

Воспаление как связующее звено между депрессией и метаболическим синдромом

Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Мазо Г.Э.

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Обзорная статья

Резюме. Депрессия вносит основной вклад в общее глобальное бремя болезней, в том числе, и по причине повышенного риска развития широкого круга сопутствующей соматической патологии — высокий процент смертности психиатрических пациентов обусловлен физическими заболеваниями, преимущественно сердечно-сосудистыми (ССЗ). Одним из факторов риска развития ССЗ и частым коморбидным депрессии состоянием является метаболический синдром (МС). Целью данного обзора является систематизация данных о взаимосвязи МС и депрессии, в частности, за счет общих патогенетических механизмов — системного воспаления. В статье поднимается вопрос использования гематологических коэффициентов системного воспаления (ГКСВ) в диагностике как МС, так и аффективной патологии, а также приводятся данные о новых комбинированных показателях, включающих клеточное звено и показатели липидограммы.

К последним относятся соотношения лимфоцитов и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (Lymphocyte To High-Density Lipoprotein Ratio, LHR), нейтрофилов/ЛПВП (Neutrophil To High-Density Lipoprotein Ratio, NHR), тромбоцитов/ЛПВП (Platelet To High-Density Lipoprotein Ratio, PHR) и моноцитов/ЛПВП (Monocyte To High-Density Lipoprotein Ratio, MHR). Понимание связи между гематологическими коэффициентами и метаболическим синдромом у пациентов с депрессией может помочь в выявлении лиц с высоким риском его развития и определении своевременных профилактических мер. Различные клинические испытания и проведенные исследования указывают на связь между гематологическими параметрами и метаболическим синдромом, однако, вопрос выбора наиболее эффективных коэффициентов остается открытым. Дальнейшее изучение проблемы может помочь выявить потенциальные риски коморбидных нарушений и проводить своевременные профилактические мероприятия.

Ключевые слова: метаболический синдром, гематологический коэффициент, клеточное соотношение, депрессия, воспаление, биомаркер.

Информация об авторах

Горбунова Александра Петровна* — e-mail: gorbunovasashaa@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-0351-7157>

Рукавишников Григорий Викторович — e-mail: grigory_v_r@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Мазо Галина Элевна — e-mail: galina-mazo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

Как цитировать: Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Мазо Г.Э. Воспаление как связующее звено между депрессией и метаболическим синдромом. *Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024; 58:4(2):8-19. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1005>.

Конфликт интересов: Г.Э. Мазо является членом редакционной коллегии.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024-2026 гг. (XSOZ) 2024 0012.

Inflammation as a link between depression and metabolic syndrome

Aleksandra P. Gorbunova, Grigory V. Rukavishnikov, Galina E. Mazo
V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Review article

Summary. Depression makes a major contribution to the overall global burden of disease, including the increased risk of a wide range of concomitant somatic pathology. A high percentage of mortality in psychiatric patients is attributed to physical diseases, mainly cardiovascular (CVD). Metabolic syndrome (MetS) is one of the risk factors for both the CVD and a frequent comorbid depression. The purpose of this review is to systematize data on the relationship between MetS and depression, in particular, on the shared pathogenetic mechanisms as systemic inflammation. The manuscript evaluates the issue of the use of hematological indices of systemic inflammation (HISIs) in the diagnosis of both MetS and affective pathology, and also provides data on new combined indicators, including the cellular link and lipidogram parameters. The latter include the ratios of lymphocytes and high-density lipoproteins (HDL) (Lymphocyte To High-Density Lipoprotein Ratio, LHR), neutrophils/HDL (Neutrophil To High-Density Lipoprotein Ratio, NHR), platelets/HDL (Platelet To High-Density Lipoprotein Ratio, PHR) and monocytes/HDL (Monocyte To High Density Lipoprotein Ratio, MHR). Understanding the relationship between hematological indices and metabolic syndrome in patients with depression can help identify individuals at high risk and identify timely preventive measures. Various clinical trials and studies indicate a link between hematological parameters and metabolic syndrome, but the question of choosing the most effective coefficients remains open. Further study of the problem can help identify potential risks of comorbid disorders and perform adequate preventive strategies.

Key words: metabolic syndrome, hematological indices, cellular ratio, depression, inflammation, biomarkers.

Information about the authors

Aleksandra P. Gorbunova* — e-mail: gorbunovasashaa@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-0351-7157>

Grigory V. Rukavishnikov — e-mail: grigory_v_r@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Galina E. Mazo — e-mail: galina-mazo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

To cite this article: Gorbunova AP, Rukavishnikov GV, Mazo GE. Inflammation as a link between depression and metabolic syndrome. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:4(2):8-19. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-4-1005>. (In Russ.)

Conflict of interest: Galina E. Mazo member of the editorial board.

The study was carried out within the framework of the state assignment of V.M. Bekhterev' National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation for 2024-2026. (XSOZ) 2024 0012.

Депрессия является ведущей причиной инвалидности и вносит основной вклад в общее глобальное бремя болезней [87] в том числе и по причине повышенного риска развития широкого круга соматических заболеваний [7], таких как сердечно-сосудистые (ССЗ), онкологические заболевания, сахарный диабет и другие эндокринологические заболевания, которые в свою очередь ассоциированы с повышенным уровнем смертности [26].

Около 60% повышенной смертности, наблюдаемой у психиатрических пациентов, обусловлено сопутствующими физическими заболеваниями, преимущественно сердечно-сосудистыми [81]. Одним из факторов риска развития ССЗ и частым коморбидным депрессии состоянием является метаболический синдром (МС). Концепция метаболического синдрома была предложена G. Reaven еще в 1988 г. под названием Syndrome X [61], а официально сформулирована ВОЗ — в 1998 г. [60]. Распространенность метаболического синдрома неуклонно увеличивается во всем мире [68], и в последние годы он стал одной из главных проблем общественного здравоохранения.

