

## НЕЙРОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕОРИЯ ШИЗОФРЕНИИ. РОЛЬ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Хальчицкий С.Е.<sup>1</sup>, Иванов М.В.<sup>2</sup>, Становая В.В.<sup>2</sup>, Хуторянская Ю.В.<sup>3</sup>, Буслов К.Г.<sup>1</sup>, Грачева Ю.А.<sup>1</sup>, Комов Ю.В.<sup>3</sup>, Батоцыренова Е.Г.<sup>3</sup>, Щепеткова К.М.<sup>3</sup>, Кашуро В.А.<sup>3,4,5</sup> Виссарионов С.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера” Минздрава России, г. Санкт-Петербург, РФ

<sup>2</sup>ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева” Минздрава России, г. Санкт-Петербург, РФ

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет” Минздрава России, г. Санкт-Петербург, РФ

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО “Российский государственный педагогический университет им. А.И.Герцена”, г. Санкт-Петербург, РФ

<sup>5</sup> ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России» г.п. Кузьмоловский, Ленинградская область, РФ

**Резюме.** Шизофрения (SCZ) — расстройство с гетерогенной этиологией, включающее сложное взаимодействие между генетическими и экологическими факторами риска. В настоящее время известно, что иммунная система играет жизненно важную роль в функционировании и патологии нервной системы посредством регулирования развития нейронов и глии, синаптической пластичности и поведения. В статье рассматриваются факторы внешней среды, влияющие на возникновение шизофрении, включая воздействие загрязнения, дисбиоз кишечника, активацию материнского иммунитета и стресс в раннем возрасте, а также как последствия этих факторов риска связаны с функцией и дисфункцией микроглии. Хотя механизмы, участвующие в патогенезе SCZ, до сих пор неясны, было обнаружено, что воздействие загрязненного воздуха увеличивает экспрессию множественных воспалительных генов у людей и на моделях животных. В совокупности было показано, что воспалительное состояние, вызванное воздействием загрязненного воздуха, изменяет функцию микроглии и развитие нейронов, а также аксональную миелинизацию, таким образом, влияя на процессы поражения нервной системы, которые связаны с патогенезом SCZ. Из иммунных генов, которые связаны с SCZ, многие также были изменены либо у людей, либо у животных, подвергшихся воздействию загрязняющих веществ. Предполагается генетическая взаимосвязь между изменениями в индуцированном загрязнении среды сигналингом и SCZ. Микробиота влияет на сложные виды поведения, такие как социальное поведение, депрессия, тревожность, что имеет непосредственное отношение к SCZ и другим психоневрологическим расстройствам. Недавние исследования

подтверждают причинную роль микробиоты в нервно-психических расстройствах и подчеркивает роль иммунной системы в связи мозга и кишечника при патологических состояниях. Микробиом кишечника может влиять на целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что способствует усилению нейровоспаления. Присутствие кишечной микрофлоры необходимо для правильного формирования ГЭБ на ранних стадиях развития. Микробиом определяет несколько факторов риска SCZ, включая реакции на стресс, способствуя активации иммунной системы и нарушению ГЭБ. Воздействие психологического стресса или травмирующих жизненных событий в пренатальный период, в детстве или подростковом возрасте приводит к повышенному риску SCZ. В частности, в критические периоды развития определенные стрессоры, такие как физическое или психологическое насилие, социально-экономическое неблагополучие, проживание в городской среде и безнадзорность повышают риск SCZ.

**Ключевые слова:** шизофрения, нейровоспаление, микроглия, окружающая среда, факторы риска, нейрогенез.

# NEURO-INFLAMMATORY THEORY OF SCHIZOPHRENIA. ROLE OF EXTERNAL FACTORS (LITERATURE REVIEW)

Khalchitsky S.E.<sup>1</sup>, Ivanov M.V.<sup>2</sup>, Stanovaya V.V.<sup>2</sup>, Khutoryanskaya Yu.V.<sup>3</sup>, Buslov K.G.<sup>1</sup>, Gracheva Yu.A.<sup>1</sup>, Komov Yu.V.<sup>3</sup>, Batotsyrenova E.G.<sup>3</sup>, Shchepetkova K.M.<sup>3</sup>, Kashuro V.A.<sup>3,4,5</sup>, Vissarionov S.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint-Petersburg, Russia*

<sup>2</sup>*V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology Saint-Petersburg, Russia*

<sup>3</sup>*St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia*

<sup>4</sup>*Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russia*

<sup>5</sup>*Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology at FMBA of Russia*

**Abstract.** Schizophrenia (SCZ) is a disorder with a heterogeneous etiology, involving a complex interaction between genetic and environmental risk factors. The immune system is now known to play a vital role in the function and pathology of the nervous system by regulating neuronal and glial development, synaptic plasticity, and behavior. The article examines environmental factors that influence the onset of schizophrenia, including exposure to pollution, gut dysbiosis, maternal immune activation, and early life stress, and how the effects of these risk factors relate to microglial function and dysfunction. Although the mechanisms involved in the

pathogenesis of SCZ are still unclear, exposure to air pollution has been found to increase the expression of multiple inflammatory genes in humans and animal models. Taken together, the inflammatory state caused by exposure to air pollution has been shown to alter microglial function and neuronal development, as well as axonal myelination, thereby influencing several neurodevelopmental processes that have been implicated in the pathogenesis of SCZ. Of the immune genes that are associated with SCZ, many were also altered in either humans or animals exposed to pollutants, suggesting a genetic relationship between changes in pollution-induced signaling and SCZ. Microbiota influences complex behaviors such as social behavior, depression, anxiety, which is directly related to SCZ and other neuropsychiatric disorders. Recent studies support the causative role of the microbiota in neuropsychiatric disorders and highlight the role of the immune system in brain-gut communication in pathological conditions. The gut microbiome can influence the integrity of the blood-brain barrier (BBB), which contributes to increased neuroinflammation. The presence of intestinal microflora is necessary for the proper formation of the BBB in the early stages of development. The microbiome determines several risk factors for SCZ, including stress responses, promoting immune system activation and BBB disruption. Exposure to psychological stress or traumatic life events during the prenatal period, childhood, or adolescence leads to an increased risk of SCZ. Particularly during critical periods of development, certain stressors, such as physical or psychological abuse, socioeconomic disadvantage, living in an urban environment, and neglect, increase the risk of SCZ.

