

НЕЙРОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕОРИЯ ШИЗОФРЕНИИ. РОЛЬ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Хальчицкий С.Е.¹, Становая В.В.², Янушко М.Г.², Моритц А.А.², Хуторянская Ю.В.³,

Грачева Ю.А.¹, Буслов К.Г.¹, Согоян М.В.¹, Батоцыренова Е.Г.³,

Комов Ю.В.³, Крецер Т.Ю.³, Кашуро В.А.^{3,4,5}, Виссарионов С.В.¹, Иванов М.В.²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России,

г. Санкт-Петербург, РФ

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, РФ

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, РФ

⁴ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», г. Санкт-Петербург, РФ

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
г. Санкт-Петербург, РФ

Резюме. Шизофрения – 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 связи с этим иммунная система позиционируется как общее связующее звено между, казалось бы, разнообразными генетическими и средовыми факторами риска шизофрении. Синтез информации о том, как на взаимодействие мозга с иммунной системой влияют многочисленные факторы и как эти факторы могут взаимодействовать при шизофрении, необходим для лучшего понимания патогенеза этого заболевания.

В статье предоставлен обзор генетических факторов риска шизофрении, которые модулируют иммунную функцию, а также то, как последствия этих факторов риска связаны с функцией и дисфункцией микроглии. Предполагается, что морфологический и сигнальный дефицит гематоэнцефалического барьера, наблюдаемый у некоторых людей с шизофренией, может выступать в качестве шлюза между воспалением периферической и центральной нервной системы, тем самым влияя на основные функции микроглии. Кроме того, рассматриваются различные роли, которые микроглия играет в ответ на нейровоспаление, и их влияние на развитие мозга и гомеостаз, а также на патофизиологию шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, нейровоспаление, микроглия, гены, факторы риска, нейрогенез.

NEURO-INFLAMMATORY THEORY OF SCHIZOPHRENIA.

ROLE OF IMMUNOGENETIC FACTORS

Khalchitsky S.E.¹, Stanovaya V.V.², Yanushko M.G.², Moritz A.A.², Khutoryanskaya Yu.V.³, Gracheva Yu.A.¹, Buslov K.G.¹, Sogoyan M.V.¹, Batotsyrenova E.G.³, Komov Yu.V.³, Kretser T.Yu.³, Kashuro V.A.^{3,4,5}, Vissarionov S.V.¹, Ivanov M.V.²,

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

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

³*St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia*

⁴*Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint Petersburg, Russia*

⁵*Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia*

Summary. Schizophrenia 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. In this regard, the immune system is positioned as a common link between the seemingly diverse genetic and environmental risk factors for schizophrenia. Synthesizing information about how the brain's interactions with the immune system are influenced by multiple factors and how these factors may interact in schizophrenia is necessary to better understand the pathogenesis of this disease.

This article provides an overview of the genetic risk factors for schizophrenia that modulate immune function and how the consequences of these risk factors relate to microglial function and dysfunction. It is hypothesized that the morphological and signaling deficits of the blood-brain barrier observed in some people with schizophrenia may act as a gateway between peripheral and central nervous system inflammation, thereby affecting essential microglial functions. In addition, the various roles that microglia play in response to neuroinflammation and their impact on brain development and homeostasis, as well as the pathophysiology of schizophrenia, are reviewed.

Key words: schizophrenia, neuroinflammation, microglia, genes, risk factors, neurogenesis.

Введение.

Шизофрения (SCZ) – многофакторное психическое расстройство с наследственностью 73-90% по данным Международного консорциума по шизофрении [1], поражающее примерно 1% населения. Это одно из наиболее тяжелых психических расстройств, приводящее к сокращению продолжительности жизни примерно на 15 лет [2, 3].

Несмотря на уже существующие методы лечения как негативных, так и позитивных симптомов шизофрении, направленные на нормализацию работы дофаминергической и глутаматергической систем организма, эффективные методы профилактики и полноценного лечения такого заболевания, как шизофрения, до сих пор не разработаны. Одной из важных задач на данный момент является поиск молекулярно-генетических процессов, лежащих в основе развития этого заболевания. К настоящему времени в геноме человека идентифицировано 287 локусов, связанных с риском развития шизофрении [1, 4]; в ряде случаев у пациентов обнаруживались случайные (спорадические) мутации, отсутствовавшие в геномах родителей [5]. Однако функциональные аллели, а также механизмы регуляции и взаимодействия между аллельными вариантами многих генов до сих пор неизвестны. Роль генетических факторов в развитии шизофрении, остается недостаточно обоснованной из-за гетерогенной и многофакторной природы этих патологий.

В то же время изучение иммуногенетических факторов шизофрении представляет особый интерес в связи с широко известной в настоящее время теорией нейровоспаления [6]. Например, известно, что гены, кодирующие антигенпрезентирующие молекулы главного комплекса гистосовместимости человека, вносят значительный вклад в генетический риск развития нейропатологий, таких как шизофрения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и боковой амиотрофический склероз [7]. Накопленные эпидемиологические и клинические данные позволяют предположить, что иммунные нарушения присутствуют, по крайней мере, у части больных шизофренией, что подтверждает вклад генов иммунной системы в развитие заболевания [6, 8].

В отечественной научной литературе в последнее время также уделяется много внимания иммуногенетическим исследованиям шизофрении, что отражает общемировой тренд исследований данного заболевания [9, 10].

В связи с изложенным, целью данного обзора явилось развитие темы иммуногенетических исследований шизофрении с более подробным привлечением новых

фактов, раскрывающих гетерогенность и многофакторность природы данного заболевания.

Один из основных современных методов исследования – полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) постоянно выявляют новые локусы восприимчивости, которые повышают риск SCZ [11-13]. Эти находки позволили охарактеризовать гены, которые могут пролить свет на патофизиологию SCZ. Хотя существует множество генетических факторов и факторов окружающей среды, обуславливающих повышенный риск SCZ, исследования последних лет показывают, что воздействие этих факторов сходится в одной точке, изменяя иммунные процессы, которые, как известно, играют важную роль в формировании развития мозга [14-16]. Действительно, гиперфункция иммунной системы и хемокиновая активация выявлены при SCZ, и терапевтические средства, модулирующие иммунную систему, показали некоторый успех в редукции симптомов заболевания [16-18]. Важно отметить, что субклиническое воспаление зачастую коррелирует с когнитивными нарушениями при SCZ [19], 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 [20].

Одной из мишеней факторов воспаления при шизофрении являются микроглиальные клетки.

Микроглия представляет собой совокупность резидентных макрофагов центральной нервной системы (ЦНС), которые, помимо других своих функций, формируют врожденный иммунитет головного мозга. Хорошо описана роль микроглии в быстром реагировании на воспалительные инсульты посредством динамического контроля за паренхимой ЦНС [21, 22] и очистки дебриса и апоптотических клеток посредством фагоцитоза [23, 24]. Исследования последних лет начали раскрывать разнообразие клеток микроглии, которые могут иметь существенно разные паттерны экспрессии генов в разных областях мозга, в норме и при патологии, а также в разные периоды развития [25-28]. Этот комплекс клеток способствует нормальному развитию и функционированию мозга, поддерживая нейронные пути посредством добавления, устранения, поддержания пластичности синапсов [29, 30]. Несмотря на вариабельность результатов проведенных исследований, имеются доказательства дисфункции микроглии

при SCZ [31-35]. Ключевым элементом для понимания патогенеза SCZ является определение того, как генетические и экологические факторы риска суммируются, изменяя нормальную функцию микроглии. Кроме того, нерешенными вопросами, на которые еще предстоит ответить, являются на какой стадии прогрессирования заболевания функция микроглии изменяется и способствует патологии SCZ, и каковы конкретные подтипы или фенотипы микроглии, на которые может быть нацелено терапевтическое вмешательство.

Генетические факторы риска, взаимодействующие с иммунологическим ответом

Шизофрения во многом обусловлена генетическими факторами, поскольку риск развития этого расстройства увеличивается с 1% в общей популяции до 50% у близнецов [36, 37]. Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) локусов, связанных с SCZ [11-13] показывают, что SCZ имеет гетерогенную этиологию, при этом гены риска выявлены во многих участках генома. Такая гетерогенность в сочетании с факторами окружающей среды с одной стороны затрудняет точное определение того, какие гены способствуют развитию заболевания. Хотя генетические детерминанты SCZ изучены все еще недостаточно, многие данные свидетельствуют о том, что иммунная дисфункция и воспаление участвуют в патогенезе заболевания [32, 38].

Главный комплекс гистосовместимости (МНС) расположен на хромосоме 6 и имеет наибольшее количество ассоциаций с развитием SCZ по сравнению с любыми другими локусами в геноме [39]. Этот регион кодирует гены, участвующие во врожденном иммунитете. Например, компонент комплемента 4А (С4А), расположенный в локусе МНС, наиболее тесно связан с SCZ: специфические структурные варианты и регуляторные области, повышающие экспрессию С4А, и обуславливают бóльший риск SCZ [40]. Каскад комплемента является частью врожденной иммунной системы, которая распознает чужеродные патогены и апоптотические клетки и помечает их для уничтожения, например, посредством фагоцитоза макрофагами [41]. Помимо их установленной роли в иммунной защите, белки комплемента играют роль на различных стадиях развития мозга, включая нейрогенез, миграцию клеток и развитие синапсов [41, 42]. Значимые исследования последних лет выявили связь белков комплемента с опосредованным микроглией прунингом синапсов, предполагая, что изменения в экспрессии С4А могут непосредственно способствовать развитию SCZ [43-45].

Также недавно было показано, что повышенная экспрессия мышинового гомолога С4А, С4b, в медиальном слое префронтальной коры (mPFC) приводит к заметному снижению общительности и социализации у ювенильных и взрослых мышей, что характерно и наблюдается при SCZ [46]. Эти результаты позволяют предположить, что

C4A может непосредственно быть связан с патологическими процессами при SCZ. Хотя молекулярные механизмы, отражающие изменение экспрессии C4 и элиминацию синапсов, остаются неясными, сверхэкспрессия этого нейроиммунного гена приводит к повышенной локализации постсинаптического белка PSD-95 в микроглиальных лизосомах, что свидетельствует об усилении микроглия-зависимого поглощения синапсов [46]. Кроме того, вариации в структуре аллелей C4 увеличивают риск аутоиммунных заболеваний и указывают на то, что гендерные различия в гене C4 могут объяснять бóльшую уязвимость мужчин в отношении SCZ [47]. В другом исследовании уровни C4 в сыворотке крови оценивались исходно и через 1 год наблюдения в когорте из двадцати пяти пациентов с первым эпизодом психоза, которые принимали либо оланзапин, либо рисперидон [48]. По сравнению с пациентами, имевшими положительный ответ на лечение антипсихотическими препаратами, у лиц, не ответивших на лечение, были значительно более высокие исходные уровни C4, что позволяет предположить, что исходная экспрессия этого гена иммунной системы может предсказать клинический исход [48]. Поскольку это исследование было сосредоточено на ограниченном числе маркеров, неясно, однако, как прогрессирование психоза коррелирует с уровнями других иммунных генов. Наконец, ген CUB and sushi Multiple Domains 1 (CSMD1) является важным регулятором C4, который экспрессируется во время раннего постнатального развития [49]. Генетические полиморфизмы в генах CSMD1 и CSMD2 также были связаны с SCZ [50], нарушение регуляции этих генов приводило к дефициту общих когнитивных способностей и исполнительных функций [51], которые страдают при SCZ. Кроме того, недавнее исследование показало, что уровни CSMD1 в крови снижаются при SCZ, в то время как лечение нейролептиками приводило к улучшению регуляции CSMD1 и редукции когнитивных симптомов [22].

Транскриптомные и геномные исследования выявили изменения ключевых цитокинов при SCZ, в том числе повышение уровня регуляторного фактора интерферона 3 (IRF3) [52], который является основным фактором транскрипции при вирусной инфекции, и гамма-интерферона (IFN- γ), важного регулятора репродукции вирусов [53]. В поддержку роли нейроиммунных генов, измененных при SCZ, другие исследования обнаружили изменения в провоспалительных интерлейкинах IL-1a [54], IL-1b [54, 55], IL-6 [18, 56] и противовоспалительном IL-10 [57]. Чтобы определить их приемлемость в качестве периферических биомаркеров, также изучали циркулирующий С-реактивный белок (CRP), IL-6, IL-1b, TNF-b и TGF-b, уровень мРНК которых повышен у больных SCZ [16]. Однако в некоторых других исследованиях сообщалось об ограниченной роли иммунных генов при SCZ [58], подчеркивая генетическую сложность заболевания и

возможную изменчивость между когортами и меняющими картину факторами, такими как воздействие лекарственных препаратов.

Несколько исследований GWAS выявили, что множество иммунных рецепторов связаны с SCZ, включая рецепторы МНС и Toll-подобные рецепторы (TLR) [37, 59-61]. TLR играют роль в распознавании молекулярных сигналов микроорганизмов клетками врожденного иммунитета, включая микроглию [62, 63]. В дополнение к их установленной роли во врожденном иммунитете, TLR регулируют раннее развитие мозга [64, 65] посредством их влияния на синаптическую пластичность и нейрогенез [66]. Другие исследования показали изменения TLR2 [67] и TLR4 [68, 69] либо в крови, либо в посмертной ткани головного мозга больных SCZ. В целом, эти данные связывают сигнальный путь МНС и другие пути иммунных рецепторов с патологией SCZ. Однако молекулярные основы их вклада в развитие SCZ еще неясны. Также до сих пор неясно, как нарушение определенных иммунных путей способствует возникновению специфических клеточных и поведенческих признаков этого расстройства, таких как уменьшение объема серого вещества.

Чтобы идентифицировать надежные периферические биомаркеры, которые могут предсказать развитие SCZ, исследованиями GWAS составлена архитектура генов, у наблюдаемых пациентов. Подмножество перекрывающихся генов из этих исследований выявило кандидатов, включая гены CD14, CLU, DPP4, EGR1, HSPD1, МНС и C4 [58]. Несмотря на идентификацию этих биомаркеров-кандидатов, другие исследования подчеркивают, что в современной литературе нет достаточных доказательств того, что усиление воспаления является отличительной чертой всех случаев SCZ [16]. В некоторых исследованиях были выявлены маркеры, связанные с презентацией антигена и иммунной активностью [58], тогда как в других были выявлены изменения воспалительных цитокинов [16, 70]. Эти исследования в совокупности показывают, что некоторые случаи или стадии SCZ могут быть связаны с ролью врожденной и/или адаптивной иммунных систем. Однако генетика лишь частично объясняет предрасположенность и патофизиологию SCZ, что говорит о том, что факторы риска окружающей среды также важны и необходимы для запуска заболевания во многих случаях [71].

Тем не менее, многие ассоциированные с SCZ гены с разнообразными функциями в головном мозге также вовлечены в воспаление [72]. Например, ген *Disrupted-in-Schizophrenia 1* (DISC1) был впервые обнаружен в шотландской семье с SCZ [73], а затем во многих других популяциях [74]. Интересно, что нарушение белка DISC1 у мышей привело к нарушению регуляции иммунной сети генов, которые также нарушены при SCZ [75], что позволяет предположить, что неиммунные гены также могут модулировать

экспрессию воспалительных генных сетей. В подтверждение этого, в модели SCZ на мышах, где мутация DISC1 сочеталась с активацией материнской иммунной системы (MIA), временное введение миноциклина, противовоспалительного антибиотика, купировало электрофизиологический и структурный дефицит во время раннего постнатального развития и сохраняло когнитивные способности у молодых мышей [76]. Теперь уже ясно, что при SCZ изменена экспрессия сотен генов, хотя еще предстоит определить, как взаимодействие между иммунными и неиммунными путями вовлечено в это заболевание. В целом, все больше данных свидетельствует о том, что дисфункция иммунных генов и воспаление способствуют патофизиологии SCZ [32, 38].

MIA повышает риск шизофрении, изменяя функцию микроглии

Становится все более очевидным, что иммунные проблемы, возникающие во время беременности, увеличивают риск развития у потомства различных нарушений развития нервной системы и психоневрологических расстройств, включая SCZ. В частности, воздействие на женщину во время беременности бактериальных [77] или вирусных инфекций, таких как грипп, краснуха или герпес [78, 79], приводит к длительным изменениям в функциях и поведении мозга потомства [80]. Материнская инфекция широко изучалась с использованием животных моделей MIA, которые предоставили значительное количество доказательств того, как ранние иммунные отклонения нарушают развитие и функции мозга [71, 80]. MIA можно вызвать, подвергая беременных самок воздействию иммуногенов, имитирующих инфекцию. Наиболее распространенные иммуногены, используемые для моделирования MIA, включают полиинозиновую-полицитидиловую кислоту [poly(I:C)] и липополисахариды (LPS), которые имитируют вирусную или бактериальную инфекцию, соответственно. Эти агенты вызывают иммунные ответы, которые позволяют цитокинам проходить через плацентарный барьер, активируя плацентарные и эмбриональные макрофаги и приводя к усилению воспаления у развивающегося потомства [81]. В итоге, эта модель на животных дала вполне адекватное представление о том, как материнская инфекция повышает риск различных заболеваний.

MIA влияет на функцию мозга специфическим образом и взаимодействует с другими факторами риска SCZ. Эти ранние иммунные нарушения могут вызывать на мышиных моделях широкий спектр патологических фенотипов, которые имеют отношение к SCZ и расстройствам аутистического спектра (ASD), включая аномалии ультразвуковой вокализации и общительности, учащение повторяющегося поведения, двигательную дисфункцию и дефицит сенсомоторных врат и когнитивных способностей, таких как рабочая память [71, 82-84]. Некоторые из этих поведенческих эффектов зависят от пола [85]. Поведение, вызванное MIA, сопровождалось изменениями в определенных

областях мозга, таких как изменение объема гиппокампа и толщина коры, а также изменения плотности синапсов и белков [80, 82], которые также наблюдаются при SCZ [86-88]. Изменения в амигдалокортикальных цепях были связаны с SCZ [89], и еще одно исследование показало, что MIA усиливает глутаматергическую нейротрансмиссию между этими цепями за счет увеличения синаптической силы у подвергшихся воздействию потомков [90]. Исследования в этой области показали, что индуцированный MIA дефицит развития нервной системы зависит от воспалительной передачи сигналов через материнский микробиом [91]. MIA посредством LPS также нарушает функцию ГЭБ, увеличивая его проницаемость, тем самым способствуя нейровоспалению [80, 92]. Однако, есть также доказательства отсутствия изменений в проницаемости ГЭБ после MIA, индуцированного poly(I:C) у мышей [93], что предполагает иммуноген-зависимые эффекты. Эти различия также подчеркивают изменчивость животных моделей MIA и необходимость экспериментальной стандартизации.

Клетки микроглии являются первичными врожденными иммунными клетками головного мозга, они обеспечивают быструю реакцию на иммунные нарушения и испытывают серьезные повреждения от системного воспаления. MIA оказывает свое влияние на развитие нервной системы в основном за счет нарушения функции микроглии и приводит в дальнейшем к патологическим изменениям в более позднем возрасте. Изменения плотности микроглии обнаруживаются у детей при раннем постнатальном MIA во многих корковых и подкорковых областях, включая переднюю поясную кору, стриатум и гиппокамп [94]. Вовлечение микроглии в эффекты MIA проявляется усилением передачи сигналов цитокинов и хемокинов в гиппокампе и базальных отделах переднего мозга мышей во время позднего развития плода в ответ либо на LPS [95], либо на poly(I:C) [96]. Модель MIA у мышей, индуцированная poly(I:C) на 9-й день эмбрионального развития, приводила к увеличению плотности патологического подтипа микроглии, называемого темной микроглией, в гиппокампе самцов по сравнению с самками [87]. Темная микроглия наблюдается почти исключительно при болезненных состояниях или у старых животных и демонстрирует более высокие уровни окислительного стресса и гиперразветвленных процессов в непосредственной близости от синапсов, чем типичная микроглия [97]. Эти исследования подчеркивают способность MIA изменять состояние и функцию микроглии.

Более того, MIA у мышей изменяет транскриптом и фагоцитарную активность микроглии у потомства [98]. В частности, микроглия гиппокампа самцов-мышей poly(I:C) демонстрировала подавление генов, которые кодируют рецепторы клеточной поверхности, связанные с фагоцитозом (P2ry6, Sirpa, Siglece, Cx3cr1, Fcgr1, Itgav) [98].