По оценкам специалистов, к 2030 году до 57,8 % взрослого населения планеты будут страдать от избыточного веса или ожирения — основных компонентов МС [25].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о связи депрессии и метаболических нарушений. Так, распространенность метаболического синдрома в общей популяции составляет 13-15%. По данным Всемирной организации здравоохранения, метаболический синдром среди европейского населения выявляется у 15,7% мужчин и 14,2% женщин в возрасте от 30 до 89 лет [32]. В группе пациентов, страдающих депрессией, проявления метаболического синдрома встречается чаще. Так, среди людей, которые перенесли хотя бы один эпизод депрессии, распространенность метаболического синдрома оставляет 36% [31], а у пациентов, которые в течение 6 лет страдают депрессией, увеличивается до 58% [1]. И напротив — риск депрессии повышается у людей с ожирением и метаболическими нарушениями, например, гипертонией, дислипидемией, высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ) или резистентностью к инсулину (в отличие, в частности, от людей с

ожирением и нормальным метаболизмом, имеющих меньший риск возникновения депрессии) [54]. Необходимо отметить, что в популяции пациентов, у которых диагностировано не менее трех компонентов метаболического синдрома, до 61,5% выявляется депрессивная симптоматика [6, 69], что значительно превышает распространенность депрессии в общей популяции.

Имеются научные публикации, где выявлена связь депрессии и отдельных компонентов метаболического синдрома, таких как накопление висцерального жира [12], повышение уровня глюкозы [84], гипертензия [21, 67] и дислипидемии [65]. Генетические исследования также подтверждают связь между МС и психическими расстройствами. К белкам, участвующим в контроле энергетического обмена, относятся рецептор инсулина (CD220), переносчик глюкозы 1 (GLUT1), белок CD36, контролирует усвоение жира клетками и может быть вовлечен в этиологию МС [48], и PPAR, контролирующей метаболизм жира в клетках организма [49]. В современных работах было выявлено нарушение между экспрессией рецептора инсулина в моноцитах и физиологической чувствительностью к инсулину при шизофрении, а измененная экспрессия рецептора инсулина была ассоциирована с полигенными шкалами риска шизофрении [42]. Однако для аффективных расстройств аналогичных исследований не проводилось. L Del Bosque-Plata и соавт. исследовали роль гена TCF7L2 в развитии депрессивного расстройства (major depressive disorder, MDD), сахарного диабета 2 типа (СД2) и их коморбидности, чем продемонстрировали взаимовлияние между СД2 и MDD [22]. Помимо этого, было обнаружено, что мутации рецептора 5-HT_{2C} predisполагают к ожирению [59], а также связаны с аффективными расстройствами [43]. Аналогичную связь с расстройствами настроения демонстрируют мутации рецепторов меланокортина, играющих роль в адаптации метаболизма млекопитающих к сезонным изменениям в поставках пищи [71].

Ряд работ рассматривает воспалительные процессы как потенциальный связующий элемент между депрессией и метаболическими нарушениями, однако, имеющиеся на данный момент исследования для отдельных воспалительных и метаболических показателей, как правило, показывают вариабельные и неоднозначные результаты. Разработка эффективного метода исследования недорогих и легкодоступных биомаркеров, позволяющих предсказывать диагноз депрессии на ранних стадиях и оценить риск ее развития, представляется важной и актуальной задачей.

Депрессия, метаболический синдром и воспаление

Патофизиологические механизмы формирования депрессии представляют каскад сложных биологических процессов, в которых важнейшими являются нейроиммунная дисфункция и воспаление [4, 5, 15]. С учетом роли воспалительно-

го компонента для оценки риска формирования и прогноза течения депрессии изучаются такие маркеры как сывороточные цитокины [30], СРБ [35], липопротеины высокой плотности [80]. Также растет число сведений о возможности применения с этой целью показателей клинического анализа крови (нейтрофильно-лимфоцитарное (NLR), моноцитарно-лимфоцитарное (MLR) и тромбоцитарно-лимфоцитарное (PLR) соотношения, а также индексы системного иммунного воспаления (SII, количество тромбоцитов х количество нейтрофилов / лимфоцитов) и системной воспалительной реакции (SIRI, количество нейтрофилов х количество моноцитов / лимфоцитов)) [2], включая лимфоциты, нейтрофилы и тромбоциты.

Метаболический синдром также тесно ассоциирован с воспалительными процессами. С современных позиций его определяют как совокупность коррелирующих метаболических факторов риска, которые predisполагают индивида к развитию атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2 типа [29]. Предложены стандартные диагностические критерии, которые помогут исследовать эти факторы риска в клинических условиях: МС определяется абдоминальным ожирением, повышением систолического и диастолического артериального давления (АД), снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), повышением уровня триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови и повышением уровня глюкозы. Международная диабетическая федерация (IDF), рассматривая основные критерии МС, заявила, что именно абдоминальное ожирение является обязательным его компонентом и тесно связано с другими элементами данной патологии [9]. МС ассоциируется с субклиническим воспалением, которое может усугублять развитие и прогноз ССЗ [62], а повышение уровня маркеров воспаления также тесно коррелирует с центральным ожирением.

Исследования показали, что повышенное количество нейтрофилов и общее количество лейкоцитов потенциально связано с дисметаболизмом, вызванным ожирением, как в экспериментах на животных, так и на людях [10]. Ожирение, определяемое по индексу массы тела (ИМТ) и окружности талии, было связано с воспалением [23]. Исследования показали, что висцеральная жировая ткань создает субклиническое хроническое воспалительное состояние [27] путем выработки цитокинов, включая интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли- α (TNF- α), которые способствуют хроническому воспалительному состоянию, стимулируя выработку лейкоцитов [24]. Исследования также показали, что висцеральная жировая ткань действует как эндокринный орган, нарушая нормальный гормональный гомеостаз и тем самым способствуя развитию инсулинорезистентности [39], которая способствует повышению вязкости крови, создает протромботическое состояние и увеличивает выброс провоспалительных цитокинов, что способствует повышению риска ССЗ и

СД2. Окружность талии была увеличена при повышенном уровне лейкоцитов и NLR, что позволяет предположить, что окружность талии может быть использована в качестве параметра оценки количества лейкоцитов или NLR [82].

В других работах у субъектов с ожирением был значимо повышен уровень NLR по сравнению со здоровым контролем, а повышенный NLR, рассматриваемый как маркер воспаления, был независимым предиктором развития диабета 2 типа и его осложнений у субъектов с ожирением [38, 89]. Кроме того, было обнаружено, что более чем у 30 % людей с метаболическим синдромом были повышены уровни СРБ (38,8 %) или NLR (30,2 %) [75].

При этом, несмотря на доказанную роль иммунных клеток крови в патогенезе МС, данных о возможностях использования расчетных гематологических воспалительных коэффициентов в его диагностике представлено мало.

