W. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:271-8. doi:10.1001/2013.jamapsychiatry.86
85. Maneta E., Garcia G. Psychiatric manifestations of anti-NMDA receptor encephalitis: neurobiological underpinnings and differential diagnostic implications. *Psychosomatics* .2015; 55:37-44. doi:0.1016/j.psym.2013.06.002
86. Varma A., Mamta S. Anti-NMDA Receptor Encephalitis: A Need for Increased Awareness Among Psychiatrists. *Psychiatr. Ann*. 2015;45(11):572-576. doi:10.3928/00485713-20151103-08
87. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Rosenfeld M.R., Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10:63-74. doi:10.1016/s1474-4422(10)70253-2
88. Pruss H., Dalmau J., Harms L., Holtje M., Ahnert-Hilger G., Borowski K., Stoecker W., Wandinger K.P. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in

encephalitis of unknown origin. *Neurology*. 2010;75:1735-9. doi:10.1212/wnl.0b013e3181fc2a06

89. Dale R. C., Gorman M. P., Lim M. Autoimmune encephalitis in children: clinical phenomenology, therapeutics and emerging challenges. *Curr. Opin. Neurol.* 2017; 30(3):334-344. doi:10.1097/wco.0000000000000443

90. Kelley B. P., Patel S. C., Marin H. L., Corrigan J. J., Mitsias P. D., Griffith B. Autoimmune Encephalitis: Pathophysiology and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2017;38(6):1070-1078. doi:10.3174/ajnr.a5086

91. Matsuo K., Koga M., Honda M., Kanda T. [A case of Hashimoto's encephalopathy successfully treated with cyclophosphamide pulse therapy]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2018; 58(6):390-394. doi: 10.5692/clinicalneurology.cn-001169 (in Japanese).

92. Михайлова Н. Г., Решиков А. М., Токалов С. В., Хансон К. П., Корнилов Н. В., Ягунов А. С., Чухловин А. Б. Ликворосорбция у больных героиновой наркоманией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 1998; 98(6): 32-34.

93. Али Н., Каледина Е.А., Петяева А. В., Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Гиперпролактинемия и аутоиммунитет. *Клин. патофизиол.* 2018;24(3): 27-38.

REFERENCES

1. Blalock J. E. The immune system as a sensory organ. *J. Immunol.* 1984;132(3):1067-70.

2. Zaichik A. M., Poletaev A. B., Churilov L.P. Raspoznavanie «svoego» i vzaimodeistvie so «svoim» kak osnovnaya forma aktivnosti adaptivnoi immunnoi sistemy [Self recognition and interaction with self as a main form of immune system activity]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina.* 2013;(1):7-16. (in Russian)

3. Norcross M.A. A synaptic basis for T-lymphocyte activation. *Annales D'Immunologie . Inst. Pasteur.* 1984;135:113-134. doi:10.1016/s0769-2625(84)81105-8

4. Dustin M. L., Shaw A. S. Costimulation: building an immunological synapse. *Science.* 1999 ;283(5402):649-50. doi:10.1126/science.283.5402.649

5. Khoroshko V. K. Reaktsii zhivotnogo organizma na vvedenie nervnoi tkani (nevrotoksiny, anafilaksiya, endotoksiny) [Reactions of an animal organism to the injection of nervous tissue (neurotoxins, anaphylaxis, endotoxins)]. М.: Tipografiya MGU, 1912:273 (in Russian)

6. Lehmann-Facius H Über die Liquordiagnose der Schizophrenien. *Klinische Wochenschrift.* 1937; 16: 1646-1648

7. Semenov S. F. The study of autoimmune processes in a psychiatric clinic. *Int. Rev. Neurobiol.* 1968; 11: 291-328. doi:10.1016/s0074-7742(08)60391-8

8. Kolyaskina G. I. Immunologicheskie issledovaniya psikhicheskikh boleznei [Immunological research of mental illnesses]. *Rukovodstvo po psixiatrii v 2-kh t* [Manual on Psychiatry in 2 volumes]. Pod red. A.S. Tiganova. М.: Meditsina, 1999; (1): 199-210 (In Russian).

