

Ассоциация гематологических коэффициентов с маркерами воспаления и окислительного стресса при шизофрении: результаты пилотного анализа

Абдуманнонов Ж.А.¹, Блохин И.С.¹, Каргина А.Ю.¹, Демидова А.А.², Костина О.В.¹,

Жиляева Т.В.^{1,3}, Мазо Г.Э.³

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

² Нижегородская областная психоневрологическая больница № 1 им. П. П. Кащенко,
Нижний Новгород, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им.
В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Оригинальная статья

Резюме.

Актуальность. К настоящему времени существуют убедительные данные в пользу иммуно-воспалительной гипотезы этиопатогенеза шизофрении. В качестве маркеров иммуно-воспалительных нарушений при шизофрении в небольшом ряде работ изучались гематологические показатели (ГП) и коэффициенты системного воспаления (КСВ): нейтрофильно-лимфоцитарное (NLR), моноцитарно-лимфоцитарное (MLR) и тромбоцитарно-лимфоцитарное (PLR) соотношения. Учитывая, что ГП гипотетически могут отражать иммуно-воспалительные процессы при шизофрении, актуальной является оценка их взаимосвязи с другими известными биохимическими маркерами воспаления и окислительного стресса (ОС) при этом заболевании. **Целью** данного исследования была оценка ассоциации ГП с биохимическими маркерами воспаления и ОС при шизофрении, а также с выраженностью клинических симптомов. **Материалы и методы:** Обследовано 50 пациентов с шизофренией: 42 женщины, 8 мужчин, возраст - 36 [7] лет. Клиническая оценка проводилась с помощью Шкалы для оценки позитивных и негативных синдромов шизофрении и Шкалы Калгари для оценки депрессии при шизофрении. Изучались ГП, гомоцистеин (Гц), тетрагидробиотерин (ВН4), восстановленный глутатион (GSH), интерлейкин-6 (IL-6), С-реактивный белок (СРБ) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α). **Результаты:** Уровень СРБ сыворотки значимо коррелирует с количеством лейкоцитов, суммарным показателем количества моноцитов, базофилов и эозинофилов, а также количеством гранулоцитов, но не с КСВ (NLP, MLR и PLR). TNF-α имеет более тесные прямые корреляции с целым рядом ГП (количество гранулоцитов и эритроцитов, на уровне тенденции к значимости - количество лейкоцитов) и КСВ (NLP, на уровне тенденции - MLR). **Выводы:** ГП и КСВ в изученной выборке пациентов с шизофренией соотносятся с данными, полученными зарубежными авторами, что свидетельствует о перспективности

изучения данной темы в Российской популяции. Актуальной представляется дальнейшая оценка взаимосвязи ГП (КСВ) с TNF-а сыворотки. Изучение ассоциаций биохимических иммуно-воспалительных маркеров с КСВ в дальнейшем требует тщательной оценки стадии развития заболевания, длительности его течения, особенностей ответа на терапию.

Ключевые слова: Гематологические индексы, гематологические показатели, биохимические маркеры воспаления, шизофрения, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли

Информация об авторах:

Абдуманнонов Жахонгир Алишер угли* – e-mail: jahongir_1pl@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9825-6028>

Блохин Илья Сергеевич – e-mail: blokhin-ilya@inbox.ru; <https://orcid.org/0009-0000-4002-1031>

Каргина Александра Юрьевна – e-mail: sasakargina7@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7863-2292>

Демидова Александра Анатольевна - email: onedirection98@list.ru; <https://orcid.org/0009-0009-7308-5408>

Костина Ольга Владимировна - email: olkosta@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7529-2544>

Жиляева Татьяна Владимировна – e-mail: bizet@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6155-1007>

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

Как цитировать: Абдуманнонов Ж.А., Блохин И.С., Каргина А.Ю., Демидова А.А., Костина О.В., Жиляева Т.В., Мазо Г.Э. Ассоциация гематологических коэффициентов с маркерами воспаления и окислительного стресса при шизофрении: результаты пилотного анализа

Конфликт интересов: Мазо Г.Э. 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).

