

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-1-30-34

УЧАСТИЕ НЕЙРОГЛИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ШИЗОФРЕНИИ И ДЕЙСТВИИ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Э. Б. Арушанян¹

Согласно современным данным, психические расстройства при шизофрении могут быть сопряжены с нарушением не только в деятельности центральных нейронов и связанных с ними нейромедиаторных систем, но также с патологическими процессами в нейроглии. Дефекты в морфологии и функции каждой из основных популяций нейроглиальных элементов (астроцитах, микроглии, олигодендроцитах) могут отвечать за различные проявления шизофрении и эффект антипсихотических веществ.

Ключевые слова: нейроглия; шизофрения; антипсихотические средства.

Как известно, шизофрения (ШФ) представляет собой полигенетическую и до сих пор до конца не расшифрованную форму психопатологии. Господствовавшая в прошлом веке синаптическая гипотеза заболевания, которая связывала его возникновение с нарушением функции нейромедиаторных механизмов головного мозга, к сожалению, не смогла полностью решить эту проблему.

Между тем в XXI веке стали накапливаться новые сведения, позволяющие связать патогенез ШФ с нарушением также функции нейроглии. Обратив внимание на её роль побуждали результаты современных морфологических исследований, основанных на методах нейровизуализации живого мозга, подобных магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Оказалось, что развитие хронической ШФ сопровождается уменьшением объёма мозговых структур, связанных с организацией психической деятельности. На глию же, по некоторым оценкам, приходится почти в 10 раз больше клеточных элементов, чем на долю нейронов. Эти сведения совпали с кардинальным пересмотром функциональной роли различных типов глиальных клеток.

Прежде нейроглии приписывали, главным образом, опорную и разграничительную функции, способность чисто механически замещать повреждённые нервные клетки. Как установлено в последнее время, её возможности гораздо шире и связаны с контролем синаптической передачи, поддержанием водно-электролитного баланса и энергетического обмена нейронов, ростом и миелинизацией аксонов, ограничением нейровоспаления. Согласно результатам анализа, представленного в серии обзорных публикаций, каждая из 3 основных групп глиальных клеток — астроциты, микроглия и олигодендроциты — может играть свою специфическую роль в патогенезе ШФ и эффекте антипсихотических веществ.

Астроциты. Плазматическая разновидность этих элементов, по современным представлениям, участвует в контроле за межнейрональной передачей сигналов, поддержании энергетического метаболизма, водного и электролитного гомеостаза в нервной ткани. Это происходит благодаря тому, что их отростки широко покрывают синапсы и свободную поверхность нейронов, образуя с ними особые трёхчастные контакты. В такой ситуации к обычным (пре- и постсинаптическому) компонентам нейронального синапса присоединяется третий элемент в виде окончания астроглиального отростка с формированием трёхчастного (tripartite) синапса. За счёт этого глиальный элемент способен вносить свой вклад в процессы, происходящие в синапсе, и одновременно получать информацию об их природе. Потому астроциты оказываются ответственными за синаптическую пластичность с изменением экспрессии белков, связанных с обменом ионов, синтезом и транспортом различных нейромедиаторов [34, 42].

Для понимания функциональных особенностей астроцитов существенное значение имеет оценка содержания в них ведущего пептидного маркера активности клеток — глиального фибриллярного кислотного протеина (GFAP). По современным представлениям, он играет важную роль в процессах регенерации, синаптической пластичности и реактивного глиоза. Наряду с GFAP, для характеристики астроцитарной активности используют также ряд других биохимических маркеров, подобных кальций-связывающему белку S100B, мембранным белкам аквапорины или пептидам концевых ножек астроцитов — коннекسينам [14, 34].

Результаты посмертных морфологических исследований головного мозга больных ШФ, а также экспериментальных животных с моделированием психопатологии указывают на тесную связь заболевания с изменением структурных и функциональных характеристик астроцитов. При этом диапазон описываемых изменений весьма широк от астроцитопатии, дегенерации и снижения

¹ ГУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет, Россия 353017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.

функциональной активности до астроглиоза и гипертрофии клеток.