**Key words:** schizophrenia, neuroinflammation, microglia, environment, risk factors, neurogenesis.

## Введение

Шизофрения (SCZ) является одним из наиболее тяжелых и распространенных психических заболеваний, не имеющее удовлетворительных результатов лечения. Около 20 миллионов человек во всем мире страдают от этого хронического и изнурительного психического расстройства [1]. SCZ характеризуется широким спектром клинических проявлений, включая галлюцинации, социальные и когнитивные нарушения, а также расстройства мышления и поведения, нарушающие повседневную жизнедеятельность. Существующие варианты лечения лишь частично улучшают когнитивные или негативные симптомы, оба из которых вносят больший вклад в долгосрочный прогноз SCZ, в отличие от более успешного лечения позитивных симптомов. Более эффективные методы лечения SCZ пока невозможны из-за отсутствия понимания ее основных биохимических механизмов.

Хотя существует множество генетических факторов и факторов окружающей среды, обуславливающих повышенный риск SCZ, недавние исследования показывают, что воздействие этих факторов сходится в одной точке, изменяя иммунные процессы, которые,

как известно, играют важную роль в формировании развития мозга [2]. Действительно, гиперфункция иммунной системы и хемокиновая активация выявлены при SCZ, и терапевтические средства, модулирующие иммунную систему, показали некоторый успех в редукции симптомов заболевания [2, 3]. Важно отметить, что субклиническое воспаление зачастую коррелирует с когнитивными нарушениями при SCZ [4], что является критическим фактором, определяющим долгосрочный прогноз этого заболевания. Тем не менее, пока неясно, как иммунные молекулы регулируют синаптическую проводимость во время нормального развития мозга, а также способствуют синаптической патологии при психоневрологических расстройствах. Причинно-следственные связи между специфическими иммунными молекулами и измененными синаптическими связями внутри цепей, связанных с нервно-психическими расстройствами, в настоящее время неизвестны.

### **Загрязнение окружающей среды способствует нейровоспалению**

Загрязнение окружающей среды все более нарастает. Источники загрязнения разнообразны. Загрязнение воздуха, связанное с дорожным движением (TRAP), особенно выхлопные газы дизельных двигателей [5], является результатом сжигания ископаемого топлива и может быть смоделировано в лаборатории с использованием элементарного углерода или путем извлечения мельчайших частиц (<200 нм) из TRAP и повторного аэрозолирования их в наночастицы (nPM). nPM являются наиболее токсичным компонентом TRAP с точки зрения его воздействия на мозг [6]. Побочные продукты TRAP, такие как озон (O<sub>3</sub>), который может образовываться из оксида азота, также могут фотохимически изменяться после их выброса с выхлопными газами [7]. В целом, при моделировании на животных в настоящее время используется несколько парадигм для изучения влияния загрязнения воздуха на развитие мозга [6, 8, 9]. Эта работа особенно актуальна при рассмотрении эпидемиологических исследований, которые связывают загрязнение воздуха с патогенезом SCZ [10]. Действительно, многие гены, измененные при SCZ, перекрываются с генами, на которые влияет загрязнение воздуха. Важно отметить, что иммунные гены, в том числе экспрессируемые микроглией, находятся в центре этого взаимодействия.

Хотя механизмы, участвующие в патогенезе SCZ, до сих пор неясны, было обнаружено, что воздействие загрязненного воздуха увеличивает экспрессию множественных воспалительных генов как у людей, так и на мышинных моделях. Дети, подвергшиеся воздействию TRAP, имеют повышенный уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов, включая IL-6, IL-1 $\beta$ , CD14 и TNF- $\alpha$ , по сравнению с детьми, живущими в менее загрязненных районах [11]. Кроме того, nPM из загрязненного воздуха индуцируют экспрессию аналогичных воспалительных цитокинов в крови здоровых молодых людей, повышая уровень IL-6 вместе с увеличением количества воспалительных

клеток и микрочастиц, что свидетельствует о возникновении повреждения эндотелия [12]. Воздействие TRAP на грызунов увеличивало у них экспрессию IL-1 $\alpha$ , IL-6 и TLR4 в головном мозге [5]. Воздействие загрязнения особенно повлияло на микроглиальный TLR4-сигналинг на нескольких мышинных моделях с применением TRAP [9, 13], O<sub>3</sub> [7] или частиц дизельного выхлопа [5, 14], что приводило к активации TLR4 в MyD88-зависимом пути [9]. Потомство мужского пола было особенно восприимчиво к этим вредным воздействиям, показывая более значительные изменения в микроглиальном TLR4-сигналинге, что сопровождалось поведенческим дефицитом и тревожным поведением [5]. Длительное воздействие воспалительных молекул, таких как IL-6, дополнительно приводило к нейроадаптивным эффектам, таким как изменение синаптической пластичности [15]. Следовательно, воздействие загрязнения может изменить развитие и функцию мозга, вызывая повышенную экспрессию провоспалительных маркеров. На данной особенности основаны модели активации материнского иммунитета (MIA) при SCZ [16].

TRAP изменяет развитие головного мозга и увеличивает риск SCZ [17], однако неясно, способствуют ли непосредственно загрязнения или воспалительный сигналинг развитию данной патологии. В недавней работе изучались эффекты хронического воздействия пРМ с использованием модели двойного воздействия, когда культура кортикальных нейронов мышей подвергались повторному воздействию пРМ. Двойное воздействие пРМ уменьшало рост нейритов [6] и приводило к воспалительному транскриптомному профилю [18] в культурах нейронов. Другая группа исследователей показала, что TRAP может снижать нейрогенез в гиппокампе у крыс на 70%, что коррелирует с дефицитом поведения при распознавании объектов, поиске пищи и в тесте принудительного плавания [13]. В мозге мышей воздействие пРМ индуцировало нейровоспаление, что проявлялось в опосредованном микроглией увеличении TNF- $\alpha$  [19]. Кроме того, воздействие пРМ привело к изменению морфологии микроглии и повышенным уровням белков C5, C5a и CD68, что свидетельствует о повышенной фагоцитарной активности в мозолистом теле, которое особенно уменьшается в объеме у больных SCZ [20]. В другом исследовании подчеркивается нейротоксичность ультрадисперсных частиц (UFP), которые индуцировали провоспалительную передачу сигналов и приводили к длительному уменьшению объема мозолистого тела [21]. В целом нейровоспаление, вызванное загрязнением, оказывает существенное влияние на мозг, изменяя миелинизацию аксонов [22]. Тем не менее, до сих пор неясно, в какой степени воспаление, вызванное загрязнением, по сравнению с другими факторами риска является фактором, приводящим к дефициту миелинизации при SCZ. В совокупности было показано, что воспалительное состояние, вызванное воздействием загрязненного воздуха, изменяет функцию микроглии и развитие

нейронов, а также аксональную миелинизацию, влияя, таким образом, на процессы развития нервной системы, которые связаны с патогенезом SCZ.