Из неспецифических маркеров воспаления как СРБ, так и клеточный коэффициент NLR служат индикаторами, которые легко измеряются и служат независимыми предикторами развития и метаболического синдрома, и ССЗ [63]. Показатели абдоминального ожирения показали сильную положительную корреляцию с СРБ не только в здоровой популяции, но и в популяции с метаболическим синдромом [56].

Другие компоненты метаболического синдрома также значительно повышают уровень как СРБ, так и соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (NLR) [73, 88]. Дислипидемия также положительно коррелирует с повышением уровня СРБ в плазме крови [76]. Имеются данные о связи дислипидемии с повышением уровня эозинофилов. Lin и соавт., 2023 [45] провели масштабное исследование, охватившее более 10 000 участников в течение 10 лет, результаты которого показали, что высокое количество эозинофилов ассоциируется с повышением уровня триглицеридов и снижением уровня ЛПВП, однако в проведенном систематическом обзоре [51] эти данные не нашли подтверждения.

В указанном выше крупном метаанализе (более 160 000 участников из 63 исследований) изучались взаимосвязи между общим и дифференцированным количеством лейкоцитов у пациентов с метаболическим синдромом [51]. Полученные результаты показали, что уровень общего количества лейкоцитов, количество нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, базофилов и NLR были значительно выше у пациентов с метаболическим синдромом по сравнению с контрольной группой. При этом не было значительных различий в количестве эозинофилов и MLR между пациентами с метаболическим синдромом и без него, а как наиболее информативный показатель авторы выделяют NLR. Подтверждением этого стало исследование Liu и соавт., 2019 [46], которое показало, что у пациентов с ССЗ NLR значительно выше, чем у пациентов без ССЗ, а также что пациенты с ССЗ, отвечающие всем 5 критериям МС, имели

более высокий показатель NLR, чем пациенты, отвечающие только 3 из 5 клинических критериев. Это дало возможность авторам предположить, что NLR является важным биомаркером не только для определения наличия синдрома, но и для прогнозирования его тяжести.

Также косвенно взаимосвязь тяжести МС и значений ГКСВ была подтверждена в исследовании Mehmet Kadri Akboga и соавт, 2016. В данной работе была обнаружена градуированная взаимосвязь между увеличением количества компонентов МС и PLR, а PLR положительно коррелировал с уровнем СРБ. При сравнении групп с МС и без него были выявлены значительно более высокие уровни PLR и СРБ у первых. При многофакторном регрессионном анализе PLR, СРБ и возраст оставались независимыми предикторами наличия МС [8].

В младшей возрастной группе свою диагностическую ценность продемонстрировал коэффициент SII (чувствительность 0.83 и специфичность 0.63) при сравнении групп детей с ожирением (медианный возраст 13 (IQR: 11–15) лет) с МС и без него. Кроме того, SII был положительно связан с биомаркерами кардиометаболического риска (индексом инсулинорезистентности, уровнями ЛПВП и холестерина, не входящего в состав ЛПВП) [57].

Коэффициенты воспаления с использованием ЛПВП

В связи с наличием ассоциации процессов воспаления и нарушения липидного обмена помимо уже описанных выше ГКСВ, были выделены и другие соотношения, потенциально обладающие свойствами маркеров воспаления. К ним относятся соотношения лимфоцитов/ЛПВП (Lymphocyte To High-Density Lipoprotein Ratio, LHR) [14], нейтрофилов/ЛПВП (Neutrophil To High-Density Lipoprotein Ratio, NHR) [33], тромбоцитов/ЛПВП [36] (Platelet To High-Density Lipoprotein Ratio, PHR) и моноцитов/ЛПВП (Monocyte To High-Density Lipoprotein Ratio, MHR) [47].

Имеются данные об увеличении LHR по мере увеличения числа факторов риска МС [14]. На основании анализа ROC-кривой авторы показали, что LHR имеет более высокую прогностическую ценность для МС, чем общее количество лимфоцитов и уровень ЦРБ.

Данные иранского исследования показывают, что LHR обладает лучшими диагностическими характеристиками, чем соотношения высокочувствительного СРБ к ЛПВП и высокочувствительного СРБ к лимфоцитам: LHR, как и прочие, был достоверно выше в группе с МС, чем без него, однако по результатам бинарной логистической регрессии, после корректировки на множественные факторы, только LHR оставался независимым фактором наличия МС как среди мужчин, так и среди женщин. Анализ ROC-кривой также показал, что LHR имел более высокую прогностическую ценность для МС как у мужчин, так и у женщин [40].

Лонгитюдное исследование с участием 1194 человек в Китае показало, что LHR может быть эффективным предиктором недавно диагностированного МС и превосходит прогностическую ценность соотношения тромбоцитов и лимфоцитов после 4,66 года наблюдения [90].

Jalal I. и соавт. в своей работе продемонстрировали, что после коррективки на ожирение только PHR было значимо увеличено при МС и возрастало по мере тяжести МС. Также значение коэффициента PHR коррелировало со всеми кардиометаболическими характеристиками МС, высокочувствительным СРБ, резистентностью к инсулину, химерином и лептином [36].

Battaglia S. и соавт. в работе 2020 г. показали, что у пациентов с МС были повышены значения MHR и NLR, но снижены значения PLR и LMR (lymphocyte-to-monocyte ratio) по сравнению с контрольной группой, однако при оценке их предиктивной способности с помощью анализа ROC-кривых было обнаружено, что индексы NLR, PLR и LMR не способны различать пациентов с МС, в отличие от MHR (чувствительность 81.7% и специфичность 55.8%; пороговое значение 6.4) [11].

В турецком исследовании 2018 г., сравнивающим между собой группы пациентов с МС и здорового контроля, было обнаружено, что значения MHR у пациентов были статистически значимо выше. Также MHR показал положительную корреляцию с тяжестью МС, а пороговое значение MHR составило 9,36 (чувствительность 72%, специфичность 61%). При логистическом регрессионном анализе МС с несколькими переменными MHR оставался независимым предиктором МС [78].

При изучении метаболического синдрома у пациентов с СД2 было обнаружено, что по данным корреляционного анализа MHR был тесно связан с метаболическими факторами риска, такими как ИМТ, окружность талии, триглицериды, ЛПВП, систолическое АД, диастолическое АД, мочева кислота и инсулинорезистентность. MHR также был достоверно связан с более высокими шансами развития МС после коррективки на другие смешивающие факторы. Оптимальное предельное значение MHR для определения МС составило $3,57 \times 108/\text{ммоль}$ (чувствительность 76,1%, специфичность 73,4%) [83].