Эти рецепторы являются важными компонентами «сенсомы» микроглии, они способствуют регуляции взаимодействий микроглии и нейронов и важны для поглощения синаптических компонентов [98, 99]. Воспалительные аномалии, такие как повышенные уровни SERPINA3, TNFa, IL-1b, IL-6 и IL-6ST, наблюдались в вентральной части среднего мозга в посмертной ткани больных SCZ, и эти результаты были также воспроизведены на мышинной модели MIA [100]. Важно отметить, что эти различия в иммунных маркерах из ткани больных SCZ могут быть объяснены подмножеством случаев, включая около 45% случаев сильного воспаления. В вентральной части среднего мозга находится большинство высвобождающих дофамин нейронов головного мозга, поэтому MIA может способствовать SCZ, нарушая иммуноопосредованную проводку дофаминергических цепей [100]. Эти результаты важны, потому что они связывают нейровоспаление, связанное с SCZ, с дофаминергическими нарушениями, которые являются отличительной чертой данного расстройства.

Многочисленные таргетные исследования сигнальных путей микроглии помогли обратить вспять нейропатологию, связанную с MIA, предполагая, что микроглия является основным виновником неврологической дисфункции в ответ на иммунные нарушения. Например, исследование рецепторов колониестимулирующего фактора 1 (CSF-1R), который играет роль в пролиферации микроглии, было успешным в обращении некоторых фенотипов, вызванных MIA [101]. Истощение и репопуляция микроглии путем ингибирования CSF-1R оказывали защитное действие у мышей, подвергавшихся пренатальному воздействию poly(I:C) [101]. В частности, как только популяция микроглии была обновлена, не только был устранен дефицит социального поведения, но также были восстановлены нормальные связи нейронов и взаимодействия микроглия-нейроны [101]. Другой успешный подход к восстановлению нормальной функции микроглии нацелен на сигнальный путь гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR γ). Передача сигналов PPAR γ активируется жирными кислотами и уменьшает воспаление, индуцированное миелоидными клетками, посредством подавления их продукции и/или секреции воспалительных молекул [102]. Было обнаружено, что агонисты PPAR γ обладают защитным действием, ингибируя микроглиальную экспрессию провоспалительных цитокинов и поверхностных антигенов [102], предполагая, что нацеливание на передачу сигналов PPAR γ в микроглии может быть полезным для потомства, подвергшегося MIA [103]. В подтверждение этого в сыворотке крови у пациентов с SCZ обнаружены более низкие уровни PPAR γ , в то время как уровни этого биомаркера еще больше снижались по мере прогрессирования заболевания [104]. Лечение миноциклином обращало вспять изменения в транскриптоме микроглии и фагоцитарной

активности у потомства мышей, подвергшихся МІА [98]. Наконец, есть доказательства того, что глубокая стимуляция мозга у крыс может предотвратить некоторые поведенческие дефициты, связанные с МІА, в частности, за счет снижения провоспалительных реакций микроглии [105]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что микроглия играет критическую роль в дисфункции головного мозга, вызванной МІА, и что нацеливание на микроглию является потенциальным терапевтическим подходом к обращению фенотипов, вызванных МІА.

МІА является фактором риска SCZ, который зависит от материнского иммунного сигналинга, передаваемого в мозг плода через плаценту. Было обнаружено, что микроорганизмы материнского кишечника играют важную роль в дефиците, опосредованном МІА. Одно из исследований показало, что фенотипы МІА у потомства зависят от присутствия сегментированных нитчатых бактерий в кишечнике матери, которые способствуют дифференцировке клеток Th17, что приводит к увеличению продукции IL-17a [91]. Фенотипы МІА, включая дефицит развития коры и поведенческие аномалии, зависели от повышения уровня IL-17a, опосредованного кишечным микробиомом [84, 91]. Эти данные показывают, что иммунный сигналинг, индуцированный материнским микробиомом, влияет на развитие мозга плода с долгосрочными последствиями и что пренатальные воспалительные процессы могут активировать иммунную ось «кишечник-мозг», что приводит к измененным ответам ЦНС на иммунные проблемы в более позднем возрасте.

МІА является важной моделью, которая расширила понимание того, как иммунные нарушения, возникающие во время эмбрионального развития, могут изменить развитие мозга. Хотя существуют различия в данных, полученных с использованием мышиных моделей МІА, понимание причин этих различий может помочь в понимании механизмов, лежащих в основе уязвимости и устойчивости к МІА [106]. У людей только часть беременных, подвергшихся воздействию вирусной или бактериальной инфекции, имеет потомство, у которого позже развивается SCZ [107]. Этого следовало ожидать, поскольку иммунная активация является лишь одним из многих факторов риска SCZ. Таким образом, изменчивость моделей МІА на мышах может быть использована для выяснения того, почему определенные субпопуляции людей подвержены большему риску SCZ. Поскольку некоторые линии мышей устойчивы к МІА, генетические различия между линиями мышей могут быть использованы для идентификации генов защиты и чувствительности [108]. В целом, будущая работа, направленная на понимание такой изменчивости, вероятно, будет полезна для обнаружения подмножества субъектов, уязвимых для МІА.

Интересно, что MIA является фактором риска как для SCZ, так и для ASD, несмотря на то, что некоторые неврологические расстройства, наблюдаемые при этих заболеваниях, кажутся противоположными. Например, для SCZ характерна значительная потеря серого вещества, приводящая к нарушению связи между передней частью гиппокампа и префронтальной корой [109, 110], на чем основана модель SCZ у грызунов с поражением вентрального гиппокампа у новорожденных мышат [111], тогда как ASD связано с гиперсвязностью [112]. Как мог один и тот же фактор риска играть роль в таких противоположных фенотипах? Предполагается, что основной генетический фон и время воздействия являются важными факторами, определяющими влияние MIA на развитие мозга. Например, SCZ связана с генетической изменчивостью гена C4, что приводит к усилению экспрессии C4 [40], тогда как C4, C3 и C1q подавляются при ASD [113]. Различия в некоторых генах комплемента играют известную роль в редукции синапсов [40, 43, 44, 46], могут объяснить, как MIA по-разному влияет на фенотипы заболевания. С другой стороны, экспрессия TLR3 и TLR4, которые непосредственно реагируют на poly(I:C) и LPS [114, 115], соответственно, может различаться между линиями мышей с разной восприимчивостью к MIA и у людей, предрасположенных к различным нарушениям нервно-психического развития (NDD). Наконец, неясно, как недавно появившиеся вирусы, такие как коронавирусы SARS и MERS, могут способствовать NDD [116, 117]. Также неизвестно, приводит ли тяжелый острый респираторный коронавирусный синдром, вызвавший пандемию COVID-19, к длительным последствиям для развития мозга и поведения, в то время как предварительные данные предполагают, что пассивный перенос антител от матери к эмбриону возможен [118].

Как периферическая иммунная система получает доступ к ЦНС при шизофрении

Связь между дисфункцией ГЭБ и SCZ была впервые установлена, когда эпидемиологические исследования показали, что примерно в двух третях случаев SCZ диагностируются сопутствующие состояния, связанные с дефицитом функции эндотелиальных клеток, такие как метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания [119, 120]. Эндотелиальные клетки стенок капилляров образуют плотные контакты друг с другом и являются неотъемлемым компонентом ГЭБ наряду с перицитами, астроцитарными окончаниями, микроглией и внеклеточным матриксом, формирующим базальную мембрану [121, 122]. ГЭБ ограничивает прохождение молекул между кровью и мозгом, чтобы защитить чувствительную нервную ткань от патогенов и иммунных молекул, в то же время, обеспечивая прохождение жизненно важных веществ, таких как глюкоза [121]. Это позволяет ГЭБ изолировать мозг от периферических

иммунных реакций; однако становится все более очевидным, что при патологических состояниях нарушается способность ГЭБ изолировать ЦНС от вредных иммунологических воздействий [123, 124].

Клаудин-5, экспрессируемый в эндотелиальных клетках головного мозга, образует основной компонент плотных соединений, формирующих ГЭБ [125, 126]. Клаудин-5 картируется на хромосоме 22, где небольшие делеции вызывают синдром делеции 22q11, который обнаруживается в 30% случаев SCZ [127, 128]. У людей с этим синдромом гаплонедостаточности клаудина-5 повышена вероятность развития SCZ [129, 130]. Недавнее исследование показало, что при остром и хроническом воспалении уровни клаудина-5 экспрессируются по-разному [131]. До сих пор неизвестно, участвует ли микроглиальный фагоцитоз плотных контактов в развитии SCZ, хотя это открытие предполагает, что дисфункция ГЭБ может быть опосредована уменьшением количества молекул, участвующих в плотных контактах, или проницаемости ГЭБ.

Действительно, посмертная ткань mPFC от людей с SCZ демонстрирует изменения в экспрессии генов эндотелиальных клеток молекул, участвующих в плотных соединениях и проницаемости ГЭБ. Больных SCZ можно разделить на подгруппы в зависимости от наличия у них маркеров воспаления в головном мозге и сыворотке крови [132]. Случаи SCZ с более высокими сывороточными провоспалительными маркерами, которые включают около 40% пациентов [132], также имеют бóльшую потерю серого вещества в mPFC, что, как считается, лежит в основе множественных симптомов SCZ [133]. По сравнению со здоровым контролем, в случаях SCZ, особенно с сильным воспалением, наблюдается повышенная экспрессия молекул межклеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 в эндотелиальных клетках префронтальной коры [134-136]. ICAM-1 и VCAM-1 взаимодействуют с рецепторами лейкоцитов, обеспечивая инфильтрацию моноцитов в головной мозг [137]. В культурах эндотелиальных клеток экспрессия ICAM-1 может индуцироваться дозозависимым образом с помощью провоспалительного цитокина IL-1b [135]. Также было обнаружено, что экспрессия ICAM-1 коррелирует с экспрессией маркера макрофагов CD163, а CD163-позитивные макрофаги были обнаружены в тесной связи с нейронами в лобной коре в случаях высоковоспалительной SCZ [135]. В этом исследовании белки, образующие плотные соединения эндотелиальных клеток, включая кадгерин-5 (CDH5) и окклюдин (OCLN), также активировались в лобной коре [135], что подчеркивает компенсаторный механизм восстановления целостности ГЭБ. И наоборот, в нескольких исследованиях было обнаружено снижение экспрессии CDH5 в префронтальной коре больных SCZ, в то время как генетический нокдаун CDH5 в префронтальной коре мышей приводил к нарушению ГЭБ и изменениям в поведении,

включая нарушения обучения, памяти, сенсомоторных ворот и тревожноподобного поведения. [130, 138]. Экспрессия генов плотных контактов может различаться в зависимости от момента времени в период прогрессирования SCZ, так что компенсаторные механизмы могут быть задействованы на более поздних стадиях заболевания. Кроме того, противоречивые данные о дисфункции ГЭБ при SCZ предполагают, что ГЭБ нарушен только в части случаев заболевания. Обнаружение подгрупп людей с SCZ, демонстрирующих различные уровни системного воспаления, поддерживает эту гипотезу. В совокупности эти данные показывают важность изучения подгрупп пациентов с SCZ на основе системного воспаления, чтобы получить более полное представление о патогенезе заболевания.

Помимо эндотелиальных клеток перициты и астроциты также участвуют в дисфункции ГЭБ при системном воспалении [139-142]. Имеются некоторые доказательства того, что перициты могут выходить из периваскулярного пространства в ответ на LPS-индуцированное воспаление у мышей, тогда как степень отслойки перицитов коррелирует с реактивностью микроглии [140]. Перициты секретируют цитокины, включая IL-1 и IL-6, которые способны разрушать плотные контакты эндотелиальных клеток [139]. Было показано, что нарушение ГЭБ в нескольких мышечных моделях нейropsychиатрических или воспалительных заболеваний влияет на функцию микроглии, в то время как динамические нейроиммунные взаимодействия были описаны в ГЭБ как в здоровом, так и в болезненном состоянии [131, 143, 144]. Хотя необходимы доказательства причинно-следственной связи, многочисленные исследования показали, что реактивность микроглии ухудшает целостность ГЭБ при патологических состояниях и что введение противовоспалительного препарата миноциклина может улучшить функцию ГЭБ [145-147]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы понять, способствует ли взаимосвязь между дисфункцией ГЭБ и аномалиями микроглии развитию SCZ и каким образом. Комплексная цитокиновая передача сигналов между перицитами, эндотелиальными клетками, астроцитами и микроглией имеет решающее значение для развития и поддержания целостности ГЭБ [141, 142]. Наконец, было высказано предположение, что гипоконнеktivность префронтальной коры при SCZ может быть результатом измененного кровотока, регулируемого перицитами, вместе с аномалиями в структурах капилляров и концевых ножках астроцитов [148]. Таким образом, понимание сложных взаимодействий между типами клеток нейроваскулярной единицы и того, как они могут быть изменены в ответ на воспаление при SCZ, является важной задачей.

При SCZ наблюдается аномальная активность во многих нейронных сетях и областях мозга [149]. Имеются веские доказательства того, что возбуждающие нейронные

цепи изменяются при SCZ [86,149,150]. Блокада рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDAR) у здоровых людей приводит к психотическим симптомам и когнитивным нарушениям, которые напоминают наблюдаемые при SCZ [151]. Кроме того, уровни как мРНК, так и белков-субъединиц NMDA NR1 и NR2C снижены в посмертной ткани головного мозга при SCZ [152]. Современные данные свидетельствуют о том, что функция NMDAR может ингибироваться при SCZ аутоантителами, которые вырабатываются против собственных тканей организма и участвуют в аутоиммунных заболеваниях, таких как волчанка [153]. Было обнаружено, что циркулирующие аутоантитела против глутамата и NMDAR присутствуют примерно у 20% пациентов в острый период SCZ [154]. Повышенная проницаемость ГЭБ может изменять функцию нейронов, позволяя аутоантителам против NMDAR проникать в мозг, что, как было показано на мышинных моделях и в экспериментах с культурами нейронов, подавляет глутаматергическую активность за счет изменения организации NMDAR и эфрина-B2 [154-156]. Исследования, изучающие реакции конкретных типов клеток и нейронных цепей, позволят лучше понять влияние проницаемости ГЭБ на функцию мозга и откроют новые возможности для терапевтического модулирования этих путей.

Помимо ГЭБ, периферические воспалительные реакции могут получить доступ к ЦНС через мозговые оболочки, многослойную защитную ткань, окружающую головной и спинной мозг [157]. Цитокины могут накапливаться в ликворе и проникать в головной мозг, проходя между эндотелиальными клетками, в которых отсутствуют плотные контакты [158]. Кроме того, было показано, что цитокиновая передача сигналов непосредственно в мозговых оболочках изменяет функцию нейронов путем прямого связывания с рецепторами нейронов в лобных областях коры и изменяет когнитивное и социальное поведение у мышей [159, 160]. Было показано, что продукция менингеальными Т-клетками множества воспалительных молекул, включая IL-17, IL-4 и INF- γ , изменяет как возбуждающие, так и тормозные системы и модулирует когнитивную функцию и социальное поведение [159-161]. Поскольку в головном мозге нет резидентной лимфатической системы, выведению отходов способствует отток спинномозговой жидкости через мозговые оболочки в глубокие шейные лимфатические узлы, где могут происходить взаимодействия между иммунными молекулами ЦНС и периферическими иммунными клетками [158, 162]. В стареющем мозге дисфункция менингеальных лимфатических сосудов приводит к накоплению вредных амилоидных бета-протеинов и увеличению риска болезни Альцгеймера [163]. Лонгитюдные исследования показали, что прогрессирующая потеря мозгового вещества согласуется с ускоренным старением у пациентов с SCZ [164]. Еще предстоит определить, могут ли терапевтические средства,

которые усиливают лимфатическую функцию путем увеличения диаметра лимфатических сосудов или дренирования спинномозговой жидкости [163], улучшить когнитивный и социальный дефицит, наблюдаемый при SCZ.

Является ли шизофрения воспалительным заболеванием?

В клинических и экспериментальных исследованиях появляется все больше доказательств того, что многие факторы риска SCZ сходятся в их способности стимулировать нейровоспаление и что эти эффекты частично опосредованы микроглией. Тем не менее, существует ли провоспалительный фенотип при SCZ? Посмертные и клинические исследования показывают увеличение провоспалительных маркеров у людей с SCZ по сравнению с контрольной группой [165-168]. Более того, есть доказательства повышенного уровня цитокинов в образцах крови людей с SCZ, независимо от того, получали ли они или не получали медикаментозное лечение во время болезни [169-171]. Таким образом, эти исследования предполагают, что воспаление может присутствовать и способствовать развитию SCZ, а также управлять ее прогрессированием и циклическим характером.

Случаи шизофрении можно ранжировать по уровню провоспалительных цитокинов в сыворотке или посмертно в тканях головного мозга, которые показывают, что около 40% случаев SCZ имеют высокую уровень воспалительной экспрессии [132, 135, 165]. Хотя эти исследования предполагают, что существуют подтипы пациентов с SCZ, они не предоставляют информации об их воспалительных состояниях на ранних стадиях развития заболевания, а также не оценивают воспаление в головном мозге, которое может отличаться от биомаркеров воспаления в крови или спинномозговой жидкости. Измерение в головном мозге экспрессии белка-транслокатора (TSPO), неспецифического маркера провоспалительной микроглии, с помощью ПЭТ-визуализации показало, что SCZ характеризуется повышенной экспрессией TSPO, что коррелирует с большей потерей серого вещества [172]. Тем не менее, были неоднозначные результаты, касающиеся измерений TSPO с помощью ПЭТ: некоторые исследования показали тесную связь экспрессии TSPO с SCZ [31, 173], другие не показали корреляции [174, 175]. Кроме того, активность нейронов также может управлять экспрессией TSPO [176]. Таким образом, пока неясно, является ли TSPO надежным маркером нейровоспаления [177]. Идентификация более специфических маркеров нейровоспаления *in vivo* была бы крайне полезной. В идеале необходимо провести дополнительную работу, чтобы конкретно выяснить степень нейровоспаления при SCZ, в дополнение к периферическому воспалению, чтобы определить, коррелирует ли усиление воспаления повсеместно или только в некотором проценте случаев у больных SCZ.

Учитывая, что SCZ является гетерогенным заболеванием, неудивительно, что существуют разные подтипы заболевания. Исследования, которые разделили больных SCZ на основе воспалительных маркеров, обнаружили более тяжелую симптоматику у людей с более высоким уровнем провоспалительных маркеров. В частности, есть данные о большей потере серого вещества и более низкой производительности в языковых задачах [132] и усилении депрессивных симптомов [178] в случаях SCZ, характеризующихся сильным воспалительным состоянием. В соответствии с этим терапевтические средства, уменьшающие воспаление, обеспечивают значительное улучшение симптомов в нейropsychиатрических случаях, связанных с сильным воспалением. Например, было показано, что ингибирование TNF улучшает симптоматику при депрессии, но только у больных с повышенным уровнем иммунных биомаркеров [179, 180]. Кроме того, было показано, что различные противовоспалительные средства, включая аспирин, эстроген, N-ацетилцистеин, ингибиторы циклооксигеназы-2, миноциклин и жирные кислоты [17], уменьшают тяжесть симптомов при SCZ, но есть некоторые неоднозначные результаты эффективности этих терапевтических средств. Было показано, что миноциклин редуцирует микроглию и зависимое от комплемента удаление синапсов в модели *in vitro* на культурах нейронов, полученных от пациентов, при этом снижая риск SCZ при введении молодым людям [34], что позволяет предположить, что направленный прунинг синапсов посредством нейровоспаления будет иметь терапевтический эффект при SCZ и может быть непосредственно нацелен на патологический процесс. Тем не менее, возможно, что существуют расхождения в отношении способности некоторых из этих препаратов улучшать симптомы SCZ, поскольку они могут быть эффективны только в случаях сильного воспаления. Будущая работа, направленная на выяснение различий между подтипами SCZ, потенциально может позволить разработать более эффективные и целенаправленные терапевтические средства.

В этом контексте по сумме факторов микроглия значительно изменяется при SCZ и способствует нервной дисфункции, реагируя и способствуя нейровоспалительному сигналингу (см. рисунок).