Кроме того, представлены многочисленные и в то же время достаточно разноречивые результаты оценки зависимости сдвигов в экспрессии GFAP и изменении астроцитарной морфологии от формы и тяжести ШФ. В частности, по данным некоторых исследований, в посмертных образцах префронтальной области новой коры и гиппокампе больных ШФ по сравнению с контрольными лицами того же возраста обнаруживается более низкий уровень данного пептида. Однако по другим наблюдениям содержание GFAP в аналогичной ситуации, напротив, может быть повышенным. Источником разноречивости в выводах может служить множество причин (расхождения в типе и тяжести болезни, выборе разных участков мозга для изучения, особенности использованных методических подходов и т.п.). Потому, опираясь только на оценку уровня экспрессии данного маркера, более корректным следует, по-видимому, признать лишь факт существования явной дисрегуляции в состоянии астроцитов при ШФ [2, 13].

Более определённо наличие дефекта в их активности подтверждает оценка других биохимических маркеров состояния глиальных клеток и, в частности, белка S100B. Этот кальций-связывающий пептид играет важную роль в пролиферации и дифференцировке нервных и глиальных клеток, будучи вовлечён в организацию многих метаболических и иммунных функций головного мозга. Как показывают данные, полученные на клеточных культурах и при оценке клинического статуса и посмертных образцов мозговых структур больных ШФ, заболеванию сопутствует усиление продукции белка S100B астроцитами. Особенно информативным оказалось определение его плазменной концентрации, которая, по данным мета-анализа значительной группы публикаций, в большинстве случаев (78 % работ) была повышена у больных ШФ в сравнении со здоровыми людьми. При этом содержание маркера в крови чётко коррелировало с тяжестью патологического процесса, оцениваемого по клинической шкале PANSS, а также подтипами заболевания [3, 37].

Вклад астроцитов в генез ШФ подтверждает учёт и других показателей их активности. К ним относится мембранотропный пептид аквапорин-4, тесно связанный с регуляцией водно-солевого баланса нейронов. У больных ШФ гены, участвующие в его экспрессии, отличаются полиморфизмом. К тому же аквапорин-4, подобно другим астроцитарным маркерам при ШФ, не удаётся идентифицировать на поверхности передней поясничной извилины. Зато они хорошо определяются в более глубоких слоях новой коры [19]. На содержании аквапорина-4 в мозговой ткани больных, впрочем, как и в случае других астроцитарных маркеров, может сказываться специфическая антипсихотическая фармакотерапия заболевания.

Значительный интерес вызывает связь функции астроцитов с нейромедиаторными процессами в головном мозге. Благодаря тесному взаимодействию глиальных клеток с нейронами формируются замкнутые глия-нейрональные сети, обеспечивающие устойчивую циркуляцию сигналов, необходимую для организации высшей нервной деятельности, в частности, когнитивных функций. Их на-

рушение, как известно, служит составной частью клинической картины ШФ. При этом среди нейрохимических механизмов сегодня всё чаще привлекает к себе внимание отношение астроцитов с центральной глутаматергической передачей, нарушению которой отводится важное место в генезе ШФ [1, 3 7].

В опытах *in vitro* и *in vivo* раньше других был установлен факт прямой зависимости глиальных клеток в синапсотропных и метаболических эффектах глутамата. В связи с этим участие в глутамат-глутаминовом цикле признают классическим примером астроцит-нейронное взаимодействие. Причиной особого интереса к судьбе глутамата служит то обстоятельство, что с его помощью во многом осуществляется как энергетическое обеспечение, так и поддержание возбудимости центральных нейронов. В последнем случае важную роль играют астроцитарные транспортёры глутамата EAAT1 и EAAT2, от которых зависит внутриклеточное содержание возбуждающей аминокислоты. Она непосредственно обуславливает накопление внутриклеточных ионов кальция, благодаря чему обеспечивается поддержание возбудимости нейронов. Избыток же ионизированного кальция — путь к формированию эксайтотоксичности и последующей гибели нервных клеток [19]. Выпадение астроцитарного звена в сложных глия-нейрональных сетях определённых участков неокортекса и подкорковых структур, подобных гиппокамп, может лежать в основе нарушения познавательных процессов, в том числе при ШФ.