В другой работе была показана корреляция NHR и LHR с тяжестью МС, а у женщин данные соотношения могут предсказывать МС независимо от сопутствующих факторов. Хотя LHR и NHR были независимыми факторами риска развития МС у мужчин после коррективки на множественные факторы с учетом уровня глюкозы в плазме крови натощак, LHR и NHR, оба потеряли свою независимость. Кривые ROC показали, что LHR имел самую высокую AUC для прогнозирования МС у женщин, а NHR имел самую высокую AUC у мужчин. Предельные значения LHR и NHR составили 1,36 и 2,31 у женщин и 1,96 и 3,38 у мужчин [16].

Итальянское исследование 2024 г. метаболического синдрома у взрослых с ожирением продемонстрировало, что лиц с МС были значительно более высокие значения MHR, LHR, NHR, PHR и SIRI, чем у лиц без МС, а также эти значения положительно коррелировали со степенью тяжести МС. Логистическая регрессия и ROC-анализ подтвердили прогностический потенциал данных индексов воспаления для МС у лиц с ожирением. Указанные коэффициенты воспаления также коррелировали с индексом инсулинорезистентности [52]. Аналогичная работа тех же авторов, изучающая детей и подростков с ожирением, показала, что коэффициенты воспаления, включающие ЛПВП (MHR, LHR и NHR), но не SIRI, были значительно выше в подгруппе с МС, а также демонстрировали положительную корреляцию со степенью тяжести МС. Кроме того, MHR, LHR и NHR были положительно связаны с биомаркерами кардиометаболического риска, а анализ ROC-кривой показал, что только MHR, LHR и NHR имели диагностическую ценность для выделения пациентов с МС среди детей и подростков с ожирением [53].

Использование коэффициентов в диагностике депрессии и МС

Количество работ, исследующих вышеуказанные соотношения у пациентов с психиатрическими нозологиями, ограничено. Имеются данные об изменении уровней соотношений, учитывающих ЛПВП, у пациентов в маниакальной фазе биполярного аффективного расстройства (в сравнении со здоровым контролем) [41], а также о более высоких значениях у больных шизофренией с симптомами агрессии (по Modified Overt Aggression Scale, MOAS) [17].

При изучении метаболического статуса пациентов с биполярным расстройством (Sanchez-Autet M. и соавт., 2022) ГКСВ также показали свою потенциальную прогностическую способность. Пожилой возраст, низкий уровень PLR, высокий уровень NLR и высокий уровень СРБ достоверно предсказывали большее количество факторов риска МС, а пожилой возраст и низкий уровень PLR были связаны с большей вероятностью развития МС [66].

Исследователи из Китая (2022) в своей работе сравнили пациентов с шизофренией, БАП в маниакальной и депрессивных фазах, а также контрольную группу. Обнаружено, что значения SIRI, SIRI, NHR, LHR, MHR и PHR были выше в группах шизофрении и биполярного расстройства (обе фазы), а уровни тромбоцитов, и отдельных показателей МС (холестерина, ЛПВП, ЛПНП) и Apo B — ниже, чем в контрольной группе. По сравнению с группой БАП (обе фазы), значения SIRI были ниже, а значения SIRI, NHR и PHR — выше в группе шизофрении. При сравнении подгрупп пациентов с БАП в разных фазах (БАП-Д и БАП-М) значения SIRI, SIRI, NHR и MHR были выше в группе БАП-М. Также было обнаружено, что MHR

был предиктором для дифференциации группы БАР-Д от здорового контроля [86].

Другое американское исследование (4216 участников) показало, что LHR был достоверно связан с симптомами депрессии (определявшихся с помощью опросника PHQ-9, ≥ 10) после корректировки потенциальных переменных. Было установлено, что более высокий уровень LHR был достоверно связан с более высокими шансами развития депрессии у взрослых американцев, и он был усилен у участников с МС или ИМТ в диапазоне от 25 до 30 кг / м² [15].

При сравнении пациентов с биполярной и униполярной депрессией (2024, Китай) было обнаружено, что в группе с БАР наблюдались более высокие NHR, LHR, и MHR, чем в здоровом контроле и группе с униполярной депрессией. В группе с монополярной депрессией обнаружены более высокие значения MHR, чем в контрольной группе, а в сочетании с психотической симптоматикой — более высокие соотношения NHR, LHR и MHR, чем в группе с непсихотической депрессией. Также высокие LHR, MHR были факторами риска БАР, в отличие от группы с униполярной депрессией [85].

Обсуждение

Учитывая жизнеугрожающие последствия МС и прогнозируемый рост его распространенности как в популяции в целом, так и у пациентов с депрессией из-за комплексных причин, крайне важно разработать методы своевременной, доступной и экономичной оценки рисков.

Понимание связи между ГКСВ и метаболическим синдромом у пациентов с депрессией может помочь в выявлении лиц с высоким риском его развития и определении своевременных профилактических мер. Различные клинические исследования указывают на связь между гематологическими параметрами и метаболическим синдромом [91]. Связь депрессии с ГКСВ также обсуждается в научной литературе, при этом вопрос выбора наиболее эффективных коэффициентов остается открытым [2, 3].

До сих пор существуют противоречивые данные о том, является ли NLR хорошим показателем воспаления в популяции с метаболическим синдромом. Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов не было лучшим показателем воспаления по сравнению с СРБ у людей с ожирением и метаболическим синдромом [10], хотя и СРБ, и NLR были простыми и эффективными предикторами воспаления у людей с МС. СРБ как белок острой фазы является чувствительным биомаркером системного воспаления и значительно коррелирует с метаболическими нарушениями [44]. Однако, в последнее время соотношение нейтрофилов и лимфоцитов стало использоваться в качестве альтернативного потенциального биомаркера связи метаболического синдрома и ССЗ [74, 79].

При рассмотрении СРБ как качественного маркера развития депрессии в систематическом обзоре

и метаанализе [58] было показано, что около четверти пациентов имели признаки субклинического воспаления, а у более чем у половины пациентов уровень СРБ был умеренно повышен. Однако в другой крупной работе [70] обнаружено, что СРБ был повышен только в депрессивных и маниакальных эпизодах, но не в эутимии, у пациентов с БАР.