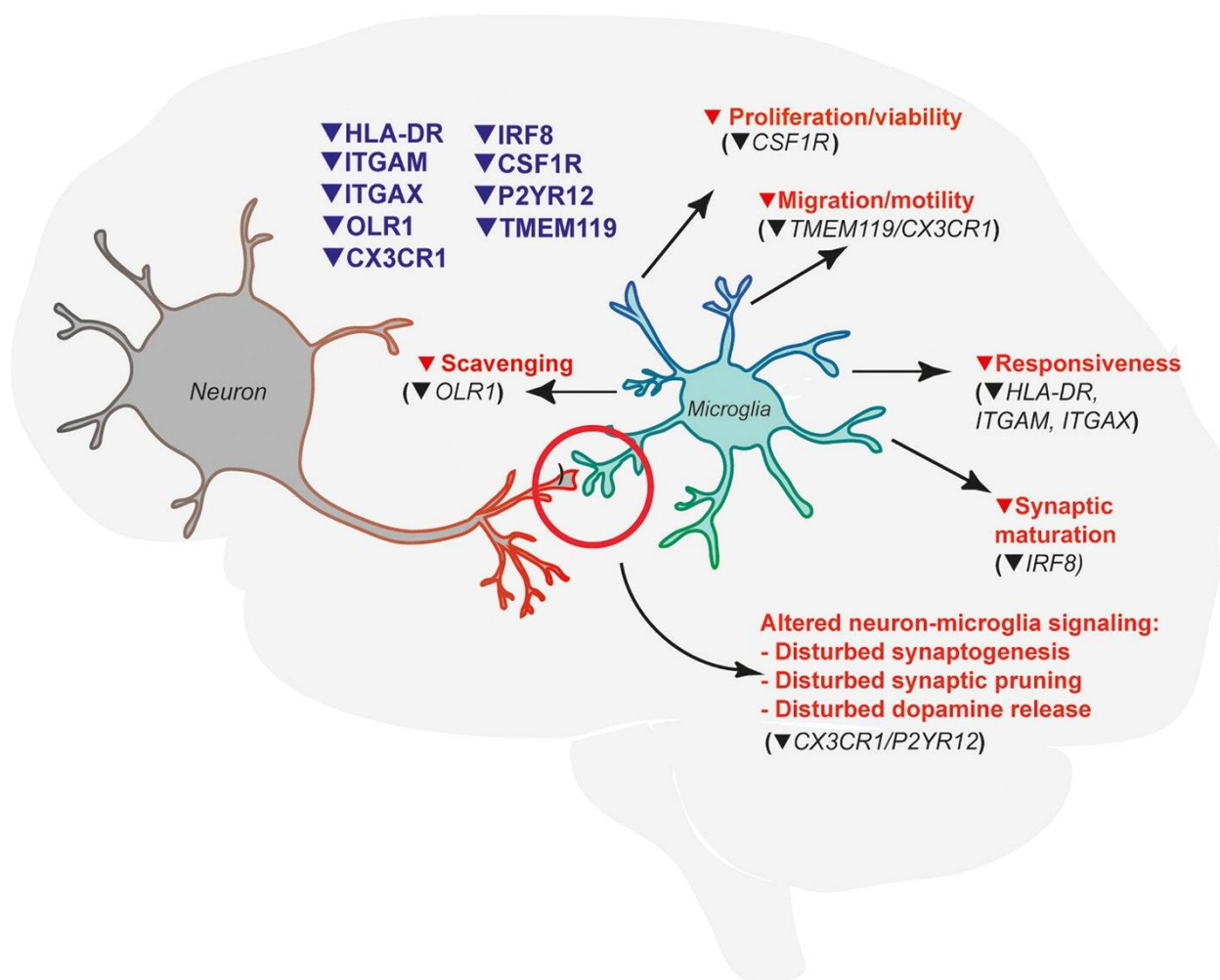


Рисунок. Потенциальные последствия изменений микроглии, ассоциированных с шизофренией. (Snijders G. et al., 2021).

Было отмечено, что в посмертной ткани больных SCZ микроглия имеет измененную морфологию и плотность в областях мозга, которые, как известно, вносят вклад в симптоматику SCZ. Поглощение микроглией синаптического материала необходимо для нормальных процессов нейронной проводимости и может способствовать патологическим состояниям при неправильной регуляции [46, 181-184]. Имеются также данные о том, что микроглия способствует образованию синапсов во все периоды жизни [184-187]. Кроме того, исследование двухфотонной визуализации *in vivo* на бодрствующих мышах показало, что контакты микроглии с синапсами увеличивают синаптическую активность, тем самым усиливая синхронизацию нейронной сети [187]. Выявлено, что когда MIA была индуцирована poly(I:C), микроглия становилась реактивной, а синхронизация нейронов снижалась [187]. Это позволяет предположить, что микроглия вносит важный вклад в нормальное функционирование нейронной сети и что

этот процесс может быть легко нарушен патологическими процессами в иммунной системе.

Хотя есть доказательства того, что микроглия способствует чрезмерному прунингу синапсов при SCZ, неясно, изменяется ли также микроглиязависимое образование синапсов. Поскольку большая часть данных, собранных у пациентов с SCZ, получена из посмертных образцов, трудно понять, что происходит на синаптическом уровне на более раннем этапе развития. Недавние исследования показывают, что более незрелые типы шипов могут быть адресно ассоциированы с SCZ [46, 188], поэтому возможно, что образование синапсов, опосредованное микроглией, также изменяется при SCZ. В пренатальной модели поражения вентрального гиппокампа при SCZ микроглия демонстрировала измененную плотность, морфологию и ультраструктуру вместе с повышенной экспрессией нескольких генов комплемента, включая C1q и C3 [189]. Это увеличение экспрессии белков комплемента в микроглии совпало с усилением синаптического прунинга в префронтальной коре и поведенческим дефицитом у крыс, но было обратимым при введении миноциклина [189]. Эти исследования подчеркивают необходимую роль микроглии в нормальном развитии мозга, а также показывают ее способность вызывать нейровоспаление и способствовать развитию патологии при болезненных состояниях.

Действительно, существует множество связанных с заболеваниями подтипов микроглии, которые, например, наблюдаются при нейродегенеративных заболеваниях [190], а также темная микроглия, которая наблюдалась в посмертных образцах больных SCZ [191]. Необходима дополнительная исследования, чтобы полностью понять подтипы микроглии, которые более распространены при болезненных состояниях, и то, как они вместе способствуют патологии. Данные свидетельствуют о том, что они частично способствуют заболеванию, усиливая прунинг синапсов [192]. Будущие исследования также должны быть направлены на лучшее понимание, как микроглия влияет на синаптическое развитие и функцию нейронной сети при патологических состояниях.

Влияет ли воспаление на определенные цепи и нейромодуляторные системы?

Хотя нет никаких сомнений в том, что иммунная система играет критическую роль в формировании развития мозга и вносит свой вклад в болезненные состояния при нарушении регуляции, необходимо понять, какие конкретные нейронные цепи и нейромодуляторные системы, в частности, больше всего подвержены влиянию аномального иммунного сигналинга. Ясно, что белки комплемента облегчают удаление синапсов [43] и что активация белков комплемента способствует неправильному подключению нейронной цепи [46]. Однако SCZ также характеризуется изменениями в

тормозных цепях [193], нейромодуляторных системах, таких как дофаминовая [194] и глутаматная [195], а также изменениями в связях между областями мозга, такими как гиппокамп и префронтальная кора [196]. Изменяют ли воспалительные реакции специфические системы и сети нейротрансмиттеров по-разному?

Имеются данные о том, что воспалительные реакции нацелены на определенные нейромодуляторные системы и цепи мозга. Например, изменения микробиома кишечника, вызванные воспалением, могут изменить выработку серотонина [197], которая, как известно, нарушается при SCZ. Интересно, что MIA у крыс повышает уровень дофамина как в прилежащем ядре, так и в mPFC [198] потомства, что, как известно, играет роль в позитивных симптомах SCZ [199]. Кроме того, MIA первоначально вызывает гиперторможение и неправильное подключение нейронов [200]. Было показано, что длительный стресс в раннем возрасте (ELS) у мышей изменяет развитие гипоталамо-гипофизарной оси (HPA), а также функции гиппокампа и префронтальной коры [201]. Кроме того, известно, что ELS влияет на тормозную систему [202, 203], другие исследования предполагают, что окислительный стресс и/или нейровоспаление могут лежать в основе изменений парвальбумина интернейронов в ответ на ELS [201, 204]. Имеются данные о дисфункции парвальбуминовых интернейронов при SCZ, поскольку они имеют измененную плотность в префронтальной коре у людей с SCZ [205]. Интересно, что мозговые оболочки модулируют корковую миграцию интернейронов во время развития [206]; дальнейшие исследования помогут выяснить, будут ли изменения в менингеальном сигналинге, такие как сигналинг иммунных молекул, способствовать изменениям миграции интернейронов при SCZ.

Глутаматная гипотеза SCZ возникла на основе наблюдений, что антагонисты NMDA-рецепторов, такие как кетамин, вызывают поведенческие состояния, сходные с негативными и позитивными симптомами SCZ у здоровых людей [207-209]. Как уже ранее обсуждалось, в этих исследованиях также сообщалось о дисгенезии позвоночника и изменениях уровней мРНК и белка рецепторов глутамата в посмертной ткани больных SCZ. Наличие циркулирующих аутоантител против глутамата и NMDAR в субпопуляции психотических пациентов с SCZ еще раз подтверждает эту гипотезу [210]. Недавно было показано, что повышенная экспрессия SCZ-ассоциированного гена C4 приводит к ухудшению возбуждающей системы без потери тормозной трансмиссии, что позволяет предположить, что возбуждающие синапсы могут быть более уязвимы для элиминации [46]. В подтверждение этого нейронные пентраксины, регуляторы транспорта рецепторов AMPA, являются взаимодействующими партнерами C1q [211], обеспечивая связь между путем комплемента и элиминацией возбуждающих синапсов. Еще одна связь между

изменениями глутаматергической передачи и SCZ связана с исследованиями астроцитов, которые имеют повышенную реактивность при SCZ и способны изменять глутаматергическую трансмиссию посредством регуляции биосинтеза, высвобождения, поглощения и метаболизма глутамата [212]. Наконец, мобильный генетический элемент, эндогенный ретровирус человека, связан с психоневрологическими расстройствами и продуцирует белок, который изменяет структуру и пластичность глутаматного синапса в зависимости от присутствия глиальных клеток и нейровоспалительного сигналинга, способствуя изменению поведения при экспрессии у мышей [213]. В совокупности эти исследования показывают, что воспаление может способствовать изменению глутаматергической передачи через несколько механизмов.

Хотя эти исследования показывают, что факторы риска SCZ могут оказывать специфическое влияние на различные цепи ЦНС, необходима дополнительная работа, чтобы полностью понять механизмы, с помощью которых воспаление изменяет определенные нейромодуляторные системы и цепи. Исследования, сочетающие мышинные модели SCZ и воспаления с визуализацией всего мозга или мезоскопической визуализацией, могут пролить свет на то, как специфические нейронные сети повреждаются при SCZ [214-216].

Влияние иммунной системы на развитие синапсов при SCZ

Хорошо известно, что дисфункция спинного мозга присутствует при SCZ и, по крайней мере, частично опосредована снижением возбуждающей синаптической передачи и пластичности [86, 217, 218]. Тем не менее, большая часть работ в этой области основывалась на анализе посмертных тканей человека, поэтому имеются ограниченные знания о том, что может происходить на ранних стадиях развития, чтобы вызвать эти синаптические изменения. Несомненно, что иммунная система тесно взаимодействует с ЦНС для создания и улучшения нейронных цепей как часть нормального развития здорового человека [219, 220]. Однако когда этот процесс нарушен, это может привести к патологии и нарушению работы мозга из-за потери синапсов [44, 46], что и происходит при SCZ.

Каким образом избирательно удаляются одни синапсы, а другие не повреждаются? В развивающемся мозге существует период усиленного синаптогенеза, за которым следуют критические периоды развития, характеризующиеся усовершенствованием синапсов [221, 222]. Устранение синапсов, вызванное сенсорным опытом, совершенствует схемы мозга, оптимизируя связи между нейронами. Считается, что при SCZ этот процесс нарушен, что приводит к потере как избыточных, так и необходимых синапсов, образуя aberrantные связи мозга. Современные данные свидетельствуют о том, что более

незрелые типы шипов, такие как филоподии и тонкие шипы [223], теряются, в то время как более крупные, более развитые шипы остаются интактными при SCZ [188]. Сходный фенотип наблюдался у мышей со сверхэкспрессией мышинового гомолога SCZ-ассоциированного гена C4. В этой модели *in vivo* потеря синапсов, наблюдаемая в префронтальной коре, была вызвана именно потерей шипов меньшего размера, в то время как другие шипы не затрагивались [46]. Эти данные согласуются с исследованием, показывающим, что зависимое от комплемента удаление синапсов зависит от активности и что соединения с меньшей активностью удаляются с большей вероятностью [44]. Также было показано, что мелкие шипы предпочтительно вступают в контакт и элиминируются при микроглиальном контакте *in vivo* [224]. Кроме того, вероятно, что иммунный сигналинг способен защищать более зрелые шипы. Наблюдается повышенная экспрессия протективного сигнала CD47 на более активных синаптических входах [225]. Таким образом, иммунная система будет направлять синаптическую проводимость, помечая синапсы для удаления, защищая при этом другие соединения, которые необходимы для функционирования цепи. Однако требуется дополнительная работа, чтобы поддержать эту идею и понять механизмы, с помощью которых иммунная система способствует элиминации синапсов, а не стабилизации.

Также возможно, что при SCZ дисфункция спинного мозга обусловлена неспособностью цепей создавать нужные соединения. Следовательно, последующий чрезмерный прунинг, который происходит при SCZ, может быть в первую очередь связан с тем, что нейроны не могут создавать адекватные связи. Это актуально в контексте микроглии, поскольку она регулирует синаптогенез [186]. Поскольку большая часть данных, полученных от больных SCZ, ограничена посмертной тканью, информация о том, что происходит на сетевом и синаптическом уровнях во время развития болезни, ограничена. Использование мышинных моделей для понимания роли микроглии и иммунных сигналов в формировании синапсов в течение первых недель постнатального развития, когда происходит основная часть синаптогенеза, является ключевым [226]. Исследования с помощью специфических маркеров, могут помочь ответить на этот вопрос. Обнадешивает то, что предыдущие исследования показывают аналогичный фенотип у мышей, который наблюдается у людей, с точки зрения преимущественного устранения более слабых синапсов [188]. Понимание механизмов комплемент-опосредованной цепи является заслуживающей внимания областью будущих исследований, учитывая, что это одновременно и механизм нормального развития мозга, и патологический, вовлеченный во множественные нейродегенеративные заболевания. Наконец, за последнее десятилетие вырос энтузиазм в отношении изучения обезьян-

мартышек в нейробиологических исследованиях, а также увеличение возможностей генетических манипуляций, что может дать дополнительную модель для изучения того, как аномальный нейроиммунный сигналинг способствует SCZ [227,228].

Заключение. Факторы риска взаимодействуют синергически, увеличивая вероятность развития шизофрении

Проведенное исследование позволило выявить и суммировать различные факторы риска SCZ и то, как они влияют на ЦНС, изменяя иммунный сигналинг. Вероятно, эти неблагоприятные факторы действуют аддитивно на определенные сигнальные пути, приводя к развитию болезни у людей в группе риска. В этой области необходимы дальнейшие исследования, направленные на выяснение того, как иммунная система регулирует определенные цепи и нейромодуляторные системы, чтобы управлять разнообразными фенотипами, наблюдаемыми при SCZ. Кроме того, глубокое понимание специфических сигнальных сетей, нарушенных при SCZ, может позволить восстановить нормальное иммунное развитие нервной системы после воздействия различных генетических факторов и факторов риска окружающей среды.

Исследование выполнено в рамках договоров о совместной научной деятельности между НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера, НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербургским государственным педиатрическим медицинским университетом, а также в рамках выполнения государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» Минздрава России 2024-2026 гг. (XSOZ 2024 0012).

Список литературы

1. International Schizophrenia Consortium, Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature*. 2008; 455(7210):237-241. <https://doi.org/10.1038/nature07239>.
2. Kato T. A renovation of psychiatry is needed. *World Psychiatry*. 2011; 10(3):198-199. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00056.x>.
3. Perälä J., Suvisaari J., Saarni S.I. et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2007; 64(1):19-28. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.19>.
4. Trubetskoy V., Pardiñas A.F., Qi T. et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*. 2022; 604(7906):502-508. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04434-5>.

5. Xu B., Roos J.L., Dexheimer P. et al. Exome sequencing supports a de novo mutational paradigm for schizophrenia. *Nat. Genet.* 2011; 43(9):864-868. <https://doi.org/10.1038/ng.902>.
6. Pouget, J.G. The emerging immunogenetic architecture of schizophrenia, *Schizophr. Bull.* 2018; 44(5):993-1004. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby038>.
7. Misra, M.K., Damotte, V., and Hollenbach, J.A., The immunogenetics of neurological disease. *Immunology.* 2018; 153(4):399-414. <https://doi.org/10.1111/imm.12869>.
8. Anderson G., Maes M., Schizophrenia: linking prenatal infection to cytokines, the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, NMDA receptor hypofunction, neurodevelopment and neuroprogression, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2013; 42:5-19. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.06.014>.
9. Голимбет В.Е. Иммуногенетика шизофрении в свете современных геномных исследований. *Психиатрия.* 2023;21(5):40-46. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-40-46>.
10. Plotnikova M.Y., Kunizheva S.S., Rozhdestvenskikh E.V. et al. Immunogenetic Factors in the Pathogenesis of Schizophrenia. *Russ J Genet.* 2023; 59:975-982. <https://doi.org/10.1134/S1022795423100101>
11. Li Z., Chen J., Yu H., He L., Xu Y., Zhang, D. et al. Genome-wide association analysis identifies 30 new susceptibility loci for schizophrenia. *Nat. Genet.* 2017; 49:1576-1583.
12. Dennison C.A., Legge S.E., Pardinas A.F. et al. Genome-wide association studies in schizophrenia: Recent advances, challenges and future perspective. *Schizophr Res.* 2020; 217:4-12.
13. Okhuijsen-Pfeifer C., van der Horst M.Z., Bousman C.A. et al. Genome-wide association analyses of symptom severity among clozapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorders. *Transl Psychiatry.* 2022; 12(1):145.
14. Müller N., Schwarz M. J. Immune system and schizophrenia. *Curr. Immunol. Rev.* 2010; 6:213-220.
15. Stephan A.H., Barres B.A., Stevens B. The complement system: an unexpected role in synaptic pruning during development and disease. *Annu. Rev. Neurosci.* 2012; 35:369-389. doi: 10.1146/annurev-neuro-061010-113810.
16. Kroken R.A., Sommer I.E., Steen V.M., Dieset I., Johnsen E. 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/fpsy.2018.00753.
17. Sommer I. E., van Westrhenen R., Begemann M.J., deWitte L.D., Leucht S., Kahn R.S. Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update. *Schizophr. Bull.* 2014; 40: 181-191. doi:10.1093/schbul/sbt139.

18. Frydecka D., Krzystek-Korpacka M., Lubeiro A., Stramecki F., Stańczykiewicz B., Piotrowski P. 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.
19. Misiak B., Stramecki F., Gaweda L., Prochwicz K., Sasiadek M.M., Moustafa A.A. 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.
20. Elmer B.M., McAllister A.K. Major histocompatibility complex class I proteins in brain development and plasticity. *Trends Neurosci.* 2012; 35:660-670. doi: 10.1016/j.tins.2012.08.001.
21. Nimmerjahn A., Kirchhoff F., Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science.* 2005; 308:1314-1318. doi: 10.1126/science.1110647.
22. Liu Y.U., Ying Y., Li Y., Eyo U.B., Chen T., Zheng J. et al. Neuronal network activity controls microglial process surveillance in awake mice via norepinephrine signaling. *Nat. Neurosci.* 2019; 22:1771-1781. doi: 10.1038/s41593-019-0511-3.
23. Ayata P., Badimon A., Strasburger H.J., Duff M.K., Montgomery S.E., Loh Y.E. et al. Epigenetic regulation of brain region-specific microglia clearance activity. *Nat. Neurosci.* 2019; 21:1049-1060. doi: 10.1038/s41593-018-0192-3.
24. Galloway D.A., Phillips A.E.M., Owen D.R.J., Moore C.S. Phagocytosis in the brain: homeostasis and disease. *Front. Immunol.* 2019; 10:790. doi: 10.3389/fimmu.2019.00790.
25. Tay T.L., Mai D., Dautzenberg J., Lin G., Drougard A., Stempfl T. A new fate mapping system reveals context-dependent random or clonal expansion of microglia. *Nat. Neurosci.* 2017; 20:793-803. doi: 10.1038/nn.4547.
26. Hammond T.R., Dufort C., Giera S., Young A., Wysoker A., Walker A.J. Single-Cell RNA sequencing of microglia throughout the mouse lifespan and in the injured brain reveals complex cell-state changes. *Immunity.* 2019; 50:253-271. doi: 10.1016/j.immuni.2018.11.004.
27. Sankowski R., Böttcher C., Masuda T., Geirsdottir L., Sindram E., Seredenina T. et al. Mapping microglia states in the human brain through the integration of high-dimensional techniques. *Nat. Neurosci.* 2019; 22:2098-2110. doi:10.1038/s41593-019-0532-y.
28. Tan Y.L., Yuan Y., Tian L. Microglial regional heterogeneity and its role in the brain. *Mol. Psychiatry.* 2020; 25:351-367. doi: 10.1038/s41380-019-0609-8.
29. Hammond T.R., Robinton D., Stevens B. Microglia and the Brain: complementary partners in development and disease. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2018; 34:523-544. doi: 10.1146/annurev-cellbio-100616-060509.

