

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.126.49>**КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МОНОЦИТОВ И ПРОЦЕССА ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ДЕПРЕССИВНЫМ СИНДРОМОМ**

Научная статья

**Васильева Е.Ф.<sup>1,\*</sup>, Карпова Н.С.<sup>2</sup>, Шилов Ю.Е.<sup>3</sup>, Брусов О.С.<sup>4</sup>**<sup>1</sup> ORCID : 0000-0002-0218-833X;<sup>2</sup> ORCID : 0000-0003-2061-8097;<sup>3</sup> ORCID : 0000-0001-9301-2294;<sup>4</sup> ORCID : 0000-0003-1269-679X;<sup>1,2,3,4</sup> Научный центр психического здоровья, Москва, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (el\_vasiliyeva[at]mail.ru)

**Аннотация**

Результаты многочисленных исследований последних лет выявили высокое содержание в крови больных шизофренией, биполярно-аффективным расстройством (БАР) и депрессией секретируемых активированными моноцитами провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, TNF- $\alpha$  и хемокинов, например, MCP-1. Было убедительно доказано, что системные заболевания, такие как атеросклероз, онкология, диабет, ревматоидный артрит и нейроиммунное воспаление, также сопровождаются повышенной экспрессией активированными моноцитами провоспалительных медиаторов. На основании этих исследований психические заболевания, сопровождающиеся высокими уровнями провоспалительных цитокинов и хемокинов, относят к заболеваниям, в патогенезе которых лежит системное иммунное воспаление. В результате исследований системных заболеваний было показано, что активация и направленная миграция моноцитов помимо цитокинов и хемокинов регулируется продуктами деградации фибрина и коллагена с последующим взаимодействием активированных моноцитов с тромбоцитами с формированием моноцит-тромбоцитарных агрегатов (МТА), которые, в свою очередь, стимулируют провоспалительную активность моноцитов (ПАМ) и процессы тромбообразования. Вместе с тем механизмы активации моноцитов и тромбообразования в формировании системного иммунного воспаления у больных с психическими расстройствами до настоящего времени остаются неизученными. В связи с этим целью и задачей настоящего исследования было изучение клеточно-молекулярных механизмов стимуляции ПАМ и тромбообразования в процессе развития системного иммунного воспаления у больных с депрессивным синдромом до и после психотропной терапии.

**Ключевые слова:** провоспалительная активность моноцитов, тромбообразование, депрессивные состояния, микровезикулы, спонтанные сгустки.

**CELL AND MOLECULAR MECHANISMS OF PROINFLAMMATORY ACTIVITY OF MONOCYTES AND THROMBOGENESIS IN PATIENTS WITH DEPRESSIVE SYNDROME**

Research article

**Vasileva E.F.<sup>1,\*</sup>, Karpova N.S.<sup>2</sup>, Shilov Y.Y.<sup>3</sup>, Brusov O.S.<sup>4</sup>**<sup>1</sup> ORCID : 0000-0002-0218-833X;<sup>2</sup> ORCID : 0000-0003-2061-8097;<sup>3</sup> ORCID : 0000-0001-9301-2294;<sup>4</sup> ORCID : 0000-0003-1269-679X;<sup>1,2,3,4</sup> Mental Health Research Center, Moscow, Russian Federation

\* Corresponding author (el\_vasiliyeva[at]mail.ru)

**Abstract**

Numerous recent studies have revealed high blood levels of the proinflammatory cytokines IL-1, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  and chemokines such as MCP-1 secreted by activated monocytes in patients with schizophrenia, bipolar affective disorder (BAD) and depression patients. Systemic diseases such as atherosclerosis, cancer, diabetes, rheumatoid arthritis, and neuroimmune inflammation have also been demonstrated conclusively to be accompanied by increased expression of proinflammatory mediators by activated monocytes. Based on these studies, mental illnesses accompanied by high levels of proinflammatory cytokines and chemokines are considered to be diseases whose pathogenesis is systemic immune inflammation. Studies of systemic diseases have shown that monocyte activation and directed migration in addition to cytokines and chemokines is regulated by products of fibrin and collagen degradation with subsequent interaction of activated monocytes with thrombocytes to form platelet-monocyte aggregates (PMA), which in turn stimulate monocyte proinflammatory activity (MPA) and processes of thrombosis. At the same time, the mechanisms of monocyte activation and thrombogenesis in the formation of systemic immune inflammation in patients with psychiatric disorders remain largely unexplored to this day. In this regard, the purpose and objective of the present research was to study the cellular and molecular mechanisms of PMA stimulation and thrombosis during the development of systemic immune inflammation in patients with the depressive syndrome before and after psychotropic therapy.