В целом ни СРБ сам по себе, ни использование одиночных показателей ГКСВ не дает достаточно специфичных данных для диагностики и оценки потенциальных рисков. В данном контексте использование комбинированных показателей может быть более надежным отражением уровня воспаления и иммунитета организма, а также метаболических нарушений, чем один параметр. Интерес представляют соотношения клеточных элементов и ЛПВП (LHR, MHR, NHR, PHR), которые в настоящее время рассматривают как показатели, имеющие наибольшую прогностическую ценность для оценки рисков МС и депрессии. Как известно, ЛПВП обладают противовоспалительными, антиоксидантными и антитромботическими свойствами и являются защитным фактором при МС [64]. ЛПВП является важной частью липидных рафтов, участвующих в передаче сигналов клетками и коммуникации цитоскелетом [77]. Было показано, что липидные рафты играют важную роль при нейродегенеративных заболеваниях [13]. Липидные рафты, на которые влияет холестерин, могут изменять синаптическую передачу и пластичность нервов, а также могут влиять на уровни серотонина и дофамина [17, 77].

Также было показано, что ЛПВП, модифицированные секреторной фосфолипазой A2 (sPLA2), способны регулировать функцию нейтрофилов, снижая в последних содержание свободного холестерина, а также подавляя повышение внутриклеточного уровня кальция [19]. Помимо этого, sPLA2-ЛПВП способны ингибировать агрегацию тромбоцитов, индуцированную несколькими агонистами, экспрессию Р-селектина, активацию GPIIb / IIIa и выработку супероксида. Подавление внутриклеточного кальция, о котором было сказано выше, также тормозит запуск ключевых этапов активации тромбоцитов. Сходный эффект оказывает и угнетение фосфорилирования Akt и ERK1/2 секреторной фосфолипазой A2-ЛПВП [20].

В свою очередь, полиморфноядерные лейкоциты, в число которых входят и нейтрофилы, могут оказывать свое влияние на структуру и функцию ЛПВП [18]. Основываясь на этих данных, было выдвинуто предположение, что соотношение нейтрофилов и ХС-ЛПВП (NHR), потенциальный новый липидный биомаркер, может количественно отражать уровень воспаления и липидный профиль [33].

Во время развития атеросклеротических поражений, характерных для МС, моноциты крови проникают в интиму и субинтимальные слои стенки сосуда, где клетки могут поглощать окисленные ЛПНП и др. липиды, образуя в конеч-

ном счете пенистые клетки [28, 34]. Молекулы липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) противодействуют миграции макрофагов и удаляют холестерин из этих клеток. Murphy et al. [55] в экспериментальном исследовании показали, что ЛПВП и его основной белковый компонент — аполипопротеин А-I (apo A-I) — оказывают противовоспалительное действие на моноциты человека, ингибируя активацию CD11b [37].

Данные по взаимовлиянию лимфоцитов и ЛПВП ограничено освещены в литературе на данный момент, однако существуют исследования, подтверждающие участие лимфоцитарного звена в развитии депрессии [2, 3] и МС [71].

Более низкий уровень ЛПВП в сыворотке крови ассоциировался с более высокой вероятностью наличия депрессии, а иммунная/воспалительная реакция может способствовать снижению уровня ЛПВП в сыворотке крови в депрессивных популяциях [50].

Таким образом, коэффициенты LHR, NHR, MHR, PHR, сочетающие в себе как показатели клеточного воспалительного пула, так и биохимические данные липидного спектра может являться одним из показательных интегральных маркеров в отношении оценки как депрессии, так и сопутствующих метаболических нарушений. Однако другие ГКСВ также показали опре-

деленную ценность в оценке данных коморбидных состояний. В связи с этим перспективными представляются исследования, включающие комплексные панели маркеров с различными воспалительными и биохимическими показателями.

Заключение

Сочетание депрессии и метаболических нарушений имеет сложный биологический базис, который включает как иммунную систему, так и нарушения липидного обмена. Управление метаболическим синдромом, как и депрессивной симптоматикой, в связи с этим по всей видимости требуют комплексного подхода, который должен включать воздействие на многие элементы этиопатогенеза путем изменений в питании, образе жизни и других сферах. В связи с этим использование ГКСВ в качестве диагностического инструмента очень важно, так как они могут дать доступное, но при этом достаточно комплексное представление о воспалительных и обменных процессах, участвующих в развитии МС у пациентов с депрессией. В перспективе это может помочь выявить потенциальные риски коморбидных нарушений и проводить своевременные профилактические мероприятия.

Литература / References

1. Алексеева Н.С., Салмина-Хвостова О.И. Аффективные расстройства у пациентов с метаболическим синдромом. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;5(99):9-12.
Aleksееva NS, Salmina-Khvostova OI. Affective disorders in patients with metabolic syndrome. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;5(99):9-12. (In Russ.).
2. Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Роль клеточного иммунитета и коэффициентов системного воспаления в механизмах формирования психических расстройств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):72-78.
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-5-72-78>
Gorbunova AP, Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, Mazo GE. The role of cellular immunity and systemic inflammation indices in the pathogenetic mechanisms of mental disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2023;15(5):72-78. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-5-72-78>
3. Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Роль гематологических коэффициентов системного воспаления в диагностике и оценке риска аффективных расстройств. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2024;58(1):47-55.
Gorbunova AP, Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, Mazo GE. The role of hematological coefficients of systemic inflammation in the diagnosis and risk assessment of affective disorders. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2024;58(1):47-55.
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-794>
4. Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Мазо Г.Э. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть 1. Успехи физиологических наук. 2018;49(1):28-49.
Dubinina EE, Shchedrina LV, Mazo GE. The basic biochemical aspects of the pathogenesis of depression. Part 1. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2018;49(1):28-49.
5. Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Мазо Г.Э. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть II. Успехи физиологических наук. 2021; 52 (1): 31-48.
Dubinina EE, Shchedrina LV, Mazo GE. The basic biochemical aspects of the pathogenesis of depression. Part 2. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2021;52(1):31-48.
6. Мазо Г.Э., Шманева Т.М. Факторы риска фармакогенной прибавки веса у пациентов с депрессивным расстройством. *Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии*. 2010;1:15-20.
Mazo GE, Shmaneva TM. Risk factors for pharmacogenomic weight gain in patients with depressive disorder. *Obzory po klinich. farmakol. i lek. terapii*. 2010;1:15-20. (In Russ.).
7. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В. Депрессия и риск развития соматических заболеваний. *Руководство для*