Association of hematological coefficients with markers of inflammation and oxidative stress in schizophrenia: results of a pilot analysis

Zhakhongir A.u. Abdumannonov¹, Ilya S. Blokhin¹, Alexandra Yu. Kargina¹, Alexandra A. Demidova², Olga V. Kostina¹, Tatiana V. Zhilyaeva^{1,3}, Galina E. Mazo³

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² P.P. Kashchenko Regional Psychoneurological Hospital № 1, Nizhny Novgorod, Russia

Summary.

Relevance. To date, there is convincing evidence in favour of the immuno-inflammatory hypothesis of the etiopathogenesis of schizophrenia. As markers of immuno-inflammatory disorders in schizophrenia, a small number of studies have examined haematological indices (HI) and systemic inflammation coefficients (SIC): neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-lymphocyte ratio (MLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR). Considering that HI may hypothetically reflect immuno-inflammatory processes in schizophrenia, it is relevant to assess their relationship with other known biochemical markers of inflammation and oxidative stress in this disease. **The aim** of this study was to evaluate the association of HI with biochemical markers of inflammation and oxidative stress in schizophrenia, as well as with the severity of clinical symptoms. **Materials and methods:** 50 patients with schizophrenia were examined: 42 women, 8 men, age 36 [7] years (median and interquartile range, hereafter Me [Q1; Q3]). Clinical assessment was performed using the Schizophrenia Positive and Negative Syndrome Scale and the Calgary Depression Scale for Schizophrenia. HI, homocysteine (Hc), tetrahydrobiopterine (BH₄), reduced glutathione (GSH), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) and tumour necrosis factor- α (TNF- α) were studied. **Results:** Serum CRP levels were significantly correlated with leukocyte count, total monocyte, basophil and eosinophil counts, and granulocyte counts, but not with SIC (NLP, MLR and PLR). TNF- α has stronger direct correlations with a number of HI (granulocyte and erythrocyte counts, leukocyte counts at the level of trend towards significance) and coefficients (NLP, MLR at the level of trend). **Conclusions:** HI in the studied sample of patients with schizophrenia correlate with the data obtained by foreign authors, which indicates the prospect of studying this topic in the Russian population. Further evaluation of the relationship between HI (SIC) and serum TNF- α seems relevant. The study of associations of biochemical immuno-inflammatory markers with SIC further requires a thorough assessment of the stage of disease development, duration of its course, peculiarities of response to therapy.

Keywords: haematological indices, haematological indicators, biochemical inflammatory markers, schizophrenia, C-reactive protein, tumour necrosis factor α

Information about the authors:

Zhakhongir A.u. Abdumannonov* - e-mail: jahongir_1pl@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9825-6028>

Ilya S. Blokhin - e-mail: blokhin-ilya@inbox.ru; <https://orcid.org/0009-0000-4002-1031>

Alexandra Yu. Kargina - e-mail: sasakargina7@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7863-2292>

Alexandra A. Demidova - e-mail: onedirection98@list.ru; <https://orcid.org/0009-0009-7308-5408>

Olga V. Kostina - e-mail: olkosta@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7529-2544>

Tatiana V. Zhilyaeva - e-mail: bizet@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6155-1007>

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

To cite this article: Abdumannonov JA, Blokhin IS, Kargina AY, Demidova AA, Kostina OV, Zhilyaeva TV, Mazo GE. Association of haematological coefficients with markers of inflammation and oxidative stress in schizophrenia: results of pilot analysis

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

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

***Автор, ответственный за переписку:** Абдуманнонов Жахонгир Алишер угли - e-mail: jahongir_1pl@mail.ru

Corresponding author: Zhakhongir A.u. Abdumannonov - e-mail: jahongir_1pl@mail.ru

Введение.

Согласно мнению ряда современных исследователей, шизофрения - не единое заболевание с точки зрения патофизиологических механизмов, а группа расстройств, имеющих общие фенотипические проявления, но разные этиопатогенетические механизмы [10,23]. Это обуславливает попытки разделения популяции пациентов на подгруппы (стратификации) в зависимости от преобладания конкретного предполагаемого патофизиологического механизма [33].

Гипотеза нейровоспаления в настоящее время является одним из ведущих направлений исследований шизофрении [4, 6, 1, 5]. В результате исследований биохимических отклонений получены данные о том, что при этом заболевании чаще, чем в общей популяции, выявляются воспалительные маркеры [19, 27], показатели напряженности иммунитета [11, 26, 7], а также маркеры редокс-дисбаланса [14,20]. Большинство этих данных было подтверждено в обширных мета-анализах [16,38].