К регуляции глутаматергической передачи привлекается ещё один медиатор, активно участвующий в организации высшей нервной деятельности и эффекте антипсихотических средств — дофамин. В качестве передатчика он меняет уровень астроцитарных ионов кальция, одновременно ограничивая нейродегенеративные и стимулируя нейропластические процессы, в том числе в гиппокампальной ткани, связанные с формированием и консолидацией памятного следа. Это можно объяснить влиянием дофамина на функцию транспортёров глутамата и изменением его внутриклеточного накопления. Дофамин также непосредственно участвует в образовании и хранении другого нейромедиатора — тормозной аминокислоты глицина. Как показано на примере астроцитов префронтальной коры грызунов, посредством многочисленных дофаминергических терминалей запускается высвобождение глицина за счёт изменения функции его транспортёров [10, 40].

Представленные сведения убеждают в прямой заинтересованности астроцитов в генезе ШФ расстройств, поэтому вполне естественно было оценить чувствительность этих клеток к действию специфических антипсихотических средств. Подобные попытки неоднократно предпринимались в прошлом, однако анализ полученных фактов не даёт оснований для каких-либо однозначных выводов. Так, в опытах *in vitro* на астроцитах глиомы С6 представители каталептогенных (галоперидол) и атипичных (клозапин, рисперидон) нейролептиков сходным образом ограничивали секрецию белка S100B. В то же время его повышенный плазменный уровень у больных ШФ, напротив, снижался при длительной терапии этими ве-

ществами, как и количество астроцитов в глубоких слоях париетальной коры обезьян [21, 35, 44].

Помимо прямого ингибирования астроцитов, у различных нейролептиков (оланзапин, клозапин, рисперидон) показана способность вмешиваться в нейрохимические механизмы регуляции деятельности глиальных клеток. Как установлено на изолированных астроцитах новой коры, гиппокампа и полосатого тела крыс, добавление препаратов в инкубационную среду вызывало понижение чувствительности дофаминовых рецепторов к медиатору. При использовании антипсихотических средств разного типа действия показано, что они могут вмешиваться и в глутаматергическую передачу, ограничивая экспрессию генов транспортёров глутамата (EAT1 и EAT2) кортикальными и стриатными глиальными элементами [30, 36]. Принимая во внимание достаточно многочисленные сведения о вовлечении астроцитов в эффект антипсихотических средств и одновременно явную разноречивость представленных фактов, следует, на наш взгляд, всего лишь признать возможность фармакологического устранения дисрегуляции их активности.

Микроглия. Она представлена мелкими клетками с большим количеством отростков, которые широко разбросаны по серому и белому веществу головного мозга. Если астроциты, будучи включены в глиа-нейрональные сети, участвуют в коррекции функции нейронов, то в задачу микроглии, как теперь установлено, входит, прежде всего, защита мозговой ткани от неблагоприятных, в частности, инфекционных факторов. За счёт своего рецепторного аппарата её клеточные элементы распознают и подавляют разного рода патогены путём выработки свободнорадикальных соединений и цитокинов. Однако, обеспечивая, в первую очередь, противовоспалительную и иммунологическую защиту мозговой ткани, микроглиальные клетки могут превращаться в фактор агрессии против здоровых нейронов и быть источником нейродегенеративных и воспалительных процессов, в том числе сопровождающих психические расстройства.

В связи с этим сведения о повышенном накоплении в мозговой ткани клеток микроглии, либо их гиперактивность (микроглиоз) легли в основу недавно разработанной воспалительной (глиальной) гипотезы ШФ. Выполняя роль резидентных макрофагов, микроглиальные элементы чутко реагируют на любые, в том числе генетические, повреждающие факторы повышенной выработкой провоспалительных цитокинов и свободных радикалов. Как показывает изучение мозга больных ШФ при оценке его посмертных образцов и методами нейровизуализации, чрезмерное усиление иммунологической реактивности влечёт за собой локальную гибель нейронов в структурах, связанных в первую очередь с организацией познавательных процессов [25, 28]. С этим положением совпадают приводимые далее факты, по которым микроглия и нейровоспаление могут служить мишенью для действия современных антипсихотических средств.

