

УДК 616-002

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ШИЗОФРЕНИИ

© 2023 г. Г. В. Рукавишников^{1, *}, Т. В. Жилыева^{1, 2}, Е. Е. Дубинина¹, Г. Э. Мазо¹

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева” Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО “Приволжский исследовательский медицинский университет” Минздрава РФ, Нижний Новгород, Россия

Поступила в редакцию 16.04.2022 г.

После доработки 28.05.2022 г.

Принята к публикации 31.05.2022 г.

Предполагается, что шизофрения может включать крайне гетерогенную группу фенотипов с различными биологическими и, в частности, нейрохимическими механизмами развития. Большое внимание при этом в вопросах развития шизофрении уделяется потенциальной роли иммунной системы и в особенности участию в данных процессах различных цитокинов. Интерлейкин-6 (IL-6) является одним из ключевых регуляторов воспалительных процессов, и ранее ряд исследований сообщал об изменениях его показателей при шизофрении. Однако данные о закономерностях этих изменений в литературе освящены значительно хуже и порой даже противоречат друг другу. Дихотомическое функционирование IL-6 может играть ключевую роль в регуляции как про-, так и противовоспалительных процессов. В связи с этим, роль данного цитокина в этиопатогенезе шизофрении может зависеть от фазы заболевания и контекста воспалительного процесса. Целью данного обзора было подробно проанализировать роль IL-6 в механизмах развития шизофрении и его потенциальное влияние на течение, диагностику и терапию данного заболевания.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, IL-6, шизофрения, этиопатогенез, нейровоспаление

DOI: 10.31857/S1027813323010168, **EDN:** ERAKSD

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения – хроническое психическое заболевание, характеризующееся прогрессирующим течением, высоким уровнем инвалидизации, снижением продолжительности жизни и повышением уровня смертности [1]. Для данного расстройства характерны как периоды обострения с продуктивной психотической (галлюцинаторной, бредовой) симптоматикой, так и постепенное нарастание с течением времени негативных симптомов (снижение в эмоциональной, волевой сферах) и нарушений когнитивных функций [1].

Несмотря на растущее число новых данных, этиопатогенез шизофрении до сих пор остается во многом неясным. Предполагается, что данное заболевание может включать крайне гетерогенную группу фенотипов с различными биологическими и, в частности, нейрохимическими механизмами развития [2, 3]. Большое внимание при этом в вопросах развития шизофрении уделяется потенциальной роли иммунной системы [4] и в особенности участию в данных процессах различных цитокинов [5–10]. Последние выступают свое-

го рода “гормонами” иммунного ответа и способны передавать сигналы и координировать функцию самых разнообразных клеток организма [5–10]. Интерлейкин-6 (IL-6) является одним из ключевых регуляторов воспалительных процессов, и ранее ряд исследований сообщал об изменениях его показателей при шизофрении [5–10]. Однако данные о закономерностях этих изменений в литературе освящены значительно хуже и порой даже противоречат друг другу.

В связи с этим целью данного обзора было подробно проанализировать роль IL-6 в механизмах развития шизофрении и его потенциальное влияние на течение, диагностику и терапию данного заболевания.

IL-6 – ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Любая передача сигналов в ответ на изменения со стороны внешней и внутренней сред организма сопряжена с активизацией механизмов адаптации, включающих иммунологическую, окислительно-восстановительную и гормональную системы, тесно связанные между собой. Наблюдается перестройка метаболического фона организма, сопровождающаяся интенсивным устранением по-

* Адресат для корреспонденции: 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; e-mail: grigory_v_r@mail.ru.

врежденных молекул, быстрым обновлением химического состава клеток, поддержанием их редокс-баланса. Основные компоненты этих систем обеспечивают поэтапную трансформацию сигнала в клетку за счет первичных и вторичных мессенджеров. Роль первичных мессенджеров выполняют цитокины, гормоны, факторы роста, нейротрансмиттеры, нейротрофины, взаимодействие которых со специфическими рецепторами сопряжено с образованием большой группы вторичных мессенджеров. Последние оказывают влияние на ключевые звенья метаболических процессов в клетке на уровне третичного звена передачи сигнала. Вся эта поэтапная передача сигнала обеспечивает определенный физиологический ответ, отражающий функциональную активность клетки, поддержание ее жизнедеятельности [11–13].