Известно, что С-реактивный белок (СРБ) является маркером воспаления, и его уровни повышаются при многих заболеваниях, включая шизофрению. Согласно систематическому обзору Fond et al. (2018) [17], повышенные уровни СРБ сыворотки при шизофрении

ассоциируются с более выраженными когнитивными нарушениями, риском метаболических расстройств и никотиновой зависимостью. Авторы предлагают в случае повышения уровня СРБ дополнительно оценивать возможность применения противовоспалительных стратегий.

Согласно Miller et al. (2013) сывороточные уровни интерлейкина (IL)-1b, IL-6 и трансформирующего фактора роста- β рассматриваются как маркеры состояния - остроты психоза, поскольку они значительно повышены у пациентов с острым рецидивом шизофрении и первым эпизодом психоза (ПЭП), однако после выхода из психотического эпизода на фоне лечения уровни этих цитокинов значительно снижаются [26]. В российской выборке пациентов с шизофренией была показана ассоциация IL-6 с тяжестью продуктивных симптомов и когнитивных расстройств; у пациентов стационара уровень IL-6 был выше, чем у амбулаторных, что косвенно согласуется с данными Miller et al. (2013) [3]. Напротив, сывороточные уровни IL-12 и TNF- α считаются маркерами шизофрении, не зависящими от тяжести и профиля симптомов, так как существенного их снижения после выхода из острого психоза не происходит [11].

Таким образом, к настоящему времени существуют убедительные данные в пользу иммуно-воспалительной гипотезы патогенеза шизофрении [13]. Эта гипотеза требует дальнейшего изучения для разработки *таргетных* подходов к терапии шизофрении потенциальными противовоспалительными агентами и антиоксидантами [15, 21, 25, 8, 36].

В последние годы пристальный интерес в области изучения системного воспаления, в том числе при психических расстройствах, вызывают количественные гематологические показатели (ГП). Известно, что повышенное количество нейтрофилов указывает на наличие воспалительной реакции, а пониженное количество лимфоцитов отражает дисфункцию иммунной системы [30]. Рассчитанные на основе соотношений различных типов клеток крови коэффициенты, в частности нейтрофильно-лимфоцитарное (NLR), моноцитарно-лимфоцитарное (MLR) и тромбоцитарно-лимфоцитарное (PLR) соотношения широко изучаются в качестве коэффициентов системного воспаления (КСВ), в том числе в психиатрии [2, 29]. КСВ рассматриваются как легкодоступные и экономически выгодные маркеры оценки иммуно-воспалительных нарушений. Они могут быть рутинно рассчитаны на основе общего анализа крови, не требуя дополнительных финансовых затрат на оценку биохимических иммуно-воспалительных маркеров (цитокины, СРБ) и маркеров окислительного стресса (ОС).

ГП в качестве маркеров иммуно-воспалительных нарушений при шизофрении к настоящему времени изучались в небольшом ряде работ. По данным Semiz et al. (2014), пациенты с шизофренией (n=156) имели значимо более высокие средние значения NLR (2.6

± 1.1) по сравнению с контрольной группой ($n=89$; 1.9 ± 0.6 , $p < 0.001$), а также более высокое процентное содержание нейтрофилов, и более низкий процент лимфоцитов. Количество эритроцитов, гемоглобина и процент гематокрита были значительно выше у женщин, чем у мужчин, страдающих шизофренией. Уровни NLR не коррелировали с тяжестью психопатологии, длительностью течения шизофрении и не отличались между пациентами, принимавшими антипсихотики (АП), и теми, кто их не принимал. Кроме того, наблюдалась тенденция к значительному уменьшению общего числа лейкоцитов в крови после терапии АП [2].