30. Bohlen C.J., Friedman B.A., Dejanovic B., Sheng M. Microglia in brain development, homeostasis, and neurodegeneration. *Annu. Rev. Genet.* 2019; 53:263-288. doi: 10.1146/annurev-genet-112618-043515.
31. Bloomfield P.S., Selvaraj S., Veronese M., Rizzo G., Bertoldo A., Owen D.R. et al. Microglial activity in people at ultra high risk of psychosis and in schizophrenia: an [(11)C]PBR28 PET brain imaging study. *Am. J. Psychiatry.* 2016; 173:44-52. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.14101358.
32. Trépanier M.O., Hopperton K.E., Mizrahi R., Mechawar N., Bazinet R.P. Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review. *Mol. Psychiatry.* 2016; 21:1009-1026. doi: 10.1038/mp.2016.90.
33. De Picker L.J., Morrens M., Chance S. A., Boche D. Microglia and brain plasticity in acute psychosis and schizophrenia illness course: a meta-review. *Front. Psychiatry.* 2017; 8:238. doi: 10.3389/fpsy.2017.00238.
34. Sellgren C.M., Gracias J., Watmuff B., Biag J.D., Thanos J.M., Whittredge P.B. Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nat. Neurosci.* 2019; 22:374-385. doi: 10.1038/s41593-018-0334-7.
35. Uranova N.A., Vikhрева O.V., Rakhmanova V.I., Orlovskaya D.D. Dystrophy of oligodendrocytes and adjacent microglia in prefrontal gray matter in schizophrenia. *Front. Psychiatry.* 2020; 11:204. doi: 10.3389/fpsy.2020.00204.
36. Cardno A. G., Gottesman I.I. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 97:12-17. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(200021)97:1.
37. Stefansson H., Ophoff R.A., Steinberg S., Andreassen O.A., Cichon S., Rujescu, D. et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature.* 2009; 460:744-747.
38. van Kesteren C.F., Gremmels H., deWitte L.D., Hol E.M., Van Gool A.R., Falkai P.G. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies. *Transl. Psychiatry.* 2017; 7:e1075. doi:10.1038/tp.2017.4.
39. Mokhtari R., Lachman H.M. The Major Histocompatibility Complex (MHC) in Schizophrenia: A Review. *J Clin Cell Immunol.* 2016; 7(6):479. doi: 10.4172/2155-9899.1000479.
40. Sekar A., Bialas A.R., Davis A., Hammond T.R., Kamitaki N., Tooley K. et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature.* 2016; 520:177-183. doi: 10.1038/nature16549.
41. Veerhuis R., Nielsen H.M., Tenner A.J. Complement in the brain. *Mol. Immunol.* 2011; 48:1592-1603.

42. Lee J.D., Coulthard L.G., Woodruff T.M. Complement dysregulation in the central nervous system during development and disease. *Semin. Immunol.* 2019; 45:101340. doi: 10.1016/j.smim.2019.101340.
43. Stevens B., Allen N.J., Vazquez L.E., Howell G.R., Christopherson K.S., Nouri N. et al. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell.* 2007; 131:1164-1178. doi: 10.1016/j.cell.2007.10.036.
44. Schafer D.P., Lehrman E.K., Kautzman A.G., Koyama R., Mardinly A.R., Yamasaki R. et al. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron.* 2012; 74:691-705. doi: 10.1016/j.neuron.2012.03.026.
45. Hong S., Beja-Glasser V.F., Nfonoyim B.M., Frouin A., Li S., Ramakrishnan S. et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science.* 2016; 352:712-716. doi: 10.1126/science.aad8373.
46. Comer A.L., Jinadasa T., Sriram B., Phadke R.A., Kretsge L.N., Nguyen T.P. Increased expression of schizophrenia-associated gene C4 leads to hypoconnectivity of prefrontal cortex and reduced social interaction. *PLoS Biol.* 2020; 18:e3000604. doi: 10.1371/journal.pbio.3000604.
47. Kamitaki N., Sekar A., Handsaker R.E., Tooley K., Morris D.L., Taylor K.E. Complement genes contribute sex-biased vulnerability in diverse disorders. *Nature.* 2020; 582:577-581. doi: 10.1038/s41586-020-2277-x.
48. Mondelli V., Di Forti M., Morgan B.P., Murray R.M., Pariante C.M., Dazzan P. Baseline high levels of complement component 4 predict worse clinical outcome at 1-year follow-up in first-episode psychosis. *Brain Behav. Immun.* 2020; 88:913-915. doi: 10.1016/j.bbi.2020.01.014.
49. Kraus D.M., Elliott G.S., Chute H., Horan T., Pfenninger K.H., Sanford S.D. CSMD1 is a novel multiple domain complement-regulatory protein highly expressed in the central nervous system and epithelial tissues. *J. Immunol.* 2006; 176:4419-4430. doi: 10.4049/jimmunol.176.7.4419.
50. Håvik B., Le Hellard S., Rietschel M., Lybæk H., Djurovic S., Mattheisen M. The complement control-related genes CSMD1 and CSMD2 associate to schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 2011; 70:35-42. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.01.030.
51. Athanasiu L., Giddaluru S., Fernandes C., Christoforou A., Reinvang I., Lundervold A.J. et al. A genetic association study of CSMD1 and CSMD2 with cognitive function. *Brain Behav. Immun.* 2017; 61:209-216. doi: 10.1016/j.bbi.2016.11.026.
52. Li X., Zhang W., Lencz T., Darvasi A., Alkelai A., Lerer B. et al. Common variants of IRF3 conferring risk of schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 2015; 64:67-73. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.03.008.

53. Paul-Samojedny M., Owczarek A., Suchanek R., Kowalczyk M., Fila-Danilow A., Borkowska P. et al. Association study of interferon gamma (IFN-g) C874T/A gene polymorphism in patients with paranoid schizophrenia. *J. Mol. Neurosci.* 2011; 43:309-315. doi: 10.1007/s12031-010-9442-x.
54. Katila H., Hänninen K., Hurme M. Polymorphisms of the interleukin-1 gene complex in schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* 1999; 4:179-181. doi:10.1038/sj.mp.4000483.
55. Sasayama D., Hori H., Teraishi T., Hattori K., Ota M., Iijima Y. et al. Possible association between interleukin-1b gene and schizophrenia in a Japanese population. *Behav. Brain Funct.* 2011; 7:35. doi: 10.1186/1744-9081-7-35.
56. Kalmady S.V., Venkatasubramanian G., Shivakumar V., Gautham S., Subramaniam A., Jose D.A. et al. Relationship between Interleukin-6 gene polymorphism and hippocampal volume in antipsychotic-naïve schizophrenia: evidence for differential susceptibility. *PLoS One.* 2014; 9:e96021. doi:10.1371/journal.pone.0096021.
57. Gao L., Li Z., Chang S., Wang J. Association of interleukin-10 polymorphisms with schizophrenia: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9:e90407. doi:10.1371/journal.pone.0090407.
58. Pouget J.G., Gonçalves V.F., Spain S.L., Finucane H.K., Raychaudhuri S., Kennedy J.L. Genome-wide association studies suggest limited immune gene enrichment in schizophrenia compared to 5 autoimmune diseases. *Schizophr. Bull.* 2016; 42:1176-1184. doi: 10.1093/schbul/sbw059.
59. Purcell S.M., Wray N.R., Stone J.L., Visscher P.M., Sullivan P.F., Sklar P. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature.* 2009; 460:748-752. doi: 10.1038/nature08185.
60. Shi J., Levinson D.F., Duan J., Sanders A.R., Zheng Y., Dudbridge F. et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature.* 2009; 460: 753-757.
61. Lashgari N.A., Roudsari N.M., Shamsnia H.S., Shayan M., Momtaz S., Abdolghaffari AH. TLR/mTOR inflammatory signaling pathway: novel insight for the treatment of schizophrenia. *Can J Physiol Pharmacol.* 2024;102(3):150-160. doi: 10.1139/cjpp-2023-0107.
62. Wright P., Nimgaonkar V.L., Donaldson P.T., Murray R.M. Schizophrenia and HLA: a review. *Schizophr. Res.* 2001; 47:1-12. doi: 10.1016/s0920-9964(00)00022-0.
63. Lehner T. The genes in the major histocompatibility complex as risk factors for schizophrenia: de omnibus dubitandum. *Biol. Psychiatry.* 2012; 72:615-616. doi:10.1016/j.biopsych.2012.08.002.
64. Mallard C. Innate immune regulation by toll-like receptors in the brain. *ISRN Neurol.* 2012; 2012:701950.

65. Chen C.Y., Shih Y.C., Hung Y.F., Hsueh Y.P. Beyond defense: regulation of neuronal morphogenesis and brain functions via Toll-like receptors. *J. Biomed. Sci.* 2019; 26:90.
66. Barak B., Feldman N., Okun E. Toll-like receptors as developmental tools that regulate neurogenesis during development: an update. *Front. Neurosci.* 2014; 8:272. doi: 10.3389/fnins.2014.00272.
67. Kang W.S., Park J.K., Lee S.M., Kim S.K., Park H.J., Kim J.W. Association between genetic polymorphisms of Toll-like receptor 2 (TLR2) and schizophrenia in the Korean population. *Gene.* 2013; 526:182-186. doi: 10.1016/j.gene.2013.04.058.
68. García-Bueno B., Gassó P., MacDowell K.S., Callado L.F., Mas S., Bernardo M. et al. Evidence of activation of the Toll-like receptor-4 proinflammatory pathway in patients with schizophrenia. *J. Psychiatry Neurosci.* 2016; 41:E46-E55.
69. MacDowell K.S., Pinacho R., Leza J.C., Costa J., Ramos B., García-Bueno B. Differential regulation of the TLR4 signalling pathway in post-mortem prefrontal cortex and cerebellum in chronic schizophrenia: Relationship with SP transcription factors. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2017; 79:481-492. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.08.005.
70. Hudson Z.D., Miller B.J. Meta-analysis of cytokine and chemokine genes in schizophrenia. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses.* 2018; 12:121-129.
71. Хальчицкий С.Е., Иванов М.В., Становая В.В., Хуторянская Ю.В., Буслов К.Г., Грачева Ю.А., Комов Ю.В., Батоцыренова Е.Г., Щепеткова К.М., Кашуро В.А. Нейровоспалительная теория шизофрении. Роль внешних факторов (обзор литературы). *Medline. ru.* 2023; 24 (2): 1398-1417.
72. Brandon N.J., Millar J.K., Korth C., Sive H., Singh K.K., Sawa A. Understanding the role of DISC1 in psychiatric disease and during normal development. *J. Neurosci.* 2009; 29:12768-12775. doi: 10.1523/jneurosci.3355-09.2009.
73. St Clair D., Blackwood D., Muir W., Carothers A., Walker M., Spowart G. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet.* 1990; 336:13-16. doi: 10.1016/0140-6736(90)91520-k.
74. Chubb J.E., Bradshaw N.J., Soares D.C., Porteous D.J., Millar J.K. The DISC locus in psychiatric illness. *Mol. Psychiatry.* 2008; 13:36-64. doi:10.1038/sj.mp.4002106.
75. Trossbach S.V., Hecher L., Schafflick D., Deenen R., Popa O., Lautwein T. et al. Dysregulation of a specific immune-related network of genes biologically defines a subset of schizophrenia. *Transl. Psychiatry.* 2019; 9:156.
76. Chini M., Pöppelau J.A., Lindemann C., Hnida M., Xu X., Ahlbeck J. Resolving and rescuing developmental miswiring in a mouse model of cognitive impairment. *Neuron.* 2020; 105:60-74.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2019.09.042.

77. Sørensen H.J., Mortensen E.L., Reinisch J.M., Mednick S.A. Association between prenatal exposure to bacterial infection and risk of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2009; 35:631-637. doi: 10.1093/schbul/sbn121.
78. Pearce B.D. Schizophrenia and viral infection during neurodevelopment: a focus on mechanisms. *Mol. Psychiatry.* 2001; 6:634-646. doi: 10.1038/sj.mp.4000956.
79. Brown A.S., Derkits E.J. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am. J. Psychiatry.* 2010; 167:261-280. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09030361.
80. Estes M.L., McAllister A.K. Maternal immune activation: implications for neuropsychiatric disorders. *Science.* 2016; 353:772-777. doi: 10.1126/science. aag3194.
81. Wu W.L., Hsiao E.Y., Yan Z., Mazmanian S.K., Patterson P.H. The placental interleukin-6 signaling controls fetal brain development and behavior. *Brain Behav. Immun.* 2017; 62:11-23. doi: 10.1016/j.bbi.2016.11.007.
82. Fernández de Cossío L., Guzmán A., van der Veldt S., Luheshi G.N. Prenatal infection leads to ASD-like behavior and altered synaptic pruning in the mouse offspring. *Brain Behav. Immun.* 2017; 63:88-98. doi: 10.1016/j.bbi.2016.09.028.
83. Pendyala G., Chou S., Jung Y., Coiro P., Spartz E., Padmashri R. Maternal immune activation causes behavioral impairments and altered cerebellar cytokine and synaptic protein expression. *Neuropsychopharmacology.* 2017; 42:1435-1446. doi: 10.1038/npp.2017.7.
84. Shin Yim Y., Park A., Berrios J., Lafourcade M., Pascual L.M., Soares N. Reversing behavioural abnormalities in mice exposed to maternal inflammation. *Nature.* 2017; 549:482-487. doi: 10.1038/nature23909.
85. Haida O., Al Sagheer T., Balbous A., Francheteau M., Matas E., Soria F. et al. Sex-dependent behavioral deficits and neuropathology in a maternal immune activation model of autism. *Transl. Psychiatry.* 2019; 9:124.
86. Glantz L.A., Lewis D.A. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2000; 57:65-73.
87. Hui C.W., St-Pierre A., El Hajj H., Remy Y., Hébert S.S., Luheshi G.N. 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.
88. Onwordi E. C., Halff E.F., Whitehurst T., Mansur A., Cotel M.C., Wells L. et al. Synaptic density marker SV2A is reduced in schizophrenia patients and unaffected by antipsychotics in rats. *Nat. Commun.* 2020; 11:246.

89. Benes F.M. Amygdalocortical circuitry in schizophrenia: from circuits to molecules. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35:239-257. doi: 10.1038/npp.2009.116.
90. Li Y., Missig G., Finger B.C., Landino S.M., Alexander A.J., Mokler E.L. et al. Maternal and early postnatal immune activation produce dissociable effects on neurotransmission in mPFC-amygdala circuits. *J. Neurosci*. 2018; 38:3358-3372. doi: 10.1523/jneurosci.3642-17.2018.
91. Kim S., Kim H., Yim Y.S., Ha S., Atarashi K., Tan T.G. Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring. *Nature*. 2017; 549:528-532. doi: 10.1038/nature23910.
92. Simões L.R., Sangiogo G., Tashiro M.H., Generoso J.S., Faller C.J., Domingui D. Maternal immune activation induced by lipopolysaccharide triggers immune response in pregnant mother and fetus, and induces behavioral impairment in adult rats. *J. Psychiatr. Res*. 2018; 100:71-83. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.02.007.
93. Garay P.A., Hsiao E.Y., Patterson P.H., McAllister A.K. Maternal immune activation causes age- and region-specific changes in brain cytokines in offspring throughout development. *Brain Behav. Immun*. 2013; 31:54-68. doi:10.1016/j.bbi.2012.07.008.
94. Zhang J., Jing Y., Zhang H., Bilkey D.K., Liu P. Maternal immune activation altered microglial immunoreactivity in the brain of postnatal day 2 rat offspring. *Synapse*. 2018; 73:e22072. doi: 10.1002/syn.22072.
95. Schaafsma W., Basterra L.B., Jacobs S., Brouwer N., Meerlo P., Schaafsma A. Maternal inflammation induces immune activation of fetal microglia and leads to disrupted microglia immune responses, behavior, and learning performance in adulthood. *Neurobiol. Dis*. 2017; 106:291-300. doi: 10.1016/j.nbd.2017.07.017.
96. Pratt L., Ni L., Ponzio N.M., Jonakait G.M. Maternal inflammation promotes fetal microglial activation and increased cholinergic expression in the fetal basal forebrain: role of interleukin-6. *Pediatr. Res*. 2013; 74:393-401. doi:10.1038/pr.2013.126.
97. Bisht K., Sharma K.P., Lecours C., Milior G., Luheshi G., Branchi I. et al. Dark microglia: a new phenotype predominantly associated with pathological states. *Glia*. 2016; 64:826-839. doi: 10.1002/glia.22966.
98. Mattei D., Ivanov A., Ferrai C., Jordan P., Guneykaya D., Buonfiglioli A. et al. Maternal immune activation results in complex microglial transcriptome signature in the adult offspring that is reversed by minocycline treatment. *Transl. Psychiatry*. 2017; 7:e1120. doi: 10.1038/tp.2017.80.
99. Hickman S.E., El Khoury J. Analysis of the microglial sensome. *Methods Mol. Biol*. 2019; 2034:305-323. doi: 10.1007/978-1-4939-9658-2_23.

100. Purves-Tyson T.D., Weber-Stadlbauer U., Richetto J., Rothmond D.A., Labouesse M.A., Polesel M. et al. Increased levels of midbrain immune-related transcripts in schizophrenia and in murine offspring after maternal immune activation. *Mol. Psychiatry*. 2021; 26(3):849-863. doi:10.1038/s41380-019-0434-0.
101. Ikezu S., Yeh H., Delpech J.C., Woodbury M.E., Ruan Z., Sivakumaran S. Inhibition of colony stimulating factor 1 receptor corrects maternal inflammation-induced microglial and synaptic dysfunction and behavioral abnormalities. *Mol. Psychiatry*. 2021; 26(6):1808-1831. doi: 10.1038/s41380-020-0671-2.
102. Bernardo A., Minghetti L. PPAR-gamma agonists as regulators of microglial activation and brain inflammation. *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12:93-109. doi: 10.2174/138161206780574579.
103. Zhao Q., Wang Q., Wang J., Tang M., Huang S., Peng K. et al. Maternal immune activation-induced PPAR γ -dependent dysfunction of microglia associated with neurogenic impairment and aberrant postnatal behaviors in offspring. *Neurobiol. Dis.* 2019; 125:1-13. doi: 10.1016/j.nbd.2019.01.005.
104. Yüksel R.N., Titiz A.P., Turhan T., Erzin G., Züngün C., Aydemir M. Serum PGE₂, 15d-PGJ, PPAR γ and CRP levels in patients with schizophrenia. *Asian J. Psychiatr.* 2019; 46:24-28. doi: 10.1016/j.ajp.2019.09.026.
105. Hadar R., Dong L., Del-Valle-Anton L., Guneykaya D., Voget M., Schweibold R. Deep brain stimulation during early adolescence prevents microglial alterations in a model of maternal immune activation. *Brain Behav. Immun.* 2017; 63:71-80. doi: 10.1016/j.bbi.2016.12.003.
106. Meyer U. Neurodevelopmental Resilience and Susceptibility to Maternal Immune Activation. *Trends Neurosci.* 2019; 42:793-806. doi: 10.1016/j.tins.2019.08.001.
107. Estes M.L., Farrelly K., Cameron S., Aboubechara J.P., Haapanen L., Schauer J.D. et al. Baseline immunoreactivity before pregnancy and poly(I:C) dose combine to dictate susceptibility and resilience of offspring to maternal immune activation. *Brain Behav Immun.* 2020; 88:619-630. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.061.
108. Schwartz J.J., Careaga M., Onore C.E., Rushakoff J.A., Berman R.F., Ashwood P. Maternal immune activation and strain specific interactions in the development of autism-like behaviors in mice. *Transl. Psychiatry*. 2013; 3:e240. doi: 10.1038/tp.2013.16.
109. Vita A., De Peri L., Deste G., Sacchetti E. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. *Transl. Psychiatry*. 2012; 2:e190. doi: 10.1038/tp.2012.116.
110. Blessing E.M., Murty V.P., Zeng B., Wang J., Davachi L., Goff D.C. Anterior hippocampal-cortical functional connectivity distinguishes antipsychotic naïve first-episode

psychosis patients from controls and may predict response to second-generation antipsychotic treatment. *Schizophr. Bull.* 2020; 46:680-689. doi: 10.1093/schbul/sbz076.

111. Joseph A.T., Bhardwaj S.K., Srivastava L.K. Role of prefrontal cortex anti- and pro-inflammatory cytokines in the development of abnormal behaviors induced by disconnection of the ventral hippocampus in neonate rats. *Front. Behav. Neurosci.* 2018; 12:244.