9. Heath R. G., Krupp A. Schizophrenia as an Immunologic Disorder I. Demonstration of Antibrain Globulins by Fluorescent Antibody Techniques. *Arch Gen Psychiatry.* 1967;16(1):1-9. doi:10.1001/archpsyc.1967.01730190003001

10. Heath R. G., Krupp A., Byers L.W., Liljekvist J. I. Schizophrenia as an Immunologic Disorder II. Effects of Serum Protein Fractions on Brain Function. *Arch Gen Psychiatry.* 1967;16(1):10-23.

11. Yurkevich S. D. Dinamika deistviya antitel k mozgospetsificheskim belkam na vrozhdennoe i uslovnorefleksivnoye povedenie belykh krysov [Dynamics of antibodies' action over the inborn and conditional behavior of white rats]. Proc. 12th conference of the young scientists of Moscow State University, Faculty of Biology. Moscow: VINITI Publisher, 1981, Preprint # 5484-81: 81-84 (in Russian).

12. Knight J. G. Dopamine-receptor-stimulating autoantibodies: a possible cause of schizophrenia. *The Lancet.* 1982; (2) 8307: 1073-1076.

13. Adams D. D., Knight J. G. , Ebringer A. The Autoimmune Model of Schizophrenia. *International Scholarly Research Network ISRN Psychiatry.* 2012;1-8. doi: 10.5402/2012/758072

14. Fudenberg H. H., Whitten H. D., Merler E., Farmati O. Is schizophrenia an immunologic receptor disorder? *Med Hypotheses.* 1983;12(1):85-93. doi:10.1016/0306-9877(83)90037-3

15. Filippova N. V., Baryl'nik Yu. B., Kolesnichenko E. V., Antonova A. A., Bachilo E. V., Sizov S. V., Tsygankov B. D. Rol' immunnykh mekhanizmov v patogeneze endogennykh psikhozov: evolyutsiya predstavlenii [The role of immune mechanisms in the pathogenesis of endogenous psychosis: the evolution of ideas]. *Sotsial'naya i Klinicheskaya psixiatriya.* 2018;28:94-100 (in Russian).

16. Pert C. B., Knight J. G., Laing P., Markwell M.A. Scenarios for a viral etiology of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1988;14(2):243-7. doi:10.1093/schbul/14.2.243

17. Menninger K. A. Influenza and schizophrenia: An analysis of post-influenza «dementia precox,» as of 1918, and five years later. *Am J. Psychiatry.* 1994;151(6):182-187 doi: 10.1176/ajp.82.4.469

18. Fudenberg H. H., Whitten H. D., Chou Y. K., Arnaud P., Shums A. A., Khansari N. K. Sigma receptors and autoimmune mechanisms in schizophrenia: preliminary findings and hypotheses. *Biomed. Pharmacother.* 1984;38(6):285-90.

19. Knight J. G, Menkies D. B., Highton J., Adams D. D. Rationale for a trial of immunosuppressive therapy in acute schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* 2007;12: 424-31.

20. Smith R. S. A comprehensive macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia. *Med. Hypotheses.* 1992;39(3):248-57. doi:10.1038/sj.mp.4001959

21. Churilov L. P., Utekhin V. I., Vasil'ev A. G. Istoriya immunologii glazami patofiziologov. [The history of immunology through the eyes of pathophysiologists].

- Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala. Problemy i puti ikh resheniya 2017; 12(2): 824-875 (in Russian).
22. Khandaker G. M., Cousins L., Deakin J., et al. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(3):258–270. doi: 10.1016/s2215-0366(14)00122-9.
23. Al-Diwani A. A.J., Pollak T.A., Irani S. R., Lennox B. R. Psychosis: an autoimmune disease? *Immunology*. 2017;152(3):388-401. doi: 10.1111/imm.12795
24. Müller N., Schwarz M. J. Immune System and Schizophrenia. *Curr. Immunol. Rev.* 2010. P. 213-220. doi: 10.2174/157339510791823673
25. Oxenkrug G., van der Hart M., Roeser J., Summergrad P. Anthranilic Acid: A Potential Biomarker and Treatment Target for Schizophrenia. *Ann. Psychiatry Ment. Health*. 2016;4(2): 1059. doi: 10.15761/icm.1000105
26. Carter C. J. Schizophrenia: A Pathogenetic Autoimmune Disease Caused by Viruses and Pathogens and Dependent on Genes. *Journal of Pathogens*. 2011; 3:37. doi: 10.4061/2011/128318
27. Stagi S., Rigante D., Lepri G., Bertini F., Matucci-Cerinic M., Falcini F. Evaluation of autoimmune phenomena in patients with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *Autoimmunity Reviews*. 2014; 13:1236-1240. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.009
28. Brown A.S. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2006; 32: 200–202. doi: 10.1093/schbul/sbj052
29. Brown A. S. The risk for schizophrenia from childhood and adult infections. *Am. J. Psychiatry*. 2008;165:7–10. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07101637
30. Makinodan M., Tatsumi K., Manabe T., et al. Maternal immune activation in mice delays myelination and axonal development in the hippocampus of the offspring. *Journal of Neuroscience Research*. 2008; 86(10):2190–2200. doi: 10.1002/jnr.21673
31. Khandaker G. M., R. Dantzer, and P. B. Jones. Immunopsychiatry: important facts. *Psychological Medicine*. 2017; 47: 2229–2237. doi: 10.1017/s0033291717000745
32. Adams D. D., Knight J. G., Ebringer A. Autoimmune diseases: Solution of the environmental, immunological and genetic components with principles for immunotherapy and transplantation. *Autoimmunity Reviews*. 2010; 9:525-530. doi: 10.1016/j.autrev.2009.12.012
33. Kridin K., Zelber-Sagi S., Comaneshter D., Cohen A. D. Association between schizophrenia and an autoimmune bullous skin disease-pemphigus: a population-based large-scale study. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 2017; 1-8. doi: 10.1017/s204579601700052x
34. Goldsmith D. R., Rapaport M. H., Miller B. J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular Psychiatry*. 2016; 21: 1696–1709. doi:10.1038/mp.2016.3
35. Mondelli V., Ciufolini S., Belvederi M. M., Bonaccorso S., Di Forti M., Giordano A., Marques T. R., Zunszain P.A., Morgan C., Murray R.M., Pariante C. M., Dazzan P. Cortisol and inflammatory biomarkers predict poor treatment response in first episode psychosis. *Schizophrenia Bulletin*. 2015; 41:1162–1170. doi:10.1093/schbul/sbv028
36. Miller B.J., Buckley P., Seabolt W., Mellor A., Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biological Psychiatry*. 2011; 70: 663–671. doi:10.1016/j.biopsych.2011.04.013
37. Garver D. L., Tamas R. L., Holcomb J. A. Elevated interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of a previously delineated schizophrenia subtype. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28: 1515–1520. doi: 10.1038/sj.npp.1300217
38. Metcalf S. A., Jones P. B., Nordstrom T., Timonen M., Maki P., Miettunen J., Jaaskelainen E., Jarvelin M.R., Stochl J., Murray G.K., Veijola J., Khandaker G.M. Serum C-reactive protein in adolescence and risk of schizophrenia in adulthood: a prospective birth cohort study. *Brain Behaviour and Immunity* 2017; 59: 253–259. doi:10.1016/j.bbi.2017.07.024
39. Bloomfield P. S., Selvaraj S., Veronese M., Rizzo G., Bertoldo A., Owen D. R., Bloomfield M. A., Bonoldi I., Kalk N., Turkheimer F., McGuire P., de Paola V., Howes O.D. Microglial activity in people at ultra high risk of psychosis and in schizophrenia: an [(11)C]PBR28 PET brain imaging study. *American Journal of Psychiatry*. 2016; 173:44–52. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14101358
40. Benoit M. E., Tenner A. J. Complement protein C1q-mediated neuroprotection is correlated with regulation of neuronal gene and microRNA expression. *J. Neurosci*. 2011; 31(9):3459–69. doi:10.1523/jneurosci.3932-10.2011
41. Sekar A., Bialas A. R., de Rivera H., Davis A., Hammond T. R., Kamitaki N., et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*. 2016; 530:177–83. doi:10.1038/nature16549
42. Li H., Zhang Q., Li N., Wang F., Xiang H., Zhang Z., Su Y., Huang Y., Zhang S., Zhao G., Zhou R., Mao L., Lin Z., Cai W., Fang Y., Xie B., Zhao M., Hong W. Plasma levels of Th17-related cytokines and complement C3 correlated with aggressive behavior in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2016;246:700-706. doi:10.1016/j.psychres.2016.10.061
43. Parshukova D., Smirnova L.P., Ermakov E. A., Bokhan N. A., Semke A. V., Ivanova S.A., Buneva V. N., Nevinsky G. A. Autoimmunity and immune system dysregulation in schizophrenia: IgGs from sera of patients hydrolyze myelin basic protein. *J. Mol. Recognit.* 2018;e2759. doi: 10.1002/jmr.2759.
44. Ermakov E. A., Ivanova S. A., Buneva V. N., Nevinsky G. A. Hydrolysis by catalytic IgGs of microRNA specific for patients with schizophrenia. Article in International Union of Biochemistry and