### Ось кишечник-мозг при шизофрении

ЦНС двунаправленно взаимодействует с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) для поддержания гомеостаза путем регулирования чувства голода и процессов пищеварения. Было проведено обширное исследование реципрокных взаимодействий кишечника и ЦНС, которое происходит через энтеральную нервную систему и блуждающий нерв, а также через альтернативные пути, включающие иммунную и нейроэндокринную системы [23, 24] или путем прямой секреции кишечными микроорганизмами нейротрансмиттеров [25] и метаболитов [26, 27] (см. рисунок).

Важность кишечника в опосредовании функций и поведения мозга была подтверждена открытием того, что у стерильных мышей, лишенных микроорганизмов, повышена реакция на стресс. В более поздних работах было показано, что микробиота влияет на сложные виды поведения, такие как социальное поведение, депрессия, тревожность, что имеет непосредственное отношение к SCZ и другим психоневрологическим расстройствам [27, 28]. Кроме того, 19% больных SCZ имеют сопутствующую патологию синдрома раздраженного кишечника, который имеет воспалительную этиологию по сравнению с частотой возникновения всего 2,5% в общей популяции.

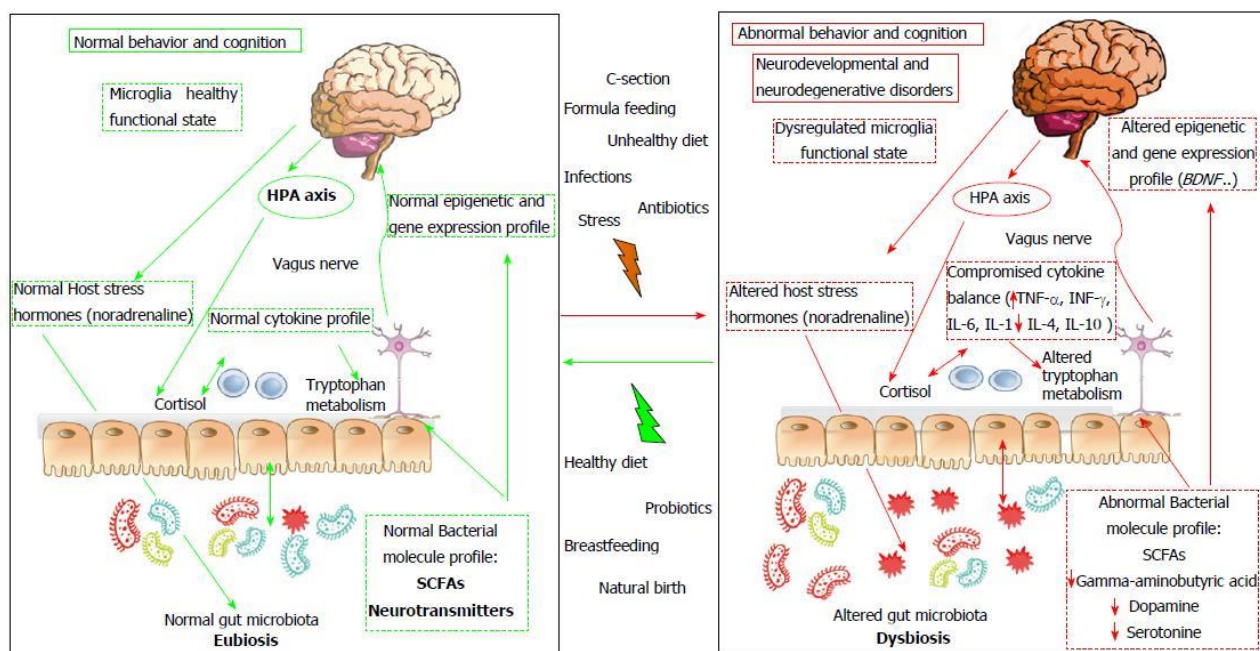


Рисунок. Схематическое изображение механизмов, вовлеченных во взаимосвязь между микробиотой и развитием и функционированием мозга (Maria Carmen Cenit et al., 2017).

Изучение роли микробиоты в болезненных состояниях является сложной задачей, поскольку она очень чувствительна к изменениям окружающей среды. Следовательно,

большинство экологических факторов риска SCZ также влияют на микробиоту [29], что затрудняет определение причинно-следственной связи. Тем не менее, недавние исследования подтверждают причинную роль микробиоты в нервно-психических расстройствах и подчеркивает роль иммунной системы в связи мозга и кишечника при патологических состояниях [30-32].

Микробиота не только играет ключевую роль в регуляции метаболизма организма хозяина, но также модулирует воспалительные реакции и нервную функцию. Стерильные мыши имеют множественные нарушения функции нервной системы, включая повышенные реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (НРА) оси, измененное тревожноподобное поведение, повышенную двигательную активность, нарушения памяти и социального поведения [28]. У здоровых людей повышенная функция оси НРА обычно связана с подавлением воспаления из-за противовоспалительных свойств глюкокортикоидов. Однако способность кортизола подавлять воспаление может изменяться при SCZ, о чем свидетельствует повышение уровня IL-6 [33].

Было обнаружено, что микробиота людей с SCZ содержит больше видов бактерий *Lactobacillus* по сравнению со здоровыми людьми, и уровни этих бактерий коррелируют с тяжестью психоза [30]. В одном из исследований микробиота кишечника пациентов с SCZ была перенесена на стерильных мышей, чтобы проверить, передаются ли связанные с SCZ поведенческие фенотипы через их кишечный микробиом. Безмикробные мыши, получавшие фекальные трансплантаты от этих пациентов, имели более низкие уровни глутамата и более высокие уровни глутамина и ГАМК в гиппокампе. У этих мышей проявлялась двигательная гиперактивность и снижение тревожноподобного и депрессивоподобного поведения, а также повышенная реакция вздрагивания по сравнению с контрольными животными, которым вводили фекальные трансплантаты от здоровых людей [31]. Однако пациенты с SCZ в этом исследовании получали антипсихотическую терапию, которая, как было показано, изменяет микробиом кишечника [34], поэтому это может быть смешанным эффектом. Трансплантация кишечного микробиома от больных SCZ, не принимающих лекарств, мышам, получавшим антибиотики, вызывала проявления, связанные с SCZ, такие как нарушение обучения и памяти, а также усиление психомоторной активности, а также приводила к повышению уровня дофамина в префронтальной коре и уровня серотонина в гиппокампе по сравнению с мышами, получавшими трансплантаты микробиоты от здоровых людей [32], что свидетельствует о независимых от лекарств эффектах микробиома кишечника при SCZ.