112. Supekar K., Uddin L.Q., Khouzam A., Phillips J., Gaillard W.D., Kenworthy L.E. et al. Brain hyperconnectivity in children with autism and its links to social deficits. *Cell Rep.* 2013; 5:738-747. doi: 10.1016/j.celrep.2013.10.001.

113. Fagan K., Crider A., Ahmed A.O., Pillai A. Complement C3 expression is decreased in autism spectrum disorder subjects and contributes to behavioral deficits in rodents. *Mol. Neuropsychiatry.* 2017; 3:19-27. doi: 10.1159/000465523.

114. Lu Y.C., Yeh W.C., Ohashi P.S. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine.* 2008; 42:145-151. doi: 10.1016/j.cyto.2008.01.006.

115. Zhou Y., Guo M., Wang X., Li J., Wang Y., Ye L., et al. TLR3 activation efficiency by high or low molecular mass poly I:C. *Innate Immun.* 2013; 19:184-192. doi: 10.1177/1753425912459975.

116. Gretebeck L.M., Subbarao K. Animal models for SARS and MERS coronaviruses. *Curr. Opin. Virol.* 2015; 13:123-129. doi: 10.1016/j.coviro.2015.06.009.

117. Fauci A.S., Lane H.C., Redfield R.R. Covid-19 - navigating the uncharted. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382:1268-1269. doi: 10.1056/nejme2002387.

118. Zeng H., Xu C., Fan J., Tang Y., Deng Q., Zhang W. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA.* 2020; 323:1848-1849.

119. Israel A.K., Seeck A., Boettger M.K., Rachow T., Berger S., Voss A. et al. Peripheral endothelial dysfunction in patients suffering from acute schizophrenia: a potential marker for cardiovascular morbidity? *Schizophr. Res.* 2011; 128:44-50. doi: 10.1016/j.schres.2011.02.007.

120. Burghardt K., Grove T., Ellingrod V. Endothelial nitric oxide synthetase genetic variants, metabolic syndrome and endothelial function in schizophrenia. *J. Psychopharmacol.* 2014; 28:349-356. doi:10.1177/0269881113516200.

121. Abbott N.J., Patabendige A.A., Dolman D.E., Yusof S.R., Begley D.J. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol. Dis.* 2010; 37:13-25.

122. Joost E., Jordão M.J.C., Mages B., Prinz M., Bechmann I., Krueger M. Microglia contribute to the glia limitans around arteries, capillaries and veins under physiological conditions, in a model of neuroinflammation and in human brain tissue. *Brain Struct. Funct.* 2019; 224:1301-1314. doi: 10.1007/s00429-019-01834-8

123. Bechter K., Reiber H., Herzog S., Fuchs D., Tumani H., Maxeiner H.G. Cerebrospinal fluid analysis in affective and schizophrenic spectrum disorders: identification of subgroups with immune responses and blood-CSF barrier dysfunction. *J. Psychiatr. Res.* 2010; 44:321-330. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009. 08.008
124. Najjar S., Pahlajani S., De Sanctis V., Stern J.N.H., Najjar A., Chong D. Neurovascular unit dysfunction and blood-brain barrier hyperpermeability contribute to schizophrenia neurobiology: a theoretical integration of clinical and experimental evidence. *Front. Psychiatry.* 2017; 8:83. doi:10.3389/fpsyt.2017. 00083.
125. Morita K., Sasaki H., Furuse M., Tsukita S. Endothelial claudin: claudin-5/TMVCF constitutes tight junction strands in endothelial cells. *J. Cell Biol.* 1999; 147:185-194.
126. Greene C., Hanley N., Campbell M. Claudin-5: gatekeeper of neurological function. *Fluids Barriers CNS.* 2019; 16(1):3. doi: 10.1186/s12987-019-0123-z.
127. Murphy K. C. Schizophrenia and velo-cardio-facial syndrome. *Lancet.* 2002; 359:426-430.
128. Motahari Z., Moody S.A., Maynard T.M., LaMantia A.S. In the line-up: deleted genes associated with DiGeorge/22q11.2 deletion syndrome: Are they all suspects? *J. Neurodev. Disord.* 2019; 11:7.
129. Fiksinski A.M., Schneider M., Murphy C.M., Armando M., Vicari S., Canyelles J.M. et al. Understanding the pediatric psychiatric phenotype of 22q11.2 deletion syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2018; 176:2182-2191.
130. Greene C., Kealy J., Humphries M.M., Gong Y., Hou J., Hudson N. et al. Dose-dependent expression of claudin-5 is a modifying factor in schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* 2018; 23:2156-2166. doi: 10.1038/mp.2017.156.
131. Haruwaka K., Ikegami A., Tachibana Y., Ohno N., Konishi H., Hashimoto A. Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nat. Commun.* 2019; 10:5816.
132. Fillman S.G., Weickert T.W., Lenroot R.K., Catts S.V., Bruggemann J.M., Catts V.S. et al. Elevated peripheral cytokines characterize a subgroup of people with schizophrenia displaying poor verbal fluency and reduced Broca's area volume. *Mol. Psychiatry.* 2016; 21:1090-1098. doi: 10.1038/mp.2015.90.
133. Zhang Y., Catts V.S., Sheedy D., McCrossin T., Kril J.J., Weickert S.C. Cortical grey matter volume reduction in people with schizophrenia is associated with neuro-inflammation. *Transl. Psychiatry.* 2016; 6:e982. doi: 10.1038/tp.2016.238.
134. Kavzoglu S.O., Hariri A.G. Intracellular Adhesion Molecule (ICAM-1), Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM-1) and E-Selectin Levels in First Episode Schizophrenic Patients. *Bull. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 23:205-214. doi:10.5455/bcp.20130713091100.

135. Cai H.Q., Catts V.S., Webster M.J., Galletly C., Liu D., Weickert C.S. Increased macrophages and changed brain endothelial cell gene expression in the frontal cortex of people with schizophrenia displaying inflammation. *Mol. Psychiatry*. 2018; 25:761-777.
136. Nguyen T.T., Dev S.I., Chen G., Liou S.C., Martin A.S., Irwin M.R. et al. Abnormal levels of vascular endothelial biomarkers in schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 2018; 268:849-860. doi: 10.1007/s00406-017-0842-6.
137. Hermant P., Huet M., Callebaut I., Gane P., Ihanus E., Gahmberg C.G. et al. Binding sites of leukocyte beta 2 integrins (LFA-1, Mac-1) on the human ICAM-4/LW blood group protein. *J. Biol. Chem*. 2000; 275:26002-26010. doi: 10.1074/jbc.m002823200
138. Nishiura K., Sugimoto K., Kunii Y., Kashiwagi K., Tanaka M., Yokoyama Y. PKA activation and endothelial claudin-5 breakdown in the schizophrenic prefrontal cortex. *Oncotarget*. 2017; 8:93382-93391. doi: 10.18632/oncotarget.21850.
139. Fabry Z., Fitzsimmons K.M., Herlein J.A., Moninger T.O., Dobbs M.B., Hart, M.N. Production of the cytokines interleukin 1 and 6 by murine brain microvessel endothelium and smooth muscle pericytes. *J. Neuroimmunol*. 1993; 47:23-34. doi: 10.1016/0165-5728(93)90281-3.
140. Nishioku, T., Dohgu, S., Takata, F., Eto, T., Ishikawa, N., Kodama, K. B., et al. Detachment of brain pericytes from the basal lamina is involved in disruption of the blood-brain barrier caused by lipopolysaccharide-induced sepsis in mice. *Cell. Mol. Neurobiol*. 2009; 29:309–316. doi: 10.1007/s10571-008-9322-x.
141. Chen J., Luo Y., Hui H., Cai T., Huang H., Yang F. et al. CD146 coordinates brain endothelial cell-pericyte communication for blood-brain barrier development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 2017; 114:E7622-E7631.
142. Banks W.A., Kovac A., Morofuji Y. Neurovascular unit crosstalk: pericytes and astrocytes modify cytokine secretion patterns of brain endothelial cells. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2018; 38:1104-1118. doi: 10.1177/0271678x17740793.
143. Merlini M., Davalos D., Akassoglou K. In vivo imaging of the neurovascular unit in CNS disease. *Intravital*. 2012; 1:87-94. doi: 10.4161/intv.22214.
144. Borjini N., Paouri E., Tognatta R., Akassoglou K., Davalos D. Imaging the dynamic interactions between immune cells and the neurovascular interface in the spinal cord. *Exp. Neurol*. 2019; 322:113046. doi: 10.1016/j.expneurol.2019. 113046.
145. Yenari M.A., Xu L., Tang X.N., Qiao Y., Giffard R.G. Microglia potentiate damage to blood-brain barrier constituents: improvement by minocycline in vivo and in vitro. *Stroke*. 2006; 37:1087-1093. doi: 10.1161/01.str.0000206281.77178.

146. da Fonseca A.C., Matias D., Garcia C., Amaral R., Geraldo L. H., Lima F.R. The impact of microglial activation on blood-brain barrier in brain diseases. *Front. Cell. Neurosci.* 2014; 8:362. doi: 10.3389/fncel.2014.00362.
147. Shigemoto-Mogami Y., Hoshikawa K., Sato K. Activated microglia disrupt the blood-brain barrier and induce Chemokines and cytokines in a rat. *Front. Cell. Neurosci.* 2018; 12:494. doi: 10.3389/fncel.2018.00494.
148. Uranova N.A., Zimina I.S., Vikhreva O.V., Krukov N.O., Rachmanova V.I., Orlovskaya D.D. Ultrastructural damage of capillaries in the neocortex in schizophrenia. *World J. Biol. Psychiatry.* 2010; 11:567-578. doi:10.3109/15622970903414188.
149. Uhlhaas P.J. Dysconnectivity, large-scale networks and neuronal dynamics in schizophrenia. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2013; 23:283-290. doi: 10.1016/j.conb.2012. 11.004.
150. Glantz L.A., Lewis D.A. Reduction of synaptophysin immunoreactivity in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. Regional and diagnostic specificity. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1997; 54:943-952.
151. Balu D. T. The NMDA receptor and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Adv. Pharmacol.* 2016; 76:351-382.
152. Weickert C.S., Fung S.J., Catts V.S., Schofield P.R., Allen K.M., Moore L.T. et al. Molecular evidence of N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction in schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* 2013; 18:1185-1192. doi: 10.1038/mp.2012.137.
153. Becker Y., Marcoux G., Allaëys I., Julien A.S., Loignon R.C., Rauch J. et al. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus target mitochondrial RNA. *Front. Immunol.* 2019; 10:1026. doi: 10.3389/fimmu.2019.01026.
154. Jézéquel J., Johansson E.M., Dupuis J.P., Rogemond V., Kellermayer B., Hamdani N. Dynamic disorganization of synaptic NMDA receptors triggered by autoantibodies from psychotic patients. *Nat. Commun.* 2017; 8:1791.
155. Kayser M.S., Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. *Schizophr. Res.* 2016; 176:36-40. doi: 10.1016/j.schres.2014.10.007.
156. Kannan G., Gressitt K.L., Yang S., Stallings C.R., Katsafanas E., Schweinfurth L. A. Pathogen-mediated NMDA receptor autoimmunity and cellular barrier dysfunction in schizophrenia. *Transl. Psychiatry.* 2017; 7:e1186. doi: 10.1038/tp.2017.162.
157. Rustenhoven J., Kipnis J. Bypassing the blood-brain barrier. *Science.* 2019; 366:1448-1449. doi: 10.1126/science.aay0479.
158. Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J., Eccles J.D., Rouhani S.J., Peske J.D. et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015; 523:337-341. doi: 10.1038/nature14432.

159. Derecki N.C., Cardani A.N., Yang C.H., Quinnes K.M., Cihfield A., Lynch K.R. et al. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL-4. *J. Exp. Med.* 2010; 207:1067-1080. doi: 10.1084/jem.2009 1419.
160. Filiano A.J., Xu Y., Tustison N.J., Marsh R.L., Baker W., Smirnov I. et al. Unexpected role of interferon-g in regulating neuronal connectivity and social behaviour. *Nature*. 2016; 535:425-429. doi: 10.1038/nature1 8626.
161. Ribeiro M., Brigas H.C., Pousinha P.A., Regen T., Santa C., Coelho J.E. Meningeal gd T cell-derived IL-17 controls synaptic plasticity and short-term memory. *Sci. Immunol.* 2019; 4:eaay5199. doi: 10.1126/sciimmunol.aay5199.
162. Louveau A., Herz J., Alme M.N., Salvador A.F., Dong M.Q., Viar K.E. et al. CNS lymphatic drainage and neuroinflammation are regulated by meningeal lymphatic vasculature. *Nat. Neurosci.* 2018; 21:1380-1391. doi: 10.1038/s41593-018-0227-9.
163. Da Mesquita S., Louveau A., Vaccari A., Smirnov I., Cornelison R.C., Kingsmore K.M. et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease. *Nature*. 2018; 560:185-191.
164. Schnack H.G., van Haren N.E., Nieuwenhuis M., Hulshoff Pol H.E., Cahn W., Kahn R.S. et al. Accelerated brain aging in schizophrenia: a longitudinal pattern recognition study. *Am. J. Psychiatry*. 2016; 173:607-616. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15070922.
165. Boerrigter D., Weickert T.W., Lenroot R., Galletly C., Liu D., Burgess M. et al. Using blood cytokine measures to define high inflammatory biotype of schizophrenia and schizoaffective disorder. *J. Neuroinflammation*. 2017; 14:188.
166. Lesh T.A., Careaga M., Rose D.R., McAllister A.K., Van de Water J., Carter C.S. Cytokine alterations in first-episode schizophrenia and bipolar disorder: relationships to brain structure and symptoms. *J. Neuroinflammation*. 2018; 15:165.
167. Goldsmith D.R., Rapaport M.H. Inflammation and negative symptoms of schizophrenia: implications for reward processing and motivational deficits. *Front. Psychiatry*. 2020; 11:46. doi: 10.3389/fpsy.2020.00046.
168. Pedraz-Petrozzi B., Elyamany O., Rummel C., Mulert C. Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia - a systematic review. *J. Neuroinflammation*. 2020; 17:56.
169. McKernan D.P., Dennison U., Gaszner G., Cryan J.F., Dinan T.G. Enhanced peripheral toll-like receptor responses in psychosis: further evidence of a pro-inflammatory phenotype. *Transl. Psychiatry*. 2011; 1:e36. doi: 10.1038/tp.2011.37.
170. De Picker L., Fransen E., Coppens V., Timmers M., Oberacher H., Fuchs D. Immune and neuroendocrine trait and state markers in psychotic illness: decreased kynurenines marking psychotic exacerbations. *Front. Immunol.* 2019; 10:2971. doi: 10.3389/fimmu.2019.02971.

171. Steiner J., Frodl T., Schiltz K., Dobrowolny H., Jacobs R., Fernandes B.S. et al. Innate immune cells and C-reactive protein in acute first-episode psychosis and schizophrenia: relationship to psychopathology and treatment. *Schizophr. Bull.* 2020; 46:363-373.
172. Selvaraj S., Bloomfield P.S., Cao B., Veronese M., Turkheimer F., Howes O.D. Brain TSPO imaging and gray matter volume in schizophrenia patients and in people at ultra high risk of psychosis. *Schizophr. Res.* 2018; 195:206-214. doi: 10.1016/j.schres.2017.08.063.
173. Doorduyn J., de Vries E.F., Willemsen A. T., de Groo, J.C., Dierckx R.A., Klein H.C. Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J. Nucl. Med.* 2009; 50:1801-1807. doi: 10.2967/jnumed.109.066647.
174. Di Biase M.A., Zalesky A., Laskaris L., Baune B.T., Weickert C.S., Olver J. PET imaging of putative microglial activation in individuals at ultra-high risk for psychosis, recently diagnosed and chronically ill with schizophrenia. *Transl. Psychiatry.* 2017; 7:e1225. doi: 10.1038/tp.2017.193.
175. Notter T., Coughlin J.M., Gschwind T., Wang Y., Kassiou M., Vernon A.C. et al. Translational evaluation of translocator protein as a marker of neuroinflammation in schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* 2018; 23:323-334. doi: 10.1038/mp.2016.248.
176. Notter T., Schalbetter S.M., Clifton N.E., Mattei D., Richetto J., Thomas K. et al. Neuronal activity increases translocator protein (TSPO) levels. *Mol. Psychiatry.* 2021; 26(6):2025-2037. doi: 10.1038/s41380-020-0745-1.
177. Sneeboer, M.A.M., van der Doef T., Litjens M., Psy N.B.B., Melief J., Hol E.M. et al. Microglial activation in schizophrenia: Is translocator 18 kDa protein (TSPO) the right marker? *Schizophr. Res.* 2020; 215:167-172. doi: 10.1016/j.schres.2019.10.045.
178. Bossù P., Piras F., Palladino I., Iorio M., Salani F., Ciaramella A. et al. Hippocampal volume and depressive symptoms are linked to serum IL-18 in schizophrenia. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2015; 2:e111. doi: 10.1212/nxi.0000000000000111.
179. Raison C.L., Rutherford R.E., Woolwine B.J., Shuo C., Schettler P., Drake D. F. et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry.* 2013; 70:31-41.
180. Weinberger J.F., Raison C.L., Rye D.B., Montague A.R., Woolwine B.J., Felger J.C. Inhibition of tumor necrosis factor improves sleep continuity in patients with treatment resistant depression and high inflammation. *Brain Behav. Immun.* 2015; 47:193-200. doi: 10.1016/j.bbi.2014.12.016.

181. Dejanovic B., Huntley M.A., Meilandt W.J., Wu T., Srinivasan K., Jiang Z. et al. Changes in the synaptic proteome in tauopathy and rescue of tau-induced synapse loss by C1q antibodies. *Neuron*. 2018; 100:1322-1336.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2018.10.014.
182. Filipello F., Morini R., Corradini I., Zerbi V., Canzi A., Michalski B. et al. The microglial innate immune receptor TREM2 is required for synapse elimination and normal brain connectivity. *Immunity*. 2018; 48:979-991.e8. doi: 10.1016/j.immuni.2018.04.016.
183. Vainchtein I.D., Chin G., Cho F.S., Kelley K.W., Miller J.G., Chien E.C. et al. Astrocyte-derived interleukin-33 promotes microglial synapse engulfment and neural circuit development. *Science*. 2018; 359:1269-1273. doi: 10.1126/science.aal3589.
184. Weinhard L., Bolasco G., Machado P., Schieber N.L., Neniskyte U., Exiga M. Microglia remodel synapses by presynaptic trogocytosis and spine head filopodia induction. *Nat. Commun.* 2018; 9:1228.
185. Parkhurst C.N., Yang G., Ninan I., Savas J.N., Yates J.R., Lafaille J.J. et al. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. *Cell*. 2013; 155:1596-1609. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.030.
186. Miyamoto A., Wake H., Ishikawa A.W., Eto K., Shibata K., Murakoshi H. et al. Microglia contact induces synapse formation in developing somatosensory cortex. *Nat. Commun.* 2016; 7:12540.
187. Akiyoshi R., Wake H., Kato D., Horiuchi H., Ono R., Ikegami A. et al. Microglia enhance synapse activity to promote local network synchronization. *eNeuro*. 2018; 25;5(5):ENEURO.0088-18.2018. doi: 10.1523/ENEURO.0088-18.2018.
188. MacDonald M.L., Alhassan J., Newman J.T., Richard M., Gu H., Kelly R.M. et al. Selective loss of smaller spines in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2017; 174:586-594. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.16070814.
189. Hui C.W., Bhardwaj S.K., Sharma K., Joseph A.T., Bisht K., Picard K. et al. Microglia in the developing prefrontal cortex of rats show dynamic changes following neonatal disconnection of the ventral hippocampus. *Neuropharmacology*. 2019; 146:264-275. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.12.007.
190. Deczkowska A., Keren-Shaul H., Weiner A., Colonna M., Schwartz M., Amit I. Disease-associated microglia: a universal immune sensor of neurodegeneration. *Cell*. 2018; 173:1073-1081. doi: 10.1016/j.cell.2018.05.003.
191. Uranova N.A., Vikhreva O.V., Rakhmanova V.I., Orlovskaya D.D. Ultrastructural pathology of oligodendrocytes adjacent to microglia in prefrontal white matter in schizophrenia. *NPJ Schizophr*. 2018; 4:26.