IL-6 в этой цепочке передачи информации выступает в качестве первичного мессенджера, осуществляя не только защиту организма от инфекции, но и участвуя в функциональной активности клеток. IL-6 секретируется различными типами клеток на различных стадиях иммунного ответа [7]. Так, в период острого воспаления IL-6 преимущественно секретируется моноцитами и макрофагами, а при хроническом воспалении – Т-клетками. В гомеостатических условиях уровень IL-6 в сыворотке невелик, но он быстро повышается при стрессовых влияниях. Данный цитокин модулирует крайне вариабельные аспекты работы иммунной системы: от гемопоэза и миграции нейтрофилов до регуляции синтеза С-реактивного белка, сывороточного амилоида А, фибриногена и других соединений [7].

Отдельный интерес представляет то, что IL-6 обладает как про-, так и противовоспалительными функциями в зависимости от контекста. Так, IL-6 играет решающую роль в дифференцировке олигодендроцитов, регенерации периферических нервов, действуя как нейротрофический фактор [14]. Однако следует отметить, что IL-6 в определенных условиях может являться триггером возникновения и прогрессирования ряда патологических состояний, таких как ревматоидный артрит, депрессивные расстройства, опухолевые поражения кишечника, воспалительные процессы легких и т.д. [15–18]. Несмотря на активное участие в развитии острого воспалительного ответа, в длительном периоде данный цитокин обладает регенеративными и иммуносупрессивными свойствами, направленными на разрешение воспаления [7]. В частности, IL-6 ингибирует активность транскрипционного фактора В-лимфоцитов и экспрессию хемокинового рецептора дендритных клеток [19]. В отношении дифференцировки Т-клеток IL-6 также может передавать сигналы как для индукции аутоиммунного ответа, так и его ингибирования и ограничения [20]. При этом как чрезмерная продукция, так и недостаточность секреции IL-6

может привести к дисрегуляции соотношения Th17 и Treg клеток, которая зачастую определяется при нарушениях иммунологической толерантности и при развитии аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний [21].

Такое разнонаправленное действие IL-6 связано с особенностями его взаимодействия со своим рецептором. Существуют два пути действия IL-6: классическая передача сигнала и альтернативная, так называемая транс-сигнализация.

1. Классический путь.

В процессе передачи сигналов активную роль приобретают процессы фосфорилирования/дефосфорилирования, которые катализируются ферментами протеинкиназами/фосфатазами. Цитокиновый рецептор IL-6 не обладает в отличие от других рецепторов ферментативной активностью, поэтому участвующие в передаче сигнала трансдукторы и аппликаторы приближены к нему. При взаимодействии IL-6 с рецептором фосфорилирование осуществляется за счет JAKs (Janus kinases).

При классическом сигнальном каскаде связывание IL-6 с мембраносвязанным альфа-рецептором IL-6R на поверхности клетки приводит к образованию активного комплекса IL-6/IL-6R. Этот активный комплекс вызывает на поверхности клеточной мембраны димеризацию его β -рецептора, содержащего трансдукционную субъединицу гликопротеина G-130, что приводит к активации тирозиновых протеинкиназ семейства JAK с последующей передачей сигналов на семейство белков STAT (Signal transducer and activator of transcription). Фосфорилирование при участии JAK отдельных членов семейства STAT приводит к их высвобождению из образовавшегося комплекса с G-300 с последующей димеризацией и поступлением в ядро. Фосфорилированная форма STAT выступает в ядре в качестве фактора транскрипции.

Фосфорилирование JAK–STAT также связано с функционированием MAPK/ERK (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulating kinase) и PI3K (phosphoinositide-3-kinase) – систем, контролирующих пролиферацию и дифференцировку клеток. В этом процессе передачи сигналов участвует так называемый Grb2 (adaptor protein), который имеет домен SH2. Последний, подвергаясь фосфорилированию за счет активированной JAKs, в свою очередь через активацию GTFазы запускает MAPK/ERK и PI3K системы, которые регулируют процессы пролиферации, апоптоза, дифференцировки клеток.