Микроорганизмы способны продуцировать или способствовать синтезу нескольких нейротрансмиттеров, включая серотонин, дофамин и ГАМК, но до сих пор неясно, как образование этих нейротрансмиттеров в кишечнике влияет на функцию ЦНС [25, 35]. Кроме

того, было показано, что трансплантация кишечного микробиома или лечение пробиотиками, по крайней мере, частично, обращает вспять проявления, связанные с МПА, у грызунов, включая особенности тревожноподобного, стереотипного и сенсомоторного поведения [36]. Инверсия этих фенотипов, по-видимому, опосредована нормализацией проницаемости кишечника и микробного дисбиоза [36], что позволяет предположить, что микробиота кишечника может напрямую модулировать иммунные реакции даже между самкой и ее эмбрионом. Это неудивительно, учитывая, что микробиота играет хорошо изученную роль в индукции и поддержании функции иммунной системы организма хозяина.

Микробиом кишечника может влиять на целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что способствует усилению нейровоспаления. Присутствие кишечной микрофлоры необходимо для правильного формирования ГЭБ на ранних стадиях развития. У мышей, родившихся от безмикробных самок, нарушено функционирование ГЭБ, что проявляется снижением плотных межклеточных контактов как в пренатальном, так и в постнатальном периоде. Гиперпроницаемость ГЭБ у стерильных мышей сохраняется во взрослом возрасте, но может быть устранена трансплантацией микробиоты из контрольной группы или введением бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) [37], которые, как известно, оказывают противовоспалительное действие и способствуют целостности ГЭБ [38]. Как упоминалось ранее, кишечник играет важную роль в дифференцировке клеток Th17. Интересно, что кишечник также способствует инфильтрации клеток Th17 в головной мозг через мозговые оболочки, где эти клетки секретируют IL-17, что дополнительно способствует инфильтрации иммунных клеток [39]. Эндотелиальные клетки BBB экспрессируют TLR и, следовательно, способны реагировать на компоненты микробов кишечника, такие как LPS, которые могут изменять экспрессию плотных контактов и способствовать инфильтрации иммунных клеток в ЦНС [40]. ГЭБ и микробиом нарушаются при SCZ; таким образом, это исследование подчеркивает потенциал конкуренции между этими системами, что может действовать синергически, и еще больше способствовать нейровоспалению при SCZ.

Кишечные микроорганизмы продуцируют метаболиты, которые могут проникать через ГЭБ и ингибировать функцию митохондрий в ЦНС [41]. Снижение плотности митохондрий и измененная структура наблюдались в посмертной ткани головного мозга SCZ во многих областях, включая переднюю поясную кору [42, 43]. Это открытие подтверждает возможность того, что метаболиты кишечных микроорганизмов могут способствовать патологии SCZ. В то время как идентичность клеток ЦНС, на которые воздействуют кишечные метаболиты, остается неясной, было показано, что дисфункция митохондрий в микроглии изменяет продукцию цитокинов и воспалительные реакции в головном мозге [44].

МИА, который увеличивает риск SCZ, изменяет в гиппокампе структуру митохондрий в ассоциированном с заболеванием подтипе микроглии, известном как темная микроглия [45]. В совокупности, эти исследования показывают, что существует обширное взаимодействие между факторами риска SCZ. Передача сигналов от оси кишечник-мозг и воздействие раннего иммунного повреждения могут изменить функцию микроглии и митохондрий ЦНС. Перспективные исследования могут быть направлены на изучение микробиома кишечника для двойного контроля целостности ГЭБ и уменьшения нейровоспаления.

Дисбактериоз кишечной микробиоты может изменить созревание и функцию микроглии в ЦНС, тем самым способствуя нейровоспалению [46]. Безмикробные мыши имеют микроглию с незрелыми морфологией и профилем экспрессии генов во взрослом возрасте [47], что позволяет предположить, что микробиота влияет на созревание микроглии. Было обнаружено, что отсутствие микроорганизмов не только влияет на функцию микроглии, но и ослабляет врожденные иммунные реакции, которые частично восстанавливаются путем колонизации более сложным микробиомом или путем добавления короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые являются побочным продуктом некоторых кишечных микроорганизмов [47]. КЦЖК могут влиять на функцию ЦНС посредством их взаимодействия с эндотелиальными клетками ГЭБ [37] или непосредственно с ЦНС, учитывая, что им не требуются рецепторы для проникновения через ГЭБ [48]. Отсутствие КЦЖК может дополнительно привести к усилению периферического и центрального воспаления, учитывая их хорошо известные противовоспалительные функции [49].

Микроглия также демонстрирует зависящие от пола различия в ответ на стерильность кишечных микробов. Микроглия стерильных самцов мышей демонстрировала измененную экспрессию иммунных генов и более незрелый фенотип на ювенильных стадиях, тогда как микроглия самок мышей была более поражена во взрослом возрасте [46]. Эти результаты свидетельствуют о том, что материнский микробиом может регулировать функцию микроглии в мозге у потомства [46], особенно в контексте воздействия МИА на половой диморфизм. Половые различия в реакции микроглии на воздействие микробиома в свете этих фактов, возможно, могут объяснить более раннее начало SCZ у мужчин по сравнению с женщинами [50]. Модели МИА также демонстрируют половой диморфизм в свойствах микроглии и поведенческих результатах [45]. Однако необходима большая работа, чтобы понять, присутствуют ли половые различия, вызванные микроглией, при SCZ.

Без сомнения, кишечный микробиом влияет на развитие и поддержание иммунной и нервной систем со значительными перекрестными влияниями. В контексте SCZ метаболиты и разнообразие кишечных микроорганизмов могут влиять на многие симптомы заболевания.

Микробиом определяет несколько факторов риска SCZ, включая реакции на стресс, способствуя активации иммунной системы и нарушению ГЭБ. Врожденный иммунитет головного мозга, включая функцию микроглии, чувствителен к дисбактериозу кишечника, что делает кишечную микробиоту мишенью при SCZ. Пробиотики и трансплантация микробиома должны быть дополнительно изучены для коррекции тяжести симптомов у людей с SCZ. Кроме того, у беременных женщин могут быть предприняты меры предосторожности для улучшения разнообразия микрофлоры кишечника, учитывая ее глубокое влияние на развитие мозга. Будущие исследования должны дополнительно изучить роль микроорганизмов, продуцирующих КЦЖК, учитывая, что они оказывают противовоспалительное действие и улучшают функцию мозга. В совокупности кишечные микроорганизмы способны изменять иммунные реакции на воздействие окружающей среды, регулируя функцию нейронов, поведение и реакции микроглии, которые изменяются при SCZ.