**Keywords:** proinflammatory activity of monocytes, thrombosis, depression, microvesicles, spontaneous clots.

**Введение**

В конце прошлого века в исследованиях роли моноцитов и макрофагов в патогенезе психических заболеваний было установлено важное значение этих клеток и продуцируемых ими цитокинов в развитии шизофрении [1]. В дальнейшем роль моноцитов/макрофагов в патогенезе шизофрении и БАР была подтверждена результатами многочисленных генетических исследований [2]. Кроме того, было накоплено большое количество данных, свидетельствующих о высоком уровне в крови больных шизофренией, БАР и депрессией секретируемых активированными моноцитами провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, TNF- $\alpha$ ; хемокинов, например, MCP-1, а также рецепторов к ним [3], [4], [5].

В настоящее время в многочисленных исследованиях ряда системных заболеваний, таких как атеросклероз, онкология, диабет, ревматоидный артрит, а также нейроиммунное воспаление доказано, что повышение ПАМ связано с развитием системного иммунного воспаления в патогенезе этих заболеваний [6], [7]. В условиях нарушения целостности гематоэнцефалического барьера активированные моноциты с помощью секретируемых ими провоспалительных медиаторов мигрируют в воспаленный или поврежденный мозг [8], взаимодействуют с клетками микроглии, астроцитами и нейронами и стимулируют секрецию этими клетками провоспалительных цитокинов и хемокинов [9], которые, в свою очередь, рекрутируют клетки микроглии в места повреждения или воспаления [10]. Все это может вызывать нейровоспаление и приводить к когнитивным дисфункциям [9] и к утяжелению психических симптомов у больных с психическими расстройствами [5]. На основании этих исследований такие психические заболевания, как шизофрения, БАР и депрессия, ассоциированные с высокими уровнями провоспалительных медиаторов, можно отнести к заболеваниям, в патогенезе которых лежит системное иммунное воспаление [4], [5].

Результаты исследований последних 20 лет свидетельствуют, что одним из представлений, лежащих в основе развития иммунного воспаления, является регуляция активации и направленной миграции моноцитов помимо цитокинов и хемокинов продуктами деградации фибрина и коллагена с последующим взаимодействием активированных моноцитов с тромбоцитами с формированием моноцит-тромбоцитарных агрегатов (МТА) [11], [12], [13]. Показано, что МТА, в свою очередь, индуцируют активацию моноцитов с провоспалительным фенотипом [14] и секрецию ими провоспалительных цитокинов, хемокинов, а также экспрессию молекул клеточной адгезии [15], [16], что приводит к рекрутированию МТА в места повреждения сосудов, что помогает поддерживать и модулировать воспаление.

Известно, что активированные моноциты/макрофаги синтезируют тканевой фактор (ТФ) и запускают сложный каскад реакций, приводящих к активации тромбина и превращению фибриногена в фибрин, что обеспечивает процесс свертывания крови [17], [18]. В исследованиях, направленных на изучение процесса тромбообразования у больных с психическими расстройствами, в частности, у пациентов с рецидивирующими депрессивными расстройствами, рядом авторов было отмечено значительное повышение прокоагулянтной активности, ассоциированной с тромбоцитарным ТФ, а у больных с ранним диагнозом депрессии выявлено повышенное образование фибрина [19]. При этом депрессивные расстройства у больных часто сопровождались ишемической болезнью сердца и увеличением риска сердечного приступа [20].

Установлено, что активированные тромбоциты и моноциты отщепляют от своей мембраны микровезикулы (МВ), которые экспрессируют ТФ и катализируют на своей поверхности каскад коагуляции [21], что приводит к образованию фибрина и к усилению процесса микротромбообразования за счет образования МВ спонтанных сгустков.

Все это вместе свидетельствует о важной роли активированных моноцитов в клеточно-молекулярных механизмах тромбообразования в развитии системного иммунного воспаления. Вместе с тем у больных с психическими расстройствами этот вопрос до настоящего времени остается до конца не изученным. В связи с этим целью и задачей настоящего исследования было изучение клеточно-молекулярных механизмов ПАМ и тромбообразования в процессе развития системного иммунного воспаления у больных с депрессивным синдромом до и после психотропной терапии.

