Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №7, с. 154–164
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071154

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 7, pp. 154–164
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071154

Взаимодействия микроглии и нейронов в хвостатом ядре при разных типах течения шизофрении

© О.В. ВИХРЕВА, В.И. РАХМАНОВА, Н.А. УРАНОВА

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение ультраструктуры микроглии и нейронов, контактирующих друг с другом, в хвостатом ядре при непрерывнотекущей (НТШ) и приступообразно-прогредиентной (ППШ) шизофрении по сравнению с контролем и анализ корреляционных связей между параметрами микроглии и нейронов в контроле и при шизофрении.

Материал и методы. На аутопсийном материале проведено электронно-микроскопическое морфометрическое исследование микроглии и нейронов, контактирующих друг с другом, в головке хвостатого ядра в 9 случаях НТШ, 10 — ППШ и 20 контролях без психической патологии. Групповые сравнения проводили с помощью ковариационного анализа и корреляционного анализа Пирсона.

Результаты. В группе ППШ показаны повышенная численная плотность микроглии у молодых (≤50 лет) больных по сравнению с пожилыми (>50 лет) из группы контроля и площадь вакуолей эндоплазматического ретикулума в микроглии у молодых больных по сравнению с молодыми из группы контроля. В группе НТШ обнаружены сниженная численная плотность микроглии по сравнению с группой ППШ (p<0,05) и повышенные объемная фракция (Vv) и количество гранул липофусцина в микроглии у пожилых больных по сравнению с молодыми и пожилыми из группы контроля. В группе НТШ найдены отрицательные корреляции между численной плотностью микроглии, площадью ядра микроглии и длительностью болезни (r= –0,72, p=0,03; r= –0,8; p=0,01). В обеих группах больных обнаружены сниженные Vv и количество митохондрий в микроглии и повышенные площадь и периметр нейронов по сравнению с контрольной группой. В нейронах найдены повышенные площадь вакуолей в группе ППШ и площадь митохондрий в группе НТШ по сравнению с контрольной группой. Установлены нарушения корреляционных связей между параметрами митохондрий в микроглии и нейронах в группах ППШ и НТШ и между площадью митохондрий в нейронах и площадью вакуолей в микроглии в группе НТШ по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Нарушенные взаимодействия между микроглией и нейронами в хвостатом ядре связаны с типами течения шизофрении и микроглиальной реактивностью. Они могут быть вызваны повреждением энергетического метаболизма в микроглии при обоих типах течения шизофрении и стрессом эндоплазматического ретикулума в микроглии при НТШ.

Ключевые слова: *микроглия, нейрон, хвостатое ядро, непрерывнотекущая шизофрения, приступообразно-прогредиентная шизофрения.*

Информация об авторах:
Вихрева О.В. — https://orcid.org/0000-0002-6920-316X
Рахманова В.И. — https://orcid.org/0000-0002-9484-8154
Уранова Н.А. — https://orcid.org/0000-0001-9543-7421
Автор, ответственный за переписку: Уранова Н.А. — e-mail: uranovan@mail.ru

Как цитировать:
Вихрева О.В., Рахманова В.И., Уранова Н.А. Взаимодействия микроглии и нейронов в хвостатом ядре при разных типах течения шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(7):154–164. https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071154

Microglia-neuron interactions in the caudate nucleus in different course of schizophrenia

© O.V. VIKHREVA, V.I. RAKHMANOVA, N.A. URANOVA

Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To study the ultrastructure of microglia and neurons in contact with each other in the head of the caudate nucleus in continuous schizophrenia (CS) and paroxysmal-progressive schizophrenia (PPS) as compared to controls and to analyze correlations between the parameters of microglia and neurons in the control and schizophrenia groups.

Material and methods. Post-mortem electron microscopic morphometric study of microglia and neurons in contact with each other was performed in the head of the caudate nucleus in 9 cases of CS, 10 cases of PPS and 20 controls without mental pathology. Group comparisons were made using analysis of covariance and Pearson correlation analysis.

Results. The PPS group showed increased numerical density of microglia in young (≤50 years old) patients compared to elderly (>50 years old) controls and increased area of endoplasmic reticulum vacuoles in microglia in young patients compared to young controls. Decreased numerical density of microglia was found in the CS group compared to the PPS group (p<0.05), and increased

volume fraction (Vv) and the number of lipofuscin granules in microglia were found in the CS group in elderly patients compared with young and elderly controls. In this group, negative correlations were revealed between the numerical density of microglia, microglia nuclear area and the duration of disease (r= –0.72, p=0.03; r= –0.8; p=0.01). Decreased Vv and the number of mitochondria in microglia and increased area and perimeter of neurons were revealed in both groups compared to the control group. In neurons, increased vacuole area was found in the PPS group and mitochondrial area in the NTS group compared to the control group. Correlation violations were found between the parameters of mitochondria in microglia and neurons in both PPS and CS groups and between the area of mitochondria in neurons and the area of vacuoles in microglia in the CS group compared to the control group. **Conclusion.** Disturbed interactions between microglia and neurons in the caudate nucleus are associated with the types of course of schizophrenia and with microglial reactivity. They might be caused by the damage of energy metabolism in microglia in both types of schizophrenia course and by stress of endoplasmic reticulum in microglia in CS.

Keywords: *microglia, neuron, caudate nucleus, continuous schizophrenia, paroxysmal-progressive schizophrenia.*

Information about the authors:
Vikhreva O.V. — https://orcid.org/0000-0002-6920-316X
Rakhmanova V.I. — https://orcid.org/0000-0002-9484-8154
Uranova N.A. — https://orcid.org/0000-0001-9543-7421
Corresponding author: Uranova N.A. — e-mail: uranovan@mail.ru

To cite this article:
VIkhreva OV, Rakhmanova VI, Uranova NA. Microglia-neuron interactions in the caudate nucleus in different course of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(7):154–164. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071154

Шизофрения связана с нарушением развития и функционирования межнейронных синаптических связей и нейронных сетей. Одним из наиболее актуальных подходов к изучению патогенеза шизофрении и других психических заболеваний является исследование роли микроглии в нарушении нейронов и синаптических связей. Микроглиальные клетки продуцируют трофические факторы, включая нейротрофический фактор мозга (Brain-Derived Neurotrophic Factor — BDNF), участвуют в обучении и памяти [1]. Микроглия способствует формированию и функционированию нейронных сетей, регулируя обрезку синаптических связей, и участвует в синаптической пластичности через прямое мембранно-мембранное взаимодействие между отростками микроглии и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)-ергическими и глутаматергическими синапсами [1, 2]. Микроглия устанавливает прямой контакт с сомой нейронов [1] и контролирует нейронную активность [3]. Согласно современной концепции патогенеза шизофрении, нейровоспаление, опосредованное активацией микроглии, способствует повреждению нейронов и их связей и нарушению работы нейронных сетей [4]. Ранее мы установили сходство и различия в реактивности микроглии в префронтальной коре при приступообразно-прогредиентной (ППШ) и непрерывнотекущей (НТШ) шизофрении [5] и показали нарушенные взаимоотношения микроглии и нейронов в префронтальной коре при шизофрении [6]. Однако эти исследования ограничены изучением префронтальной коры.

Хвостатое ядро, имеющее наиболее тесные связи с префронтальной корой, участвует не только в планировании и выполнении движения, но также в обучении, памяти, в системе вознаграждения, мотивации и эмоциональных реакциях [7]. Передняя часть хвостатого ядра связана с латеральной и медиальной префронтальной корой и участвует в рабочей памяти и исполнительных функциях [8]. Хвостатое ядро связано с негативными симптомами шизофрении [9]. Хвостатое ядро получает афферентный вход из ипсилатеральной префронтальной коры, передней поясной коры, верхней теменной коры и топографическую зрительную информацию от ассоциативных областей коры. Дофаминергическая и глутаматергическая системы конвергируют на нейронах хвостатого ядра. Эфференты хвостатого ядра направлены в гиппокамп, бледный шар и таламус.

Исследования нейронов и микроглии в хвостатом ядре немногочисленны и противоречивы. Показано отсутствие нейродегенерации при шизофрении в старческом возрасте [10]. В стереологическом исследовании [11] обнаружено снижение на 10% общего количества нейронов без изменения объема этой структуры при шизофрении. Применение иммуноцитохимических методов показало при шизофрении повышенную экспрессию кальциневрина в нейронах [12], снижение плотности малых кальретинин-иммунореактивных интернейронов, не связанное с изменением объема этой структуры и нейролептической терапией, и отсутствие изменений микроглиальных маркеров — ионизированной кальцийсвязывающей адаптерной молекулы 1 (Iba1) и трансмембранного белка 119 (TMEM119) по сравнению с контролем [13], при этом не было найдено изменений в плотности холинергических нейронов в хвостатом ядре [14]. Взаимодействие микроглии с сомой нейронов участвует в нейрогенезе в процессе развития и в зрелом возрасте через соматические пуринергические соединения [1, 2].