Все это определяет разностороннее действие IL-6 помимо его основного противовоспалительного влияния. Именно этим объясняется действие IL-6 в качестве нейротрофического фактора, участие в дифференцировке олигодендроцитов, регенерации периферических нервов и проявление нейропротекторного действия после травмы [14, 22, 23].

Таким образом, передача сигнала при участии IL-6 индуцируется за счет связывания образующего комплекса IL-6/IL-6R с его β -рецептором G-130, чтобы предотвратить неспецифическую активацию ряда процессов в клетке. Необходимым условием для реализации клеточного ответа за счет фосфорилирования JAK-STAT, MAPK/ERK и PI3K систем в ответ на поступление сигнала является присутствие G-130 на поверхности клеток [24].

2. Альтернативный путь.

Следует отметить, что рецептор IL-6R присутствует только в ограниченном типе клеток, таких как гепатоциты, лейкоциты и микроглия, но отсутствуют в олигодендроцитах и астроцитах. Однако IL-6 присутствует в других типах клеток, в том числе и нейронах и астроцитах, участвует в передаче сигнала в ЦНС. Это обусловлено существованием помимо классического сигнального пути еще и альтернативного, или так называемого “транс-сигналинга”. В альтернативном пути функционирует растворимая форма белка sIL-6R, которая может образовываться путем альтернативного сплайсинга, либо протеолиза за счет действия металлопротеаз (ADAM). Образующийся комплекс sIL-6R/IL-6 вызывает гомодимеризацию субъединиц G130 в клетках, без участия мембранного IL-6R, что значительно расширяет спектр действия цитокина [14, 15].

Следует отметить, что передача сигнала через альтернативный путь отличается своей кинетикой от классического, что часто приводит к принципиально разным клеточным ответам. Если классическая передача сигналов имеет решающее значение в проявлении противовоспалительного действия, то альтернативный путь связан с провоспалительным ответом. Именно с транс-сигнализацией (“транс-сигналинг”) связаны IL-6-опосредованная нейродегенерация, опухолевые заболевания, артрит [14, 25–27].

Подобная функциональная дихотомия дает основания предполагать, что IL-6 регулирует баланс между про- и противовоспалительными ответами.

ВЛИЯНИЕ IL-6 НА ЦНС

Особую функцию выполняет IL-6 в головном мозге. Концентрация его поддерживается на довольно низком уровне, что при классическом пути передачи сигнала обеспечивает нормальное функционирование клеток. Именно классическая передача сигналов через IL-6 играет защитную роль в ЦНС, ускоряя регенерацию нервов, оказывает нейропротекторное действие [23, 28].

IL-6 также может продуцироваться активированными астроцитами и микроглиальными клетками головного мозга, а рецепторы к нему широко представлены в ЦНС [7–9]. IL-6 повышает секрецию центральных нейротрофинов различ-

ными клетками и на уровне нервной системы влияет на целый ряд функций организма: регулирует болевую чувствительность, эмоциональную, когнитивные сферы, болевой ответ, работу ГН-оси и многие другие [7–9]. В отношении нейротрансмиссии IL-6 влияет на интенсивность дофаминергической и серотонинергической передачи в гиппокампе и фронтальной коре, а также активирует кинурениновый путь, связанный с глутаматергической передачей [29]. Одним из возможных механизмов ингибирования нейрогенеза IL-6 является его действие на IL-6 рецептор или общий передатчик сигнала гликопротеин gp130 зубчатой извилины, а также стимуляция ГН-оси [6].

Несмотря на указанные выше противовоспалительные свойства, повышенная активность IL-6 является ключевым фактором в поддержании процессов аутоиммунного воспаления, как в животных моделях, так и при неврологических заболеваниях ЦНС [30]. При этом появляется все больше сведений об изменениях показателей сывороточного IL-6 при психических расстройствах, включая такие распространенные заболевания как расстройства настроения и шизофрения [31]. Колебания уровня цитокина в ту или иную сторону от нормативных показателей сопровождается развитием определенной патологии. Так, его снижение или отсутствие приводит к снижению активности глии при черепно-мозговой травме, изменениям поведения во время сна [14, 32, 33].