Özdin et al. (2017) показали, что у пациентов с шизофренией (психотический эпизод) по сравнению с контрольной группой были более высокие значения NLR, MLR и PLR, а также количество нейтрофилов и более низкое количество лимфоцитов. Индексы NLR и MLR у пациентов с шизофренией были также более высокими, чем при биполярном расстройстве [28]. В дальнейшем Özdin et al. (2019) оценили динамику КСВ у пациентов из первоначальной выборки, достигших ремиссии. Они показали, что значения NLR, PLR и MLR, а также количество нейтрофилов, тромбоцитов и моноцитов значительно снизились в период ремиссии по сравнению с периодом рецидива, а уровни лимфоцитов значительно не изменились. При сравнении с сопоставимой по социодемографическим характеристикам контрольной группой здоровых ($n=105$), в период рецидива у пациентов ($n=105$) были значительно выше показатели NLR, PLR и MLR, а в период ремиссии значительно выше были только индексы MLR и PLR [35]. Таким образом, количество лимфоцитов может быть маркером, характерным для заболевания, не зависящим от стадии, в то время как MLR и PLR могут быть маркерами состояния при шизофрении (стадии развития заболевания). Индекс NLR повышается только в период рецидива и не отличается от контроля в период ремиссии, поэтому может рассматриваться в качестве маркера острого психоза, а его снижение в динамике - в качестве маркера становления ремиссии.

Yüksel et al. (2018) получили результаты аналогичные данным Özdin et al. (2017): количество лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и значения NLR были значительно более высокими у пациентов с шизофренией ($n=52$) по сравнению со здоровыми участниками контрольной группы ($n=53$). При этом не было обнаружено значимых связей между индексом NLR и длительностью течения заболевания, числом госпитализаций, тяжестью симптомов и рядом лабораторных параметров, в том числе СРБ [18].

По результатам Moody & Miller (2017), пациенты с ПЭП ($n=25$) демонстрировали значительно более высокие уровни NLR и MLR по сравнению с контрольной группой ($n=44$), в том числе после учета потенциальных вмешивающихся факторов. Среднее значение NLR в

данном исследовании составило 2,7, что согласуется с данными приведенных выше работ, где сообщается о NLR от 2,2 до 2,6 при шизофрении [Moody, G., Miller, B.J., 2017]

Учитывая, что ГП гипотетически могут отражать иммуно-воспалительные процессы при шизофрении, актуальной является оценка их взаимосвязи с другими известными биохимическими маркерами воспаления и ОС при этом заболевании.

Как уже упоминалось выше, Yüksel et al. (2018) не обнаружили значимой ассоциации индекса NLR с уровнем СРБ сыворотки (52 пациента) [18], хотя при соматических заболеваниях было показано, что уровень СРБ высоко коррелирует с количеством лейкоцитов и соотношением NLR [24].

В работе Kulaksizoglu & Kulaksizoglu (2016) впервые исследованы ассоциации между NLR и параметрами ОС. Обнаружено, что у пациентов с шизофренией (n=64) по сравнению с контролем (n=61) значимо выше количество нейтрофилов, NLR, и маркеров ОС. Выраженность продуктивных симптомов (PANSS-P, Шкала продуктивных и негативных синдромов, PANSS) положительно коррелировала количеством лейкоцитов и отрицательно — с количеством лимфоцитов. В группе больных шизофренией выявлены значимые корреляции KCB (NLR) с маркерами окислительного стресса [33].

Steiner et al. (2020) оценивали ГП, СРБ, маркеры активации нейтрофилов и моноцитов-макрофагов, кортизол и выраженность симптомов шизофрении (PANSS) у пациентов с ПЭП без медикаментозного лечения (n = 129), у пациентов с обострением шизофрении (n = 124) на исходном уровне и после 6 недель лечения, а также в контрольной группе (n = 294). Нейтрофилы, моноциты и СРБ были повышены у пациентов по сравнению с контрольной группой на исходном уровне ($P < .001$), а количество нейтрофилов и моноцитов положительно коррелировало с маркерами активации. Эозинофилы были ниже на исходном уровне у пациентов с ПЭП ($P < .001$) и шизофренией ($P = .021$) по сравнению с контрольной группой. Различия в количестве нейтрофилов ($P = .023$), эозинофилов ($P < .001$) и СРБ ($P < .001$) также присутствовали при учете факторов курения и кортизола и при достижении частичной ремиссии после лечения АП. Пациенты с ПЭП с высоким уровнем нейтрофилов ($P = .048$) или моноцитов ($P = .021$) имели более высокие баллы PANSS-P на исходном уровне, но схожее течение заболевания при сравнении с другими пациентами. СРБ коррелировал с PANSS-P на исходном уровне ($\rho = 0,204$, $P = .012$). Улучшение позитивных симптомов после лечения коррелировало со снижением нейтрофилов ($\rho = 0,186$, $P = .015$) или СРБ ($\rho = 0,237$, $P = .002$) и ростом эозинофилов ($\rho = -0,161$, $P = .036$). При ПЭП нормализация нейтрофилов ($\rho = -0,231$, $P = .029$) и эозинофилов ($\rho = 0,209$, $P = .048$) коррелировала с дозой препарата. Уровень СРБ у пациентов до лечения коррелировал с общим количеством нейтрофилов и моноцитов ($\rho = 0,409$, $P < 0,001$), а также с количеством