Цель настоящей работы — установить особенности реактивности микроглии и нейронов, контактирующих друг с другом, на ультраструктурном уровне в хвостатом ядре при НТШ и ППШ по сравнению с контролем и оценить взаимодействие микроглии и нейронов на основе анализа корреляционных связей между параметрами микроглии и нейронов в контроле и при этих типах течения шизофрении.

Материал и методы

Исследована коллекция структур аутопсийного мозга лаборатории клинической нейроморфологии Научного центра психического здоровья. Диагностику шизофрении при жизни проводили по МКБ-10. Демографическая и клиническая характеристика исследованных групп представлена в **табл. 1**.

Клинические группы были представлены группой параноидной НТШ (F20.00), в которую вошли 9 случаев, и груп-

Таблица 1. **Демографическая и клиническая характеристика исследованных случаев (*M* ± ст.отклонение)**
Table 1. **Demographic and clinical data (Mean ± *SD*)**

Группа	Пол[а]	Возраст[б] (годы)	ПМИ[в] (ч)	Длительность болезни (годы)	Возраст больных к началу болезни (годы)	ХПЭ (мг)
Контроль (*n*=20)	11 М, 9 Ж	58,25±12,6	6,05±1,0	—	—	—
Шизофрения (*n*=19)	9 М, 10 Ж	55,26±17,3	6,47±1,9	27,32±14,7	28,00±10,4	361,27±273,6
ППШ (*n*=10)	4 М, 6 Ж	50,00±16,8	5,65±0,6	22,50±15,5	27,60±9,9	439,63±307,7
НТШ (*n*=9)	4 М, 5 Ж	61,11±16,9	7,39±2,4	32,67±12,6	28,44±11,5	271,71±215,9

Примечание. М — мужской пол, Ж — женский пол, ПМИ — постмортальный интервал, ХПЭ — хлорпромазиновый эквивалент. Контроль/шизофрения: [а] — χ^2-тест (p=0,63), [б] — ANOVA (p=0,54), [в] — ANOVA (p=0,38).
Note. М — male, Ж — female, ПМИ — the postmortal interval, ХПЭ — the chlorpromazine equivalent. Control/Schizophrenia: [а] — χ^2 test (p=0.63), [б] — ANOVA (p=0.54), [в] — ANOVA (p=0.38).

пой ППШ (F20.01, F20.02) — 10 случаев. Контрольная группа представлена 20 случаями без психической и неврологической патологии. Причины смерти были сходными в обеих группах. Влияние нейролептической терапии на исследованные параметры оценивали с помощью хлорпромазинового эквивалента. Перед взятием материала было получено разрешение родственников на аутопсию и исследование. Исследование соответствовало всем положениям Хельсинкской декларации по вопросам медицинской этики и проводилось с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников и было одобрено ЛЭК.

Подготовка ткани мозга к исследованию была описана в предыдущих работах [15]. Изучена центральная часть головки хвостатого ядра левого полушария. Визуализацию ультратонких срезов проводили в ООО «Системы для микроскопии и анализа» методом сканирующей электронной микроскопии с использованием детектора STEM для просмотра и регистрации изображений в просвечивающем режиме на микроскопах Teneo, Helios NanoLab 660, Versa 3D (FEI, Голландия) при увеличении 10 000х. Трансмиссионная электронная микроскопия позволяет идентифицировать микроглию без применения иммуноцитохимических методов. Морфометрию проводили с использованием программы ImageJ для анализа изображений. Оценивали численную плотность, размер клеток, объемную фракцию (Vv) и количество (N) органелл. Численную плотность микроглии, контактирующей с нейронами, определяли как число клеток в единице площади ткани (N/мм^2). Среднее число микроглии, контактирующей с нейронами, на 1 случай составляло 20 клеток.

Статистический анализ. Для статистического анализа применяли пакет Statistica 7. Критерий Колмогорова—Смирнова использовали для оценки нормальности распределения оцениваемых параметров. Корреляционный анализ Пирсона применяли для выяснения наличия или отсутствия корреляций параметров с возрастом, постмортальным интервалом, хлорпромазиновым эквивалентом, возрастом начала болезни и длительностью болезни, а также для оценки взаимоотношений между параметрами микроглии и нейронов. Различия между коэффициентами корреляций определялись на основании модуля в программе Statistica. Ковариационный анализ (ANCOVA) использовали для сравнения клинических групп с контрольной и между клиническими группами с клеточными параметрами как зависимые переменные, клиническими группами как зависимый фактор и возрастом и постмортальным интервалом в качестве ковариат, а также для оценки влияния возраста (⩽ >50 лет), пола, возраста начала болезни, длительности болезни на параметры микроглии и нейронов. После ANCOVA применяли тест Дункана (post-hoc Duncan test). Значения p<0,05 были приняты как статистически значимые.

Результаты

Тела клеток микроглии отличаются от других типов клеток небольшим размером (3—5 мкм в диаметре), электронно-плотной цитоплазмой и бобовидным или палочковидным ядром с большим количеством гетерохроматина, и темной цитоплазмой, содержащей митохондрии, мелкие цистерны и вакуоли эндоплазматического ретикулума и единичные гранулы липофусцина в отдельных клетках. Микроглия в группе контроля и в случаях шизофрении отличалась гетерогенностью формы, размеров и ультраструктуры **(рис. 1)**. В случаях шизофрении в отличие от контрольных случаев в цитоплазме часто отмечались набухшие митохондрии и скопления гранул липофусцина **(см. рис. 1, а, б, в)**. В нейронах, с которыми контактировала микроглия, при шизофрении часто встречались признаки выраженного локального лизиса полирибосом и вакуолизации эндоплазматического ретикулума вблизи области контакта микроглиальных клеток и нейронов на фоне хорошей сохранности ультраструктуры в большей части цитоплазмы **(см. рис. 1, б—г)**. Сходные, но гораздо менее выраженные изменения нейронов наблюдались в контрольных случаях **(см. рис. 1, а)**.

Статистический анализ показал влияние клинических групп на параметры микроглии: ядерно-цитоплазматическое отношение, Vv и количество митохондрий и гранул липофусцина [все F (2,34) = 3,45—10, 96]. Ядерно-цитоплазматическое отношение повышено только в группе ППШ (p<0,01) **(рис. 2, а)**, Vv и количество митохондрий снижены в группе шизофрении и в обеих клинических группах (p<0,01) **(рис. 2, б, в)**, площадь вакуолей повышена в группах ППШ и НТШ (p<0,05) **(рис. 2, г)** по сравнению с контрольной группой. Повышенные Vv и количество липофусцина найдены только в группе НТШ по сравнению с контролем (p<0,05) **(рис. 2, д, е).**

В группе ППШ обнаружено повышение численной плотности микроглии в подгруппе молодых (⩽50 лет) больных этой группы по сравнению с подгруппой пожилых лиц (>50 лет) контрольной группы (+40%, p<0,05). Численная плотность микроглии в группе ППШ была выше по сравнению с группой НТШ (p<0,05). Повышение площади вакуолей и снижение количества митохондрий в микроглии об-