- врачей. Москва: Специальное Издательство Медицинских Книг. 2018.
- Neznanov N.G., Mazo G.E., Kibitov A.O., Rukavishnikov G.V. *Depressiya i risk razvitiya somaticheskikh zabolevaniy. Rukovodstvo dlya vrachei.* Moskva: Spetsial'noe Izdatel'stvo Meditsinskikh Knig. 2018. (In Russ.).
8. Akboga MK, Canpolat U, Yuksel M, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a novel indicator of inflammation is correlated with the severity of metabolic syndrome: A single center large-scale study. *Platelets.* 2016;27(2):178-183. <https://doi.org/10.3109/09537104.2015.1064518>
9. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366(9491):1059-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8)
10. Bahadır A, Baltacı D, Türker Y, et al. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio indicative of inflammatory state in patients with obesity and metabolic syndrome?. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(10):816-822. <https://doi.org/10.5152/akd.2014.5787>
11. Battaglia S, Scialpi N, Berardi E, et al. Gender, BMI and fasting hyperglycaemia influence Monocyte to-HDL ratio (MHR) index in metabolic subjects. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231927. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231927>
12. Björntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities?. *Obes Rev.* 2001;2(2):73-86. <https://doi.org/10.1046/j.1467-789x.2001.00027.x>
13. Bukrinsky MI, Mukhamedova N, Sviridov D. Lipid rafts and pathogens: the art of deception and exploitation. *J Lipid Res.* 2020;61(5):601-610. <https://doi.org/10.1194/jlr.TR119000391>
14. Chen H, Xiong C, Shao X, et al. Lymphocyte To High-Density Lipoprotein Ratio As A New Indicator Of Inflammation And Metabolic Syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:2117-2123. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S219363>
15. Chen J, Huang Y, Li X. The association between lymphocyte to high-density lipoprotein ratio and depression: Data from NHANES 2015-2018. *Brain Behav.* 2024;14(3):e3467. <https://doi.org/10.1002/brb3.3467>
16. Chen T, Chen H, Xiao H, et al. Comparison of the Value of Neutrophil to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Lymphocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio for Predicting Metabolic Syndrome Among a Population in the Southern Coast of China. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:597-605. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S238990>
17. Cheng N, Ma H, Zhang K, Zhang C, Geng D. The Predictive Value of Monocyte/High-Density Lipoprotein Ratio (MHR) and Positive Symptom Scores for Aggression in Patients with Schizophrenia. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(3):503. <https://doi.org/10.3390/medicina59030503>
18. Cogne A, Atger V, Paul JL, Soni T, Moatti N. High-density lipoprotein 3 physicochemical modifications induced by interaction with human polymorphonuclear leucocytes affect their ability to remove cholesterol from cells. *Biochem J.* 1996;314(Pt 1):285-292. <https://doi.org/10.1042/bj3140285>
19. Curcic S, Holzer M, Frei R, et al. Neutrophil effector responses are suppressed by secretory phospholipase A2 modified HDL. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1851(2):184-193. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.11.010>
20. Curcic S, Holzer M, Pasterk L, et al. Secretory phospholipase A2 modified HDL rapidly and potentially suppresses platelet activation. *Sci Rep.* 2017;7(1):8030. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08136-1>
21. Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Markovitz JH. Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Arch Intern Med.* 2000;160(10):1495-1500. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.10.1495>
22. Del Bosque-Plata L, Amin M, Wu R, Postolache TT, Gragnoli C. Novel TCF7L2 familial linkage and association with Type 2 diabetes, depression, and their comorbidity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(2):694-703. https://doi.org/10.26355/eurrev_202301_31072
23. DeLoach S, Keith SW, Gidding SS, Falkner B. Obesity associated inflammation in African American adolescents and adults. *Am J Med Sci.* 2014;347(5):357-363. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31829555f0>
24. Després JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome?. *Ann Med.* 2006;38(1):52-63. <https://doi.org/10.1080/07853890500383895>
25. Esmaili H, Bahreynian M, Qorbani M, et al. Prevalence of General and Abdominal Obesity in a Nationally Representative Sample of Iranian Children and Adolescents: The CASPIAN-IV Study. *Iran J Pediatr.* 2015;25(3):e401. [https://doi.org/10.5812/ijp.25\(3\)2015.401](https://doi.org/10.5812/ijp.25(3)2015.401)
26. Fiske A, Wetherell JL, Gatz M. Depression in older adults. *Annu Rev Clin Psychol.* 2009;5:363-389. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.032408.153621>
27. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(3):847-850. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.3.4660>
28. Greaves DR, Gordon S. The macrophage scavenger receptor at 30 years of age: current knowledge and future challenges. *J Lipid Res.* 2009;50(Suppl):282-286. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800066-JLR200>
29. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an