### **Социальный стресс индуцирует воспаление и микроглиальную дисфункцию**

Воздействие психологического стресса или травмирующих жизненных событий в пренатальный период, в детстве или подростковом возрасте приводит к повышенному риску SCZ [51]. В частности, в критические периоды развития определенные стрессоры, такие как физическое или психологическое насилие, социально-экономическое неблагополучие, проживание в городской среде и безнадзорность, повышают риск SCZ [52, 53]. Кроме того, у людей с SCZ изменены физиологические реакции и повышена уязвимость к стрессовым раздражителям [54]. Таким образом, повышенное воздействие и уязвимость к психосоциальному стрессу, особенно в критические периоды развития мозга, представляет собой серьезную проблему. Однако клеточные и молекулярные механизмы, которые связывают стресс в раннем возрасте (ELS) с повышенным риском SCZ, до сих пор неясны. Тем не менее, данные свидетельствуют о том, что психосоциальные стрессоры способствуют развитию SCZ, частично усиливая нейровоспаление. Результаты эпидемиологических, клинических, нейропсихологических и биологических исследований подтверждают взаимосвязь между детской травмой и психозом [55].

У больных SCZ изменены физиологические реакции на стресс [54, 56]. Воздействие стресса стимулирует симпатическую нервную систему, вызывая секрецию адреналина и норадреналина, что приводит к усилению функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (НРА) и выбросу в кровь гормонов стресса, таких как кортизол. Гормоны стресса стимулируют действия, направленные на борьбу со стрессором: усиление сердечной функции и доступность глюкозы, при одновременном снижении менее срочных процессов, включая пищеварение, размножение и иммунную функцию. У здоровых лиц

кортизол приводил к подавлению адаптивного иммунитета и повышению врожденного иммунитета за счет воздействия глюкокортикоидов на воспалительные процессы. Хотя кортизол обладает некоторыми противовоспалительными эффектами, его способность регулировать воспалительные реакции изменена при SCZ. У здоровых людей острый стрессор приводил к повышению уровня кортизола в слюне и снижению уровня IL-6; однако у лиц с SCZ было показано, что увеличение кортизола сопровождается увеличением IL-6 [33]. Кроме того, хронические ELS, которые являются факторами риска SCZ, связаны с повышенной иммунной активацией [33], а также с аномальной чувствительностью и уровнями глюкокортикоидов и их рецепторов [57], нарушая способность кортизола регулировать воспаление. В этом смысле вызванное стрессом высвобождение кортизола может усиливать воспалительные реакции у людей с SCZ вместо противовоспалительных эффектов, наблюдаемых у здоровых людей.

Хотя в некоторых исследованиях было обнаружено увеличение функции НРА у людей с SCZ [33], в других исследованиях сообщалось о снижении уровня кортизола по сравнению с контрольной группой в реакции на стрессор [58, 59]. Несоответствия между этими результатами могут быть связаны с различиями в интенсивности стрессора, продолжительности, времени воздействия [58] или приема нейролептиков, которые, как было показано, изменяют стрессовые реакции кортизола [60]. Несмотря на эти расхождения, дисфункция НРА наблюдалась при первом эпизоде психоза до лечения нейролептиками. Кроме того, показано, что, несмотря на различия в реакции кортизола на острые стрессоры среди больных SCZ, люди со сниженной реакцией кортизола на социальный стресс имели также более низкие показатели социальной активности [61]. Таким образом, понимание различий в эффектах кортизола и его связи с иммунной функцией при SCZ может дать представление о роли психосоциального стресса в прогрессировании заболевания.

Пренатальный психологический стресс связан с повышенным риском SCZ [62]. У мышей пренатальный стресс увеличивал плацентарную экспрессию нескольких провоспалительных генов, включая IL-6, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , особенно у самцов, и эти изменения частично купировались введением беременным самкам нестероидных противовоспалительных препаратов [63]. Кроме того, исследования на мышах показали, что у потомства мужского пола, подвергнутого пренатальному стрессу, проявляются поведенческие нарушения, включая ангедонию и изменения в реакциях на стресс, которые совпадают с измененной экспрессией плацентарных генов у самцов, но не у самок, влияя на PPAR $\alpha$ , фактор роста IGFBR-1, индуцируемый гипоксией фактор 3 $\alpha$  (HIF3 $\alpha$ ) и транспортер глюкозы GLUT4, которые все участвуют в функционировании иммунной системы. Важно отметить, что плацента является регулятором инициации иммунитета между матерью и

плодом у потомства, и это взаимодействие представляется решающим, учитывая, что пренатальная дисрегуляция иммунной системы может привести к постнатальным изменениям иммунных реакций [64]. Материнский стресс привел к появлению у потомства измененной морфологии и плотности микроглии в корковой пластинке на эмбриональных стадиях и в неокортексе во взрослом возрасте, и эти пренатально-индуцированные изменения были обращены вспять путем блокирования IL-6 [65], подтверждая, что увеличение материнской экспрессии IL-6 может вызывать нейровоспаление у эмбрионов путем проникновения через плаценту. Тем не менее, роль стресс-индуцированного воспаления у матери и специфическое участие плаценты в реализации его последствий еще до конца не изучены.

Стрессовые состояния, такие как жестокое обращение или беспризорность в детстве, являются основными факторами риска SCZ, однако механизмы, с помощью которых ELS вызывают изменения в нейронных цепях, не ясны. Растущее количество данных свидетельствует о том, что дисфункция иммунной системы и особенно микроглии может способствовать нарушению работы мозга и поведенческим нарушениям после ELS [66]. У людей и мышей ELS повышает провоспалительные маркеры в крови, включая CRP, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  [67,68] при одновременном подавлении противовоспалительного цитокина IL-10, что приводит к депрессивному поведению мышей [68]. ELS приводит к изменению экспрессии генов микроглии, плотности, морфологии и фагоцитарной активности во время созревания в определенных областях мозга, включая медиальную префронтальную кору (mPFC), стриатум, переднюю поясную кору и гиппокамп [69, 70]. Хронический стресс также изменял функции микроглии, активируя рецептор P2X7, который индуцировал инфламмасому NLRP3, тем самым увеличивая уровни IL-1 $\beta$  в головном мозге [71].