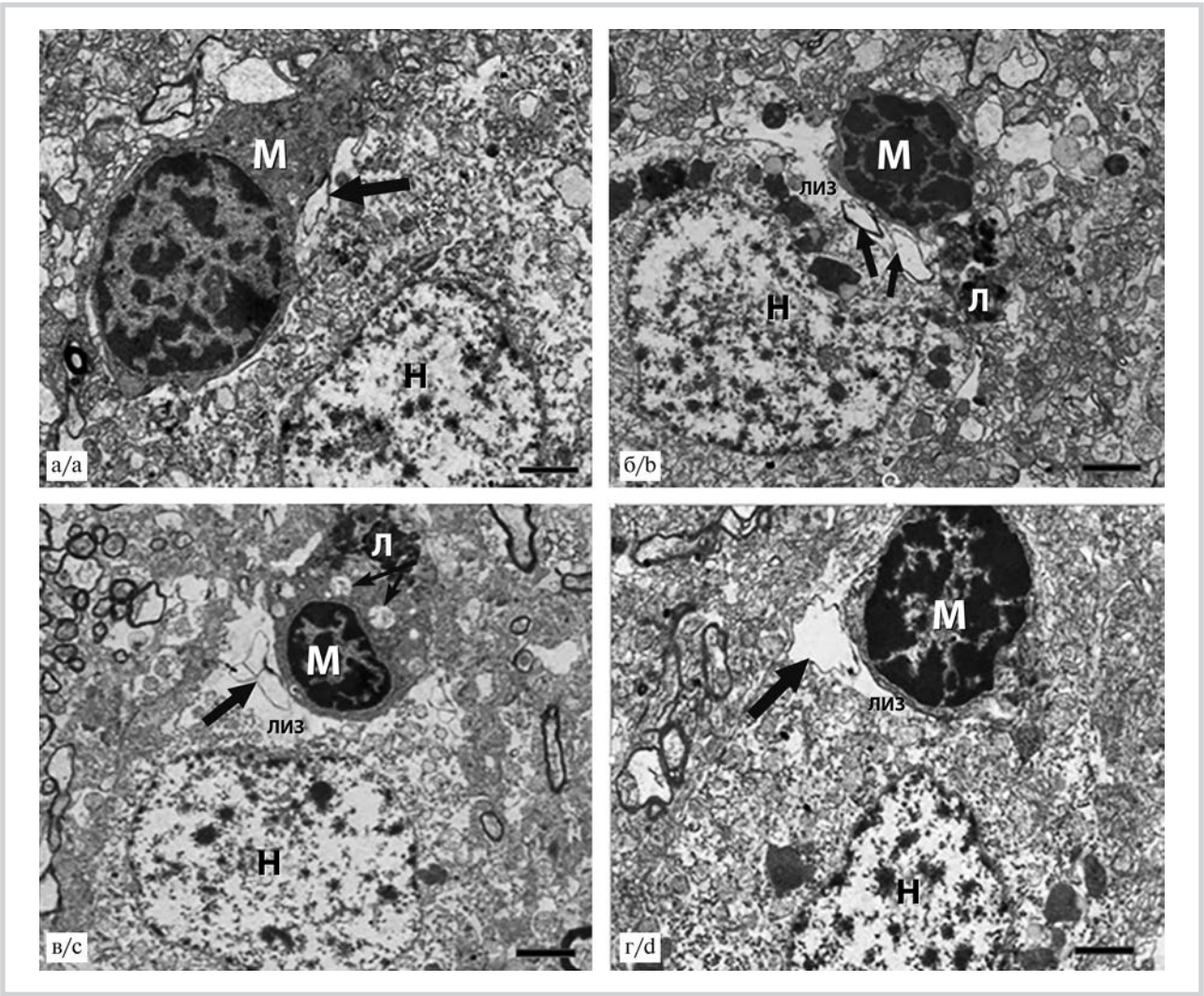

***Рис. 1.* Микрофотографии микроглии, контактирующей с нейронами, в хвостатом ядре в контроле (а), при ППШ (б, в) и при НТШ (г).**
Локальное набухание цитоплазмы нейрона, лизис полирибосом и вакуолизация эндоплазматического ретикулума в цитоплазме нейрона вблизи области их контакта с цитоплазмой микроглии в контроле (а) и при шизофрении (б—г). М — микроглия, Н — нейрон, л — гранулы липофусцина, тонкие стрелки — митохондрии, толстые стрелки — вакуоли эндоплазматического ретикулума, лиз — лизис полирибосом в цитоплазме нейрона. Масштаб =2 мкм.

***Fig. 1.* These micrographs from the caudate nucleus show microglia in contact with neurons from control brain (a), from paroxysmal-progressive schizophrenia brain (b, c) and from continuous schizophrenia brain (d).**
Local swelling of the neuronal cytoplasm, lysis of polyribosomes and vacuolation of endoplasmic reticulum in the cytoplasm of neuron apposed to the cytoplasm of microglial cell in the control brain (a) and in the schizophrenia brains (b—d). M — microglia, H — neuron, л — lipofuscin granules, thin arrows —mitochondria, thick arrows — vacuoles of endoplasmic reticulum, лиз — lysis of polyribosomes in the cytoplasm of neuron. Scale bars =2 μm.

наружено у молодых больных (⩽50 лет) по сравнению с подгруппой молодых в контрольной группе (p<0,05). В группе НТШ показано повышенные Vv и количество гранул липофусцина и сниженные Vv и количество митохондрий в микроглии в подгруппе пожилых больных по сравнению с группой контроля (все p<0,05).

Статистический анализ показал влияние клинических групп на площадь, периметр, площадь ядра и цитоплазмы нейронов, среднюю площадь вакуолей эндоплазматического ретикулума и митохондрий в нейронах [все F (2.34) = 3.26—7,48]. В обеих группах найдено повышение площади нейрона по сравнению с контрольной группой **(рис. 3, а)**. Периметр нейрона **(рис. 3, б)** и площадь ядра нейрона **(рис. 3, в)** повышены только в группе ППШ (p<0,01) по сравнению с контрольной группой. Площадь цитоплазмы нейрона **(рис. 3, г)** и площадь митохондрий в нейроне **(рис. 3, д)** повышены только в группе НТШ, а площадь вакуолей в нейроне повышена только в группе ППШ **(рис. 3, е)** по сравнению с контрольной группой.

В группе НТШ повышены средняя площадь митохондрий (p<0,01) и суммарная площадь митохондрий в нейронах (p<0,05) у пожилых больных по сравнению с пожилыми в группе контроля и количество липофусцина в нейронах у пожилых больных по сравнению с молодыми из группы контроля (p<0,05). При этом количество митохондрий в нейронах не изменено. В группе ППШ повышена средняя площадь вакуолей эндоплазматического ретикулума в нейронах у больных по сравнению с контролем (p<0,01), а суммарная площадь вакуолей повышена у пожилых больных по сравнению с пожилыми из группы контроля (p<0,01).

Корреляционный анализ позволил установить, что в группе НТШ численная плотность микроглии и ядра микроглии

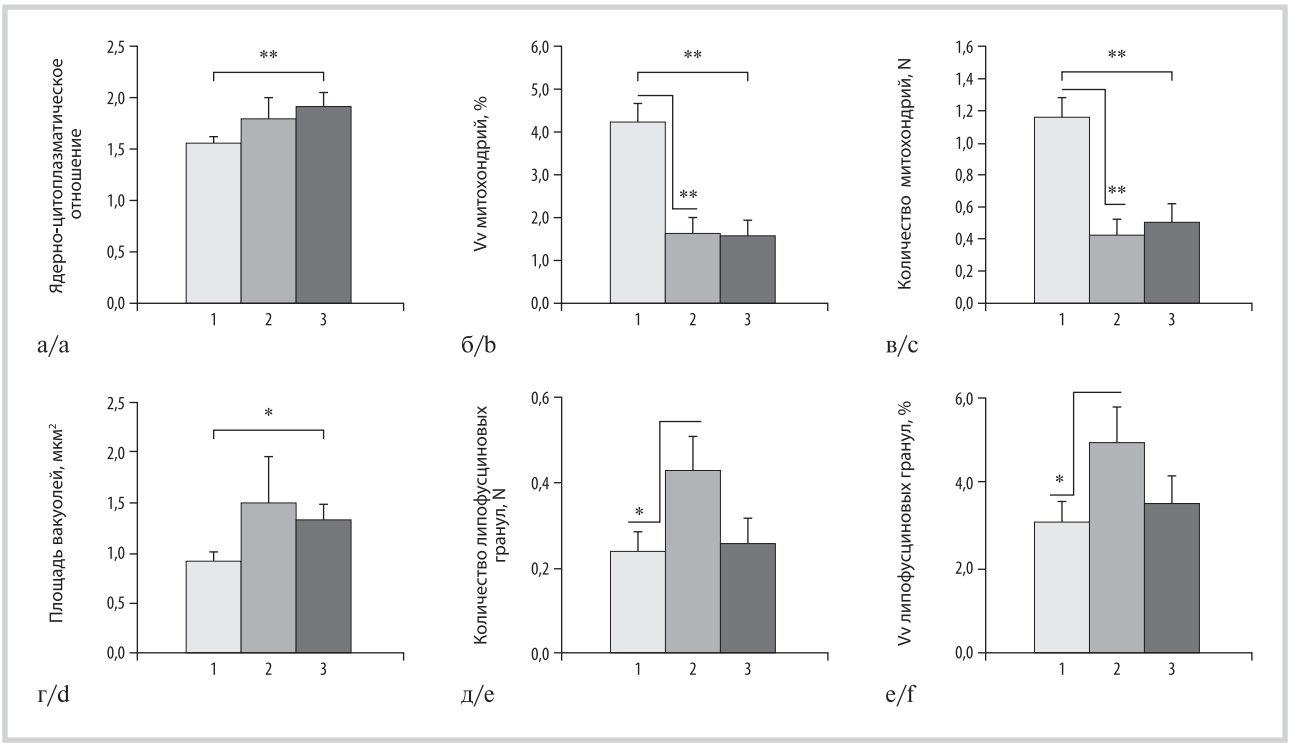

Рис. 2. **Количественные сравнения параметров микроглии в контрольной группе, в группах НТШ и ППШ.**
Ядерно-цитоплазматическое отношение (а), объемная фракция (Vv) митохондрий (б), количество митохондрий (в), площадь вакуолей эндоплазматического ретикулума (г), количество липофусциновых гранул (д) и Vv липофусциновых гранул (е) (средние ± ст. ошибка среднего). Здесь и на **рис. 3**: * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$. 1 — группа контроля, 2 — НТШ, 3 — ППШ.