- American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-2752.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>
30. Harsanyi S, Kupcova I, Danisovic L, Klein M. Selected Biomarkers of Depression: What Are the Effects of Cytokines and Inflammation?. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):578.
<https://doi.org/10.3390/ijms24010578>
31. Heiskanen TH, Niskanen LK, Hintikka JJ, et al. Metabolic syndrome and depression: a cross-sectional analysis. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(9):1422-1427.
<https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0913>
32. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004;164(10):1066-1076.
<https://doi.org/10.1001/archinte.164.10.1066>
33. Huang JB, Chen YS, Ji HY, et al. Neutrophil to high-density lipoprotein ratio has a superior prognostic value in elderly patients with acute myocardial infarction: a comparison study. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):59.
<https://doi.org/10.1186/s12944-020-01238-2>
34. Imhof BA, Aurrand-Lions M. Adhesion mechanisms regulating the migration of monocytes. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(6):432-444.
<https://doi.org/10.1038/nri1375>
35. Ji Y, Wang J, Chen H, Li J, Chen M. Association between hs-CRP and depressive symptoms: a cross-sectional study. *Front Psychiatry*. 2024;15:1339208.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1339208>
36. Jialal I, Jialal G, Adams-Huet B. The platelet to high density lipoprotein -cholesterol ratio is a valid biomarker of nascent metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37(6):e3403.
<https://doi.org/10.1002/dmrr.3403>
37. Kanbay M, Solak Y, Unal HU, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(8):1619-1625.
<https://doi.org/10.1007/s11255-014-0730-1>
38. Khandare SA, Chittawar S, Nahar N, Dubey TN, Qureshi Z. Study of Neutrophil-lymphocyte Ratio as Novel Marker for Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(3):387-392.
https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_476_16
39. Kim DJ, Noh JH, Lee BW, et al. The associations of total and differential white blood cell counts with obesity, hypertension, dyslipidemia and glucose intolerance in a Korean population. *J Korean Med Sci*. 2008;23(2):193-198.
<https://doi.org/10.3346/jkms.2008.23.2.193>
40. Kolahi Ahari R, Akbari N, Babaeepoor N, et al. Association of Three Novel Inflammatory Markers: Lymphocyte to HDL-C Ratio, High-Sensitivity C-Reactive Protein to HDL-C Ratio and High-Sensitivity C-Reactive Protein to Lymphocyte Ratio With Metabolic Syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2024;7(3):e00479.
<https://doi.org/10.1002/edm2.479>
41. Korkmaz ŞA, Kızgın S. Neutrophil/high-density lipoprotein cholesterol (HDL), monocyte/HDL and platelet/HDL ratios are increased in acute mania as markers of inflammation, even after controlling for confounding factors. *Curr Med Res Opin*. 2023;39(10):1383-1390.
<https://doi.org/10.1080/03007995.2023.2260302>
42. Lago SG, Tomasik J, van Rees GF, et al. Exploring cellular markers of metabolic syndrome in peripheral blood mononuclear cells across the neuropsychiatric spectrum. *Brain Behav Immun*. 2021;91:673-682.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.043>
43. Lerer B, Macciardi F, Segman RH, et al. Variability of 5-HT_{2C} receptor cys23ser polymorphism among European populations and vulnerability to affective disorder. *Mol Psychiatry*. 2001;6(5):579-585.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000883>
44. Lin CC, Kardina SL, Li CI, et al. The relationship of high sensitivity C-reactive protein to percent body fat mass, body mass index, waist-to-hip ratio, and waist circumference in a Taiwanese population. *BMC Public Health*. 2010;10:579.
<https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-579>
45. Lin WY, Chen JD. The association between eosinophil count, serum lipids and metabolic syndrome in Taiwanese. *Am J Med Sci*. 2023;365(1):37-41.
<https://doi.org/10.1016/j.amjms.2022.07.015>
46. Liu CC, Ko HJ, Liu WS, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker of metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(43):e17537.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017537>
47. Liu Z, Fan Q, Wu S, Wan Y, Lei Y. Compared with the monocyte to high-density lipoprotein ratio (MHR) and the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), the neutrophil to high-density lipoprotein ratio (NHR) is more valuable for assessing the inflammatory process in Parkinson's disease. *Lipids Health Dis*. 2021;20(1):35.
<https://doi.org/10.1186/s12944-021-01462-4>
48. Love-Gregory L, Sherva R, Sun L, et al. Variants in the CD36 gene associate with the metabolic syndrome and high-density lipoprotein cholesterol. *Hum Mol Genet*. 2008;17(11):1695-1704.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddn060>
49. Luquet S, Lopez-Soriano J, Holst D, et al. Roles of peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPARdelta) in the control of fatty acid catabolism. A new target for the treatment of metabolic syndrome. *Biochimie*. 2004;86(11):833-837.
<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2004.09.024>
50. Maes M, Smith R, Christophe A, et al. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with im-

- mune-inflammatory markers. *Acta Psychiatr Scand.* 1997;95(3):212-221.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1997.tb09622.x>
51. Mahmood A, Haider H, Samad S, et al. Association of white blood cell parameters with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of 168,000 patients. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(10):e37331.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037331>
52. Marra A, Bondesan A, Caroli D, Sartorio A. Complete Blood Count (CBC)-Derived Inflammation Indexes Are Useful in Predicting Metabolic Syndrome in Adults with Severe Obesity. *J Clin Med.* 2024;13(5):1353.
<https://doi.org/10.3390/jcm13051353>
53. Marra A, Bondesan A, Caroli D, Sartorio A. Complete Blood Count-Derived Inflammation Indexes Are Useful in Predicting Metabolic Syndrome in Children and Adolescents with Severe Obesity. *J Clin Med.* 2024;13(7):2120.
<https://doi.org/10.3390/jcm13072120>
54. Milaneschi Y, Simmons WK, van Rossum EFC, Penninx BW. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Mol Psychiatry.* 2019;24(1):18-33.
<https://doi.org/10.1038/s41380-018-0017-5>
55. Murphy AJ, Woollard KJ, Hoang A, et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(11):2071-2077.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.168690>
56. Nakamura H, Ito H, Egami Y, et al. Waist circumference is the main determinant of elevated C-reactive protein in metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;79(2):330-336.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.09.004>
57. Nicoară DM, Munteanu AI, Scutca AC, et al. Assessing the Relationship between Systemic Immune-Inflammation Index and Metabolic Syndrome in Children with Obesity. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8414.
<https://doi.org/10.3390/ijms24098414>
58. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, Jones PB, Khandaker GM. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med.* 2019;49(12):1958-1970.
<https://doi.org/10.1017/S0033291719001454>
59. Pooley EC, Fairburn CG, Cooper Z, Sodhi MS, Cowen PJ, Harrison PJ. A 5-HT_{2C} receptor promoter polymorphism (HTR2C—759C/T) is associated with obesity in women, and with resistance to weight loss in heterozygotes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004;126B(1):124-127.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20143>
60. Prasanna Kumar KM. Metabolic syndrome. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2011; 31: 185-187.
<https://doi.org/10.1007/s13410-011-0056-9>
61. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-1607.
<https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
62. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation.* 2003;107(3):391-397.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.0000055014.62083.05>
63. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342(12):836-843.
<https://doi.org/10.1056/NEJM200003233421202>
64. Rohatgi A. High-Density Lipoprotein Function Measurement in Human Studies: Focus on Cholesterol Efflux Capacity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58(1):32-40.
<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2015.05.004>
65. Rowan PJ, Haas D, Campbell JA, Maclean DR, Davidson KW. Depressive symptoms have an independent, gradient risk for coronary heart disease incidence in a random, population-based sample. *Ann Epidemiol.* 2005;15(4):316-320.
<https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2004.08.006>
66. Sanchez-Autet M, Arranz B, Sierra P, et al. Association between neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and C-reactive protein levels and metabolic status in patients with a bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2022;23(6):464-474.
<https://doi.org/10.1080/15622975.2021.2013089>
67. Scherrer JF, Xian H, Bucholz KK, et al. A twin study of depression symptoms, hypertension, and heart disease in middle-aged men. *Psychosom Med.* 2003;65(4):548-557.
<https://doi.org/10.1097/01.psy.0000077507.29863.cb>
68. Scuteri A, Laurent S, Cucca F, et al. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(4):486-491.
<https://doi.org/10.1177/2047487314525529>
69. Skilton MR, Moulin P, Terra JL, Bonnet F. Associations between anxiety, depression, and the metabolic syndrome. *Biol Psychiatry.* 2007;62(11):1251-1257.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.012>
70. Solmi M, Suresh Sharma M, Osimo EF, et al. Peripheral levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-1 β across the mood spectrum in bipolar disorder: A meta-analysis of mean differences and variability. *Brain Behav Immun.* 2021;97:193-203.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.014>
71. Song Q, Wang SS, Zafari AM. Genetics of the Metabolic Syndrome. *Hosp. Physician.* 2006;42:51-61
72. Stentz FB, Kitabchi AE. Transcriptome and proteome expressions involved in insulin resistance in muscle and activated T-lymphocytes of patients with type 2 diabetes. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2007;5(3-4):216-235.
[https://doi.org/10.1016/S1672-0229\(08\)60009-1](https://doi.org/10.1016/S1672-0229(08)60009-1)
73. Sun M, Zhang L, Chen S, Liu X, Shao X, Zou H. Association of C-Reactive Protein and Metabolic