Резкое увеличение экспрессии и секреции IL-6 наблюдается при различных патологических состояниях нервной ткани, включая болезнь Альцгеймера, Паркинсона, опухолевые заболевания мозга, ишемия головного мозга, рассеянный склероз. Таким образом, если классическая передача сигналов связана с регенеративной функцией мозга, то при патологии включается альтернативный путь передачи сигнала IL-6, что сопряжено с дегенерацией нейронов. Соответственно возникает вопрос, с чем связано независимо от причины заболевания переключение метаболизма IL-6 с классической передачи сигналов на альтернативный. Известно, что при любой патологии наблюдается нарушение окислительно-восстановительного статуса организма, что сопряжено с развитием окислительного стресса, сопровождающегося интенсивной генерацией токсических свободно-радикальных продуктов. Именно активные формы кислорода являются причиной окислительной деструкции белков, липидов, углеводов, что отражается на функциональной активности рецепторов, ферментативных систем и т.д. Так как функционирование классического пути осуществляется только на поверхности клеточной мембраны, возможно, нарушение липидно-белковой структуры рецептора является одной из причин переключения передачи сигнала IL-6 на альтернативный путь.

Таким образом, анализ механизмов передачи сигналов с участием IL-6 с позиций их защитной и патогенной роли позволят с новых позиций оценить патогенетическую роль альтернативного пути у больных с психоневрологическими нарушениями и разработать новые подходы не только к соответствующей антицитокиновой, но и антиоксидантной терапии.

IL-6 ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

В настоящее время роль IL-6 активно изучается в отношении различных аспектов шизофрении: риска ее возникновения, особенностей течения и клинической картины, ответа на терапию и коморбидных состояний. Исследования охватывают все актуальные уровни, так работы в области генетики сообщают о том, что полиморфизм IL-6-174G/C ассоциирован с повышением IL-6 и риска развития шизофрении, а высокая экспрессия гена IL-6 при первом психотическом эпизоде негативно коррелирует с геном нейротрофического фактора BDNF и объемом гиппокампа [7, 9]. Подтверждено, что IL-6 входит в молекулярные пути, ассоциированные с повышенным риском и психических расстройств, и соматических заболеваний [7].

Взаимосвязь с течением заболевания. Метаанализ уровней провоспалительных цитокинов у пациентов с шизофренией показал у них повышение уровней IL-6 [5], однако в другом метаанализе указывается, что IL-6 повышается преимущественно при первом эпизоде психоза и остром рецидиве, в связи с чем может рассматриваться как маркер обострения заболевания [4]. Это было подтверждено повышенным уровнем IL-6 у субъектов с высоким риском психоза с предположением, что уровень цитокина можно использовать в качестве маркера в продромальном периоде [34]. В то же время другие результаты [35] не подтвердили повышение уровня IL-6 ни при первом эпизоде психоза, ни при рецидиве психотических симптомов шизофрении.

В обширном метаанализе, опубликованном в 2011 г. Miller и соавт. исследовали функцию цитокинов по фазам заболевания при шизофрении. Оценив 40 исследований, было обнаружено, что уровни IL-1 β , IL-6 и TGF- β повышались в острой фазе заболевания (как у пациентов с рецидивом, так и при первом эпизоде психоза) и снижались при успешном лечении [4]. IL-6 коррелировал с общим уровнем психопатологии в двух из пяти исследований [4]. Уровни TNF- α и IL-6 анализировались в большинстве исследований (всего 97 и 156 исследований соответственно). Было высказано предположение, что эти цитокины могут быть зависимыми от состояния маркерами воспаления, исчезающими с уменьшением симптомов. В то же время имеются и отдельные работы по повышению уровня IL-6 при хронической шизофрении [36].

При этом большинство исследователей склоняются к тому, что адекватная оценка показателей IL-6 у пациентов с шизофренией возможна только в контексте проводимой терапии.