Fig. 2. **Quantitative comparisons of the parameters of microglia in the control group, in continuous schizophrenia group and in paroxysmal-progressive schizophrenia group.**
Nucleus-cytoplasm ratio (a), volume fraction (Vv) of mitochondria (b), the number of mitochondria (c), area of vacuoles of endoplasmic reticulum (d), the number of lipofuscin granules (e), Vv of lipofuscin granules (f) (average ± SEM). Here and in **fig. 3**: * — $p<0.05$; ** — $p<0.01$. 1 — control group, 2 — CS, 3 — PPS.

коррелирует отрицательно с длительностью болезни ($r= –0,72$, $–0,80$, $p<0,05$ соответственно) **(рис. 4, а, б)**. В этой группе также найдена отрицательная корреляция между численной плотностью микроглии и площадью ядра микроглии ($r= –0,77$, $p<0,05$) **(рис. 4, в)**. В группе ППШ численная плотность микроглии коррелировала положительно с площадью митохондрий в микроглии ($r=0,68$, $p<0,05$) **(рис. 4, г)**. В этой группе также ядерно-цитоплазматическое отношение в микроглии, площадь нейрона и площадь вакуолей в нейроне коррелировали положительно с возрастом начала болезни ($r=0,88$, $p<0,001$; $r=0,65$, $p=0,04$; $r=0,96$, $p=0,04$ соответственно).

Установлено влияние пола на параметры микроглии и нейронов. Количество липофусциновых гранул в нейроне в группе НТШ было выше у мужчин по сравнению с женщинами в той же группе и с мужчинами в группе ППШ **(рис. 5, а)**. Не найдено значимых половых различий по площади цитоплазмы нейрона **(рис. 5, б)**. Площадь липофусциновых гранул в микроглии меньше у женщин в группе ППШ по сравнению с женщинами в контрольной группе **(рис. 5, в)**. Площадь митохондрий в микроглии была ниже у мужчин, чем у женщин в группе НТШ, а также у женщин в группе ППШ по сравнению с группой НТШ, но выше у женщин в группе НТШ по сравнению с контрольной группой женщин **(рис. 5, г)**.

Не найдено корреляций ультраструктурных параметров микроглии и нейронов с хлорпромазиновым эквивалентом (все $p>0,16$). Однако у мужчин площади нейронов и цитоплазмы нейронов коррелировали отрицательно с хлорпромазиновым эквивалентом ($r= –0,71$ и $r= –0,72$ соответственно, $p=0,03$). У женщин площадь вакуолей эндоплазматического ретикулума в микроглии коррелировала положительно с хлорпромазиновым эквивалентом ($r=0,74$, $p=0,04$).

Анализ корреляционных связей между параметрами микроглии и нейронов в группе НТШ позволил установить положительные корреляции между площадью цитоплазмы нейрона и площадью микроглии и цитоплазмы микроглии только в контрольной группе **(табл. 2)**.

Только в группе НТШ средняя площадь митохондрий в нейроне коррелировала положительно со средней площадью вакуолей в микроглии и отрицательно в контрольной группе, положительно с площадью митохондрий в микроглии и в контрольной группе и положительно с параметрами вакуолей в микроглии. В группе ППШ ядерно-цитоплазматическое отношение в микроглии (повышенное при шизофрении) коррелировало отрицательно с Vv митохондрий в микроглии **(см. табл. 2)**.

Обнаружены положительные корреляции между количеством митохондрий в нейроне и Vv митохондрий в микроглии и отрицательные корреляции между средней площадью митохондрий в нейроне и количеством митохондрий в микроглии при отсутствии корреляций между этими параметрами в контрольной группе и группе ППШ **(см. табл. 2)**. В этой группе также найдены положительные корреляции между площадью нейронов, цитоплазмы нейронов, площадью митохондрий в нейроне и площадью гетерохроматина в микроглии. При этом важно отметить, что площадь гетерохроматина в микроглии отрицательно коррелировала с Vv

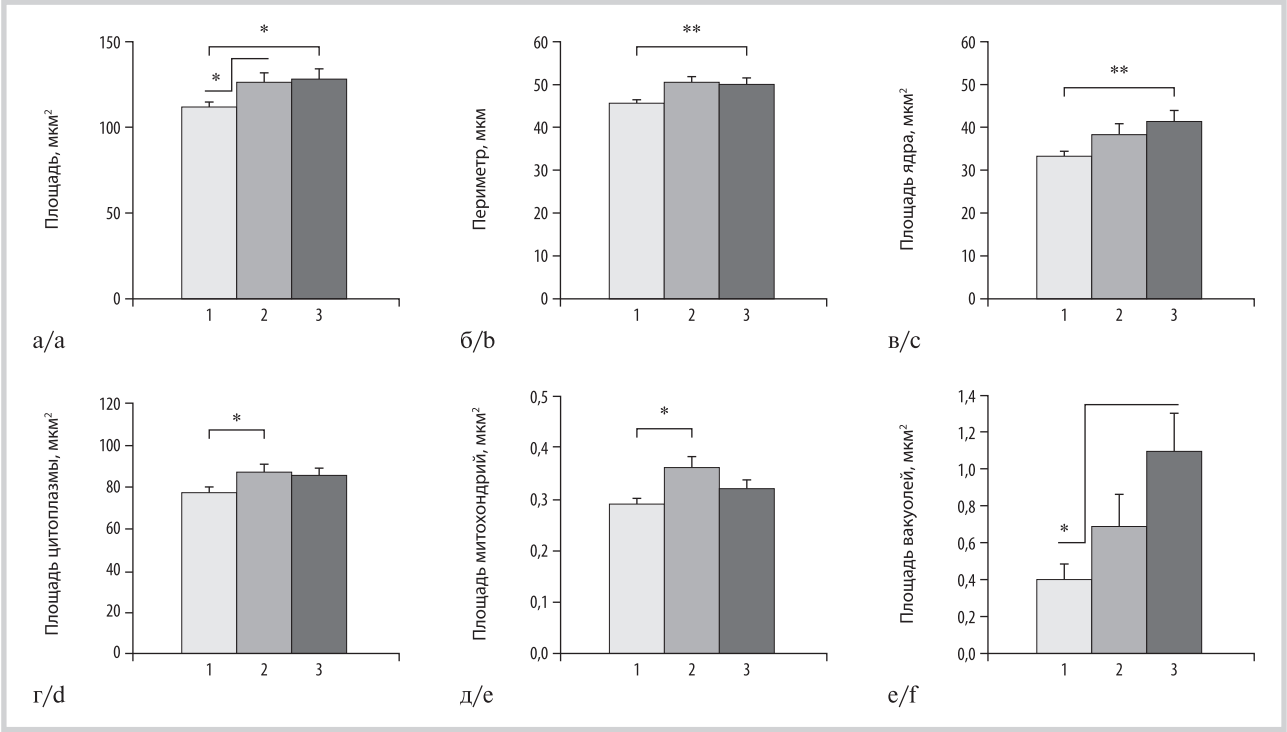

***Рис. 3.* Количественные сравнения параметров нейронов в контрольной группе, в группах НТШ и ППШ.**
Площадь нейрона (а), периметр нейрона (б), площадь ядра нейрона (в), площадь цитоплазмы нейрона (г), площадь митохондрий в нейроне (д), площадь вакуолей в нейроне (е) (средние ± ст. ошибка).