- Disorder in a Chinese Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(7):8228-8242.
<https://doi.org/10.3390/ijerph120708228>
74. Surendar J, Indulekha K, Mohan V, Pradeepa R. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with metabolic syndrome and its components in Asian Indians (CURES-143). *J Diabetes Complications*. 2016;30(8):1525-1529.
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.08.006>
75. Syaury A, Hsu CY, Rau HH, Chao JC. Association of dietary patterns, anthropometric measurements, and metabolic parameters with C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio in middle-aged and older adults with metabolic syndrome in Taiwan: a cross-sectional study. *Nutr J*. 2018;17(1):106.
<https://doi.org/10.1186/s12937-018-0417-z>
76. Tang L, Peng H, Xu T, et al. Association of biomarkers of inflammation with dyslipidemia and its components among Mongolians in China. *PLoS One*. 2014;9(2):e89023.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089023>
77. Toledo A, Huang Z, Benach JL, London E. Analysis of Lipids and Lipid Rafts in *Borrelia*. *Methods Mol Biol*. 2018;1690:69-82.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7383-5_6
78. Uslu AU, Sekin Y, Tarhan G, Canakci N, Gunduz M, Karagulle M. Evaluation of Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio in the Presence and Severity of Metabolic Syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(5):828-833.
<https://doi.org/10.1177/1076029617741362>
79. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;107(3):433-438.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.09.039>
80. van Reedt Dortland AK, Giltay EJ, van Veen T, van Pelt J, Zitman FG, Penninx BW. Associations between serum lipids and major depressive disorder: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry*. 2010;71(6):729-736.
<https://doi.org/10.4088/JCP.08m04865blu>
81. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2015;14(3):339-347.
<https://doi.org/10.1002/wps.20252>
82. Vuong J, Qiu Y, La M, Clarke G, Swinkels DW, Cembrowski G. Reference intervals of complete blood count constituents are highly correlated to waist circumference: should obese patients have their own «normal values?». *Am J Hematol*. 2014;89(7):671-677.
<https://doi.org/10.1002/ajh.23713>
83. Wang W, Chen ZY, Guo XL, Tu M. Monocyte to High-Density lipoprotein and Apolipoprotein A1 Ratios: Novel Indicators for Metabolic Syndrome in Chinese Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:935776.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.935776>
84. Weber B, Schweiger U, Deuschle M, Heuser I. Major depression and impaired glucose tolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000;108(3):187-190.
<https://doi.org/10.1055/s-2000-7742>
85. Wei Y, Gao H, Luo Y, et al. Systemic inflammation and oxidative stress markers in patients with unipolar and bipolar depression: A large-scale study. *J Affect Disord*. 2024;346:154-166.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.10.156>
86. Wei Y, Wang T, Li G, et al. Investigation of systemic immune-inflammation index, neutrophil/high-density lipoprotein ratio, lymphocyte/high-density lipoprotein ratio, and monocyte/high-density lipoprotein ratio as indicators of inflammation in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Front Psychiatry*. 2022;13:941728.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.941728>
87. World Health Organization. Depressive disorder (depression) [who.int]. who; 2023 [cited 21 June 2024]. Available:
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
88. Yasar Z, Buyuksirin M, Ucsular FD, et al. Is an elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio a predictor of metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease?. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(6):956-962.
89. Yilmaz H, Ucan B, Sayki M, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to prediction of type 2 diabetes mellitus in morbid obesity. *Diabetes Metab Syndr*. 2015;9(4):299-304.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2014.04.009>
90. Yu S, Guo X, Li G, Yang H, Zheng L, Sun Y. Lymphocyte to High-Density Lipoprotein Ratio but Not Platelet to Lymphocyte Ratio Effectively Predicts Metabolic Syndrome Among Subjects From Rural China. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:583320.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.583320>
91. Zhang SS, Yang XJ, Ma QH, et al. Leukocyte related parameters in older adults with metabolically healthy and unhealthy overweight or obesity. *Sci Rep*. 2021;11(1):4652.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-84367-7>

Сведения об авторах

Горбунова Александра Петровна — м.н.с. отделения геномики психических расстройств ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3. E-mail: gorbunovasashaa@gmail.com

Рукавишников Григорий Викторович — к.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. E-mail: grigory_v_r@mail.ru

Мазо Галина Элевна — д.м.н., зам. директора по инновационному развитию, руководитель института трансляционной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

Поступила 03.07.2024

Received 03.07.2024

Принята в печать 25.10.2024

Accepted 25.10.2024

Дата публикации 20.12.2024

Date of publication 20.12.2024