192. Stratoulis V., Venero J.L., Tremblay M., Joseph B. Microglial subtypes: diversity within the microglial community. *EMBO J.* 2019; 38:e101997.
193. Dienel S.J., Lewis D.A. Alterations in cortical interneurons and cognitive function in schizophrenia. *Neurobiol. Dis.* 2019; 131:104208. doi: 10.1016/j.nbd.2018.06.020.
194. Howes O.D., McCutcheon R., Owen M.J., Murray R.M. The role of genes, stress, and dopamine in the development of schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 2017; 81:9-20. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.07.014.
195. Uno Y., Coyle J.T. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2019; 73, 204-215.
196. Sigurdsson T., Duvarci S. Hippocampal-prefrontal interactions in cognition, behavior and psychiatric disease. *Front. Syst. Neurosci.* 2015; 9:190. doi: 10.3389/fnsys.2015.00190.
197. Rogers G.B., Keating D.J., Young R.L., Wong M.L., Licinio J., Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol. Psychiatry.* 2016; 21:738-748. doi: 10.1038/mp.2016.50.
198. Luchicch, A., Lecca S., Melis M., De Felice M., Cadeddu F., Frau R. et al. Maternal immune activation disrupts dopamine system in the offspring. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2016; 19:pyw007. doi: 10.1093/ijnp/pyw007.
199. Kesby J.P., Eyles D.W., McGrath J.J., Scott J.G. Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience. *Transl. Psychiatry.* 2018; 8:30.
200. Thion M.S., Mosser C.A., Férézou I., Grisel P., Baptista S., Low D. et al. Biphasic impact of prenatal inflammation and macrophage depletion on the wiring of neocortical inhibitory circuits. *Cell Rep.* 2019; 28:1119-1126.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.06.086.
201. Brenhouse H.C., Danese A., Grassi-Oliveira R. Neuroimmune impacts of early-life stress on development and psychopathology. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2019; 43:423-447. doi: 10.1007/7854_2018_53.
202. Goodwill H.L., Manzano-Nieves G., LaChance P., Teramoto S., Lin S., Lopez C. Early life stress drives sex-selective impairment in reversal learning by Affecting parvalbumin interneurons in orbitofrontal cortex of mice. *Cell Rep.* 2018; 25:2299-2307.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2018.11.010.
203. Ohta K.I., Suzuki S., Warita K., Sumitani K., Tenkumo C., Ozawa T. et al. The effects of early life stress on the excitatory/inhibitory balance of the medial prefrontal cortex. *Behav. Brain Res.* 2020; 379:112306. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112306.
204. Holland F.H., Ganguly P., Potter D.N., Chartoff E.H., Brenhouse H.C. Early life stress disrupts social behavior and prefrontal cortex parvalbumin interneurons at an earlier time-point in females than in males. *Neurosci. Lett.* 2014; 566:131-136. doi: 10.1016/j.neulet.2014.02.023.

205. Kaar S.J., Angelescu I., Marques T.R., Howes O.D. Pre-frontal parvalbumin interneurons in schizophrenia: a meta-analysis of post-mortem studies. *J. Neural Transm.* 2019; 126:1637-1651. doi:10.1007/s00702-019-02080-2.
206. Borrell V., Marín O. Meninges control tangential migration of hemderived Cajal-Retzius cells via CXCL12/CXCR4 signaling. *Nat. Neurosci.* 2006; 9:1284-1293. doi: 10.1038/nm1764.
207. Krystal J.H., Karper L.P., Seibyl J.P., Freeman G.K., Delaney R., Bremner J.D. et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1994; 51:199-214.
208. Adler C.M., Goldberg T.E., Malhotra A.K., Pickar D., Breier A. Effects of ketamine on thought disorder, working memory, and semantic memory in healthy volunteers. *Biol. Psychiatry.* 1998; 43:811-816. doi: 10.1016/s0006-3223(97)00556-8.
209. Hu W., MacDonald M.L., Elswick D.E., Sweet R.A. The glutamate hypothesis of schizophrenia: evidence from human brain tissue studies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2015; 1338:38-57. doi: 10.1111/nyas.12547.
210. Ehrenreich H. Autoantibodies against N-methyl-d-aspartate receptor 1 in health and disease. *Curr. Opin. Neurol.* 2018; 31:306-312. doi: 10.1097/wco.0000000000000546.
211. Ma, Y. J., and Garred, P. Pentraxins in complement activation and regulation. *Front. Immunol.* 2018; 9:3046. doi: 10.3389/fimmu.2018.03046.
212. Mei Y.Y., Wu D.C., Zhou N. Astrocytic regulation of glutamate transmission in schizophrenia. *Front. Psychiatry.* 2018; 9:544.
213. Johansson E.M., Bouchet D., Tamouza R., Ellul P., Morr A., Avignone E. et al. Human endogenous retroviral protein triggers deficit in glutamate synapse maturation and behaviors associated with psychosis. *Sci. Adv.* 2020; 6:eabc0708. doi: 10.1126/sciadv.abc0708.
214. Sofroniew N.J., Flickinger D., King J., Svoboda K. A large field of view two-photon mesoscope with subcellular resolution for in vivo imaging. *eLife.* 2016; 5:e14472.
215. Boido D., Rungta R.L., Osmanski B.F., Roche M., Tsurugizawa T., Charpak S. Mesoscopic and microscopic imaging of sensory responses in the same animal. *Nat. Commun.* 2019; 10:1110.
216. Grandjean J., Canella C., Anckaerts C., Bougacha S., Bienert T., Buehlmann D. et al. Common functional networks in the mouse brain revealed by multi-centre resting-state fMRI analysis. *Neuroimage.* 2020; 205:116278.
217. Glausier J.R., Lewis D.A. Dendritic spine pathology in schizophrenia. *Neuroscience.* 2013; 251:90-107. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.04.044

218. Berdenis van Berlekom A., Muflihah C.H., Middeldorp J., Hol E.M., Kahn R.S., de Witte L. D. Synapse pathology in schizophrenia: a metaanalysis of postsynaptic elements in postmortem brain studies. *Schizophr. Bull.* 2020; 46, 374-386.
219. Paolicelli R.C., Bolasco G., Pagani F., Maggi L., Scianni M., Panzanelli P. et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*. 2011; 333:1456-1458. doi: 10.1126/science.1202529.
220. Tay T.L., Savage J.C., Hui C.W., Bisht K., Tremblay M. Microglia across the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition. *J. Physiol.* 2017; 595:1929-1945. doi: 10.1113/jp272134.
221. Trachtenberg J.T., Chen B.E., Knott G.W., Feng G., Sanes J.R.E. et al. Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex. *Nature*. 2002; 420:788-794. doi: 10.1038/nature01273.
222. Holtmaat A., Svoboda K. Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10:647-658. doi: 10.1038/nrn2699.
223. Cruz-Martín A., Crespo M., Portera-Cailliau C. Glutamate induces the elongation of early dendritic protrusions via mGluRs in wild type mice, but not in fragile X mice. *PLoS One*. 2012; 7:e32446. doi: 10.1371/journal.pone.0032446.
224. Tremblay M., Lowery R.L., Majewska R.K. Microglial interactions with synapses are modulated by visual experience. *PLoS Biol.* 2010; 8:e1000527. doi: 10.1371/journal.pbio.1000527.
225. Lehrman E.K., Wilton D.K., Litvina E.Y., Welsh C.A., Chang S.T., Frouin A. et al. CD47 protects synapses from excess microgliamediated pruning during development. *Neuron*. 2018; 100:120-134.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2018.09.017.
226. Cruz-Martín A., Crespo M., Portera-Cailliau C. Delayed stabilization of dendritic spines in fragile X mice. *J. Neurosci.* 2010; 30:7793-7803. doi: 10.1523/jneurosci.0577-10.2010.
227. Okano H., Sasaki E., Yamamori T., Iriki A., Shimogori T., Yamaguchi Y. et al. Brain/MINDS: a Japanese national brain project for marmoset neuroscience. *Neuron*. 2016; 92:582-590. doi: 10.1016/j.neuron.2016.10.018.
228. Servick K. U.S. labs clamor for marmosets. *Science*. 2018; 362:383-384. doi: 10.1126/science.362.6413.383.

References:

1. International Schizophrenia Consortium, Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature*. 2008; 455(7210):237-241. <https://doi.org/10.1038/nature07239>.

2. Kato T. A renovation of psychiatry is needed. *World Psychiatry*. 2011; 10(3):198-199. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00056.x>.
3. Perälä J., Suvisaari J., Saarni S.I. et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2007; 64(1):19-28. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.19>.
4. Trubetskoy V., Pardiñas A.F., Qi T. et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*. 2022; 604(7906):502-508. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04434-5>.
5. Xu B., Roos J.L., Dexheimer P. et al. Exome sequencing supports a de novo mutational paradigm for schizophrenia. *Nat. Genet*. 2011; 43(9):864-868. <https://doi.org/10.1038/ng.902>.
6. Pouget, J.G. The emerging immunogenetic architecture of schizophrenia, *Schizophr. Bull*. 2018; 44(5):993-1004. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby038>.
7. Misra, M.K., Damotte, V., and Hollenbach, J.A., The immunogenetics of neurological disease. *Immunology*. 2018; 153(4):399-414. <https://doi.org/10.1111/imm.12869>.
8. Anderson G., Maes M., Schizophrenia: linking prenatal infection to cytokines, the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, NMDA receptor hypofunction, neurodevelopment and neuroprogression, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2013; 42:5-19. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.06.014>.
9. Golimbet V.E. Immunogenetika shizofrenii v svetesovremennyh genomnyh issledovaniy. *Psihiatria*. 2023;21(5):40-46. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-40-46>.
10. Plotnikova M.Y., Kunizheva S.S., Rozhdestvenskikh E.V. et al. Immunogenetic Factors in the Pathogenesis of Schizophrenia. *Russ J Genet*. 2023; 59:975-982. <https://doi.org/10.1134/S1022795423100101>
11. Li Z., Chen J., Yu H., He L., Xu Y., Zhang, D. et al. Genome-wide association analysis identifies 30 new susceptibility loci for schizophrenia. *Nat. Genet*. 2017; 49:1576-1583.
12. Dennison C.A., Legge S.E., Pardinas A.F. et al. Genome-wide association studies in schizophrenia: Recent advances, challenges and future perspective. *Schizophr Res*. 2020; 217:4-12.
13. Okhuijsen-Pfeifer C., van der Horst M.Z., Bousman C.A. et al. Genome-wide association analyses of symptom severity among clozapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorders. *Transl Psychiatry*. 2022; 12(1):145.
14. Müller N., Schwarz M. J. Immune system and schizophrenia. *Curr. Immunol. Rev*. 2010; 6:213-220.

15. Stephan A.H., Barres B.A., Stevens B. The complement system: an unexpected role in synaptic pruning during development and disease. *Annu. Rev. Neurosci.* 2012; 35:369-389. doi: 10.1146/annurev-neuro-061010-113810.
16. Kroken R.A., Sommer I.E., Steen V.M., Dieset I., Johnsen E. 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.
17. Sommer I. E., van Westrhenen R., Begemann M.J., deWitte L.D., Leucht S., Kahn R.S. Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update. *Schizophr. Bull.* 2014; 40: 181-191. doi:10.1093/schbul/sbt139.
18. Frydecka D., Krzystek-Korpacka M., Lubeiro A., Stramecki F., Stańczykiewicz B., Piotrowski P. 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.
19. Misiak B., Stramecki F., Gaweda L., Prochwicz K., Sasiadek M.M., Moustafa A.A. 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.
20. Elmer B.M., McAllister A.K. Major histocompatibility complex class I proteins in brain development and plasticity. *Trends Neurosci.* 2012; 35:660-670. doi: 10.1016/j.tins.2012.08.001.
21. Nimmerjahn A., Kirchhoff F., Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science.* 2005; 308:1314-1318. doi: 10.1126/science.1110647.
22. Liu Y.U., Ying Y., Li Y., Eyo U.B., Chen T., Zheng J. et al. Neuronal network activity controls microglial process surveillance in awake mice via norepinephrine signaling. *Nat. Neurosci.* 2019; 22:1771-1781. doi: 10.1038/s41593-019-0511-3.
23. Ayata P., Badimon A., Strasburger H.J., Duff M.K., Montgomery S.E., Loh Y.E. et al. Epigenetic regulation of brain region-specific microglia clearance activity. *Nat. Neurosci.* 2019; 21:1049-1060. doi: 10.1038/s41593-018-0192-3.
24. Galloway D.A., Phillips A.E.M., Owen D.R.J., Moore C.S. Phagocytosis in the brain: homeostasis and disease. *Front. Immunol.* 2019; 10:790. doi: 10.3389/fimmu.2019.00790.
25. Tay T.L., Mai D., Dautzenberg J., Lin G., Drougard A., Stempfl T. A new fate mapping system reveals context-dependent random or clonal expansion of microglia. *Nat. Neurosci.* 2017; 20:793-803. doi: 10.1038/nn.4547.
26. Hammond T.R., Dufort C., Giera S., Young A., Wysoker A., Walker A.J. Single-Cell RNA sequencing of microglia throughout the mouse lifespan and in the injured brain reveals complex cell-state changes. *Immunity.* 2019; 50:253-271. doi: 10.1016/j.immuni.2018.11.004.

27. Sankowski R., Böttcher C., Masuda T., Geirsdottir L., Sindram E., Seredenina T. et al. Mapping microglia states in the human brain through the integration of high-dimensional techniques. *Nat. Neurosci.* 2019; 22:2098-2110. doi:10.1038/s41593-019-0532-y.
28. Tan Y.L., Yuan Y., Tian L. Microglial regional heterogeneity and its role in the brain. *Mol. Psychiatry.* 2020; 25:351-367. doi: 10.1038/s41380-019-0609-8.
29. Hammond T.R., Robinton D., Stevens B. Microglia and the Brain: complementary partners in development and disease. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2018; 34:523-544. doi: 10.1146/annurev-cellbio-100616-060509.
30. Bohlen C.J., Friedman B.A., Dejanovic B., Sheng M. Microglia in brain development, homeostasis, and neurodegeneration. *Annu. Rev. Genet.* 2019; 53:263-288. doi: 10.1146/annurev-genet-112618-043515.
31. Bloomfield P.S., Selvaraj S., Veronese M., Rizzo G., Bertoldo A., Owen D.R. et al. Microglial activity in people at ultra high risk of psychosis and in schizophrenia: an [(11)C]PBR28 PET brain imaging study. *Am. J. Psychiatry.* 2016; 173:44-52. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.14101358.
32. Trépanier M.O., Hopperton K.E., Mizrahi R., Mechawar N., Bazinet R.P. Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review. *Mol. Psychiatry.* 2016; 21:1009-1026. doi: 10.1038/mp.2016.90.
33. De Picker L.J., Morrens M., Chance S. A., Boche D. Microglia and brain plasticity in acute psychosis and schizophrenia illness course: a meta-review. *Front. Psychiatry.* 2017; 8:238. doi: 10.3389/fpsyt.2017.00238.
34. Sellgren C.M., Gracias J., Watmuff B., Biag J.D., Thanos J.M., Whittredge P.B. Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nat. Neurosci.* 2019; 22:374-385. doi: 10.1038/s41593-018-0334-7.
35. Uranova N.A., Vikhreva O.V., Rakhmanova V.I., Orlovskaya D.D. Dystrophy of oligodendrocytes and adjacent microglia in prefrontal gray matter in schizophrenia. *Front. Psychiatry.* 2020; 11:204. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00204.
36. Cardno A. G., Gottesman I.I. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 97:12-17. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(200021)97:1.
37. Stefansson H., Ophoff R.A., Steinberg S., Andreassen O.A., Cichon S., Rujescu, D. et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature.* 2009; 460:744-747.
38. van Kesteren C.F., Gremmels H., deWitte L.D., Hol E.M., Van Gool A.R., Falkai P.G. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies. *Transl. Psychiatry.* 2017; 7:e1075. doi:10.1038/tp.2017.4.

39. Mokhtari R., Lachman H.M. The Major Histocompatibility Complex (MHC) in Schizophrenia: A Review. *J Clin Cell Immunol.* 2016; 7(6):479. doi: 10.4172/2155-9899.1000479.
40. Sekar A., Bialas A.R., Davis A., Hammond T.R., Kamitaki N., Tooley K. et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature.* 2016; 30:177-183. doi: 10.1038/nature16549.
41. Veerhuis R., Nielsen H.M., Tenner A.J. Complement in the brain. *Mol. Immunol.* 2011; 48:1592-1603.
42. Lee J.D., Coulthard L.G., Woodruff T.M. Complement dysregulation in the central nervous system during development and disease. *Semin. Immunol.* 2019; 45:101340. doi: 10.1016/j.smim.2019.101340.
43. Stevens B., Allen N.J., Vazquez L.E., Howell G.R., Christopherson K.S., Nouri N. et al. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell.* 2007; 131:1164-1178. doi: 10.1016/j.cell.2007.10.036.
44. Schafer D.P., Lehrman E.K., Kautzman A.G., Koyama R., Mardinly A.R., Yamasaki R. et al. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron.* 2012; 74:691-705. doi: 10.1016/j.neuron.2012.03.026.
45. Hong S., Beja-Glasser V.F., Nfonoyim B.M., Frouin A., Li S., Ramakrishnan S. et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science.* 2016; 352:712-716. doi: 10.1126/science.aad8373.
46. Comer A.L., Jinadasa T., Sriram B., Phadke R.A., Kretsge L.N., Nguyen T.P. Increased expression of schizophrenia-associated gene C4 leads to hypoconnectivity of prefrontal cortex and reduced social interaction. *PLoS Biol.* 2020; 18:e3000604. doi: 10.1371/journal.pbio.3000604.
47. Kamitaki N., Sekar A., Handsaker R.E., Tooley K., Morris D.L., Taylor K.E. Complement genes contribute sex-biased vulnerability in diverse disorders. *Nature.* 2020; 582:577-581. doi: 10.1038/s41586-020-2277-x.
48. Mondelli V., Di Forti M., Morgan B.P., Murray R.M., Pariante C.M., Dazzan P. Baseline high levels of complement component 4 predict worse clinical outcome at 1-year follow-up in first-episode psychosis. *Brain Behav. Immun.* 2020; 88:913-915. doi: 10.1016/j.bbi.2020.01.014.
49. Kraus D.M., Elliott G.S., Chute H., Horan T., Pfenninger K.H., Sanford S.D. CSMD1 is a novel multiple domain complement-regulatory protein highly expressed in the central nervous system and epithelial tissues. *J. Immunol.* 2006; 176:4419-4430. doi: 10.4049/jimmunol.176.7.4419.

50. Håvik B., Le Hellard S., Rietschel M., Lybæk H., Djurovic S., Mattheisen M. The complement control-related genes CSMD1 and CSMD2 associate to schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2011; 70:35-42. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.01.030.
51. Athanasiu L., Giddaluru S., Fernandes C., Christoforou A., Reinvang I., Lundervold A.J. et al. A genetic association study of CSMD1 and CSMD2 with cognitive function. *Brain Behav. Immun*. 2017; 61:209-216. doi: 10.1016/j.bbi.2016.11.026.
52. Li X., Zhang W., Lencz T., Darvasi A., Alkelai A., Lerer B. et al. Common variants of IRF3 conferring risk of schizophrenia. *J. Psychiatr. Res*. 2015; 64:67-73. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.03.008.
53. Paul-Samojedny M., Owczarek A., Suchanek R., Kowalczyk M., Fila-Danilow A., Borkowska P. et al. Association study of interferon gamma (IFN-g) C874T/A gene polymorphism in patients with paranoid schizophrenia. *J. Mol. Neurosci*. 2011; 43:309-315. doi: 10.1007/s12031-010-9442-x.
54. Katila H., Hänninen K., Hurme M. Polymorphisms of the interleukin-1 gene complex in schizophrenia. *Mol. Psychiatry*. 1999; 4:179-181. doi:10.1038/sj.mp.4000483.
55. Sasayama D., Hori H., Teraishi T., Hattori K., Ota M., Iijima Y. et al. Possible association between interleukin-1b gene and schizophrenia in a Japanese population. *Behav. Brain Funct*. 2011; 7:35. doi: 10.1186/1744-9081-7-35.
56. Kalmady S.V., Venkatasubramanian G., Shivakumar V., Gautham S., Subramaniam A., Jose D.A. et al. Relationship between Interleukin-6 gene polymorphism and hippocampal volume in antipsychotic-naïve schizophrenia: evidence for differential susceptibility. *PLoS One*. 2014; 9:e96021. doi:10.1371/journal.pone.0096021.
57. Gao L., Li Z., Chang S., Wang J. Association of interleukin-10 polymorphisms with schizophrenia: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9:e90407. doi:10.1371/journal.pone.0090407.
58. Pouget J.G., Gonçalves V.F., Spain S.L., Finucane H.K., Raychaudhuri S., Kennedy J.L. Genome-wide association studies suggest limited immune gene enrichment in schizophrenia compared to 5 autoimmune diseases. *Schizophr. Bull*. 2016; 42:1176-1184. doi: 10.1093/schbul/sbw059.
59. Purcell S.M., Wray N.R., Stone J.L., Visscher P.M., Sullivan P.F., Sklar P. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 2009; 460:748-752. doi: 10.1038/nature08185.
60. Shi J., Levinson D.F., Duan J., Sanders A.R., Zheng Y., Dudbridge F. et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature*. 2009; 460: 753-757.