***Fig. 3.* Quantitative comparisons of the parameters of in the control group, in continuous schizophrenia group and in paroxysmal-progressive schizophrenia group.**
Area of neuron (a), perimeter of neuron (b), area of nucleus in neuron (c), area of cytoplasm in neuron (d), area of mitochondria in neuron (e) and area of vacuoles in neuron (f) (average ± SEM).

митохондрий в микроглии. Не найдено корреляций между этими параметрами в контроле и при НТШ **(см. табл. 2)**.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что реактивность микроглии, контактирующей с нейронами, связана с типами течения шизофрении и влияет на ультраструктуру нейронов. ППШ характеризуется сочетанием признаков активации (повышенная численная плотность микроглии в подгруппе молодых больных по сравнению с подгруппой пожилых лиц контрольной группы), повышенной площадью вакуолей эндоплазматического ретикулума как показатель его стресса, связанного с накоплением несвернутых белков в цистернах эндоплазматического ретикулума, приобретающих вид вакуолей [16], т.е. признаков нейровоспаления и дефицита митохондрий в микроглии. Известно, что хронический стресс эндоплазматического ретикулума стимулирует активацию провоспалительного М1 фенотипа микроглии при шизофрении [16]. В нейронах, контактирующих с микроглией, показаны повышение площади и периметра сомы, площади вакуолей эндоплазматического ретикулума у молодых и пожилых больных по сравнению с пожилыми из группы контроля и признаки лизиса полирибосом и цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума в цитоплазме нейронов, контактирующих непосредственно с микроглией. Эти изменения в совокупности могут быть результатом токсического влияния активированной микроглии на нейроны во время приступа при обострении болезни, связанного с продукцией провоспалительных цитокинов [4, 17], и они согласуются с признаками активации микроглии при шизофрении в стадии острого психоза, по данным морфометрического иммуноцитохимичекого исследования микроглии [18]. Повышенные активность комплемента и способность микроглии к фагоцитозу показаны при шизофрении [19, 20]. Нейроны очень чувствительны к активации комплемента с цитотоксическими и мембранолитическими свойствами, которые могут способствовать дегенерации нейронов, если активация комплемента не контролируется. Возможны и другие механизмы изменений в нейронах, связанные с микроглией [6].

НТШ характеризуется дефицитом митохондрий, повышенным содержанием липофусцина в микроглии и повышенными размерами нейронов, митохондрий и площади липофусцина в нейронах в подгруппе пожилых больных по сравнению с молодыми из группы контроля. Выявленный дефицит митохондрий и повышенное содержание липофусцина в микроглии при НТШ могут отражать ускоренное старение микроглии, контактирующей с нейронами, в хвостатом ядре при этом типе течения болезни, что согласуется с результатами наших предыдущих исследований [21] и доказательствами ускоренного старения мозга у больных шизофренией [22, 23]. Следствием ускоренного старения микроглии может быть накопление липофусцина в нейронах, контактирующих с микроглией, обнаруженное в настоящем исследовании. Стареющие клетки отличаются нарушенной структурой хроматина, регулируемой эпигенетической модификацией ДНК

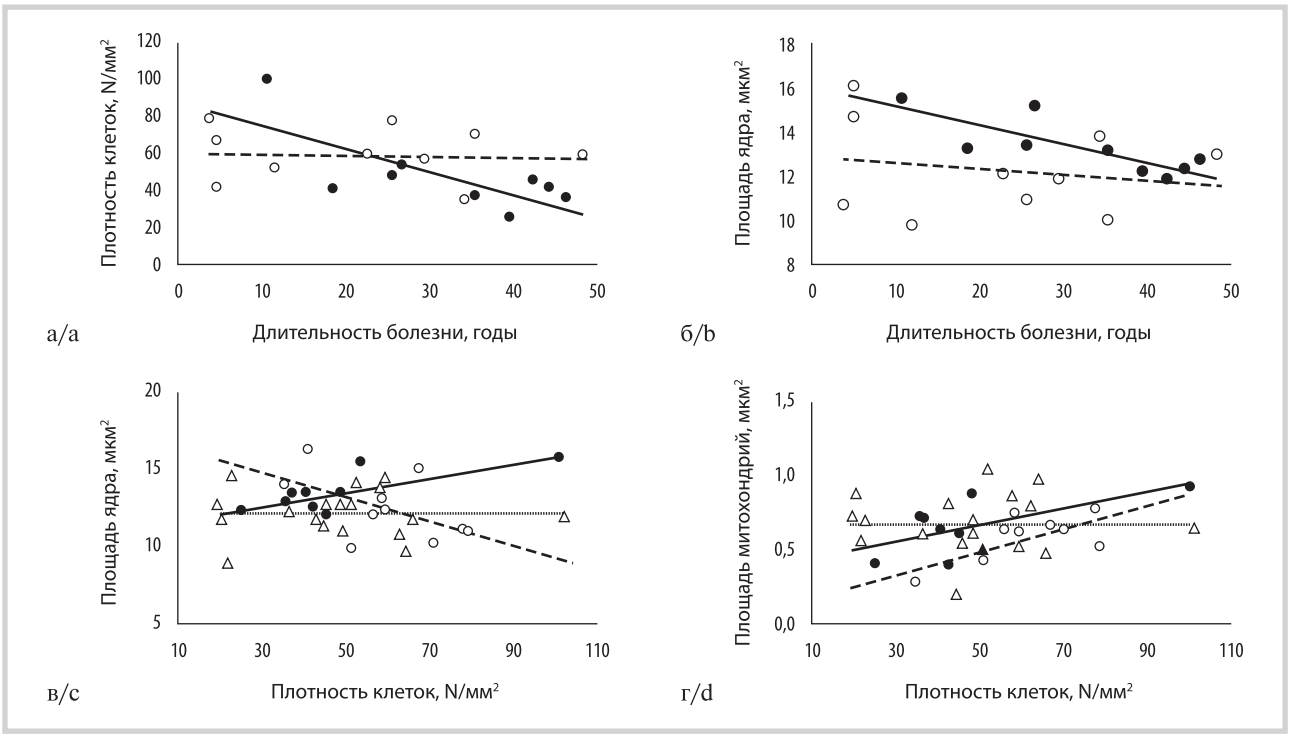

Рис. 4. **Корреляции Пирсона между численной плотностью микроглии и длительностью болезни (а), между площадью ядра микроглии и длительностью болезни (б), между площадью ядра микроглии и численной плотностью микроглии (в), между площадью митохондрий в микроглии и численной плотностью микроглии (г) в контрольной группе, группе НТШ и группе ППШ.**
* — $p<0,05$; ▲ — группа контроля, ● — группа НТШ, ○ — группа ППШ.

Fig. 4. **Pearson correlations between microglial density and illness duration (a), between area of microglial nucleus and illness duration (b), between area of microglial nucleus and microglial density (c) between area of mitochondria in microglia and microglial density (d) in the control group, in continuous schizophrenia group and in paroxysmal-progressive schizophrenia group.**
* — $p<0.05$; ▲ — control group, ● — PPS, ○ — CS.

и посттрансляционной модификацией гистонов, влияющих на экспрессию генов. При шизофрении показано нарушение активности ферментов ацетилирования и метилирования гистонов [24]. В связи с этими данными важно отметить влияние пола на параметры микроглии и нейронов в той же группе. У мужчин в группе НТШ, которые, как правило, тяжелее болеют шизофренией, чем женщины, показано снижение площади митохондрий в микроглии и повышение количества липофусциновых гранул в нейронах по сравнению с женщинами в той же группе и с мужчинами в группе ППШ.

Установленное повышение размеров сомы нейронов при обоих типах течения шизофрении может отражать их набухание, а не гипертрофию, связанное с локальным лизисом полирибосом и вакуолизацией эндоплазматического ретикулума, возможно, как результат токсического влияния активированной микроглии, связанного с воспалением. В пользу этого предположения свидетельствуют наличие признаков набухания митохондрий в нейронах и отсутствие значимых изменений количества митохондрий в нейронах при обоих типах течения шизофрении. Очевидно, что такие изменения в нейронах, контактирующих с микроглией, не могут не отразиться на их активности, поскольку известно, что микроглия контролирует активность нейронов [3].

Сравнение полученных результатов с данными предыдущего исследования взаимодействий микроглии и нейронов в слое 5 префронтальной коры в группе шизофрении по сравнению с контрольной группой [6] выявило сходство в снижении объемной фракции и количества митохондрий в микроглии, повышении содержания липофусцина в группе НТШ и вакуолей в микроглии в группе ППШ. Изменения в нейронах также были сходными, но менее выраженными в хвостатом ядре при обоих типах течения шизофрении по сравнению с префронтальной корой. Важным общим признаком является лизис полирибосом и цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума в цитоплазме нейронов, контактирующих непосредственно с микроглией, при шизофрении по сравнению с контролем.