Molecular Biology Life 70(2). 2018; 32:12-19. doi:10.1002/iub.1712

45. Rudzki L., Szulc A. «Immune Gate» of Psychopathology-The Role of Gut Derived Immune Activation in Major Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry*. 2018; 9:205. doi: 10.3389/fpsy.2018.00205

46. Fukui H. Increased intestinal permeability and decreased barrier function: does it really influence the risk of inflammation? *Inflamm. Intest. Dis*. 2016; 1:135–145. doi:10.1159/000447252

47. Garcia B. B., Caso J. R., Madrigal J. L., Leza J. C. Innate immune receptor Toll-like receptor 4 signalling in neuropsychiatric diseases. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2016; 64:134–47. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.02.013

48. Parrott J.M., Redus L., O'Connor J.C. Kynurenine metabolic balance is disrupted in the hippocampus following peripheral lipopolysaccharide challenge. *J. Neuroinflammation*. 2016; 13: 124. doi:10.1186/s12974-016-0590-y

49. Eaton W., Mortensen P. B., Agerbo E., Byrne M., Mors O., Ewald H. Coeliac disease and schizophrenia: population based case control study with linkage of Danish national registers. *BMJ*. 2004; 328:438–439. doi:10.1136/bmj.328.7437.438

50. Severance E. G., Alaedini A., Yang S., Halling M., Gressitt K. L., Stallings C. R., et al. Gastrointestinal inflammation and associated immune activation in schizophrenia. *Schizophr. Res*. 2012; 138:48–53. doi:10.1016/j.schres.2012.02.025

51. Severance E. G., Kannan G., Gressitt K. L., Dickerson F. B., Pletnikov M. V., Yolken R. H. Antibodies to food antigens: translational research in psychiatric disorders. *Neurol. Psychiatry Brain Res*. 2012; 18:87–88. doi:10.1016/j.npbr.2012.02.040

52. Kannan G., Gressitt K. L., Yang S., Stallings C. R., Katsafanas E., Schweinfurth L. A., Savage C.L.G., Adamos M. B., Sweeney K. M., Orioni A. E., Khushalani S., Bahn S., Leweke F. M., Dickerson F. B., Yolken R. H., Pletnikov M. V., Severance E. G. Pathogen-mediated NMDA receptor autoimmunity and cellular barrier dysfunction in schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2017;7(8):e1186. doi:10.1038/tp.2017.162

53. Gareau M. G. Microbiota-gut-brain axis and cognitive function. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2014;817:357–71. doi:10.1007/978-1-4939-0897-4_16

54. Rea K., Dinan T. G., Cryan J. F. The microbiome: a key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol. Stress*. 2016;4:23–33. doi:10.1016/j.ynstr.2016.03.001

55. Erny D., Hrabec de Angelis A. L., Jaitin D., Wieghofer P., Staszewski O., David E., et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat. Neurosci*. 2015;18:965–977. doi:10.1038/nn.4030

56. Wallace C. J.K, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann. Gen. Psychiatry*. 2017;16:14. doi:10.1186/s12991-017-0141-7

57. Slykerman R. F., Hood F., Wickens K., Thompson J., Barthow C., Murphy R., et al. Probiotic in pregnancy study, effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in pregnancy on postpartum symptoms of depression and anxiety: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Ebiomedicine*. 2017;24:159–65. doi:10.1016/j.ebiom.2017.09.013

58. Nguyen T. T., Kosciolk T., Eyler L. T., Knight R., Jeste D. V. Overview and systematic review of studies of microbiome in schizophrenia and bipolar disorder. *J. Psychiatr. Res*. 2018;99:50–61. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.01.013

59. Swerdlow N. R., van Bergeijk D. P., Bergsma F., Weber E., Talledo J. The Effects of Memantine on Prepulse Inhibition. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(7):1854–1864. doi:10.1038/npp.2009.7