### **Методы и принципы исследования**

С помощью иммунологических и биохимических методов обследовано до и после лечения 66 больных с депрессивным синдромом женского пола в возрасте от 15 до 56 лет (средний возраст  $29,0 \pm 1,4$  года). В качестве контрольной группы обследовано 23 психически и соматически здоровые женщины соответствующего возраста. Все больные находились на стационарном лечении в клиническом Отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ «Научного центра психического здоровья» и обследовались дважды: при поступлении в клинику и после проведенного психотропного лечения при выписке на этапе редукции психопатологических расстройств.

Настоящую работу проводили в соответствии с этическими стандартами Локального этического комитета ФГБНУ «Научного центра психического здоровья».

Иммунологические исследования включали оценку уровня провоспалительной активности моноцитов (ПАМ) у больных и здоровых с помощью разработанного нами метода подсчета количества больших моноцитов с диаметром от 12,5 до 15 мкм и общего количества моноцитов с диаметром от 9 до 15 мкм на многофункциональном счетчике и анализаторе клеток Multisizer MS-4 (Beckman Coulter, USA). Результат рассчитывали как отношение в процентах количества больших моноцитов к общему количеству моноцитов и представляли в виде индекса провоспалительной активности моноцитов (ИПАМ) [22].

Биохимические исследования у больных и здоровых включали в себя постановку теста тромбодинамики (ТД), который лежит в основе нового метода диагностики нарушений системы плазменного гемостаза, позволяющего выявить риски тромбообразования. Для этого использовали анализатор тромбодинамики Т-2 (ООО «Гемакор», Москва), который дает возможность наблюдать процессы коагуляции в каналах кюветы, заполненных плазмой крови. В отличие от стандартных тестов, в которых активация свертывания плазмы происходит во всем объеме исследуемого образца, в применяемом нами тесте используется плоская поверхность активатора, на которую наносится тромбопластин, (содержащий ТФ и липиды), который инициирует на этой поверхности процесс

свертывания и образования сгустка. При этом на экране монитора наблюдается непрерывный рост яркости, который объясняется ростом и уплотнением фибринового сгустка. Все преаналитические процедуры для исследования свертывания крови проводили согласно инструкции производителя (ООО Гемакор, Москва, Россия). Процессы, происходящие в каналах кюветы, фиксировались анализатором ТД и записывались в виде видеофайлов на персональный компьютер, связанный с анализатором. Среди параметров ТД исследовались такие, как Tlag – время задержки начала образования сгустка; Vi (мкм/мин) – начальная скорость роста сгустка; Vst (мкм/мин) – стационарная скорость роста сгустка, характеризует состояние внутреннего пути коагуляции, зависит от концентрации факторов V, VIII, IX, X, XI и тромбина, а также от концентрации спонтанных сгустков, образуемых MB; CS (мкм) – размер фибринового сгустка через 30 мин после начала теста, который является интегральной характеристикой работы плазменного звена свертывания. Также определяли следующие параметры теста: CoMaxVal\_1 (coagulation maximum value, усл. ед.) – максимальная яркость сгустка, растущего от активатора, в домене 1 (Рис.1., а); CoMaxVal\_2 – максимальная яркость сгустков, характеризующих появление спонтанных сгустков в нижней части кюветы, в домене 2 (Рис.1., б).