Судя по результатам уже достаточно многочисленных клинических исследований, у некоторых категорий пациентов отмечается повышение в крови уровня неспецифических показателей воспалительной реакции (лейкоцитоз, плазменный С-реактивный белок, простагландины),

прогрессивно снижающегося при длительном (не менее 4 недель) применении классических и атипичных нейролептиков. При этом дополнительное включение в схему лечения нестероидных противовоспалительных препаратов со свойствами ингибиторов циклооксигеназы повышало эффективность терапии [16, 27, 43].

Противовоспалительные возможности нейролептиков были неоднократно показаны в целом ряде экспериментальных исследований. Так, добавление клозапина к культуре макрофагов мышей снижало продукцию ИЛ-6, индуцированную липополисахаридом, а оланзапин при внесении в глиа-нейрональную культуру из клеток фронтальной области коры мышей ограничивал экспрессию провоспалительного инсулиноподобного ростового фактора (IGF-1). Парентеральное введение другого атипичного нейролептика рисперидона существенно ослабляло системные проявления аутоиммунного энцефаломиелита у крыс со снижением уровня основных провоспалительных цитокинов [23, 32].

Для понимания функциональной роли микроглии и её вклада в патогенез ШФ представляется важной также оценка её взаимодействия с астроцитами. Активация таких контактов, могла бы дополнительно обеспечивать астроцитарный контроль за синаптической передачей и метаболизмом нервных клеток. На эту мысль наводят данные, полученные на клеточной культуре гиппокампа крыс, когда запуск микроглии приводил к быстрому возрастанию возбуждающих постсинаптических потенциалов с мобилизацией пуриновых рецепторов (P2Y₁R) астроцитов [33].

Поскольку микроглия служит основным источником провоспалительных и иммунореактивных сдвигов в головном мозге при ШФ, естественно предполагать её вовлечение и в специфическую активность нейролептиков. С таким предположением совпадают выводы из ряда клинических и экспериментальных исследований.

Действительно, по данным изучения мозга больных методом ПЭТ, антипсихотическая терапия сопровождается ограничением активности микроглиальных клеток. Под влиянием галоперидола и оланзапина, длительно вводимых крысам в клинически адекватных дозах, обнаружено изменение иммунореактивности и морфологии микроглии в соматосенсорной коре, гиппокампе и полосатом теле [9, 20]. С этими находками совпадают результаты опытов *in vitro*. Так, добавление различных атипичных нейролептиков (клозапин, рисперидон, оланзапин) к культуре клеток микроглии BV2 ограничивало у них, хотя и в разной степени, интенсивность водородных токов через специфические каналы в клеточной мембране. Ещё один нейролептик спиперон при введении в культуру BV2 клеток, ингибируя нейровоспаление, подавлял выработку провоспалительных цитокинов. Одновременно следует отметить существенный для фармакодинамики антипсихотических средств факт: указанные сдвиги в микроглиальной активности совпадали с подавлением свободнорадикальных процессов, усилению которых отводят важное место в происхождении ШФ [39, 47].

Олигодендроциты. Являются важным с морфологической и функциональной точек зрения элементом микроглии. Контролируя рост миелина, они обеспечивают

изоляция аксонов центральных нейронов, подобно шванновским клеткам в периферических нервах. В то же время за счёт широко ветвящихся отростков они контактируют с большим числом аксонов и обеспечивают трофическую функцию, активно участвуя в метаболических процессах. В этой связи нарушения в деятельности олигодендроцитов участвуют в генезе не только различных видов нейродегенеративной патологии головного мозга, но при некоторых нейropsychических расстройствах, в том числе ШФ [5].