Поскольку микроглия играет жизненно важную роль в развитии мозга и гомеостазе, включая нейрогенез, образование и элиминацию синапсов [72], дисфункция этих факторов может объяснить некоторые неврологические нарушения, наблюдаемые после продолжительного стресса. Исследования изолированной микроглии с использованием RT-ПЦР показывают, что рецепторы стероидных гормонов в избытке присутствуют в микроглии. Это свидетельствует о возможности того, что стресс может напрямую влиять на функцию микроглии через передачу сигналов глюкокортикоидами. Действительно, ряд данных свидетельствует о том, что стресс может влиять на пролиферацию микроглии, в то время как блокирование синтеза кортикостерона или активности глюкокортикоидных рецепторов восстанавливает нормальную плотность микроглии у мышей [73]. Имеются доказательства того, что стресс в более позднем возрасте также может вызывать изменения в микроглии, особенно когда эти клетки активируются воздействием окружающей среды либо

внутриутробно, либо во время раннего постнатального развития [74]. Например, у мышей, которые были подвержены повторному социальному стрессу, транскриптомы микроглии были обогащены маркерами фагоцитоза, провоспалительных реакций и активных форм кислорода по сравнению с мышами, которые были либо устойчивыми, либо не подвергались стрессу [75]. Кроме того, у мышей, чувствительных к повторяющимся социальным стрессам, наблюдалось увеличение маркеров ремоделирования внеклеточного матрикса и нарушения ГЭБ, что совпадало с повышенной проницаемостью ГЭБ для флуоресцентного индикатора и коррелировало с усилением микроглиального фагоцитоза нейронного материала [75]. Тем не менее, истощение активированной микроглии антагонистом CSF1R PLX5622 в мышинной модели с повторным социальным поражением защищало от поведенческих аномалий и предотвращало увеличение количества активных форм кислорода в mPFC, прилежащем ядре и паравентрикулярном ядре [76]. Вместе эти данные подтверждают, что микроглия играет жизненно важную роль в стресс-индуцированной невропатологии, активируя фагоцитоз, индуцируя инфламмосомы и поглощая нейрональный материал.

### **Заключение.**

Психосоциальный стресс, в отличие от других факторов риска SCZ, имеет больше возможностей для регуляции и профилактики. Снижение психосоциального стресса у будущих матерей и маленьких детей или борьба со стрессом с помощью упражнений, пребывания на природе, йога или иные виды терапии могут быть использованы у лиц с риском или диагнозом SCZ [77]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что коррекция окружающей среды может защитить от многих последствий стресса, включая ELS, или обратить их вспять, путем восстановления поведенческих фенотипов, воспалительных реакций, функции микроглии и окислительного стресса, особенно в mPFC [57, 78, 79]. Однако существуют противоречивые данные о способности коррекции окружающей среды быть достаточной для лечения ELS в тяжелых случаях [80]. В качестве альтернативы, будущие исследования могут определить, может ли лечение противовоспалительными препаратами защитить от вызванного стрессом нейровоспаления, так как было показано, что истощение микроглии является протективным фактором [76].

### Список литературы

1. Whiteford H.A., Degenhardt L., Rehm J., et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013; 382:1575–1586. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61611-6.
2. Kroken R.A., Sommer I.E., Steen V.M., et al. Constructing the immune signature of schizophrenia for clinical use and research; an integrative review translating descriptives into diagnostics. *Front. Psychiatry*. 2018; 9:753. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00753.
3. Frydecka D., Krzystek-Korpacka M., Lubeiro A., et al. Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: a cross-sectional and meta-analysis study. *Brain Behav. Immun*. 2018; 71:28–36. doi: 10.1016/j.bbi.2018.05.002.
4. Misiak B., Stramecki F., Gawęda L., et al. Interactions between variation in candidate genes and environmental factors in the etiology of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review. *Mol. Neurobiol*. 2018; 55:5075–5100. doi:10.1007/s12035-017-0708-y.
5. Bolton J.L., Marinero S., Hassanzadeh T., et al. Gestational exposure to air pollution alters cortical volume, microglial morphology, and microglia-neuron interactions in a sex-specific manner. *Front. Synaptic Neurosci*. 2017; 9:10. doi: 10.3389/fnsyn.2017.00010.
6. Davis D.A., Bortolato M., Godar S.C., et al. Prenatal exposure to urban air nanoparticles in mice causes altered neuronal differentiation and depression-like responses. *PLoS One*. 2013; 8:e64128. doi: 10.1371/journal.pone.0064128.
7. Mumaw C.L., Levesque S., McGraw C., et al. Microglial priming through the lung-brain axis: the role of air pollution-induced circulating factors. *FASEB J*. 2016; 30:1880–1891. doi: 10.1096/fj.201500047.
8. Newman N.C., Ryan P., Lemasters G., et al. Traffic-related air pollution exposure in the first year of life and behavioral scores at 7 years of age. *Environ. Health Perspect*. 2013; 121:731–736. doi: 10.1289/ehp.1205555.
9. Woodward N.C., Levine M.C., Haghani A., et al. Toll-like receptor 4 in glial inflammatory responses to air pollution in vitro and in vivo. *J. Neuroinflammation*. 2017; 14:84.
10. Horsdal H.T., Agerbo E., McGrath J.J., et al. Association of childhood exposure to nitrogen dioxide and polygenic risk score for schizophrenia with the risk of developing schizophrenia. *JAMA Netw. Open*. 2019; 2:e1914401. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.14401.
11. Gruzieva O., Merid S.K., Gref A., et al. Exposure to traffic-related air pollution and serum inflammatory cytokines in children. *Environ. Health Perspect*. 2017; 125:067007. doi: 10.1289/ehp460.

12. Pope C.A., Bhatnagar A., McCracken J.P., et al. Exposure to fine particulate air pollution is associated with endothelial injury and systemic inflammation. *Circ. Res.* 2016; 119: 1204–1214. doi: 10.1161/circresaha.116.309279.
13. Woodward N.C., Haghani A., Johnson R.G., et al. Prenatal and early life exposure to air pollution induced hippocampal vascular leakage and impaired neurogenesis in association with behavioral deficits. *Transl. Psychiatry.* 2018; 8:261.
14. Bai K. J., Chuang K. J., Chen C.L., et al. Microglial activation and inflammation caused by traffic-related particulate matter. *Chem. Biol. Interact.* 2019. 311: 108762. doi: 10.1016/j.cbi.2019.108762.
15. Gruol D.L. IL-6 regulation of synaptic function in the CNS. *Neuropharmacology.* 2015; 96: 42–54. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.10.023.
16. Girgis R.R., Kumar, S.S., and Brown A.S. The cytokine model of schizophrenia: emerging therapeutic strategies. *Biol. Psychiatry.* 2014; 75: 292–299. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.12.002.
17. Woodward N., Finch C.E., and Morgan T.E. Traffic-related air pollution and brain development. *AIMS Environ. Sci.* 2015; 2: 353–373.
18. Solaimani P., Saffari A., Sioutas C., et al. Exposure to ambient ultrafine particulate matter alters the expression of genes in primary human neurons. *Neurotoxicology.* 2017; 58:50–57. doi: 10.1016/j.neuro.2016.11.001.
19. Cheng H., Saffari A., Sioutas C., et al. Nanoscale particulate matter from urban traffic rapidly induces oxidative stress and inflammation in olfactory epithelium with concomitant effects on brain. *Environ. Health Perspect.* 2016; 124:1537–1546. doi: 10.1289/ehp134.
20. Babadjouni R., Patel A., Liu Q., et al. Nanoparticulate matter exposure results in neuroinflammatory changes in the corpus callosum. *PLoS One.* 2018; 13:e0206934. doi: 10.1371/journal.pone.0206934.
21. Allen J.L., Oberdorster G., Wong C., et al. Developmental neurotoxicity of inhaled ambient ultrafine particle air pollution: Parallels with neuropathological and behavioral features of autism and other neurodevelopmental disorders. *Neurotoxicology.* 2017; 59:140–154. doi:10.1016/j.neuro.2015.12.014.
22. Cole T.B., Coburn J., Dao K., et.al. Sex and genetic differences in the effects of acute diesel exhaust exposure on inflammation and oxidative stress in mouse brain. *Toxicology.* 2016; 374:1–9. doi:10.1016/j.tox.2016.11.010.
23. Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T., et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's Disease. *Cell.* 2016; 167:1469–1480.e12.
24. Singh V., Roth S., Llovera G., et al. Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke. *J. Neurosci.* 2016; 36:7428–7440. doi: 10.1523/jneurosci.1114-16.2016.