Взаимосвязь с терапевтическим процессом. В систематический обзор и метаанализ [37] было включено 14 исследований, в которых оценивали уровни 20 различных цитокинов и цитокиновых рецепторов у 570 пациентов, ранее не принимавших антипсихотики. У большинства этих пациентов были диагностированы шизофрения или шизофреноформное расстройство (81% случаев). Для IL-1 β , IL-6, sIL2r и TNF α наблюдались очень значительные эффекты, что позволяет предположить, что увеличение этих цитокинов у пациентов с первым психотическим эпизодом (ППЭ) по сравнению с контрольной группой не связано с антипсихотическими препаратами. Эти цитокины играют ключевую роль в организации врожденного иммунного ответа: IL-1 β и TNF- α ответственны за стимуляцию продукции IL-6, в то время как IL-6 сигнализирует гепатоцитам о выработке белков острой фазы, таких как СРБ [37].

При этом в отношении терапии шизофрении известно, что антипсихотические препараты могут влиять на иммунную систему. Dzyga и соавт. провели исследование *in vitro*, показавшее, что антипсихотические препараты влияют на функцию иммунных клеток, что часто происходит очень скоро после первоначального воздействия препарата [38]. Имеются данные о снижении уровня IL-6 после проведенной терапии у пациентов с первым эпизодом шизофрении [39]. Другие исследования *in vitro* предполагают, что подавление опосредованной цитокинами активности микроглии может частично поддерживать эффективность некоторых антипсихотических препаратов [40]. Клозапин, наиболее эффективный антипсихотический препарат, выражено влияет на иммунную систему, особенно хорошо известен его эффект на количество лейкоцитов (WBC). При этом данный препарат может оказывать немедленное [41] и долгосрочное воздействие на уровни IL-6, СРБ [42] и высокочувствительного СРБ (hs-СРБ) [43] при шизофрении.

В то же время важно учитывать, что помимо антипсихотической терапии на показатели IL-6 при шизофрении может оказывать влияние целый ряд сторонних факторов.

Влияние сторонних факторов. На уровни воспалительных маркеров могут влиять также другие препараты, употребление алкоголя и психоактивных веществ, секс, курение, индекс массы тела (ИМТ) и сопутствующие соматические заболевания [37].

Так, изменения цитокинов при шизофрении могут быть вторичными по отношению к увеличению веса. Пациенты с шизофренией подверже-

ны высокому риску метаболических нарушений и ожирения [44]. Ожирение при шизофрении усугубляется плохим питанием, малоактивным образом жизни и антипсихотическими препаратами, особенно антипсихотиками второго поколения [45]. Адипоциты являются одним из основных источников продукции провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6 [46].

Другим важным фактором, влияющим на показатели провоспалительных цитокинов и распространенным у пациентов с шизофренией, является курение. Отдельные исследования предпринимали попытки оценить эффект курения на показатели ИЛ-6, однако были получены данные, что митоген-стимулированные показатели цитокина у пациентов с шизофренией не могли быть объяснены только курением [47].

Отдельное внимание необходимо уделить и вопросу негативных воздействий и их влияния на ИЛ-6 в период внутриутробного и раннего детского развития. Работы с животными моделями показали, что воздействие бактериальных и вирусных инфекций с повышением ИЛ-6 у мышей в период беременности вели к появлению потомства с более высоким риском нарушений поведения, схожих с фенотипами психотических нарушений [48]. Продольное исследование родителей и детей Avon (The Avon Longitudinal Study of Parents and Children) в свою очередь сообщало, что более высокие показатели ИЛ-6 у детей в 9 лет почти в 2 раза увеличивали риск психоза после 18 лет [31].

Ограничения и перспективы текущих исследований. В то же время, несмотря на все вышеуказанное, данные о конкретных функциях ИЛ-6 в механизмах развития шизофрении и других заболеваний остаются достаточно противоречивыми. Это может быть обусловлено несколькими причинами.