61. Lashgari N.A., Roudsari N.M., Shamsnia H.S., Shayan M., Momtaz S., Abdolghaffari AH. TLR/mTOR inflammatory signaling pathway: novel insight for the treatment of schizophrenia. *Can J Physiol Pharmacol.* 2024;102(3):150-160. doi: 10.1139/cjpp-2023-0107.
62. Wright P., Nimgaonkar V.L., Donaldson P.T., Murray R.M. Schizophrenia and HLA: a review. *Schizophr. Res.* 2001; 47:1-12. doi: 10.1016/s0920-9964(00)00022-0.
63. Lehner T. The genes in the major histocompatibility complex as risk factors for schizophrenia: de omnibus dubitandum. *Biol. Psychiatry.* 2012; 72:615-616. doi:10.1016/j.biopsych.2012.08.002.
64. Mallard C. Innate immune regulation by toll-like receptors in the brain. *ISRN Neurol.* 2012; 2012:701950.
65. Chen C.Y., Shih Y.C., Hung Y.F., Hsueh Y.P. Beyond defense: regulation of neuronal morphogenesis and brain functions via Toll-like receptors. *J. Biomed. Sci.* 2019; 26:90.
66. Barak B., Feldman N., Okun E. Toll-like receptors as developmental tools that regulate neurogenesis during development: an update. *Front. Neurosci.* 2014; 8:272. doi: 10.3389/fnins.2014.00272.
67. Kang W.S., Park J.K., Lee S.M., Kim S.K., Park H.J., Kim J.W. Association between genetic polymorphisms of Toll-like receptor 2 (TLR2) and schizophrenia in the Korean population. *Gene.* 2013; 526:182-186. doi: 10.1016/j.gene.2013.04.058.
68. García-Bueno B., Gassó P., MacDowell K.S., Callado L.F., Mas S., Bernardo M. et al. Evidence of activation of the Toll-like receptor-4 proinflammatory pathway in patients with schizophrenia. *J. Psychiatry Neurosci.* 2016; 41:E46-E55.
69. MacDowell K.S., Pinacho R., Leza J.C., Costa J., Ramos B., García-Bueno B. Differential regulation of the TLR4 signalling pathway in post-mortem prefrontal cortex and cerebellum in chronic schizophrenia: Relationship with SP transcription factors. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2017; 79:481-492. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.08.005.
70. Hudson Z.D., Miller B.J. Meta-analysis of cytokine and chemokine genes in schizophrenia. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses.* 2018; 12:121-129.
71. Halchitskij S.E., Ivanov M.V., Stanovaja V.V., Hutorjanskaja Yu.V., Buslov K.G., Gracheva Yu.A., Комов Yu.V., Batotsirenova E.G., Schepetkova K.M., Kashuro V.A. Neirovospalitel'naja teorija shizofrenii. Rol vneshnih faktorov (obzor literatury). *Medline. ru.* 2023; 24 (2): 1398-1417.
72. Brandon N.J., Millar J.K., Korth C., Sive H., Singh K.K., Sawa A. Understanding the role of DISC1 in psychiatric disease and during normal development. *J. Neurosci.* 2009; 29:12768-12775. doi: 10.1523/jneurosci.3355-09.2009.

73. St Clair D., Blackwood D., Muir W., Carothers A., Walker M., Spowart G. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet*. 1990; 336:13-16. doi: 10.1016/0140-6736(90)91520-k.
74. Chubb J.E., Bradshaw N.J., Soares D.C., Porteous D.J., Millar J.K. The DISC locus in psychiatric illness. *Mol. Psychiatry*. 2008; 13:36-64. doi:10.1038/sj.mp.4002106.
75. Trossbach S.V., Hecher L., Schafflick D., Deenen R., Popa O., Lautwein T. et al. Dysregulation of a specific immune-related network of genes biologically defines a subset of schizophrenia. *Transl. Psychiatry*. 2019; 9:156.
76. Chini M., Pöpplau J.A., Lindemann C., Hnida M., Xu X., Ahlbeck J. Resolving and rescuing developmental miswiring in a mouse model of cognitive impairment. *Neuron*. 2020; 105:60-74.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2019.09.042.
77. Sørensen H.J., Mortensen E.L., Reinisch J.M., Mednick S.A. Association between prenatal exposure to bacterial infection and risk of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2009; 35:631-637. doi: 10.1093/schbul/sbn121.
78. Pearce B.D. Schizophrenia and viral infection during neurodevelopment: a focus on mechanisms. *Mol. Psychiatry*. 2001; 6:634-646. doi: 10.1038/sj.mp.4000956.
79. Brown A.S., Derkits E.J. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am. J. Psychiatry*. 2010; 167:261-280. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09030361.
80. Estes M.L., McAllister A.K. Maternal immune activation: implications for neuropsychiatric disorders. *Science*. 2016; 353:772-777. doi: 10.1126/science. aag3194.
81. Wu W.L., Hsiao E.Y., Yan Z., Mazmanian S.K., Patterson P.H. The placental interleukin-6 signaling controls fetal brain development and behavior. *Brain Behav. Immun.* 2017; 62:11-23. doi: 10.1016/j.bbi.2016.11.007.
82. Fernández de Cossío L., Guzmán A., van der Veldt S., Luheshi G.N. Prenatal infection leads to ASD-like behavior and altered synaptic pruning in the mouse offspring. *Brain Behav. Immun.* 2017; 63:88-98. doi: 10.1016/j.bbi.2016.09.028.
83. Pendyala G., Chou S., Jung Y., Coiro P., Spartz E., Padmashri R. Maternal immune activation causes behavioral impairments and altered cerebellar cytokine and synaptic protein expression. *Neuropsychopharmacology*. 2017; 42:1435-1446. doi: 10.1038/npp.2017.7.
84. Shin Yim Y., Park A., Berrios J., Lafourcade M., Pascual L.M., Soares N. Reversing behavioural abnormalities in mice exposed to maternal inflammation. *Nature*. 2017; 549:482-487. doi: 10.1038/nature23909.

85. Haida O., Al Sagheer T., Balbous A., Francheteau M., Matas E., Soria F. et al. Sex-dependent behavioral deficits and neuropathology in a maternal immune activation model of autism. *Transl. Psychiatry*. 2019; 9:124.
86. Glantz L.A., Lewis D.A. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2000; 57:65-73.
87. Hui C.W., St-Pierre A., El Hajj H., Remy Y., Hébert S.S., Luheshi G.N. 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.
88. Onwordi E. C., Halff E.F., Whitehurst T., Mansur A., Cotel M.C., Wells L. et al. Synaptic density marker SV2A is reduced in schizophrenia patients and unaffected by antipsychotics in rats. *Nat. Commun*. 2020; 11:246.
89. Benes F.M. Amygdalocortical circuitry in schizophrenia: from circuits to molecules. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35:239-257. doi: 10.1038/npp.2009.116.
90. Li Y., Missig G., Finger B.C., Landino S.M., Alexander A.J., Mokler E.L. et al. Maternal and early postnatal immune activation produce dissociable effects on neurotransmission in mPFC-amygdala circuits. *J. Neurosci*. 2018; 38:3358-3372. doi: 10.1523/jneurosci.3642-17.2018.
91. Kim S., Kim H., Yim Y.S., Ha S., Atarashi K., Tan T.G. Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring. *Nature*. 2017; 549:528-532. doi: 10.1038/nature23910.
92. Simões L.R., Sangiogo G., Tashiro M.H., Generoso J.S., Faller C.J., Domingui D. Maternal immune activation induced by lipopolysaccharide triggers immune response in pregnant mother and fetus, and induces behavioral impairment in adult rats. *J. Psychiatr. Res*. 2018; 100:71-83. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.02.007.
93. Garay P.A., Hsiao E.Y., Patterson P.H., McAllister A.K. Maternal immune activation causes age- and region-specific changes in brain cytokines in offspring throughout development. *Brain Behav. Immun*. 2013; 31:54-68. doi:10.1016/j.bbi.2012.07.008.
94. Zhang J., Jing Y., Zhang H., Bilkey D.K., Liu P. Maternal immune activation altered microglial immunoreactivity in the brain of postnatal day 2 rat offspring. *Synapse*. 2018; 73:e22072. doi: 10.1002/syn.22072.
95. Schaafsma W., Basterra L.B., Jacobs S., Brouwer N., Meerlo P., Schaafsma A. Maternal inflammation induces immune activation of fetal microglia and leads to disrupted microglia immune responses, behavior, and learning performance in adulthood. *Neurobiol. Dis*. 2017; 106:291-300. doi: 10.1016/j.nbd.2017.07.017.

96. Pratt L., Ni L., Ponzio N.M., Jonakait G.M. Maternal inflammation promotes fetal microglial activation and increased cholinergic expression in the fetal basal forebrain: role of interleukin-6. *Pediatr. Res.* 2013; 74:393-401. doi:10.1038/pr.2013.126.
97. Bisht K., Sharma K.P., Lecours C., Milior G., Luheshi G., Branchi I. et al. Dark microglia: a new phenotype predominantly associated with pathological states. *Glia*. 2016; 64:826-839. doi: 10.1002/glia.22966.
98. Mattei D., Ivanov A., Ferrai C., Jordan P., Guneykaya D., Buonfiglioli A. et al. Maternal immune activation results in complex microglial transcriptome signature in the adult offspring that is reversed by minocycline treatment. *Transl. Psychiatry*. 2017; 7:e1120. doi: 10.1038/tp.2017.80.
99. Hickman S.E., El Khoury J. Analysis of the microglial sensome. *Methods Mol. Biol.* 2019; 2034:305-323. doi: 10.1007/978-1-4939-9658-2_23.
100. Purves-Tyson T.D., Weber-Stadlbauer U., Richetto J., Rothmond D.A., Labouesse M.A., Polesel M. et al. Increased levels of midbrain immune-related transcripts in schizophrenia and in murine offspring after maternal immune activation. *Mol. Psychiatry*. 2021; 26(3):849-863. doi:10.1038/s41380-019-0434-0.
101. Ikezu S., Yeh H., Delpech J.C., Woodbury M.E., Ruan Z., Sivakumaran S. Inhibition of colony stimulating factor 1 receptor corrects maternal inflammation-induced microglial and synaptic dysfunction and behavioral abnormalities. *Mol. Psychiatry*. 2021; 26(6):1808-1831. doi: 10.1038/s41380-020-0671-2.
102. Bernardo A., Minghetti L. PPAR-gamma agonists as regulators of microglial activation and brain inflammation. *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12:93-109. doi: 10.2174/138161206780574579.
103. Zhao Q., Wang Q., Wang J., Tang M., Huang S., Peng K. et al. Maternal immune activation-induced PPAR γ -dependent dysfunction of microglia associated with neurogenic impairment and aberrant postnatal behaviors in offspring. *Neurobiol. Dis.* 2019; 125:1-13. doi: 10.1016/j.nbd.2019.01.005.
104. Yüksel R.N., Titiz A.P., Turhan T., Erzin G., Züngün C., Aydemir M. Serum PGE₂, 15d-PGJ, PPAR γ and CRP levels in patients with schizophrenia. *Asian J. Psychiatr.* 2019; 46:24-28. doi: 10.1016/j.ajp.2019.09.026.
105. Hadar R., Dong L., Del-Valle-Anton L., Guneykaya D., Voget M., Schweibold R. Deep brain stimulation during early adolescence prevents microglial alterations in a model of maternal immune activation. *Brain Behav. Immun.* 2017; 63:71-80. doi: 10.1016/j.bbi.2016.12.003.
106. Meyer U. Neurodevelopmental Resilience and Susceptibility to Maternal Immune Activation. *Trends Neurosci.* 2019; 42:793-806. doi: 10.1016/j.tins.2019.08.001.

107. Estes M.L., Farrelly K., Cameron S., Aboubechara J.P., Haapanen L., Schauer J.D. et al. Baseline immunoreactivity before pregnancy and poly(I:C) dose combine to dictate susceptibility and resilience of offspring to maternal immune activation. *Brain Behav Immun.* 2020; 88:619-630. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.061.
108. Schwartz J.J., Careaga M., Onore C.E., Rushakoff J.A., Berman R.F., Ashwood P. Maternal immune activation and strain specific interactions in the development of autism-like behaviors in mice. *Transl. Psychiatry.* 2013; 3:e240. doi: 10.1038/tp.2013.16.
109. Vita A., De Peri L., Deste G., Sacchetti E. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. *Transl. Psychiatry.* 2012; 2:e190. doi: 10.1038/tp.2012.116.
110. Blessing E.M., Murty V.P., Zeng B., Wang J., Davachi L., Goff D.C. Anterior hippocampal-cortical functional connectivity distinguishes antipsychotic naïve first-episode psychosis patients from controls and may predict response to second-generation antipsychotic treatment. *Schizophr. Bull.* 2020; 46:680-689. doi: 10.1093/schbul/sbz076.
111. Joseph A.T., Bhardwaj S.K., Srivastava L.K. Role of prefrontal cortex anti- and pro-inflammatory cytokines in the development of abnormal behaviors induced by disconnection of the ventral hippocampus in neonate rats. *Front. Behav. Neurosci.* 2018; 12:244.
112. Supekar K., Uddin L.Q., Khouzam A., Phillips J., Gaillard W.D., Kenworthy L.E. et al. Brain hyperconnectivity in children with autism and its links to social deficits. *Cell Rep.* 2013; 5:738-747. doi: 10.1016/j.celrep.2013.10.001.
113. Fagan K., Crider A., Ahmed A.O., Pillai A. Complement C3 expression is decreased in autism spectrum disorder subjects and contributes to behavioral deficits in rodents. *Mol. Neuropsychiatry.* 2017; 3:19-27. doi: 10.1159/000465523.
114. Lu Y.C., Yeh W.C., Ohashi P.S. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine.* 2008; 42:145-151. doi: 10.1016/j.cyto.2008.01.006.
115. Zhou Y., Guo M., Wang X., Li J., Wang Y., Ye L., et al. TLR3 activation efficiency by high or low molecular mass poly I:C. *Innate Immun.* 2013; 19:184-192. doi: 10.1177/1753425912459975.
116. Gretebeck L.M., Subbarao K. Animal models for SARS and MERS coronaviruses. *Curr. Opin. Virol.* 2015; 13:123-129. doi: 10.1016/j.coviro.2015.06.009.
117. Fauci A.S., Lane H.C., Redfield R.R. Covid-19 - navigating the uncharted. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382:1268-1269. doi: 10.1056/nejme2002387.
118. Zeng H., Xu C., Fan J., Tang Y., Deng Q., Zhang W. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA.* 2020; 323:1848-1849.

119. Israel A.K., Seeck A., Boettger M.K., Rachow T., Berger S., Voss A. et al. Peripheral endothelial dysfunction in patients suffering from acute schizophrenia: a potential marker for cardiovascular morbidity? *Schizophr. Res.* 2011; 128:44-50. doi: 10.1016/j.schres.2011.02.007.
120. Burghardt K., Grove T., Ellingrod V. Endothelial nitric oxide synthetase genetic variants, metabolic syndrome and endothelial function in schizophrenia. *J. Psychopharmacol.* 2014; 28:349-356. doi:10.1177/0269881113516200.
121. Abbott N.J., Patabendige A.A., Dolman D.E., Yusof S.R., Begley D.J. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol. Dis.* 2010; 37:13-25.
122. Joost E., Jordão M.J.C., Mages B., Prinz M., Bechmann I., Krueger M. Microglia contribute to the glia limitans around arteries, capillaries and veins under physiological conditions, in a model of neuroinflammation and in human brain tissue. *Brain Struct. Funct.* 2019; 224:1301-1314. doi: 10.1007/s00429-019-01834-8
123. Bechter K., Reiber H., Herzog S., Fuchs D., Tumani H., Maxeiner H.G. Cerebrospinal fluid analysis in affective and schizophrenic spectrum disorders: identification of subgroups with immune responses and blood-CSF barrier dysfunction. *J. Psychiatr. Res.* 2010; 44:321-330. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009. 08.008
124. Najjar S., Pahlajani S., De Sanctis V., Stern J.N.H., Najjar A., Chong D. Neurovascular unit dysfunction and blood-brain barrier hyperpermeability contribute to schizophrenia neurobiology: a theoretical integration of clinical and experimental evidence. *Front. Psychiatry.* 2017; 8:83. doi:10.3389/fpsyt.2017. 00083.
125. Morita K., Sasaki H., Furuse M., Tsukita S. Endothelial claudin: claudin-5/TMVCF constitutes tight junction strands in endothelial cells. *J. Cell Biol.* 1999; 147:185-194.
126. Greene C., Hanley N., Campbell M. Claudin-5: gatekeeper of neurological function. *Fluids Barriers CNS.* 2019; 16(1):3. doi: 10.1186/s12987-019-0123-z.
127. Murphy K. C. Schizophrenia and velo-cardio-facial syndrome. *Lancet.* 2002; 359:426-430.
128. Motahari Z., Moody S.A., Maynard T.M., LaMantia A.S. In the line-up: deleted genes associated with DiGeorge/22q11.2 deletion syndrome: Are they all suspects? *J. Neurodev. Disord.* 2019; 11:7.
129. Fiksinski A.M., Schneider M., Murphy C.M., Armando M., Vicari S., Canyelles J.M. et al. Understanding the pediatric psychiatric phenotype of 22q11.2 deletion syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2018; 176:2182-2191.
130. Greene C., Kealy J., Humphries M.M., Gong Y., Hou J., Hudson N. et al. Dose-dependent expression of claudin-5 is a modifying factor in schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* 2018; 23:2156-2166. doi: 10.1038/mp.2017.156.

131. Haruwaka K., Ikegami A., Tachibana Y., Ohno N., Konishi H., Hashimoto A. Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nat. Commun.* 2019; 10:5816.
132. Fillman S.G., Weickert T.W., Lenroot R.K., Catts S.V., Bruggemann J.M., Catts V.S. et al. Elevated peripheral cytokines characterize a subgroup of people with schizophrenia displaying poor verbal fluency and reduced Broca's area volume. *Mol. Psychiatry.* 2016; 21:1090-1098. doi: 10.1038/mp.2015.90.
133. Zhang Y., Catts V.S., Sheedy D., McCrossin T., Kril J.J., Weickert S.C. Cortical grey matter volume reduction in people with schizophrenia is associated with neuro-inflammation. *Transl. Psychiatry.* 2016; 6:e982. doi: 10.1038/tp.2016.238.
134. Kavzoglu S.O., Hariri A.G. Intracellular Adhesion Molecule (ICAM-1), Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM-1) and E-Selectin Levels in First Episode Schizophrenic Patients. *Bull. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 23:205-214. doi:10.5455/bcp.20130713091100.
135. Cai H.Q., Catts V.S., Webster M.J., Galletly C., Liu D., Weickert C.S. Increased macrophages and changed brain endothelial cell gene expression in the frontal cortex of people with schizophrenia displaying inflammation. *Mol. Psychiatry.* 2018; 25:761-777.
136. Nguyen T.T., Dev S.I., Chen G., Liou S.C., Martin A.S., Irwin M.R. et al. Abnormal levels of vascular endothelial biomarkers in schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2018; 268:849-860. doi: 10.1007/s00406-017-0842-6.
137. Hermant P., Huet M., Callebaut I., Gane P., Ihanus E., Gahmberg C.G. et al. Binding sites of leukocyte beta 2 integrins (LFA-1, Mac-1) on the human ICAM-4/LW blood group protein. *J. Biol. Chem.* 2000; 275:26002-26010. doi: 10.1074/jbc.m002823200
138. Nishiura K., Sugimoto K., Kunii Y., Kashiwagi K., Tanaka M., Yokoyama Y. PKA activation and endothelial claudin-5 breakdown in the schizophrenic prefrontal cortex. *Oncotarget.* 2017; 8:93382-93391. doi: 10.18632/oncotarget.21850.
139. Fabry Z., Fitzsimmons K.M., Herlein J.A., Moninger T.O., Dobbs M.B., Hart, M.N. Production of the cytokines interleukin 1 and 6 by murine brain microvessel endothelium and smooth muscle pericytes. *J. Neuroimmunol.* 1993; 47:23-34. doi: 10.1016/0165-5728(93)90281-3.
140. Nishioku, T., Dohgu, S., Takata, F., Eto, T., Ishikawa, N., Kodama, K. B., et al. Detachment of brain pericytes from the basal lamina is involved in disruption of the blood-brain barrier caused by lipopolysaccharide-induced sepsis in mice. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2009; 29:309-316. doi: 10.1007/s10571-008-9322-x.