В пользу связи недостаточности олигодендроглии с патогенезом ШФ свидетельствует несколько аргументов. По данным морфометрического изучения биопсийного материала мозга пациентов для прогрессирующих вариантов заболевания бывает характерно уменьшение размером серого и белого вещества. Особенно это касается различных отделов коры и подкорковых структур, участвующих в организации высшей нервной деятельности. Показано также снижение количества самих олигодендроцитов, их предшественников и ограничение экспрессии их генов и генов миелина. Слабее выражены миелинизация и ветвление аксонов в кортико-кортикальных и кортико-подкорковых проекционных путях [45, 46].

С результатами клинических исследований совпадают данные, полученные на некоторых экспериментальных моделях. В частности, после введения грызунам медьсодержащего соединения куприона, вызывающего демиелинизацию аксонов центральных нейронов, у животных возникают психозоподобные поведенческие нарушения. У мышей с генетически дефектными олигодендроцитами и признаками демиелинизации в мозговых структурах также описаны грубые отклонения в обычном поведении [11, 17].

К настоящему времени накоплено значительное количество доказательств участия олигодендроцитов в структурных нарушениях в случае поражения определённых мозговых образований при ШФ. Согласно результатам мета-анализа целой серии исследований, выполненных методом МРТ, для заболевания характерно изменение объёма серого и белого вещества височной и лобной долей коры, хотя и в разной степени в зависимости от тяжести и сроков патологического процесса. По сравнению с контролем в мозге больных отмечается пониженное содержание маркеров предшественников олигодендроцитов [24, 31]. В посмертных образцах мозга больных показано нарушение терминальной дифференцировки таких клеток из их предшественников и в целом ряде подкорковых структур, включая передний гиппокамп, некоторые ядра таламуса, скорлупу, внутреннюю капсулу [24].

Знаменательно, что поражение белого вещества мозга и запуск процессов демиелинизации при ШФ могут быть связаны с усилением воспалительных процессов. Это обстоятельство может зависеть от тесного функционального и морфологического сопряжения олигодендроцитов и микроглиальных клеточных элементов [8].

Приведённые факты позволили некоторым исследователям сделать вывод о том, что олигодендроциты играют «ключевую роль» в патогенезе не только ШФ, но и монополярной психической депрессии [25]. Однако, согласно выше приведённым сведениям, более резонным пред-

ставляется говорить о существовании при ШФ комплексной нейроглиальной патологии, усугубляемой возрастом процессов окислительного стресса.

Дополнительным аргументом в пользу участия олигодендроцитов в развитии ШФ расстройств могут служить указания на их вовлечение в действие антипсихотических средств. Косвенно на это указывает тот факт, что длительное применение этих препаратов способно приводить к некоторому замедлению темпов уменьшения объёма головного мозга [14]. Прямым свидетельством заинтересованности в таком процессе олигодендроцитов служат результаты опытов на клеточных культурах *in vitro*.

Действительно, добавление к культуре предшественников олигодендроцитов галоперидола в низких концентрациях стимулирует образование зрелых клеток, тогда как под действием больших концентраций вещества возникает противоположный эффект, в котором исследователи видят одну из причин побочного действия вещества. Атипичные нейролептики, судя по данным, полученным при использовании арипипразола, способны защищать олигодендроциты в клеточной культуре от повреждения, ограничивать их апоптоз и в сочетании с антибиотиком миноциклином ослаблять микроглиальную воспалительную реакцию, индуцированную провоспалительными цитокинами [20, 38].