25. Yano J.M., Yu K., Donaldson G.P., et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015; 161:264–276. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.047.
26. Olekhovich E.I., Batotsyrenova E.G., Yunes R.A., Kashuro V.A., Poluektova E.U., Veselovsky V.A., Ilina E.N., Danilenko V.N., Klimina K.M. The effects of *Levilactobacillus brevis* on the physiological parameters and gut microbiota composition of rats subjected to desynchronosis. *Microb Cell Fact*. 2021;20(1):226. doi: 10.1186/s12934-021-01716-x.
27. Sherwin E., Bordenstein S. R., Quinn J. L., et al. Microbiota and the social brain. *Science*. 2019; 366:eaar2016.
28. Klimina K.M., Yunes R.A., Poluektova E.U., Odorskaya M.V., Kasianov A.S., Danilenko V.N., Batotsyrenova E.G., Gilyaeva E.H., Kostrova T.A., Kashuro V.A., Ivanov M.B., Kudryavtseva A.V. The effects of desynchronosis on the gut microbiota composition and physiological parameters of rats. *BMC Microbiol*. 2019;19(1):160. doi: 10.1186/s12866-019-1535-2.
29. Franklin C.L., and Ericsson A.C. Microbiota and reproducibility of rodent models. *Lab Anim*. 2017; 46: 114–122. doi: 10.1038/labanim.1222.
30. Schwarz E., Maukonen J., Hyytiäinen T., et al. Analysis of microbiota in first episode psychosis identifies preliminary associations with symptom severity and treatment response. *Schizophr. Res*. 2018; 192:398–403. doi: 10.1016/j.schres.2017.04.017.
31. Zheng P., Zeng B., Liu M., et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. *Sci. Adv*. 2019; 5:eaau8317. doi: 10.1126/sciadv.aau8317.
32. Zhu F., Guo R., Wang W., et al. Transplantation of microbiota from drug-free patients with schizophrenia causes schizophrenialike abnormal behaviors and dysregulated kynurenine metabolism in mice. *Mol. Psychiatry*. 2020; 25(11):2905-2918. doi: 10.1038/s41380-019-0475-4
33. Chiappelli J., Shi Q., Kodi P., et al. Disrupted glucocorticoid–Immune interactions during stress response in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 63: 86–93. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.09.010.
34. Bretler T., Weisberg H., Koren O., et al. The effects of antipsychotic medications on microbiome and weight gain in children and adolescents. *BMC Med*. 2019; 17:112. doi: 10.1186/s12916-019-1346-1.
35. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018; 1693:128–133. doi: 10.1016/j.brainres.2018.03.015.
36. Hsiao E.Y., McBride S.W., Hsien S., et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 2013; 155:1451–1463. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.024.

37. Braniste V., Kowal C., Anuar F., et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6:263ra158.
38. Hoyles L., Snelling T., Umlai U. K., et al. Microbiome-host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood-brain barrier. *Microbiome.* 2018; 6:55.
39. Cipollini V., Anrather J., Orzi F., et al. Th17 and cognitive impairment: possible mechanisms of action. *Front. Neuroanat.* 2019; 13:95. doi: 10.3389/fnana.2019.00095.
40. Tang A.T., Choi J.P., Kotzin J.J., et al. Endothelial TLR4 and the microbiome drive cerebral cavernous malformations. *Nature.* 2017; 545: 305–310.
41. Hulme H., Meikle L. M., Strittmatter N., et al. Microbiome-derived carnitine mimics as previously unknown mediators of gut-brain axis communication. *Sci. Adv.* 2020; 6:eaax6328. doi: 10.1126/sciadv.aax6328.
42. Flippo K.H., Strack S. An emerging role for mitochondrial dynamics in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2017; 187:26–32. doi: 10.1016/j.schres.2017.05.003.
43. Roberts R. C. Postmortem studies on mitochondria in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2017; 187:17–25. doi: 10.1016/j.schres.2017.01.056.
44. Culmsee C., Michels S., Scheu S., et al. Mitochondria, microglia, and the immune system-how are they linked in affective disorders? *Front. Psychiatry.* 2018; 9:739. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00739.
45. Hui C.W., St-Pierre A., El Hajj H., et al. Prenatal immune challenge in mice leads to partly sexdependent behavioral, microglial, and molecular abnormalities associated with schizophrenia. *Front. Mol. Neurosci.* 2018; 11:13. doi: 10.3389/fnmol.2018.00013.
46. Thion M.S., Low D., Silvin A., et al. Microbiome influences prenatal and adult microglia in a sex-specific manner. *Cell.* 2018; 172: 500–516.e16. doi: 10.1016/j.cell.2017.11.042.
47. Erny D., Hrabě de Angelis A.L., Jaitin D., et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat. Neurosci.* 2015; 18: 965–977. doi: 10.1038/nn.4030.
48. Frost G., Sleeth M.L., Lizarbe B., et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat. Commun.* 2014; 5:3611.
49. Li M., van Esch B.C.A.M., Wagenaar G.T.M., et al. Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2018; 831:52–59. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.05.003.
50. Ochoa S., Usall J., Cobo J., et al. Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr. Res. Treat.* 2012; 2012:916198.
51. Holtzman C.W., Trotman H.D., Goulding S.M., et al. Stress and neurodevelopmental processes in the emergence of psychosis. *Neuroscience.* 2013; 249:172–191. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.12.017.