нейтрофилов ($p = 0,398$, $P < 0,001$) и моноцитов ($p = 0,168$, $P < 0,001$) в отдельности. Согласно заключению авторов, активация врожденного иммунитета коррелирует с выраженностью PANSS-P, что подтверждает иммуно-воспалительную гипотезу психоза. Количество нейтрофилов и моноцитов, а также уровни СРБ могут быть полезными маркерами остроты заболевания, его тяжести и ответа на лечение [22].

Таким образом, к настоящему времени есть данные ряда небольших кросс-секционных и одного проспективного исследования о том, что отдельные ГП отличают пациентов с шизофренией от здорового контроля, ассоциированы с тяжестью продуктивных симптомов, реагируют на лечение и ассоциированы с ОС (T.thl/OSI, и TOS). При этом в доступной литературе обнаружена только одна работа, продемонстрировавшая ассоциацию ГП (количество нейтрофилов и моноцитов) с другим иммуно-воспалительным биохимическим маркером (СРБ) [31], но другая работа этой связи не выявила [18].

Гипотеза: отдельные ГП (КСВ) ассоциированы с биохимическими маркерами системного воспаления и редокс-дисбаланса при шизофрении, и могут быть использованы для первичного скрининга / стратификации пациентов в рутинной клинической практике и исследовательских целях.

Целью данного исследования была оценка ассоциации ГП с биохимическими маркерами воспаления и ОС при шизофрении, а также с выраженностью клинических симптомов.

Материалы и методы:

Исследование проводилось с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол и информированное согласие для участников исследования одобрены Локальным этическим комитетом №1 Приволжского исследовательского медицинского университета (ПИМУ, 13.03.2019). Все участники исследования дали письменное информированное согласие на участие и обработку данных.

Методом сплошной выборки было обследовано 50 пациентов с шизофренией. Критериями включения были: подтверждение диагноза шизофрении с помощью «Международного нейropsychиатрического интервью» Диагностического и статистического руководства 5-й версии (Mini International Neuropsychiatric Interview, MINI для DSM-5); способность пациента дать осознанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании; отсутствие хронических соматических заболеваний и неврологических расстройств, ассоциированных с воспалением и ОС; отсутствие приема витаминов, противовоспалительных средств, антиоксидантов в течение месяца до включения в исследование.

Социодемографические показатели участников исследования: 42 женщины, 8 мужчин, возраст - 36 [7] лет (медиана и межквартильный размах, далее - Me [Q1; Q3]). Все участники - постоянные жители Нижегородской области. Обследование пациентов осуществлялось в период с апреля 2019 по февраль 2020 года, на момент участия в исследовании все пациенты проходили лечение в ГУЗ НО КПБ №1 г. Нижнего Новгорода. Медианный возраст манифестации - 25 [24; 35] лет, длительность заболевания с момента манифестации 35 [4] месяцев, все получали терапию АП: 23 пациента в отделениях дневного пребывания, остальные в круглосуточном стационаре. 21 пациент получал АП 1 поколения, 29 - 2 поколения. 10 пациентов соответствовали критериям ПЭП (манифестация в пределах 3 лет до момента обследования). По данным медицинской документации, в соответствии с критериями МКБ-10 у 3 пациентов был установлен диагноз недифференцированной шизофрении, у 1 - простая, у 1 гебефреническая, у остальных - параноидная. Пациенты обследованы клинически с помощью PANSS (Kay, S.R. et al., 1987 [9]), шкалы Калгари для оценки депрессии при шизофрении [31]. ГП оценивались по результатам гематологического анализа, проведенного на фоне лечения в стационаре/ дневном стационаре в период участия в исследовании (забор биообразцов производился на следующий день после поступления пациента в стационар, либо в первые дни наблюдения в дневном стационаре).