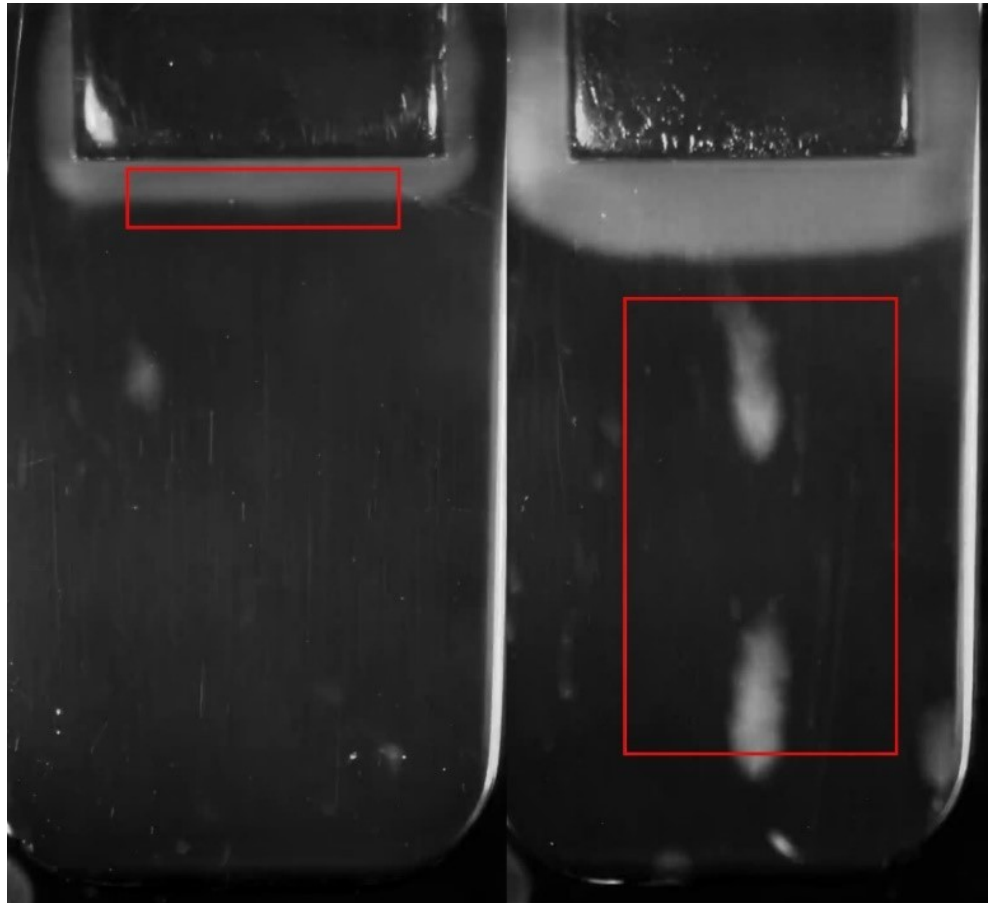


Рисунок 1 - Домены (обозначены красным) в каналах кюветы:

*a* - домен 1; *б* - домен 2

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.126.49.1>

Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA, версия 10 (Statsoft Inc., США). Для оценки исследуемых параметров использовали t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых переменных. Для выявления связей между рассматриваемыми показателями проводили оценку линейной регрессии с помощью критерия Фишера (F-ratio). Статистически значимые различия отмечали при  $p < 0,05$ ; различия на уровне тенденции отмечали при  $0,1 > p \geq 0,05$ .

#### **Основные результаты и обсуждение**

Результаты оценки значений изученных показателей у больных с депрессивным синдромом и здоровых представлены в таблице 1.

Можно видеть, что в группе больных до лечения значения показателей ИПАМ, Vst и CS были существенно выше ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$  и  $p < 0,05$ , соответственно), а величина Tlag была значительно ниже ( $p < 0,001$ ) по сравнению с их значениями в контроле. Значения показателей CoMaxVa\_1 и CoMaxVal\_2 превышали значение в контроле на уровне тенденции. Другими словами у обследованных больных с высокой степенью достоверности выявлялось повышенное количество больших моноцитов, которое на основании наших предыдущих исследований [22], [23] может свидетельствовать о высоком по сравнению с контролем уровне провоспалительной активности моноцитов у больных с депрессивным синдромом. Изменение показателей тромбодинамики: укорочение времени задержки начала образования фибринового сгустка параллельно с повышением стационарной скорости роста сгустка и его максимальной яркости, зависящих от концентрации МВ и

Таблица 1 - Значения изученных показателей в группах больных до и после лечения и в группе здоровых

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.126.49.2>

Группы обследуемых	ПОКАЗАТЕЛИ						
	ИПАМ, %	Плаг, мин	Vi, мкм/мин	Vst, мкм/мин	CS, мкм	CoMaxVal_1, усл. Ед	CoMaxVal_2, усл. ед
БОЛЬ-НЫЕ До лечения n=66	8,6±0,9***	1,05±0,0***	54,7±0,7	29,9±0,5*	1181,0± 15,6*	95,5±1,8	17,0±3,5
После лечения n=40	5,7±0,5°	1,2±0,1*	52,15±0,8	27,7±0,5°°	1109,15±17,9°°	92,5±2,2	11,2±3,8
ЗДОРО-ВЫЕ	3,8±0,4	1,5±0,3	52,0±2,1	27,1±1,6	1069,7± 63,9	87,1±4,3	5,7±2,4