Приведённые сведения совпадают с результатами некоторых экспериментов *in vivo*, выполненных на мышах. На модели демиелинизации, вызванной куприоном, во фронтальной коре животных оланзапин ослаблял признаки интоксикации с повышением числа олигодендроцитов и одновременным накоплением инсулиноподобного ростового фактора. Другой нейролептик кветиапин задерживал гибель такого рода клеточных элементов и падение уровня миелина в белом веществе при ишемизации неокортекса [6, 48]. Однако с помощью иммуногистохимического метода в теменной коре обезьян не удалось обнаружить статистически значимого изменения числа олигодендроцитов после применения галоперидола или оланзапина [22], впрочем (что весьма существенно) без моделирования психопатологии у животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, за последние два десятилетия в патофизиологии высшей нервной деятельности и психофармакологии накопилось значительное количество новых фактов, часть из которых приведена в настоящем обзоре, позволяющих обратить внимание исследователей на функциональное значение ранее игнорированных различных клеточных элементов нейроглии. Оказалось, что патогенез такого многофакторного психического заболевания, каким является ШФ, и происхождение лекарственного антипсихотического эффекта могут зависеть от участия астроцитов, способных вмешиваться в синаптическую передачу, клеток микроглии, контролирующей центральные воспалительные процессы, и олигодендроцитов, ответственных за миелинизацию аксонов центральных нейронов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. С. Коломеец, *Ж. неврол. и психиатр.*, **151**(6), 91 – 97 (2015).
2. Е. С. Коломеец, Е. А. Уранова. *Ж. неврол. и психиатр.*, **150**(5), 92 – 99 (2014).
3. K. Aleksavska, E. Leonori, S. Bonassi, *PLoS One*, **9**(4), 61 – 68 (2014).
4. K. Bamey, S. Dracheva, W. Btne, *Schizophren. Res.*, **12**(4), 54 – 64 (2016).
5. A. Barateiro, D. Brites, A. Fernandes, *Cur. Pharm. Res.*, **22**(6), 658 – 679 (2016).
6. X. Bi, Y. Zhang, B. Yan, et al., *J. Neurohem.*, **123**(1), 14 – 20 (2012).
7. J. E. Burus, M. V. Sofroniew, *Neuron*, **81**(3), 228 – 248 (2014).
8. L. H. Chew, P. Fusar-Poli, T. Schmitz, *Dev. Neurosci.*, **35**(2 – 3), 102 – 122 (2013).
9. M. C. Cotel, R. M. Lenantowicz, S. Natesan, et al., *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **25**(6), 2098 – 3017 (2015).
10. S. Ding, X. Wang, J. Yang, *Neuroscience*, **101**(8), 462 – 480 (2017).
11. D. R. Dries, Y. Zhu, M. M. Brooks, et al., *J. Biol. Chem.*, **201**(2), 11641 – 11655 (2016).
12. P. Falkai, B. Malcnow, K. Wetzstein, et al., *Schizophren. Bul.*, **42**(4), S4 – S12 (2012).
13. A. H. Feresten, V. Baraskauskas, A. Ypshanti, *Schizophren. Res.*, **150**(1), 252 – 257 (2013).
14. V. Gao, A. Suzuki, P. J. Magistretti, et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, **113**(30), 8526 – 8531 (2016).
15. J. Y. Guo, S. Huhtaniska, J. Miettunen, et al., *Schizophren. Res.*, **160**, 297 – 304 (2015).
16. G. Hefner, M. E. Schams, S. Unterecker, *Psychopharmacology*, **233**(9), 1695 – 1702 (2016).
17. N. R. Hering, C. Konradi, *Front. Biosci.*, **3**(1), 23 – 40 (2011).
18. P. Karki, K. Smith, J. Johnson, *Neurochem. Res.*, **40**(2), 380 – 388 (2015).
19. T. A. Kato, U. Yamauchi, A. Monji, et al., *Cur. Mol. Chem.*, **20**(3), 331 – 344 (2013).
20. P. Katsel, W. Byne, P. Rousses, et al., *Neuropsychopharmacology*, **36**(6), 1171 – 1177 (2011).