Оценивались биохимические показатели (на базе лаборатории биохимии ПИМУ и Централизованной лаборатории «АВК-Мед»): гомоцистеин (Гц), тетрагидробиотерин (ВН4), восстановленный глутатион (GSH), IL-6, СРБ, TNF-а. Концентрация Гц измерялась на анализаторе Cobas (Roche Diagnostics) с использованием ферментативного анализа. Определение уровня ВН4 проводилось методом конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора CEG421Ge (Cloud-Clone Corp). Содержание GSH оценивали спектрофотометрически (спектрофотометр СФ-56), основываясь на способности сульфгидрильной группы GSH вступать в реакцию с 5,5-дитио-бис-(2-нитробензойной) кислотой (реактив Элмана). Определение IL-6 и TNF-а производили методом ИФА на основе трехстадийного "сэндвич-варианта" с применением моно и поликлональных антител к IL-6 и TNF-а. Определение СРБ в сыворотке проводили иммунотурбидиметрическим методом с использованием теста с моноклональными антителами с латексным усилением на частицах с использованием тест-системы CRPL генерации 3 на платформе Roche/Hitachi Cobas с. Уровень TNF-а оценивался только у 17 пациентов, остальные биохимические маркеры - у всех участников выборки.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Распределение данных отличалось от нормального (критерий

Шапиро-Уилка), поэтому для оценки корреляций использовался критерий ранговой корреляции Спирмена (ρ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Объем выборки определялся по методу К.А. Отдельновой: для пилотных исследований (для уровня значимости $p < 0,05$ не менее 44 участников). Поправка на множественное тестирование не проводилась в связи с пилотным характером исследования.

Результаты:

Значения всех изученных клинических, гематологических и биохимических показателей у пациентов представлены в Табл. 1.

Таблица 1. Значения изученных показателей у пациентов

Table 1. Values of the studied parameters in patients

Показатель (единицы измерения и референсные значения)	Среднее арифметическое	Стандартное отклонение	Медиана	25-й процентиль (Q1)	75-й процентиль (Q3)
WBC x10 ⁹ /Л	6,2	2,2	5,8	4,6	7,2
Lymph x 10 ⁹ /Л	1,7	0,6	1,7	1,4	2,1
Mid x 10 ⁹ /Л	0,3	0,1	0,3	0,2	0,4
Gran x 10 ⁹ /Л	4,1	2,0	3,7	2,6	5,0
RBC x 10 ¹² /Л	4,4	0,4	4,4	4,1	4,7
PLT x 10 ⁹ /Л	275,6	60,4	274,0	234,0	313,0
NLR (1,7-3,5)	2,7	2,1	2,1	1,5	2,9
MLR (0,3-1)	0,2	0,1	0,2	0,1	0,2
PLR (106-150)	173,9	66,9	160,4	120,8	210,0
СРБ (CRP)(0–5 мг/л)	3,1	4,6	1,3	0,5	3,4
TNF-а (0-6 пг/мл)	1,3	1,6	0,0	0,0	3,0
IL-6 (0-7 пг/мл)	6,1	12,7	1,7	0,6	8,1

GSH (950-1200 мкмоль/л)	987,0	151,9	997,0	877,0	1096,0
BH4 (3293-5030 пг/мл)	3065,4	1925,8	3269,6	1283,0	4125,6
Гц (Hc) (<10 мкмоль/л)	16,1	18,1	12,5	10,0	16,2
PANSS Pos, балл	13,6	5,3	12,5	10,0	16,0
PANSS Neg, балл	19,5	7,5	18,0	13,0	25,0
PANSS Gen, балл	39,7	10,0	38,5	32,0	46,0
PANSS total, балл	72,8	20,8	68,5	59,0	87,0
CDRS, балл	4,0	3,6	3,0	2,0	5,0

Примечания: WBC - лейкоциты; Lymph - лимфоциты; Mid - средние клетки; Gran - гранулоциты; RBC - эритроциты; PLT - тромбоциты; NLR - нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение; MLR - моноцитарно-лимфоцитарное соотношение; PLR - тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение; СРБ - С-реактивный белок; TNF-α - фактор некроза опухоли α; IL-6 - интерлейкин-6; GSH - восстановленный глутатион; BH4 - тетрагидробиоптерин; Гц - гомоцистеин; PANSS - Шкала продуктивных и негативных симптомов шизофрении; CDRS - Шкала Калгари для оценки депрессии при шизофрении.