Во-первых, исследования провоспалительных цитокинов у пациентов с шизофренией отличаются высокой гетерогенностью выборок в отношении длительности, фазы, симптомов заболевания, проводимой терапии. Для ИЛ-6, эффекты которого могут зависеть от флюктуации его показателей и специфичности клеточных/тканевых точек приложения, все эти факторы могут быть критичны. В связи с этим, для понимания роли ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов в механизмах развития шизофрении крайне важно оценивать не единичный “срез”, а всю совокупность факторов в целом. Так, например, изменения уровней цитокинов могут лежать в основе взаимовлияния шизофрении, метаболических нарушений и антипсихотической терапии. Так по ряду наблюдений ИЛ-6 повышает выработку лептина — гормона, который секретируется адипоцитами и влияет на регуляцию пищевого поведения, а также имеет нейропротективные функции [7, 9]. В свою очередь, по мнению ряда авторов, снижение продук-

ции ИЛ-6 на фоне антипсихотической терапии ведет к уменьшению выработки лептина и формированию резистентности к нему [7, 9]. Предполагается, что это может влиять на активность мезолимбических дофаминергических нейронов гипоталамуса, а также повышению риска развития метаболического синдрома.

Другой значительной проблемой остается то, что на данный момент сведения о нейровоспалительных процессах при шизофрении лишены специфичности. Так, например, повышение провоспалительных цитокинов и нарушения нейрогенеза гиппокампа описаны также и для депрессивного расстройства [6]. При этом отмечается, что в этом отношении для шизофрении и депрессии схож и ряд сторонних эффектов психофармакотерапии в виде уменьшения воспаления и стимуляции нейрогенеза [6].

Более того, появляется все больше сведений о вовлеченности в патологические механизмы сравнительно малоизученных на настоящее время систем. Так, растет число сведений о роли микробиоты в регуляции иммунного ответа, в том числе и при различных психических расстройствах [49]. У пациентов с шизофренией также отмечалась повышенная активность воспалительных процессов кишечника, в особенности до назначения антипсихотических препаратов [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время можно с уверенностью утверждать, что нейровоспалительные процессы играют значимую роль в этиопатогенезе шизофрении. В то же время вопрос: каким образом провоспалительные цитокины и, в частности, ИЛ-6 участвуют в механизмах развития данного заболевания? — остается открытым.

Дихотомическое функционирование ИЛ-6 может играть ключевую роль в регуляции как про-, так и противовоспалительных процессов. В связи с этим роль данного цитокина в этиопатогенезе шизофрении может зависеть от фазы заболевания и контекста воспалительного процесса (острое или хроническое воспаление). Таким образом основным ограничением в текущих исследованиях ИЛ-6 является гетерогенность выборок с редким учетом стадии заболевания и внешних факторов.