60. Myint A. M., Schwarz M. J., Muller N. The role of the kynurenine metabolism in major depression. *J. Neural Transm*. 2012;119:245–251. doi:10.1007/s00702-011-0741-3

61. Haroon E., Raison C. L., Miller A. H. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37:137–162. doi:10.1038/npp.2011.205

62. Zandi M. S., Deakin J. B., Morris K., Buckley C., Jacobson L., Scoriels L., Cox A. L., Coles A. J., Jones P. B., Vincent A., Lennox B. R. Immunotherapy for patients with acute psychosis and serum N-methyl d-aspartate receptor (NMDAR) antibodies: a description of a treated case series. *Schizophrenia Research*. 2014;160:193–195. doi:10.1016/j.schres.2014.11.001

63. Lancaster E., Dalmau J. Neuronal autoantigen-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat.Rev. Neurol*. 2012;8:380-90. doi:10.1038/nrneurol.2012.99

64. Saiz A., Grauss F. Autoimmunnyj entsefalit [Autoimmune Encephalitis]. In: Rukovodstvo po autoimmunnym zabolevaniyam dlya vrachej obschei prektiki [Guide to autoimmune diseases for general practitioners]. Eds: Shoenfeld Y., Meroni P.L., Churilov L.P. Saint Petersburg: Elbi-Medkniga Publishers, 2017:259–266 (in Russian).

65. Panzer J. A., Gleichman A. J., Lynch D. R. Glutamatergic autoencephalitis: an emerging field. *J Neural Transm* 2014; 121: 957-68. doi:10.1007/s00702-013-1152-4

66. Miller A. H., Maletic V., Raison C. L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol. Psychiatry*. 2009;65(9):732–741. doi:10.1016/j.biopsych.2008.11.029

67. Margari F., Petruzzelli M.G., Mianulli R., Campa M.G., Pastore A., Tampoia M. Circulating anti-brain autoantibodies in schizophrenia and mood disorders. *Psychiatry Res*. 2015;230(2): 704-708. doi:10.1016/j.psychres.2015.10.029