В проведенном недавно иммуногистохимическом исследовании [13] показано 38% снижение численной плотности малых кальретинин-иммунопозитивных нейронов в хвостатом ядре при шизофрении по сравнению с контролем, что, по мнению авторов, могло быть следствием дегенерации, вызванной воспалением. Однако авторы не выявили значимых изменений активности микроглии по оценке связывания ионизированного кальция Iba1 и TMEM119 при шизофрении по сравнению с контролем. При этом клинической характеристики случаев шизофрении не приводилось и не изучались взаимоотношения микроглии и нейронов. В нашем исследовании клинических групп шизофрении также не найдено изменений численной плотности микроглии в группе шизофрении, но в группе ППШ установлено повышение численной плотности микроглии по сравнению с группой НТШ и в подгруппе молодых больных по сравнению с подгруппой пожилых лиц контрольной группы (+40%, $p<0,05$). Повышение численной плотности микроглии является признаком активации этих клеток. Длительная активация микро-

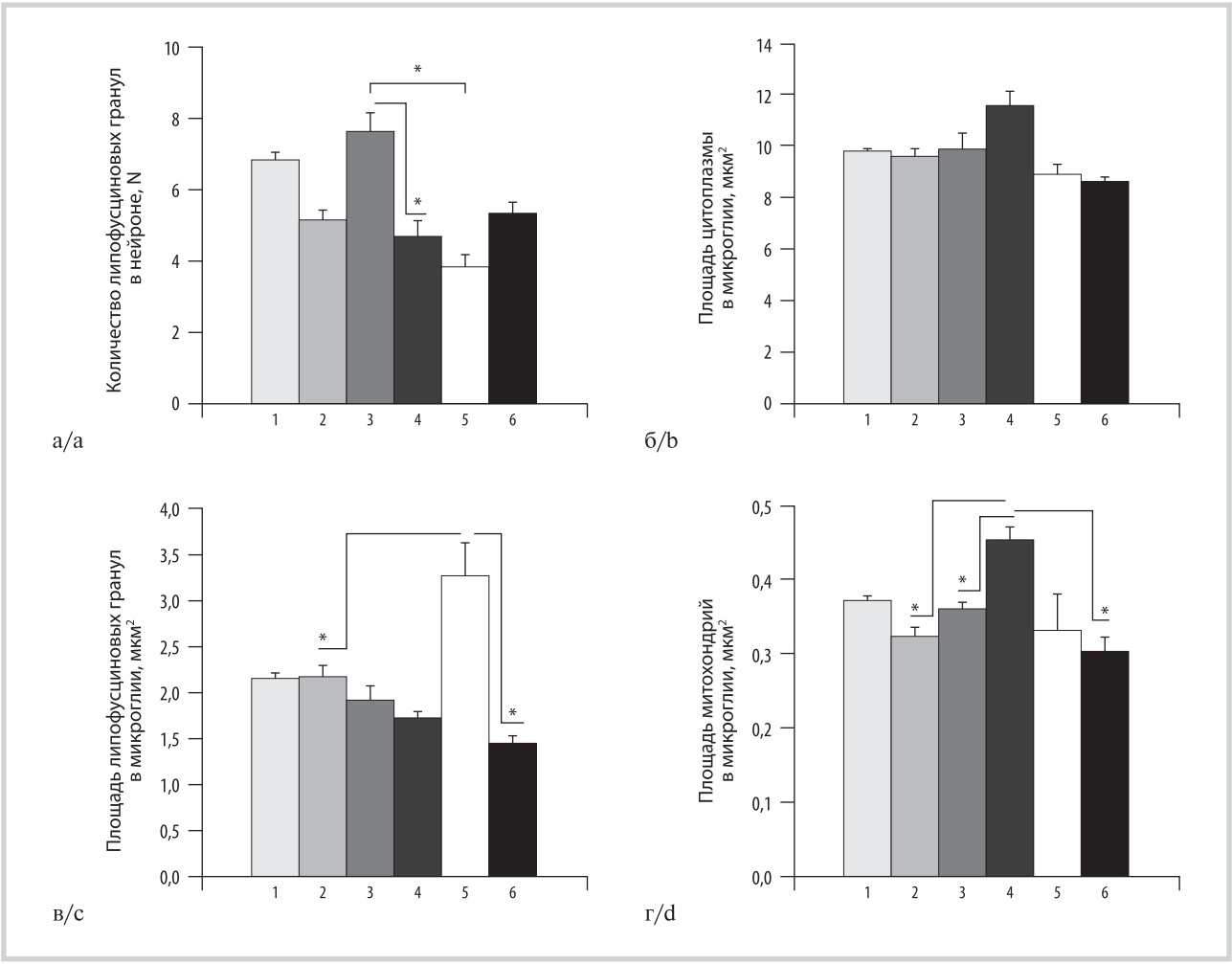

***Рис. 5.* Количественные сравнения параметров в нейронах и микроглии у мужчин и женщин.**
Количество липофусциновых гранул в нейроне (а), площадь цитоплазмы микроглии (б), площадь липофусциновых гранул в микроглии (в), площадь митохондрий в микроглии (г) у мужчин в контрольной группе (1), у женщин в контрольной группе (2), у мужчин в группе НТШ (3), у женщин в группе НТШ (4), у мужчин в группе ППШ (5) и у женщин в группе ППШ (6) (средние ± ст.ошибка). * — $p<0,05$.

***Fig. 5.* Quantitative comparisons of the parameters of neurons and microglia in males and females.**
The number of lipofuscin granules in neuron (a), area of microglial cytoplasm (b), area of lipofuscin granules in microglia (c) and area of mitochondria in microglia (d) in males in the control group (1), in females in the control group (2), in males in the continuous schizophrenia group (3), in females in continuous schizophrenia group (4), in males in paroxysmal-progressive schizophrenia group (5) in females in paroxysmal-progressive schizophrenia group (6) (average ± SEM). * — $p<0.05$.

глии может приводить к освобождению провоспалительных цитокинов и свободных радикалов и вызывать дегенерацию нейронов [4]. В связи с этими результатами следует отметить, что P. Kreczmanski и соавт. [11] в стереологическом исследовании показали снижение на 10% общего количества нейронов в хвостатом ядре (на 10% в обоих полушариях), без изменения объема этой структуры при шизофрении.

C. Ribak и соавт. [25] обнаружили гибель гранулярных клеток в зубчатой извилине гиппокампа у взрослых самцов крыс, связанную с Iba1-иммунопозитивной микроглией, по механизму, отличному от апоптоза или некроза. Этот механизм включает открытие пор в плазматической мембране гранулярных клеток, приводящее к отеку нейронов, фагоцитозу ядра гранулярной клетки микроглией и повреждению органелл, т.е. по механизму, сходному с показанным в настоящем исследовании и в нашем более раннем исследовании [6], однако без признаков фагоцитоза ядра нейрона. Установленные нами отрицательные корреляции между численной плотностью нейронов, контактирующих с микроглией, и площадью ядра микроглии с длительностью болезни с высоким коэффициентом корреляции, а также обнаруженная положительная корреляция между этими параметрами в группе НТШ дают основание предположить возможную дегенерацию нейронов в процессе болезни в этой, более тяжелой клинической группе по механизму, сходному с описанным C. Ribak и соавт. [25] и с результатами нашего предыдущего исследования [6].