Примечание: статистически значимые различия между показателями в группах больных и здоровых при \*\*\* -  $p < 0,001$ , \* -  $p < 0,05$ ; в общих группах больных до и после лечения при °° -  $p < 0,01$ , при ° -  $p < 0,05$

Образования прокоагулянтных спонтанных сгустков, а также увеличение его размера может свидетельствовать, по данным литературы, об активации процесса тромбообразования у больных с этой патологией [19], [24]. Выявленные нами закономерности, указывающие на повышение провоспалительной активности моноцитов и прокоагулянтной активности плазмы с образованием с помощью МВ прокоагулянтных спонтанных сгустков, могут быть связаны с развитием системного иммунного воспаления у больных с депрессивным синдромом, что подтверждается данными литературы [4], [5], [21].

Результаты, полученные в группе больных после применения комбинированной терапии антидепрессантами и антипсихотиками, выявили существенное снижение значений показателей ИПАМ, Vst и CS по сравнению с их величинами до лечения ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ , соответственно). При этом значения этих показателей практически не отличались от контроля. Что касается Ptag, то после лечения, напротив, отмечалась тенденция к повышению величины этого показателя. Тем не менее он оставался значительно сниженным по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). На основании полученных данных можно предположить, что уменьшение уровня ПАМ и ингибирование активности процесса тромбообразования у больных с депрессивным синдромом после терапии антидепрессантами и нейролептиками свидетельствует о снижении остроты системного иммунного воспаления у больных с этой патологией, что подтверждается данными литературы [24]. Результаты анализа, проведенного с помощью линейной регрессии, выявили после лечения в группе больных положительную связь между значением ИПАМ и величиной показателя тромбодинамики CoMaxVal\_2, характеризующего уровень образования спонтанных сгустков, формируемых МВ ( $r=0,7$ ;  $p < 0,01$ ). С нашей точки зрения это наблюдение может опосредованно свидетельствовать о существовании возможной сигнальной связи, осуществляемой с помощью ТФ, экспрессируемого микровезикулами, между активированными моноцитами и активностью тромбообразования у больных с депрессивным синдромом.

### Заключение

Таким образом, полученные результаты выявили у больных с депрессивным синдромом одновременное повышение провоспалительной активности моноцитов и прокоагулянтной активности плазмы с образованием прокоагулянтных спонтанных сгустков, которое может быть связано с развитием системного иммунного воспаления в патогенезе этого заболевания. После комбинированной терапии антидепрессантами и антипсихотиками выявлялось снижение как провоспалительной активности моноцитов, так и активности тромбообразования, что указывало на возможность снижения выраженности системного иммунного воспаления у больных с этой патологией.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Conflict of Interest

None declared.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### Список литературы / References

1. Smith R.S. The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia. — p. additional evidence / R.S. Smith, M. Maes // *Med Hypotheses*. — 1995. — 45(2). — p. 135–141. — DOI: 10.1016/0306-9877(95)90062-4
2. Drexhage R.C. Inflammatory gene expression in monocytes of patients with schizophrenia: overlap and difference with bipolar disorder. A study in naturalistically treated patients / R.C. Drexhage, L. van der Heul-Nieuwenhuijsen, R.C. Padmos et al. // *Int J Neuropsychopharmacol*. — 2010. — 13(10). — p. 1369–1381. — DOI: 10.1017/S1461145710000799
3. Beumer W. Increased level of serum cytokines, chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome / W. Beumer, R.C. Drexhage, H. De Wit et al. // *Psychoneuroendocrinology*. — 2012. — 37(12). — p. 1901–1911. — DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.04.001
4. Dickerson F. Inflammatory Markers in Recent Onset Psychosis and Chronic Schizophrenia / F. Dickerson, C. Stallings, A. Origoni et al. // *Schizophrenia Schizophr Bull*. — 2016. — 42(1). — p. 134–141. — DOI: 10.1093/schbul/sbv108
5. Ferrari P. Depression and Mania Induce Pro-inflammatory Activation of Macrophages Following Application of Serum From Individuals With Bipolar Disorder / P. Ferrari, M.M. Parisi, R. Colombo et al. // *Clin Psychopharmacol Neurosci*. — 2018. — 16(1). — p. 103–108. — DOI: 10.9758/cpn.2018.16.1.103
6. Ziegler-Heitbrock L. The CD14+ CD16+ blood monocytes: their role in infection and inflammation / L. Ziegler-Heitbrock // *J.Leukoc Biol*. — 2007. — 81(3). — p. 584–92. — DOI: 10.1189/jlb.0806510
7. Merino A. Senescent CD14+CD16+ Monocytes Exhibit Proinflammatory and Proatherosclerotic Activity / A. Merino, P. Buendia, A. Martin-Malo et al. // *J. Immunol*. — 2011. — 186(3). — p. 1809–1815. — DOI: 10.4049/jimmunol.1001866
8. Réus G.Z. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders / G.Z. Réus, G.R. Fries, L. Stertz et al. // *Neuroscience*. — 2015. — 300. — p. 141–154. — DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.018
9. Jakobsson J. Monocyte and microglial activation in patients with mood-stabilized bipolar disorder / J. Jakobsson, M. Bjerke, S. Sahebi et al. // *J Psychiatry Neurosci*. — 2015. — 40(4). — p. 250–258. — DOI: 10.1503/jpn.140183
10. Hinojosa A.E. CCL2/MCP-1 modulation of microglial activation and proliferation / A.E. Hinojosa, B. Garcia-Bueno, J.C. Leza et al // *J Neuroinflammation*. — 2011. — 8. — p. 77. — DOI: 10.1186/1742-2094-8-77