141. Chen J., Luo Y., Hui H., Cai T., Huang H., Yang F. et al. CD146 coordinates brain endothelial cell-pericyte communication for blood-brain barrier development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2017; 114:E7622-E7631.
142. Banks W.A., Kovac A., Morofuji Y. Neurovascular unit crosstalk: pericytes and astrocytes modify cytokine secretion patterns of brain endothelial cells. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2018; 38:1104-1118. doi: 10.1177/0271678x17740793.
143. Merlini M., Davalos D., Akassoglou K. In vivo imaging of the neurovascular unit in CNS disease. *Intravital.* 2012; 1:87-94. doi: 10.4161/intv.22214.
144. Borjini N., Paouri E., Tognatta R., Akassoglou K., Davalos D. Imaging the dynamic interactions between immune cells and the neurovascular interface in the spinal cord. *Exp. Neurol.* 2019; 322:113046. doi: 10.1016/j.expneurol.2019. 113046.
145. Yenari M.A., Xu L., Tang X.N., Qiao Y., Giffard R.G. Microglia potentiate damage to blood-brain barrier constituents: improvement by minocycline in vivo and in vitro. *Stroke.* 2006; 37:1087-1093. doi: 10.1161/01.str.0000206281.77178.
146. da Fonseca A.C., Matias D., Garcia C., Amaral R., Geraldo L. H., Lima F.R. The impact of microglial activation on blood-brain barrier in brain diseases. *Front. Cell. Neurosci.* 2014; 8:362. doi: 10.3389/fncel.2014.00362.
147. Shigemoto-Mogami Y., Hoshikawa K., Sato K. Activated microglia disrupt the blood-brain barrier and induce Chemokines and cytokines in a rat. *Front. Cell. Neurosci.* 2018; 12:494. doi: 10.3389/fncel.2018.00494.
148. Uranova N.A., Zimina I.S., Vikhreva O.V., Krukov N.O., Rachmanova V.I., Orlovskaya D.D. Ultrastructural damage of capillaries in the neocortex in schizophrenia. *World J. Biol. Psychiatry.* 2010; 11:567-578. doi:10.3109/15622970903414188.
149. Uhlhaas P.J. Dysconnectivity, large-scale networks and neuronal dynamics in schizophrenia. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2013; 23:283-290. doi: 10.1016/j.conb.2012. 11.004.
150. Glantz L.A., Lewis D.A. Reduction of synaptophysin immunoreactivity in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. Regional and diagnostic specificity. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1997; 54:943-952.
151. Balu D. T. The NMDA receptor and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Adv. Pharmacol.* 2016; 76:351-382.
152. Weickert C.S., Fung S.J., Catts V.S., Schofield P.R., Allen K.M., Moore L.T. et al. Molecular evidence of N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction in schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* 2013; 18:1185-1192. doi: 10.1038/mp.2012.137.

153. Becker Y., Marcoux G., Allaëys I., Julien A.S., Loignon R.C., Rauch J. et al. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus target mitochondrial RNA. *Front. Immunol.* 2019; 10:1026. doi: 10.3389/fimmu.2019.01026.
154. Jézéquel J., Johansson E.M., Dupuis J.P., Rogemond V., Kellermayer B., Hamdani N. Dynamic disorganization of synaptic NMDA receptors triggered by autoantibodies from psychotic patients. *Nat. Commun.* 2017; 8:1791.
155. Kayser M.S., Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis. *Schizophr. Res.* 2016; 176:36-40. doi: 10.1016/j.schres.2014.10.007.
156. Kannan G., Gressitt K.L., Yang S., Stallings C.R., Katsafanas E., Schweinfurth L. A. Pathogen-mediated NMDA receptor autoimmunity and cellular barrier dysfunction in schizophrenia. *Transl. Psychiatry.* 2017; 7:e1186. doi: 10.1038/tp.2017.162.
157. Rustenhoven J., Kipnis J. Bypassing the blood-brain barrier. *Science.* 2019; 366:1448-1449. doi: 10.1126/science.aay0479.
158. Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J., Eccles J.D., Rouhani S.J., Peske J.D. et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015; 523:337-341. doi: 10.1038/nature14432.
159. Derecki N.C., Cardani A.N., Yang C.H., Quinlins K.M., Cihfield A., Lynch K.R. et al. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL-4. *J. Exp. Med.* 2010; 207:1067-1080. doi: 10.1084/jem.2009 1419.
160. Filiano A.J., Xu Y., Tustison N.J., Marsh R.L., Baker W., Smirnov I. et al. Unexpected role of interferon-g in regulating neuronal connectivity and social behaviour. *Nature.* 2016; 535:425-429. doi: 10.1038/nature1 8626.
161. Ribeiro M., Brigas H.C., Pousinha P.A., Regen T., Santa C., Coelho J.E. Meningeal gd T cell-derived IL-17 controls synaptic plasticity and short-term memory. *Sci. Immunol.* 2019; 4:eaay5199. doi: 10.1126/sciimmunol.aay5199.
162. Louveau A., Herz J., Alme M.N., Salvador A.F., Dong M.Q., Viar K.E. et al. CNS lymphatic drainage and neuroinflammation are regulated by meningeal lymphatic vasculature. *Nat. Neurosci.* 2018; 21:1380-1391. doi: 10.1038/s41593-018-0227-9.
163. Da Mesquita S., Louveau A., Vaccari A., Smirnov I., Cornelison R.C., Kingsmore K.M. et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease. *Nature.* 2018; 560:185-191.
164. Schnack H.G., van Haren N.E., Nieuwenhuis M., Hulshoff Pol H.E., Cahn W., Kahn R.S. et al. Accelerated brain aging in schizophrenia: a longitudinal pattern recognition study. *Am. J. Psychiatry.* 2016; 173:607-616. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15070922.

165. Boerrigter D., Weickert T.W., Lenroot R., Galletly C., Liu D., Burgess M. et al. Using blood cytokine measures to define high inflammatory biotype of schizophrenia and schizoaffective disorder. *J. Neuroinflammation*. 2017; 14:188.
166. Lesh T.A., Careaga M., Rose D.R., McAllister A.K., Van de Water J., Carter C.S. Cytokine alterations in first-episode schizophrenia and bipolar disorder: relationships to brain structure and symptoms. *J. Neuroinflammation*. 2018; 15:165.
167. Goldsmith D.R., Rapaport M.H. Inflammation and negative symptoms of schizophrenia: implications for reward processing and motivational deficits. *Front. Psychiatry*. 2020; 11:46. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00046.
168. Pedraz-Petrozzi B., Elyamany O., Rummel C., Mulert C. Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia - a systematic review. *J. Neuroinflammation*. 2020; 17:56.
169. McKernan D.P., Dennison U., Gaszner G., Cryan J.F., Dinan T.G. Enhanced peripheral toll-like receptor responses in psychosis: further evidence of a pro-inflammatory phenotype. *Transl. Psychiatry*. 2011; 1:e36. doi: 10.1038/tp.2011.37.
170. De Picker L., Fransen E., Coppens V., Timmers M., Oberacher H., Fuchs D. Immune and neuroendocrine trait and state markers in psychotic illness: decreased kynurenines marking psychotic exacerbations. *Front. Immunol*. 2019; 10:2971. doi: 10.3389/fimmu.2019.02971.
171. Steiner J., Frodl T., Schiltz K., Dobrowolny H., Jacobs R., Fernandes B.S. et al. Innate immune cells and C-reactive protein in acute first-episode psychosis and schizophrenia: relationship to psychopathology and treatment. *Schizophr. Bull*. 2020; 46:363-373.
172. Selvaraj S., Bloomfield P.S., Cao B., Veronese M., Turkheimer F., Howes O.D. Brain TSPO imaging and gray matter volume in schizophrenia patients and in people at ultra high risk of psychosis. *Schizophr. Res*. 2018; 195:206-214. doi: 10.1016/j.schres.2017.08.063.
173. Doorduyn J., de Vries E.F., Willemsen A. T., de Groo, J.C., Dierckx R.A., Klein H.C. Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J. Nucl. Med*. 2009; 50:1801-1807. doi: 10.2967/jnumed.109.066647.
174. Di Biase M.A., Zalesky A., Laskaris L., Baune B.T., Weickert C.S., Olver J. PET imaging of putative microglial activation in individuals at ultra-high risk for psychosis, recently diagnosed and chronically ill with schizophrenia. *Transl. Psychiatry*. 2017; 7:e1225. doi: 10.1038/tp.2017.193.
175. Notter T., Coughlin J.M., Gschwind T., Wang Y., Kassiou M., Vernon A.C. et al. Translational evaluation of translocator protein as a marker of neuroinflammation in schizophrenia. *Mol. Psychiatry*. 2018; 23:323-334. doi: 10.1038/mp.2016.248.

176. Notter T., Schalbetter S.M., Clifton N.E., Mattei D., Richetto J., Thomas K. et al. Neuronal activity increases translocator protein (TSPO) levels. *Mol. Psychiatry*. 2021; 26(6):2025-2037. doi: 10.1038/s41380-020-0745-1.
177. Sneeboer, M.A.M., van der Doef T., Litjens M., Psy N.B.B., Melief J., Hol E.M. et al. Microglial activation in schizophrenia: Is translocator 18 kDa protein (TSPO) the right marker? *Schizophr. Res.* 2020; 215:167-172. doi: 10.1016/j.schres.2019.10.045.
178. Bossù P., Piras F., Palladino I., Iorio M., Salani F., Ciaramella A. et al. Hippocampal volume and depressive symptoms are linked to serum IL-18 in schizophrenia. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2015; 2:e111. doi: 10.1212/nxi.0000000000000111.
179. Raison C.L., Rutherford R.E., Woolwine B.J., Shuo C., Schettler P., Drake D. F. et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70:31-41.
180. Weinberger J.F., Raison C.L., Rye D.B., Montague A.R., Woolwine B.J., Felger J.C. Inhibition of tumor necrosis factor improves sleep continuity in patients with treatment resistant depression and high inflammation. *Brain Behav. Immun.* 2015; 47:193-200. doi: 10.1016/j.bbi.2014.12.016.
181. Dejanovic B., Huntley M.A., Meilandt W.J., Wu T., Srinivasan K., Jiang Z. et al. Changes in the synaptic proteome in tauopathy and rescue of tau-induced synapse loss by C1q antibodies. *Neuron*. 2018; 100:1322-1336.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2018.10.014.
182. Filipello F., Morini R., Corradini I., Zerbi V., Canzi A., Michalski B. et al. The microglial innate immune receptor TREM2 is required for synapse elimination and normal brain connectivity. *Immunity*. 2018; 48:979-991.e8. doi: 10.1016/j.immuni.2018.04.016.
183. Vainchtein I.D., Chin G., Cho F.S., Kelley K.W., Miller J.G., Chien E.C. et al. Astrocyte-derived interleukin-33 promotes microglial synapse engulfment and neural circuit development. *Science*. 2018; 359:1269-1273. doi: 10.1126/science.aal3589.
184. Weinhard L., Bolasco G., Machado P., Schieber N.L., Neniskyte U., Exiga M. Microglia remodel synapses by presynaptic trogocytosis and spine head filopodia induction. *Nat. Commun.* 2018; 9:1228.
185. Parkhurst C.N., Yang G., Ninan I., Savas J.N., Yates J.R., Lafaille J.J. et al. Microglia promote learning-dependent synapse formation through brain-derived neurotrophic factor. *Cell*. 2013; 155:1596-1609. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.030.
186. Miyamoto A., Wake H., Ishikawa A.W., Eto K., Shibata K., Murakoshi H. et al. Microglia contact induces synapse formation in developing somatosensory cortex. *Nat. Commun.* 2016; 7:12540.

187. Akiyoshi R., Wake H., Kato D., Horiuchi H., Ono R., Ikegami A. et al. Microglia enhance synapse activity to promote local network synchronization. *eNeuro*. 2018; 25;5(5):ENEURO.0088-18.2018. doi: 10.1523/ENEURO.0088-18.2018.
188. MacDonald M.L., Alhassan J., Newman J.T., Richard M., Gu H., Kelly R.M. et al. Selective loss of smaller spines in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2017; 174:586-594. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.16070814.
189. Hui C.W., Bhardwaj S.K., Sharma K., Joseph A.T., Bisht K., Picard K. et al. Microglia in the developing prefrontal cortex of rats show dynamic changes following neonatal disconnection of the ventral hippocampus. *Neuropharmacology*. 2019; 146:264-275. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.12.007.
190. Deczkowska A., Keren-Shaul H., Weiner A., Colonna M., Schwartz M., Amit I. Disease-associated microglia: a universal immune sensor of neurodegeneration. *Cell*. 2018; 173:1073-1081. doi: 10.1016/j.cell.2018.05.003.
191. Uranova N.A., Vikhreva O.V., Rakhmanova V.I., Orlovskaya D.D. Ultrastructural pathology of oligodendrocytes adjacent to microglia in prefrontal white matter in schizophrenia. *NPJ Schizophr*. 2018; 4:26.
192. Stratoulis V., Venero J.L., Tremblay M., Joseph B. Microglial subtypes: diversity within the microglial community. *EMBO J*. 2019; 38:e101997.
193. Dienel S.J., Lewis D.A. Alterations in cortical interneurons and cognitive function in schizophrenia. *Neurobiol. Dis*. 2019; 131:104208. doi: 10.1016/j.nbd.2018.06.020.
194. Howes O.D., McCutcheon R., Owen M.J., Murray R.M. The role of genes, stress, and dopamine in the development of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2017; 81:9-20. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.07.014.
195. Uno Y., Coyle J.T. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci*. 2019; 73, 204-215.
196. Sigurdsson T., Duvarci S. Hippocampal-prefrontal interactions in cognition, behavior and psychiatric disease. *Front. Syst. Neurosci*. 2015; 9:190. doi: 10.3389/fnsys.2015.00190.
197. Rogers G.B., Keating D.J., Young R.L., Wong M.L., Licinio J., Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol. Psychiatry*. 2016; 21:738-748. doi: 10.1038/mp.2016.50.
198. Luchicch, A., Lecca S., Melis M., De Felice M., Cadeddu F., Frau R. et al. Maternal immune activation disrupts dopamine system in the offspring. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2016; 19:pyw007. doi: 10.1093/ijnp/pyw007.
199. Kesby J.P., Eyles D.W., McGrath J.J., Scott J.G. Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience. *Transl. Psychiatry*. 2018; 8:30.

200. Thion M.S., Mosser C.A., Férézou I., Grisel P., Baptista S., Low D. et al. Biphasic impact of prenatal inflammation and macrophage depletion on the wiring of neocortical inhibitory circuits. *Cell Rep.* 2019; 28:1119-1126.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.06.086.
201. Brenhouse H.C., Danese A., Grassi-Oliveira R. Neuroimmune impacts of early-life stress on development and psychopathology. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2019; 43:423-447. doi: 10.1007/7854_2018_53.
202. Goodwill H.L., Manzano-Nieves G., LaChance P., Teramoto S., Lin S., Lopez C. Early life stress drives sex-selective impairment in reversal learning by Affecting parvalbumin interneurons in orbitofrontal cortex of mice. *Cell Rep.* 2018; 25:2299-2307.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2018.11.010.
203. Ohta K.I., Suzuki S., Warita K., Sumitani K., Tenkumo C., Ozawa T. et al. The effects of early life stress on the excitatory/inhibitory balance of the medial prefrontal cortex. *Behav. Brain Res.* 2020; 379:112306. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112306.
204. Holland F.H., Ganguly P., Potter D.N., Chartoff E.H., Brenhouse H.C. Early life stress disrupts social behavior and prefrontal cortex parvalbumin interneurons at an earlier time-point in females than in males. *Neurosci. Lett.* 2014; 566:131-136. doi: 10.1016/j.neulet.2014.02.023.
205. Kaar S.J., Angelescu I., Marques T.R., Howes O.D. Pre-frontal parvalbumin interneurons in schizophrenia: a meta-analysis of post-mortem studies. *J. Neural Transm.* 2019; 126:1637-1651. doi:10.1007/s00702-019-02080-2.
206. Borrell V., Marín O. Meninges control tangential migration of hemderived Cajal-Retzius cells via CXCL12/CXCR4 signaling. *Nat. Neurosci.* 2006; 9:1284-1293. doi: 10.1038/nn1764.
207. Krystal J.H., Karper L.P., Seibyl J.P., Freeman G.K., Delaney R., Bremner J.D. et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1994; 51:199-214.
208. Adler C.M., Goldberg T.E., Malhotra A.K., Pickar D., Breier A. Effects of ketamine on thought disorder, working memory, and semantic memory in healthy volunteers. *Biol. Psychiatry.* 1998; 43:811-816. doi: 10.1016/s0006-3223(97)00556-8.
209. Hu W., MacDonald M.L., Elswick D.E., Sweet R.A. The glutamate hypothesis of schizophrenia: evidence from human brain tissue studies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2015; 1338:38-57. doi: 10.1111/nyas.12547.
210. Ehrenreich H. Autoantibodies against N-methyl-d-aspartate receptor 1 in health and disease. *Curr. Opin. Neurol.* 2018; 31:306-312. doi: 10.1097/wco.0000000000000546.
211. Ma, Y. J., and Garred, P. Pentraxins in complement activation and regulation. *Front. Immunol.* 2018; 9:3046. doi: 10.3389/fimmu.2018.03046.

212. Mei Y.Y., Wu D.C., Zhou N. Astrocytic regulation of glutamate transmission in schizophrenia. *Front. Psychiatry*. 2018; 9:544.
213. Johansson E.M., Bouchet D., Tamouza R., Ellul P., Morr A., Avignone E. et al. Human endogenous retroviral protein triggers deficit in glutamate synapse maturation and behaviors associated with psychosis. *Sci. Adv.* 2020; 6:eabc0708. doi: 10.1126/sciadv.abc0708.
214. Sofroniew N.J., Flickinger D., King J., Svoboda K. A large field of view two-photon mesoscope with subcellular resolution for in vivo imaging. *eLife*. 2016; 5:e14472.
215. Boido D., Rungta R.L., Osmanski B.F., Roche M., Tsurugizawa T., Charpak S. Mesoscopic and microscopic imaging of sensory responses in the same animal. *Nat. Commun.* 2019; 10:1110.
216. Grandjean J., Canella C., Anckaerts C., Bougacha S., Bienert T., Buehlmann D. et al. Common functional networks in the mouse brain revealed by multi-centre resting-state fMRI analysis. *Neuroimage*. 2020; 205:116278.
217. Glausier J.R., Lewis D.A. Dendritic spine pathology in schizophrenia. *Neuroscience*. 2013; 251:90-107. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.04.044
218. Berdenis van Berlekom A., Muflihah C.H., Middeldorp J., Hol E.M., Kahn R.S., de Witte L. D. Synapse pathology in schizophrenia: a metaanalysis of postsynaptic elements in postmortem brain studies. *Schizophr. Bull.* 2020; 46, 374-386.
219. Paolicelli R.C., Bolasco G., Pagani F., Maggi L., Scianni M., Panzanelli P. et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*. 2011; 333:1456-1458. doi: 10.1126/science.1202529.
220. Tay T.L., Savage J.C., Hui C.W., Bisht K., Tremblay M. Microglia across the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition. *J. Physiol.* 2017; 595:1929-1945. doi: 10.1113/jp272134.
221. Trachtenberg J.T., Chen B.E., Knott G.W., Feng G., Sanes J.R.E. et al. Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex. *Nature*. 2002; 420:788-794. doi: 10.1038/nature01273.
222. Holtmaat A., Svoboda K. Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10:647-658. doi: 10.1038/nrn2699.
223. Cruz-Martín A., Crespo M., Portera-Cailliau C. Glutamate induces the elongation of early dendritic protrusions via mGluRs in wild type mice, but not in fragile X mice. *PLoS One*. 2012; 7:e32446. doi: 10.1371/journal.pone.0032446.
224. Tremblay M., Lowery R.L., Majewska R.K. Microglial interactions with synapses are modulated by visual experience. *PLoS Biol.* 2010; 8:e1000527. doi: 10.1371/journal.pbio.1000527.

225. Lehrman E.K., Wilton D.K., Litvina E.Y., Welsh C.A., Chang S.T., Frouin A. et al. CD47 protects synapses from excess microgliamediated pruning during development. *Neuron*. 2018; 100:120-134.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2018.09.017.
226. Cruz-Martín A., Crespo M., Portera-Cailliau C. Delayed stabilization of dendritic spines in fragile X mice. *J. Neurosci*. 2010; 30:7793-7803. doi: 10.1523/jneurosci.0577-10.2010.
227. Okano H., Sasaki E., Yamamori T., Iriki A., Shimogori T., Yamaguchi Y. et al. Brain/MINDS: a Japanese national brain project for marmoset neuroscience. *Neuron*. 2016; 92:582-590. doi: 10.1016/j.neuron.2016.10.018.
228. Servick K. U.S. labs clamor for marmosets. *Science*. 2018; 362:383-384. doi: 10.1126/science.362.6413.383.