При этом сведения о схожих нейровоспалительных механизмах шизофрении и депрессии указывают на необходимость изучения специфических изменений цитокинов при различных психических заболеваниях. Подобный подход может помочь выявить уникальные особенности этиологических процессов и функционирования цитокинов именно в контексте данного заболевания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO, *Schizophrenia* // <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
2. Рукавишников Г.В., Семенов И.В., Жюлева Т.В., Яковлева Ю.А., Манакова Э.А., Мазо Г.Э. // Российский психиатрический журнал. 2021. № 6. С. 43–48.
3. Kahn R.S., Sommer I.E., Murray R.M., Meyer-Lindenberg A., Weinberger D.R., Cannon T.D., O'Donovan M., Correll C.U., Kane J.M., van Os J., Insel T.R. // Nat. Rev. Dis. Primers. 2015. V. 12. № 1. P. 15067.
4. Miller B.J., Buckley P., Seabolt W., Mellor A., Kirkpatrick B. // Biol. Psychiatry. 2011. V. 70. № 7. P. 663–71.
5. Potvin S., Stip E., Sepethry A.A., Gendron A., Bah R., Kouassi E. // Biol. Psychiatry. 2008. V. 63. № 8. P. 801–8.
6. Na K.S., Jung H.Y., Kim Y.K. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2014. V. 48. P. 277–286.
7. Borovcanin M.M., Jovanovic I., Radosavljevic G., Pantic J., Minic Janicijevic S., Arsenijevic N., Lukic M.L. // Front. Psychiatry. 2017. V. 8. P. 221.
8. Fang X., Wang Y., Chen Y., Ren J., Zhang C. // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2019. V. 15. P. 2161–2170.
9. Zhou X., Tian B., Han H.B. // Cytokine. 2021. V. 141. P. 155441.
10. Максимов Н.М., Булгакова Т.С., Узбеков М.Г. // Социальная и клиническая психиатрия. 2019. Т. 29. № 3. С. 71–77.
11. Дубинина Е.Е., Шедрина Л.В., Мазо Г.Э. // Успехи физиологических наук. 2018. Т. 49. № 1. С. 28–49.
12. Lo Y.Y., Wong J.M., Cruz T.F. // J. Biol. Chem. 1996. V. 271. № 26. P. 15703–15707.
13. Lo Y.Y., Conquer J.A., Grinstein S., Cruz T.F. // J. Cell. Biochem. 1998. V. 69. № 1. P. 19–29.
14. Rothaug M., Becker-Pauly C., Rose-John S. // Biochimica et Biophysica. Acta (BBA). 2016. V. 1863. № 6. Part A. P. 1218–1227.
15. Друцкая М.С., Носенко М.А., Атретханы К.С., Ефимов Г.А., Недоспасов. С.А. // Молекулярная биология. 2015. Т. 49. № 6. С. 937–943.
16. Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Лиля А.М., Насонов Е.Л. // Научно-практическая ревматология. 2019. Т. 57. № 3. С. 318–327.
17. Grivennikov S., Karin E., Terzic J., Mucida D., Yu G.Y., Vallabhapurapu S., Scheller J., Rose-John S., Cheroutre H., Eckmann L., Karin M. // Cancer Cell. 2009. V. 15. P. 103–113.
18. Rincon M., Irvin C.G. // Int. J. Biol. Sci. 2012. V. 8. P. 1281–1290.
19. Hegde S., Pahne J., Smola-Hess S. // FASEB J. 2004. V. 18. № 12. P. 1439–41.
20. Dominitzki S., Fantini M.C., Neufert C., Nikolaev A., Galle P.R., Scheller J., Monteleone G., Rose-John S., Neurath M.F., Becker C. // J. Immunol. 2007. V. 179. P. 2041–5.
21. Kimura A., Kishimoto T. // Eur. J. Immunol. 2010. V. 40. P. 1830–5.
22. Gruol D.L., Nelson T.E. // Mol. Neurobiol. 1997. V. 15. P. 307–339.
23. Yang P., Wen H., Ou S., Cui J., Fan D. // Exp. Neurol. 2012. V. 236. P. 19–27.
24. Taga T., Kishimoto T. // Curr. Opin. Immunol. 1995. V. 7. P. 17–23.
25. Atreya R., Mudter J., Finotto S., Müllberg J., Jostock T., Wirtz S., Schütz M., Bartsch B., Holtmann M., Becker C., Strand D., Czaja J., Schlaak J.F., Lehr H.A., Autschbach F., Schürmann G., Nishimoto N., Yoshizaki K., Ito H., Kishimoto T., Galle P.R., Rose-John S., Neurath M.F. // Nat. Med. 2000. V. 6. P. 583–588.
26. Nowell M.A., Richards P.J., Horiuchi S., Yamamoto N., Rose-John S., Topley N., Williams A.S., Jones S.A. // J. Immunol. 2003. V. 171. P. 3202–3209.
27. Campbell I.L., Erta M., Lim S.L., Frausto R., May U., Rose-John S., Scheller J., Hidalgo J. // J. Neurosci. 2014. V. 34. P. 2503–2513.
28. Chucair-Elliott A.J., Conrady C., Zheng M., Kroll C.M., Lane T.E., Carr D.J. // Glia. 2014. V. 62. P. 1418–1434.
29. Müller N., Myint A.M., Krause D., Weidinger E., Schwarz M.J. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2013. V. 42. P. 146–53.
30. Hunter C.A., Jones S.A. // Nat. Immunol. 2015. V. 16. № 5. P. 448–57.
31. Khandaker G.M., Pearson R.M., Zammit S., Lewis G., Jones P.B. // JAMA Psychiatry. 2014. V. 71. № 10. P. 1121–8.
32. Klein M.A., Moller J.C., Jones L.L., Bluethmann H., Kreutzberg G.W., Raivich G. // Glia. 1997. V. 19. P. 227–233.
33. Morrow J.D., Opp M.R. // Brain Behav. Immun. 2005. V. 19. P. 28–39.
34. Stojanovic A., Martorell L., Montalvo I., Ortega L., Monseny R., Vilella E., Labad J. // Psychoneuroendocrinology. 2014. V. 41. P. 23–32.
35. Borovcanin M., Jovanovic I., Radosavljevic G., Djukic Dejanovic S., Bankovic D., Arsenijevic N., Lukic M.L. // J. Psychiatr. Res. 2012. V. 46. № 11. P. 1421–6.
36. Goldsmith D.R., Rapaport M.H., Miller B.J. // Mol. Psychiatry. 2016. V. 21. № 12. P. 1696–1709.
37. Uptegrove R., Manzanares-Teson N., Barnes N.M. // Schizophr. Res. 2014. V. 155. № 1–3. P. 101–108.
38. Drzyzga L., Obuchowicz E., Marciniowska A., Herman Z.S. // Brain Behav. Immun. 2006. V. 20. № 6. P. 532–545.
39. Capuzzi E., Bartoli F., Crocarno C., Clerici M., Carrà G. // Neurosci. Biobehav. Rev. 2017. V. 77. P. 122–128.
40. Bian Q., Kato T., Monji A., Hashioka S., Mizoguchi Y., Horikawa H., Kanba S. // Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2008. V. 32. № 1. P. 42–48.
41. Roge R., Moller B.K., Andersen C.R., Correll C.U., Nielsen J. // Schizophr. Res. 2012. V. 140. № 1. P. 204–213.
42. Kluge M., Schuld A., Schacht A., Himmerich H., Dalal M.A., Wehmeier P.M., Hinze-Selch D., Kraus T., Dittmann R.W., Pollmächer T. // Psychoneuroendocrinology. 2009. V. 34. № 1. P. 118–128.