11. Fei X. Papain Ameliorates the MPAs Formation Mediated Activation of Monocytes by Inhibiting Cox-2 Expression via Regulating the MAPKs and PI3K/Akt Signal Pathway / X. Fei, W. Yuan, Y. Zhao et al. // *BioMed Res. Int.* — 2018. — DOI: 10.1155/2018/3632084.
12. Sarma J. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndrome. / J. Sarma, C.A. Laan, S. Alam et al. // *Circulation.* — 2002. — 105(18). — p. 2166–2171. — DOI: 10.1161/01.cir.0000015700.27754.6f
13. FcFadyen J.D. Platelets are not just for clots. *Transfus* / J.D. FcFadyen, Z.S. Kaplan // *Med. Rev.* — 2015. — 29. — p. 110–119. — DOI: 10.1016/j.tmr.2014.11.006
14. Haynes A. Relationship between monocyte-platelet aggregation and endothelial function in middle-aged and elderly adults / A. Haynes, M.D. Linden, E. Robey et al. // *Physiol Rep.* — 2017. — 5(10). — p. e13189. — DOI: 10.14814/phy2.13189
15. Dixon D.A. Expression of COX-2 in platelet-monocyte interactions occurs via combinatorial regulation involving adhesion and cytokine signaling / D.A. Dixon, N.D. Tolley, K. Bemis-Standoli et al. // *J. Clin. Invest.* — 2006. — 116(10). — p. 2727–2738. — DOI: 10.1172/JCI27209.
16. Kannan M. Platelet activation markers in evaluation of thrombotic risk factors in various clinical settings / M. Kannan, F. Ahmad, R. Saxena // *Blood Rev.* — 2019. — 37. — DOI: 10.1016/j.blre.2019.05.007
17. Semeraro F. Tissue factor-expressing monocytes inhibit fibrinolysis through a TAFI-mediated mechanism, and make clots resistant to heparins / F. Semeraro, C.T. Ammollo, N. Semeraro et al. // *Haematologica.* — 2009. — 94(6). — p. 819–826. — DOI: 10.3324/haematol.2008.000042
18. Ivanov I.I. Platelet P-selectin triggers rapid surface exposure of tissue factor in monocytes / I.I. Ivanov, B.H.R. Apta, A.M. Bonna et al. // *Sci Rep.* — 2019. — 9(1). — p. 13397. — DOI: 10.1038/s41598-019-49635-7
19. Hoirisch-Clapauch S.H. Coagulation and mental disorders / S.H. Hoirisch-Clapauch, A.E. Nardi, J.C. Gris et al. // *Rambam Maimonides Med J.* — 2014. — 5(4). — p. e0036. — DOI: 10.5041/RMMJ.10170
20. Wiltink J. Prevalence of distress, comorbid conditions and well being in the general population / J. Wiltink, M.E. Beutel, Y. Till et al. // *J. Affect. Disord.* — 2011. — 130(3). — p. 429–437
21. Brambilla M. Different Contribution of Monocyte- and Platelet-Derived Microvesicles to Endothelial Behavior / M. Brambilla, M. Talmon, P. Canzano et al. // *Int J Mol Sci.* — 2022. — 23(9). — p. 4811. — DOI: 10.3390/ijms23094811
22. Васильева Е.Ф. Оценка уровня провоспалительной активности моноцитов у больных с депрессивными состояниями в рамках шизофрении / Е.Ф. Васильева, И.В. Олейчик, П.А. Баранов и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова.* — 2022. — 121(11). — с. 61–66. — DOI: 10.17116/jnevro202112111161
23. Васильева Е.Ф. Оценка уровня субпопуляции моноцитов CD14+/CD16+ у больных юношескими депрессиями / Е.Ф. Васильева, Т.П. Секирина, З.В. Сарманова и др. // *Медицинская иммунология.* — 2019. — 21(2). — с. 257–268. — DOI: 10.15789/1563-0625-2019-2-257-268
24. Брусов О.С. Снижение прокоагулянтной активности крови при комбинированной терапии антидепрессантами и нейролептиками у пациентов с эндогенными психическими расстройствами / О.С. Брусов, Н.С. Карпова, И.В. Олейчик и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова.* — 2021. — 121(11). — с. 55–60. — DOI: 10.17116/jnevro202112111155