21. D. Konazielia, E. Branner, E. M. Eyiolison, et al., *Neuropsychopharmacology*, **31**(4), 182 – 188 (2006).
22. G. T. Konopaske, K. A. Dorph-Petersen, R. A. Sweet, et al., *Biol. Psychiatry*, **53**(2), 759 – 765 (2008).
23. A. Krasmarova, M. Pomamka, *Neuro-Endocrinol. Let.*, **35**(2), 175 – 179 (2014).
24. S. A. Maunet, C. Y. Pietersen, C. Sonntag, *Schizophren. Res.*, **169**(1 – 3), 374 – 380 (2013).
25. S. Miyata, I. Hattori, S. Shimizu, *Biomed. Res. Int.*, **49**(6), 402 – 408 (2015).
26. A. Monji, T. A. Kato, Y. Mizoguchi, et al., *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **42**(5), 115 – 121 (2013).
27. N. Muller, A. M. Mint, M. J. Schwarz, *Cur. Pharm., Biotechnol.*, **13**(1), 1606 – 1612 (2012).
28. K. S. Na, H. Y. Jinf, Y. K. Kim, *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **48**(3), 277 – 286 (2014).
29. J. Niu, F. Mei, N. Lin, *Biochem. Cell. Biol.*, **88**(4), 611 – 620 (2010).
30. S. M. O'Donnovan, K. Hasselfeld, D. Bauer, et al., *Transl. Psychiatry*, **5**(5), t529 – t532 (2015).
31. B. Olabi, I. Ellison-Wright, A. M. Macintosh, *Biol. Psychiatry*, **70**(1), 88 – 96 (2011).
32. O'Sullivan, L. Green, S. Stone, *PLoS One*, **9**, e1045 – e1056 (2014).
33. O. Pascual, S. Ben Achor, P. Rostland, et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **109**(4), E197 – E205 (2012).
34. I. M. Pirtumaki, H. R. Parri, *Neuroscientist*, **19**(6), 504 – 615 (2013).
35. L. Y. Qi, M. H. Xiu, D. C. Chen, et al., *Neurosci Let.*, **462**(2), 113 – 117 (2009).
36. B. Reuss, K. Unsicker, *Mol. Cell Neurosci.*, **18**(12), 197 – 209 (2001).
37. M. Rothermundt, O. Ponath, Y. Arott, *Int. Rev. Neurobiol.*, **59**(4), 446 – 470 (2004).
38. Y. Seki, T. A. Kato, A. Monji, et al., *Schizophren. Res.*, **151**(1 – 3), 20 – 28 (2013).
39. H. Shin, J. Kim, J. H. Song, *Eur. J. Pharmacol.*, **755**(15), 74 – 79 (2015).
40. K. Shibasaki, N. Hosoi, R. Kaneko, *J. Neurochem.*, **140**(3), 395 – 403 (2017).
41. M. Simons, K. A. Nave, *Cold Spring. Harb. Biol.*, **8**(6), a020 – a032 (2015).
42. M. V. Sofroniew, H. V. Vinnars, *Acta Neuropathol.*, **72**(6), 7 – 36 (2010).
43. V. Stefanovic, G. Mihajlovic, M. Nenadovic, et al., *Vojnosanit. Pregl.*, **72**(12), 1085 – 1092 (2013).
44. J. Steiner, M. Schroster, K. Schmitz, et al., *Neuroscience*, **167**(4), 1025 – 1031 (2010).
45. A. N. Voineskos, D. Felsky, N. Kovacevic, et al., *Cerebr. Cortex*, **23**(9), 2044 – 2055 (2013).
46. M. R. Willams, R. Chaudhry, S. Perera, et al., *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, **203**(6), 23 – 39 (2015).
47. L. T. Zhang, J. Hwang, J. Ock, *J. Neurochem.*, **107**(5), 1225 – 1235 (2008).
48. H. Zhang, Y. Phang, L. Wang, et al., *Psychiatry Res.*, **216**(1), 438 – 443 (2014).

Поступила 08.02.18

PARTICIPATION OF NEUROGLIA IN PATHOGENESIS OF SCHIZOPHRENIA AND ANTIPSYCHOTIC DRUG EFFECT

E. B. Arushanyan

Stavropol State Medical University, ul. Mira 310, Stavropol, 355017 Russia

e-mail: eduard.arush@mail.ru

Modern literary data show that psychic disorders in schizophrenia patients can be related to violations not only in the activity of CNS neurons and related neuromediator systems, but also to pathological processes in the neuroglia. Defects in the morphology and functions of various main neuroglial cells (astrocytes, microglia, and oligodendrocytes) directly participate can be responsible for various manifestations of schizophrenia and specific effects of antipsychotic drugs.

Keywords: neuroglia, schizophrenia, antipsychotic drugs.