52. Quidé Y., Ong X. H., Mohnke S., et al. Childhood trauma-related alterations in brain function during a Theory-of-Mind task in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2017; 189:162–168. doi: 10.1016/j.schres.2017.02.012
53. Popovic D., Schmitt A., Kaurani L., et al. Childhood trauma in schizophrenia: current findings and research perspectives. *Front. Neurosci.* 2019; 13:274.
54. Schifani C., Tseng H. H., Kenk M., et al. Cortical stress regulation is disrupted in schizophrenia but not in clinical high risk for psychosis. *Brain.* 2018; 141: 2213–2224. doi: 10.1093/brain/awy133.
55. Misiak B., Krefft M., Bielawski T., et al. Toward a unified theory of childhood trauma and psychosis: a comprehensive review of epidemiological, clinical, neuropsychological and biological findings. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 75:393–406. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.02.015.
56. van Leeuwen J.M.C., Vink M., Fernández G., et al. At-risk individuals display altered brain activity following stress. *Neuropsychopharmacology.* 2018; 43:1954–1960. doi: 10.1038/s41386-018-0026-8.
57. do Prado C.H., Grassi-Oliveira R., Daruy-Filho L., et al. Evidence for immune activation and resistance to glucocorticoids following childhood maltreatment in adolescents without psychopathology. *Neuropsychopharmacology.* 2017; 42:2272–2282. doi: 10.1038/npp.2017.137.
58. Lange C., Huber C. G., Fröhlich D., et al. Modulation of HPA axis response to social stress in schizophrenia by childhood trauma. *Psychoneuroendocrinology.* 2017; 82:126–132. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.03.027.
59. Glassman M., Wehring H.J., Pocivavsek A., et al. Peripheral cortisol and inflammatory response to a psychosocial stressor in people with schizophrenia. *J. Neuropsychiatry.* 2018; 2:4.
60. Houtepen L.C., Boks M.P., Kahn R.S., et al. Antipsychotic use is associated with a blunted cortisol stress response: a study in euthymic bipolar disorder patients and their unaffected siblings. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015; 25:77–84. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.10.005.
61. Tas C., Brown E.C., Eskikurt G., et al. Cortisol response to stress in schizophrenia: associations with oxytocin, social support and social functioning. *Psychiatry Res.* 2018; 270:1047–1052. doi:10.1016/j.psychres.2018.05.011.
62. Pugliese V., Bruni A., Carbone E.A., et al. Maternal stress, prenatal medical illnesses and obstetric complications: risk factors for schizophrenia spectrum disorder, bipolar disorder and major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2019; 271:23–30. doi: 10.1016/j.psychres.2018.11.023.
63. Bronson S.L., Bale T.L. Prenatal stress-induced increases in placental inflammation and offspring hyperactivity are male-specific and ameliorated by maternal antiinflammatory treatment. *Endocrinology.* 2014; 155:2635–2646. doi:10.1210/en.2014-1040.

64. Pedersen J.M., Mortensen E.L., Christensen D.S., et al. Prenatal and early postnatal stress and later life inflammation. *Psychoneuroendocrinology*. 2018; 88:158–166. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.12.014.
65. Gumusoglu S.B., Fine R.S., Murray S.J., et al. The role of IL-6 in neurodevelopment after prenatal stress. *Brain Behav. Immun.* 2017; 65:274–283. doi: 10.1016/j.bbi.2017.05.015.
66. Johnson F.K., Kaffman, A. Early life stress perturbs the function of microglia in the developing rodent brain: New insights and future challenges. *Brain Behav. Immun.* 2018; 69:18–27. doi: 10.1016/j.bbi.2017.06.008.
67. Marsland A. L., Walsh C., Lockwood K., et al. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav. Immun.* 2017; 64:208–219. doi: 10.1016/j.bbi.2017.01.011.
68. Réus G.Z., Fernandes G.C., de Moura A.B., et al. Early life experience contributes to the developmental programming of depressive-like behaviour, neuroinflammation and oxidative stress. *J. Psychiatr. Res.* 2017; 95:196–207. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.08.020.
69. Banqueri M., Mendez M., Gomez-Lazaro E., et al. Early life stress by repeated maternal separation induces long-term neuroinflammatory response in glial cells of male rats. *Stress*. 2019; 22:563–570. doi: 10.1080/10253890.2019.1604666.
70. Reus G.Z., Silva R.H., de Moura A.B., et al. Early maternal deprivation induces microglial activation, alters glial fibrillary acidic protein immunoreactivity and indoleamine 2,3-dioxygenase during the development of offspring rats. *Mol. Neurobiol.* 2019; 56:1096–1108. doi: 10.1007/s12035-018-1161-2.
71. Yue N., Huang H., Zhu X., et al. Activation of P2X7 receptor and NLRP3 inflammasome assembly in hippocampal glial cells mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors. *J. Neuroinflammation*. 2017; 14:102.
72. Tay T.L., Savage J.C., Hui C.W., et al. Microglia across the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition. *J. Physiol.* 2017; 595:1929–1945. doi: 10.1113/jp272134.
73. Duque E.E. A., Munhoz C.D. The pro-inflammatory effects of glucocorticoids in the brain. *Front. Endocrinol.* 2016; 7:78. doi: 10.3389/fendo.2016.00078.
74. Catale C., Gironda S., Lo Iacono L., et al. Microglial function in the effects of early-life stress on brain and behavioral development. *J. Clin. Med.* 2020; 9:468. doi: 10.3390/jcm9020468.
75. Lehmann M.L., Weigel T.K., Cooper H.A., et al. Decoding microglia responses to psychosocial stress reveals blood-brain barrier breakdown that may drive stress susceptibility. *Sci.Rep.* 2018; 8:11240.

76. Lehmann M.L., Weigel T.K., Poffenberger C.N., et al. The behavioral sequelae of social defeat require microglia and are driven by oxidative stress in mice. *J. Neurosci.* 2019; 39:5594–5605. doi: 10.1523/jneurosci.0184-19.2019.
77. Brannigan R., Cannon M., Tanskanen A., et al. The association between subjective maternal stress during pregnancy and offspring clinically diagnosed psychiatric disorders. *Acta Psychiatr. Scand.* 2019; 139:304–310. doi: 10.1111/acps.12996.
78. Dandi E, Kalamari A., Touloumi O., et al. Beneficial effects of environmental enrichment on behavior, stress reactivity and synaptophysin/BDNF expression in hippocampus following early life stress. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2018; 67:19–32. doi:10.1016/j.ijdevneu.2018.03.003.
79. Gonzalez-Pardo H., Arias J.L., Vallejo G., et al. Environmental enrichment effects after early stress on behavior and functional brain networks in adult rats. *PLoS One.* 2019; 14:e0226377. doi: 10.1371/journal.pone.0231586.
80. Mackes N.K., Golm D., Sarkar S., et al. Early childhood deprivation is associated with alterations in adult brain structure despite subsequent environmental enrichment. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2020; 117:641–649. doi: 10.1073/pnas.1911264116.