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Smith R.S. The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia. — p. additional evidence / R.S. Smith, M. Maes // *Med Hypotheses.* — 1995. — 45(2). — p. 135–141. — DOI: 10.1016/0306-9877(95)90062-4
2. Drexhage R.C. Inflammatory gene expression in monocytes of patients with schizophrenia: overlap and difference with bipolar disorder. A study in naturalistically treated patients / R.C. Drexhage, L. van der Heul-Nieuwenhuisen, R.C. Padmos et al. // *Int J Neuropsychopharmacol.* — 2010. — 13(10). — p. 1369–1381. — DOI: 10.1017/S1461145710000799
3. Beumer W. Increased level of serum cytokines, chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome / W. Beumer, R.C. Drexhage, H. De Wit et al. // *Psychoneuroendocrinology.* — 2012. — 37(12). — p. 1901–1911. — DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.04.001
4. Dickerson F. Inflammatory Markers in Recent Onset Psychosis and Chronic Schizophrenia / F. Dickerson, C. Stallings, A. Origoni et al. // *Schizophrenia Schizophr Bull.* — 2016. — 42(1). — p. 134–141. — DOI: 10.1093/schbul/sbv108
5. Ferrari P. Depression and Mania Induce Pro-inflammatory Activation of Macrophages Following Application of Serum From Individuals With Bipolar Disorder / P. Ferrari, M.M. Parisi, R. Colombo et al. // *Clin Psychopharmacol Neurosci.* — 2018. — 16(1). — p. 103–108. — DOI: 10.9758/cpn.2018.16.1.103
6. Ziegler-Heitbrock L. The CD14+ CD16+ blood monocytes: their role in infection and inflammation / L. Ziegler-Heitbrock // *J. Leukoc Biol.* — 2007. — 81(3). — p. 584–92. — DOI: 10.1189/jlb.0806510
7. Merino A. Senescent CD14+CD16+ Monocytes Exhibit Proinflammatory and Proatherosclerotic Activity / A. Merino, P. Buendia, A. Martin-Malo et al. // *J. Immunol.* — 2011. — 186(3). — p. 1809–1815. — DOI: 10.4049/jimmunol.1001866
8. Réus G.Z. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders / G.Z. Réus, G.R. Fries, L. Stertz et al. // *Neuroscience.* — 2015. — 300. — p. 141–154. — DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.018
9. Jakobsson J. Monocyte and microglial activation in patients with mood-stabilized bipolar disorder / J. Jakobsson, M. Bjerke, S. Sahebi et al. // *J Psychiatry Neurosci.* — 2015. — 40(4). — p. 250–258. — DOI: 10.1503/jpn.140183
10. Hinojosa A.E. CCL2/MCP-1 modulation of microglial activation and proliferation / A.E. Hinojosa, B. Garcia-Bueno, J.C. Leza et al // *J Neuroinflammation.* — 2011. — 8. — p. 77. — DOI: 10.1186/1742-2094-8-77
11. Fei X. Papain Ameliorates the MPAs Formation Mediated Activation of Monocytes by Inhibiting Cox-2 Expression via Regulating the MAPKs and PI3K/Akt Signal Pathway / X. Fei, W. Yuan, Y. Zhao et al. // *BioMed Res. Int.* — 2018. — DOI: 10.1155/2018/3632084.