68. Kruse J.L., Lapid M.I., Lennon V.A., Klein C.J., Toole O.O., Pittock S.J., Strand E.A., Frye M.A., McKeon A. Psychiatric Autoimmunity: N-Methyl-D-Aspartate Receptor IgG and Beyond. *Psychosomatics*. 2015;56(3): 227-241. doi:10.1016/j.psym.2015.01.003
69. Schou M., Sæther S.G., Borowski K., Teegen B., Kondziella D., Stoecker W., Vaaler A., Reitan S. K. Prevalence of serum anti-neuronal autoantibodies in patients admitted to acute psychiatric care. *Psychol. Med*. 2016;46(16):3303-3313. doi:10.1017/s0033291716002038
70. Van Mierlo H. C., van Coevorden-Hameete M. H., Munting L. P., de Graaff E., de Witte L.; GROUP investigators. No evidence for the presence of neuronal surface autoantibodies in plasma of patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;(12):2326-32. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.09.017
71. Somnier F. Autoimmune encephalitis - History & current knowledge. Department of Clinical Biochemistry, Immunology and Genetics, Staten's Serum Institute, Copenhagen, Denmark. 2013;2:115-125.
72. Vincent A. Developments in autoimmune channelopathies. *Autoimmunity Reviews*. 2013;12:678-681. doi:10.1016/j.autrev.2012.10.016
73. Broadley J., Seneviratne U., Beech P., Buzzard K., Butzkueven H., O'Brien T., Monif M. Prognosticating autoimmune encephalitis: A systematic review. *J. Autoimmun*. 2019; 96: 24–34. doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.014.
74. Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, et al. Identification and characterisation of GABAA Receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. *J Neurosci*. 2014;34(24):8151-3. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4415-13.2014.
75. Gonzalez R. P., Hudson IR., Basaez E.M., MaRcelo M. Encefalitis autoimmune por anticuerpos contra el receptor GABA-A . Caso clinico. *Rev Med Chile* 2016;144:1491-1493.
76. Monaghan D. T., et al. Pharmacological modulation of NMDA receptor activity and the advent of negative and positive allosteric modulators. *Neurochem. Int*. 2012;61(4):581–92. doi:10.1016/j.neuint.2012.01.004
77. Van Coevorden-Hameete M. H., de Graaff E., Titulaer M. J., Hoogenraad C. C., P.A.E. Sillevius Smitt. Molecular and cellular mechanisms underlying anti-neuronal antibody mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmunity Reviews*. 2014; 13:299-312. doi:10.1016/j.autrev.2013.10.016.
78. Davydovskaya M. V., Boiko A. N., Belyaeva I. A., Martynov M. Yu., Gusev E. I. Autoimmunnye entsefaliti [Autoimmune encephalitis]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C. C. Korsakova*. 2015;115(4): 95–101 (in Russian).
79. Pearlman D.M., Najjar S. Meta-analysis of the association between N-methyl-d-aspartate receptor antibodies and schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Schizophr. Res*. 2014; 157: 249-258. doi:10.1016/j.schres.2014.05.001
80. Zandi M. S., Irani S. R., Lang B., Waters P., Jones P. B., McKenna P., Coles A., Vincent A. Lennox B. R. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *Journal of Neurology*. 2011;258:686-688. doi:10.1007/s00415-010-5788-9
81. Ezeoke A., Mellor A., Buckley P., Miller B. A systematic, quantitative review of blood autoantibodies in schizophrenia. *Schizophr. Res*. 2013;150(1):245-51. doi:10.1016/j.schres.2013.07.029
82. Vitaliani R., Mason W., Ances B., Zwerdling T., Jiang Z., Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2005;58:594-604. doi:10.1002/ana.20614
83. Quaranta G., Bucci N., Toni C., Perugi G. Psychotic and nonpsychotic mood disorders in autoimmune encephalitis: diagnostic issues and research implications. *Neuroimmunol. Neuroinflammation*. 2015;2:228-36. doi:10.4103/2347-8659.160986
84. Steiner J., Walter M., Glanz W., Sarnyai Z., Bernstein H. G., Vielhaber S., Kastner A., Skalej M., Jordan W., Schiltz K., Klingbeil C., Wandinger K. P., Bogerts B., Stoecker W. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:271-8. doi:10.1001/2013.jamapsychiatry.86
85. Maneta E., Garcia G. Psychiatric manifestations of anti-NMDA receptor encephalitis: neurobiological underpinnings and differential diagnostic implications. *Psychosomatics*. 2015; 55:37-44. doi:0.1016/j.psym.2013.06.002
86. Varma A., Mamta S. Anti-NMDA Receptor Encephalitis: A Need for Increased Awareness Among Psychiatrists. *Psychiatr. Ann*. 2015;45(11):572-576. doi:10.3928/00485713-20151103-08
87. Dalmau J., Lancaster E., Martinez-Hernandez E., Rosenfeld M.R., Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10:63-74. doi:10.1016/s1474-4422(10)70253-2
88. Pruss H., Dalmau J., Harms L., Holtje M., Ahnert-Hilger G., Borowski K., Stoecker W., Wandinger K.P. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology*. 2010;75:1735-9. doi:10.1212/wnl.0b013e3181fc2a06
89. Dale R. C., Gorman M. P., Lim M. Autoimmune encephalitis in children: clinical phenomenology, therapeutics and emerging challenges. *Curr. Opin. Neurol*. 2017; 30(3):334-344. doi:10.1097/wco.0000000000000443
90. Kelley B. P., Patel S. C., Marin H. L., Corrigan J. J., Mitsias P. D., Griffith B. Autoimmune Encephalitis: Pathophysiology and Imaging Review of an Overlooked Diagnosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2017;38(6):1070-1078. doi:10.3174/ajnr.a5086

91. Matsuo K., Koga M., Honda M., Kanda T. [A case of Hashimoto's encephalopathy successfully treated with cyclophosphamide pulse therapy]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2018; 58(6):390-394. doi: 10.5692/clinicalneuro.10001169 (in Japanese).

92. Mikhailova N. G., Reshchikov A. M., Tokalov S. V., Khanson K. P., Kornilov N. V., Yagunov A. S., Chukhlovin A. B. Likvorosorbtsiya u bol'nykh geroinovoi

narkomaniei. [Liquor adsorption in heroin drug addicts]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 1998; 98(6): 32–34 (in Russian).

93. Ali N., Kaledina E. A., Petyaeva A. V., Stroev Yu. I., Churilov L.P. Giperprolaktinemiya i autoimmunitet. *Klin. Payhophysiol*. 2018; 24(3): 27–38 (in Russian).