Важно отметить, что выявленные в настоящем исследовании ультраструктурные изменения микроглии и нейронов при шизофрении не связаны с влиянием постмортального интервала и нейролептической терапией (оцениваемой по хлорпромазиновому эквиваленту), за исключением отрицательной корреляции площади нейронов и цитоплазмы нейронов у мужчин и положительной корреляции площади вакуолей в микроглии у женщин с хлорпромазиновым эквивалентом. Во многих исследованиях не обнаружено изменений объема хвостатого ядра, связанных с нейролептической терапией [26, 27]. Снижение количества митохондрий

Таблица 2. **Коэффициенты корреляций Пирсона между ультраструктурными параметрами нейронов и микроглии, контактирующих с нейронами, в контрольной группе и группах НТШ и ППШ**

Table 2. **Pearson correlations between the ultrastructural parameters of neurons and microglia in contact with neurons in the control group, in continuous and paroxysmal-progressive schizophrenia groups**

Показатель	Контрольная группа	Группа НТШ	Группа ППШ
Площадь микроглии		Площадь цитоплазмы нейрона	
	***r*=0,62, *p*=0,005**	*r*=–0,24, *p*=0,52	*r*=0,56, *p*=0,09
Площадь цитоплазмы микроглии		Площадь цитоплазмы нейрона	
	***r*=0,52, *p*=0,02**	*r*=–0,25, *p*=0,50	*r*=0,03, *p*=0,9
Площадь вакуоли в микроглии		Площадь нейрона	
	r=0,03, *p*=0,89	***r*=0,77, *p*=0,02**	*r*=–0,06, *p*=0,86
Площадь вакуоли в микроглии		Площадь митохондрии в нейроне	
	***r*=–0,72, *p*=0,004**	***r*=0,75, *p*=0,03**	*r*=0,43, *p*=0,22
Площадь вакуолей в микроглии		Площадь митохондрии в нейроне	
	r=–0,24, *p*=0,30	***r*=0,92, *p*=0,001**	*r*=0,30, *p*=0,39
Vv вакуолей в микроглии		Площадь митохондрии в нейроне	
	r=0,20, *p*=0,38	***r*=0,89, *p*=0,001**	*r*=0,41, *p*=0,21
Площадь митохондрий в микроглии		Площадь митохондрии в нейроне	
	***r*=0,58, *p*=0,007**	***r*=0,82, *p*=0,006**	*r*=0,50, *p*=0,14
Vv митохондрий в микроглии		Ядерно-цитоплазматическое отношение в микроглии	
	r=0,38, *p*=0,09	***r*=–0,75, *p*=0,01**	*r*=0,19, *p*=0,62
Vv митохондрий в микроглии		Количество митохондрий в нейроне	
	r=0,21, *p*=0,38	***r*=0,67, *p*=0,03**	*r*=0,05, *p*=0,90
Количество митохондрий в микроглии		Площадь митохондрии в нейроне	
	r=0,09, *p*=0,71	***r*=–0,69, *p*=0,02**	*r*=–0,18, *p*=0,64
Vv митохондрий в микроглии		Площадь гетерохроматина в микроглии	
	r=–0,03, *p*=0,9	***r*=–0,64, *p*=0,04**	*r*=0,15, *p*=0,69
Площадь гетерохроматина в микроглии		Площадь митохондрии в нейроне	
	r=–0,05, *p*=0,98	***r*=0,88, *p*=0,008**	*r*=0,25, *p*=0,51
Площадь гетерохроматина в микроглии		Площадь нейрона	
	r=0,28, *p*=0,23	***r*=0,77, *p*=0,009**	*r*=0,23, *p*=0,55
Площадь гетерохроматина в микроглии		Площадь цитоплазмы нейрона	
	***r*=0,46, *p*=0,04**	***r*=0,78, *p*=0,007**	*r*=0,07, *p*=0,84

Примечание. Полужирным выделены статистически значимые различия $p<0,05$.
Note. Statistically significant differences of $p<0.05$ are highlighted in bold.

в аксонных терминалях в стриатуме найдено у нелеченных больных шизофренией по сравнению с больными, получавшими лечение нейролептическими препаратами, и с контрольной группой [28, 29]. Дефицит митохондрий в нейропиле хвостатого ядра показан в группе параноидной шизофрении по сравнению как с контрольной группой, так и с недифференцированной шизофренией [30]. Установленная нами связь ультраструктурных изменений микроглии и нейронов с возрастом, полом и длительностью болезни дает основание предполагать, что выявленные нарушения являются проявлением патологического процесса с участием микроглии при шизофрении. Полученные нами данные согласуются с результатами более ранних исследований И.И. Глезер и Л.И. Сухоруковой [31] и Л.И. Сухоруковой [32] о пролиферативно-дистрофической реактивности микроглии при периодическом типе течения шизофрении и дистрофии микроглии без пролиферации при непрерывном типе течения болезни.

Снижение объемной фракции и дефицит митохондрий обнаружены при обоих типах течения шизофрении. Анализ корреляционных связей между параметрами микроглии и нейронов выявил в группе НТШ положительную корреляцию между средней площадью митохондрий в нейроне и площадью митохондрий в микроглии. Наличие положительной корреляции также между средней площадью митохондрий в нейронах с параметрами вакуолей в микроглии может быть результатом стресса эндоплазматического ретикулума в микроглии, что мы ранее обсуждали. В группе ППШ ядерно-цитоплазматическое отношение в микроглии (повышенное в этой группе при шизофрении) коррелировало отрицательно с Vv митохондрий в микроглии, а количество митохондрий в нейроне коррелировало положительно с Vv митохондрий в микроглии и отрицательно со средней площадью митохондрий в нейроне. Не найдено корреляций между этими параметрами в контроле и при НТШ. Эти данные свидетельствуют о важной роли мито-

хондрий в нарушении энергетического метаболизма и взаимоотношений микроглии с нейронами, показанных в настоящем исследовании. C. Cserép и соавт. [1] в электронно-микроскопическом стереологическом исследовании продемонстрировали, что митохондрии могут закрепляться на плазматической мембране нейронов и сообщать микроглии о функциональном состоянии нейронов, и на нейроны также может влиять их взаимодействие с микроглией. Микроглия контролирует функциональное состояние нейронов посредством связанных с митохондриями сигнальных путей: через высвобождение АТФ и проапоптотические сигналы, окислительный стресс [1]. При шизофрении показаны нарушения ультраструктуры и количества митохондрий в хвостатом ядре, различающие параноидную шизофрению и недифференцированную шизофрению [33]. Дисфункция митохондрий показана у лиц с высоким риском развития психоза и при первом эпизоде психоза [34, 35] и в протеомных исследованиях [36]. Повреждения митохондрий при шизофрении могут быть связаны с измененной экспрессией митохондриальных генов [37], мутацией митохондриальной ДНК [38].

Известно, что генетические факторы, пренатальная гипоксия, инфекции, травмы, пре- и постнатальные стрессфакторы влияют на реактивность микроглии при шизофрении [39]. В патогенезе шизофрении также участвуют аутоиммунные механизмы [40], изменения микробиоты кишечника [41, 42]. В настоящее время главным механизмом нарушенной реактивности микроглии при шизофрении считается «priming», т.е. процесс, в котором первичный иммунный ответ на различные стимулы повышает чувствительность к ответу на последующие стимулы [17]. Хронический стресс усиливает окислительный стресс и нейровоспаление и ускоряет клеточное старение [43]. Установленные в настоящем исследовании положительные корреляции между ядерно-цитоплазматическим отношением в микроглии, площадью нейронов и вакуолей в нейронах (повышенные в группе ППШ) и возрастом начала болезни дают основание предположить важную роль различных стрессфакторов в повреждениях микроглии и нейронов в этой клинической группе при шизофрении.

Настоящее исследование ограничено сравнительно небольшой выборкой клинических групп шизофрении, но показало необходимость изучения клинических групп для анализа микроглиальной реактивности и ее влияния на нейроны при шизофрении. Не найдено корреляций параметров микроглии и нейронов с хлорпромазиновым эквивалентом, оцениваемым за последний месяц жизни больных.