12. Sarma J. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndrome. / J. Sarma, C.A. Laan, S. Alam et al. // *Circulation*. — 2002. — 105(18). — p. 2166–2171. — DOI: 10.1161/01.cir.0000015700.27754.6f
13. FcFadyen J.D. Platelets are not just for clots. *Transfus* / J.D. FcFadyen, Z.S. Kaplan // *Med. Rev.* — 2015. — 29. — p. 110–119. — DOI: 10.1016/j.tmr.2014.11.006
14. Haynes A. Relationship between monocyte-platelet aggregation and endothelial function in middle-aged and elderly adults / A. Haynes, M.D. Linden, E. Robey et al. // *Physiol Rep.* — 2017. — 5(10). — p. e13189. — DOI: 10.14814/phy2.13189
15. Dixon D.A. Expression of COX-2 in platelet-monocyte interactions occurs via combinatorial regulation involving adhesion and cytokine signaling / D.A. Dixon, N.D. Tolley, K. Bemis-Standoli et al. // *J. Clin. Invest.* — 2006. — 116(10). — p. 2727–2738. — DOI: 10.1172/JCI27209.
16. Kannan M. Platelet activation markers in evaluation of thrombotic risk factors in various clinical settings / M. Kannan, F. Ahmad, R. Saxena // *Blood Rev.* — 2019. — 37. — DOI: 10.1016/j.blre.2019.05.007
17. Semeraro F. Tissue factor-expressing monocytes inhibit fibrinolysis through a TAFI-mediated mechanism, and make clots resistant to heparins / F. Semeraro, C.T. Ammollo, N. Semeraro et al. // *Haematologica*. — 2009. — 94(6). — p. 819–826. — DOI: 10.3324/haematol.2008.000042
18. Ivanov I.I. Platelet P-selectin triggers rapid surface exposure of tissue factor in monocytes / I.I. Ivanov, B.H.R. Apta, A.M. Bonna et al. // *Sci Rep.* — 2019. — 9(1). — p. 13397. — DOI: 10.1038/s41598-019-49635-7
19. Hoirisch-Clapauch S.H. Coagulation and mental disorders / S.H. Hoirisch-Clapauch, A.E. Nardi, J.C. Gris et al. // *Rambam Maimonides Med J.* — 2014. — 5(4). — p. e0036. — DOI: 10.5041/RMMJ.10170
20. Wiltink J. Prevalence of distress, comorbid conditions and well being in the general population / J. Wiltink, M.E. Beutel, Y. Till et al. // *J. Affect. Disord.* — 2011. — 130(3). — p. 429–437
21. Brambilla M. Different Contribution of Monocyte- and Platelet-Derived Microvesicles to Endothelial Behavior / M. Brambilla, M. Talmon, P. Canzano et al. // *Int J Mol Sci.* — 2022. — 23(9). — p. 4811. — DOI: 10.3390/ijms23094811
22. Vasilyeva E.F. Ocenka urovnja provospalitel'noj aktivnosti monocitov u bol'nyh s depressivnymi sostojanijami v ramkah shizofrenii [Assessment of the level of proinflammatory activity of monocytes in patients with depressive states within the framework of schizophrenia] / E.F. Vasilyeva, I.V. Oleychik, P.A. Baranov et al. // *Zhurnal nevrologii i pihiatrii im S.S. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov]. — 2022. — 121(11). — p. 61-66. — DOI: 10.17116/jnevro202112111161 [in Russian]
23. Vasilyeva E.F. Ocenka urovnja subpopuljacji monocitov CD14+/CD16+ u bol'nyh junosheskimi depressijami [Assessment of the level of CD14+/CD16+ monocyte subpopulation in patients with juvenile depression] / E.F. Vasilyeva, T.P. Sekirina, Z.V. Sarmanova et al. // *Medicinskaja immunologija* [Medical Immunology]. — 2019. — 21(2). — p. 257-268. — DOI: 10.15789/1563-0625-2019-2-257-268 [in Russian]
24. Brusov O.S. Snizhenie prokoaguljantnoj aktivnosti krovi pri kombinirovannoj terapii antidepressantami i nejroleptikami u pacientov s jendogennymi psihicheskimi rasstrojstvami [Reduction of blood procoagulant activity in combination therapy with antidepressants and neuroleptics in patients with endogenous mental disorders] / O.S. Brusov, N.S. Karpova, I.V. Oleychik et al. // *Zhurnal nevrologii i pihiatrii im S.S. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov]. — 2021. — 121(11). — p. 55-60. — DOI: 10.17116/jnevro202112111155 [in Russian]