43. *Loffler S., Loffler-Engraber M., Fehsel K., Klimke A.* // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2010. V. 25. № 2. P. 101–106.
44. *Henderson D.C.* // *J. Clin. Psychiatry.* 2004. V. 66 (suppl 6). P. 11–20.
45. *Wirshing D.A.* // *J. Clin. Psychiatry.* V. 65 (suppl 18). P. 13–26.
46. *Trayhurn P., Wood I.S.* // *Br. J. Nutr.* 2004. V. 92. P. 347–355.
47. *Rapaport M.H., Bresee C.* // *Neuropsychopharmacology.* 2010. V. 35. P. 428–34.
48. *Meyer U., Feldon J.* // *Prog. Neurobiol.* 2010. V. 90. № 3. P. 285–326.
49. *Незнанов Н.Г., Леонова Л.В., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э.* // *Успехи физиологических наук.* 2021. Т. 52. № 1. С. 64–76.
50. *Severance E.G., Alaedini A., Yang S., Halling M., Gressitt K.L., Stallings C.R., Halling M., Gressitt K.L., Stallings C.R., Origoni A.E., Vaughan C., Khushalani S., Leweke F.M., Dickerson F.B., Yolken R.H.* // *Schizophr. Res.* 2012. V. 138. № 1. P. 48–53.

Interleukin-6 Role in Schizophrenia Pathological Mechanisms

G. V. Rukavishnikov^a, T. V. Zhilyaeva^{a, b}, E. E. Dubinina^a, and G. E. Mazo^a

^a*Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russia*

^b*Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia*

It is assumed that schizophrenia may consist of extremely heterogeneous group of phenotypes with different biological and neurochemical pathological mechanisms. At the same time, much attention is paid to the potential role of the immune system in the development of schizophrenia and, in particular, the participation of various cytokines in these processes. Interleukin-6 (IL-6) is one of the key regulators of inflammatory processes. A number of studies have previously reported changes in its levels in patients with schizophrenia. However, data on the specificity of these changes in the literature are much less well-documented and sometimes even contradictory. The dichotomous functioning of IL-6 may play a key role in the regulation of both pro- and anti-inflammatory processes. In this regard, the role of this cytokine in the etiopathogenesis of schizophrenia may depend on the phase of the disease and the context of the inflammatory process. The aim of this review was to analyze in detail the role of IL-6 in the mechanisms of schizophrenia and its potential impact on the course, diagnosis and therapy of this disease.

Keywords: proinflammatory cytokines, IL-6, schizophrenia, etiopathogenesis, neuroinflammation