Заключение

Микроглиальная реактивность в хвостатом ядре при шизофрении связана с возрастом, полом, длительностью болезни и возрастом начала болезни. Нарушенные взаимодействия между микроглией и нейронами связаны с типами течения шизофрении и микроглиальной реактивностью. Нарушения взаимодействия микроглии с нейронами могут быть вызваны повреждением энергетического метаболизма в микроглии при обоих типах течения шизофрении и стрессом эндоплазматического ретикулума в микроглии при НТШ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cserép C, Pósfai B, Dénes Á. Shaping neuronal fate: functional heterogeneity of direct microglia-neuron interactions. *Neuron*. 2021;109(2):222-240. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.11.007
2. Tremblay MÈ, Lowery RL, Majewska AK. Microglial interactions with synapses are modulated by visual experience. *PLoS Biol.* 2010;8(11):e1000527. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000527
3. Badimon A, Strasburger HJ, Ayata P, et al. Negative feedback control of neuronal activity by microglia. *Nature.* 2020;586(7829):417-423. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2777-8
4. Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;63(3):257-265. https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.01945.x
5. Вихрева О.В., Уранова Н.А. Реактивность микроглии в префронтальной коре при разных типах течения шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(12):77-83.
Vikhreva OV, Uranova NA. Microglial reactivity in the prefrontal cortex in different types of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(12):77-83. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202112112177
6. Uranova NA, Vikhreva OV, Rakhmanova VI. Microglia-neuron interactions in prefrontal gray matter in schizophrenia: a postmortem ultrastructural morphometric study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2023;273(8):1633-1648. https://doi.org/10.1007/s00406-023-01621-x
7. Haber SN, Behrens TEJ. The neural network underlying incentive based learning: implications for interpreting circuit disruptions in psychiatric disorders. *Neuron.* 2014;83:1019-1039. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.08.031
8. Graff-Radford J, Williams L, Jones DT, Benarroch EE. Caudate nucleus as a component of networks controlling behavior. *Neurology.* 2017;89(21):2192-2197. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004680
9. Nielsen MØ, Rostrup E, Broberg BV, et al. Negative symptoms and reward disturbances in schizophrenia before and after antipsychotic monotherapy. *Clin. EEG Neurosci.* 2018;49:36-45. https://doi.org/10.1177/1550059417744120
10. Falke E, Han LY, Arnold SE. Absence of neurodegeneration in the thalamus and caudate of elderly patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2000;93(2):103-110. https://doi.org/10.1016/s0165-1781(00)00104-9
11. Kreczmanski P, Heinsen H, Mantua V, et al. Volume, neuron density and total neuron number in five subcortical regions in schizophrenia. *Brain.* 2007;130(Pt 3):678-692. https://doi.org/10.1093/brain/awl386
12. Wada A, Kunii Y, Ikemoto K et al. Increased ratio of calcineurin immunoreactive neurons in the caudate nucleus of patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;37(1):8-14. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.01.005
13. Adorjan I, Sun B, Feher V, et al. Evidence for Decreased Density of Calretinin-Immunopositive Neurons in the Caudate Nucleus in Patients With Schizophrenia. *Front Neuroanat.* 2020;13,14:581685. https://doi.org/10.3389/fnana.2020.581685
14. Holt DJ, Bachus SE, Hyde TM, et al. Reduced density of cholinergic interneurons in the ventral striatum in schizophrenia: an in situ hybridization study. *Biol Psychiatry.* 2005;58(5):408-416. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.007

15. Уранова Н.А., Вихрева О.В., Рахманова В.И., Орловская Д.Д. Ультраструктурная патология олигодендроцитов в белом веществе при непрерывнотекущей параноидной шизофрении: роль микроглии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(9):76-81.
Uranova NA, Vikhreva OV, Rakhmanova VI, Orlovskaya DD. Ultrastructural pathology of oligodendrocytes in the white matter in continuous paranoid paranoid schizophrenia: a role for microglia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(9):76-81. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20171179176-81

16. Patel S, Sharma D, Kalia K, Tiwari V. Crosstalk between endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in schizophrenia: The dawn of new therapeutic approaches. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;83:589-603.
https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.025

17. Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr Bull.* 2018;44(5):973-982.
https://doi.org/10.1093/schbul/sby024

18. De Picker LJ, Victoriano GM, Richards R, et al. Immune environment of the brain in schizophrenia and during the psychotic episode: A human post-mortem study. *Brain Behav Immun.* 2021;97:319-327.
https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.017

19. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature.* 2016;530(7589):177-183.
https://doi.org/10.1038/nature16549

20. Jenkins AK, Lewis DA, Volk DW. Altered expression of microglial markers of phagocytosis in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2023;251:22-29.
https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.12.005

21. Uranova NA, Vikhreva OV, Rakhmanova VI. Abnormal microglial reactivity in gray matter of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Asian J Psychiatr.* 2021;63:102752.
https://doi.org/10.1016/j.ajp.2021.102752

22. Kochunov P, Glahn DC, Rowland LM, et al. Testing the hypothesis of accelerated cerebral white matter aging in schizophrenia and major depression. *Biol Psychiatry.* 2013;73(5):482-491.
https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.002

23. Kirkpatrick B, Kennedy BK. Accelerated aging in schizophrenia and related disorders: future research. *Schizophr Res.* 2018;196:4-8.
https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.034

24. Qiu X, Xiao X, Li N, Li Y. Histone deacetylases inhibitors (HDACis) as novel therapeutic application in various clinical diseases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr.* 2017;72:60-72.
https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.09.002

25. Ribak CE, Shapiro LA, Perez ZD, et al. Microglia-associated granule cell death in the normal adult dentate gyrus. *Brain Struct Funct.* 2009;214(1):25-35.
https://doi.org/10.1007/s00429-009-0231-7

26. Ebdrup BH, Norbak H, Borgwardt S, et al. Volumetric changes in the basal ganglia after antipsychotic monotherapy: a systematic review. *Curr Med Chem.* 2013;20:438.
https://doi.org/10.2174/0929867311320030015

27. Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, et al. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull.* 2013;39:1129-1138.
https://doi.org/10.1093/schbul/sbs118

28. Kung L, Roberts RC. Mitochondrial pathology in human schizophrenic striatum: a postmortem ultrastructural study. *Synapse.* 1999;31(1):67-75.

29. Roberts RC. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: With a focus on postmortem studies. *Mitochondrion.* 2021;56:91-101.
https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.11.009

30. Roberts RC, Roche JK, Conley RR. Differential synaptic changes in the striatum of subjects with undifferentiated versus paranoid schizophrenia. *Synapse.* 2008;62(8):616-627.
https://doi.org/10.1002/syn.20534

31. Глезер И.И., Сухорукова Л.И. Структурные особенности нейроглии при шизофрении с периодическим и непрерывным типами течения (гистологическое и электронно-микроскопическое исследование). *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1966;66(10):1529-1537.
Glezer II, Sukhorukova LI. Structural features of neuroglia in schizophrenia of the periodic and uninterruped types (histological and electron microscopic study). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 1966;66(10):1529-1537. (In Russ.).

32. Сухорукова Л.И. Изменения нейроглии при шизофрении с непрерывным типом течения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1966;66(9):1408-1416.
Sukhorukova LI. Changes in neuroglia in continuous schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 1966;66(9):1408-1416. (In Russ.).

33. Somerville SM, Conley RR, Roberts RC. Striatal mitochondria in subjects with chronic undifferentiated vs. chronic paranoid schizophrenia. *Synapse.* 2012;66(1):29-41.
https://doi.org/10.1002/syn.20981

34. Da Silva T, Wu A, Laksono I, et al. Mitochondrial function in individuals at clinical high risk for psychosis. *Sci Rep.* 2018;8:6216.
https://doi.org/10.1038/s41598-018-24355-6

35. Yuksel C, Chen X, Chouinard VA, et al. Abnormal Brain Bioenergetics in First-Episode Psychosis. *Schizophr Bull Open.* 2021;2(1):sgaa073.
https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgaa073

36. Reis-de-Oliveira G, Zuccoli GS, Fioramonte M, et al. Digging deeper in the proteome of different regions from schizophrenia brains. *J Proteomics.* 2020;223:103814.
https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103814

37. Prabakaran S, Swatton JE, Ryan MM, et al. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. *Mol. Psychiatry.* 2004;9(7):684-697.
https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001511

38. Suarez-Mendez S, García-de la Cruz DD, Tovilla-Zarate C, et al. Diverse roles of mtDNA in schizophrenia: implications in its pathophysiology and as biomarker for cognitive impairment. *Prog Biophys Mol Biol.* 2020;155:36-41.
https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2020.04.004

39. Comer AL, Carrier M, Tremblay MÈ, et al. The inflamed brain in schizophrenia: the convergence of genetic and environmental risk factors that lead to uncontrolled neuroinflammation. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:274.
https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00274

40. Bergink V, Gibney SM, Drexhage HA. Autoimmunity, inflammation, and psychosis: a search for peripheral markers. *Biol Psychiatry.* 2014;75:324-331.
https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.09.037

41. Gadecka A, Bielak-Zmijewska A. Slowing Down Ageing: The Role of Nutrients and Microbiota in Modulation of the Epigenome. *Nutrients.* 2019;11(6):1251.
https://doi.org/10.3390/nu11061251

42. Konjevod M, Perkovic NM, Sáiz J, et al. Metabolomics analysis of microbiota-gut-brain axis in neurodegenerative and psychiatric diseases. *J Pharm Biomed Anal.* 2021;194:113681.
https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113681

43. Tian L, Hui CW, Bisht K, et al. Microglia under psychosocial stressors along the aging trajectory: consequences on neuronal circuits, behavior, and brain diseases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017;79(Pt A):27-39.
https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.01.007

Поступила 27.02,2024
Received 27.02.2024
Принята к печати 02.04.2024
Accepted 02.04.2024