Notes: WBC - white blood cells; Lymph - lymphocytes; Mid - medium cell; Gran - granulocytes; RBC - red blood cells; PLT - platelets; NLR - neutrophil-lymphocyte ratio; MLR - monocyte-lymphocyte ratio; PLR - platelet-lymphocyte ratio; CRP - C-reactive protein; TNF-α - tumour necrosis factor α; IL-6 - interleukin-6; GSH - reduced glutathione; BH4 - tetrahydrobiopterin; Hc, - homocysteine; PANSS - Productive and Negative Symptom Scale for Schizophrenia; CDRS - scale Calgary depression rating scale for schizophrenia.

Как можно отметить из анализа Табл. 2, уровень СРБ сыворотки значимо коррелирует с количеством лейкоцитов, суммарным показателем количества моноцитов, базофилов и эозинофилов, а также количеством гранулоцитов, но не с КСВ (NLP, MLR и PLR). При этом TNF-α имеет более тесные прямые корреляции с целым рядом ГП (количество гранулоцитов и эритроцитов, на уровне тенденции к значимости - количество лейкоцитов) и КСВ (NLP, на уровне тенденции - MLR).

Таблица 2. Ассоциация гематологических коэффициентов с маркерами воспаления и окислительного стресса (корреляции Спирмена)

Table 2. Association of hematological coefficients with markers of inflammation and oxidative stress (Spearman correlation)

	WBC x109/Л	Lymph x 109/Л	Mid x 109/Л	Gran x 109/Л	RBC x 1012/Л	PLT x 109/Л	NLP (1,7- 3,5)	MLR (0,3-1)	PLR (106- 150)
СРБ(CRP)	0,326; p=0,021	0,053	0,287; p=0,043	0,331; p=0,019	0,104	-0,060	0,230	0,239	-0,023
TNFα	0,416; p=0,097	-0,016	0,374	0,602; p=0,011	0,660; p=0,0039	-0,058	0,545; p=0,024	0,426; p=0,088	-0,093
IL-6	-0,134	-0,268	-0,024	-0,064	-0,149	-0,106	0,128	0,101	0,219
GSH	-0,024	-0,039	0,080	0,007	0,209	0,099	0,039	0,091	0,102
ВН4	0,023	-0,232	-0,110	0,107	-0,002	-0,097	0,167	0,000	0,173
Гц (Hc)	0,019	0,193	0,104	-0,052	0,004	-0,092	-0,072	0,029	-0,268

Примечания: см. примечания к Табл. 1; для значимых и на уровне тенденции к значимости коэффициентов корреляции указан уровень значимости (p).

Notes: see notes to Table 1; the significance level (p) is indicated for correlation coefficients that are significant and at the level of trend towards significance.

Согласно данным, представленным в Табл. 3, с возрастом снижается количество гранулоцитов и тромбоцитов. Также можно отметить значимую отрицательную корреляцию количества лейкоцитов с выраженностью PANSS-P, другие ГП и КСВ не имеют ассоциаций с клиническими показателями даже на уровне тенденции.

Таблица 3. Корреляции (Спирмена) клинических показателей и возраста с гематологическими показателями

Table 3. Correlations (Spearman) of clinical parameters and age with hematological parameters

	WBC x109/Л	Lymph x 109/Л	Mid x 109/Л	Gran x 109/Л	RBC x 1012/Л	PLT x 109/Л	NLP (1,7- 3,5)	MLR (0,3-1)	PLR (106- 150)
Возраст	-0,265	-0,050	0,068	-0,287; p=0,043	-0,181	-0,279; p=0,049	-0,217	0,025	-0,135

PANSS total	-0,153	-0,083	-0,013	-0,121	-0,104	-0,074	-0,004	0,024	0,026
PANSS N	-0,148	-0,139	-0,081	-0,114	-0,191	-0,157	-0,010	0,005	-0,001
PANSS P	-0,336; p=0,017	-0,084	-0,061	-0,273	-0,126	0,000	-0,101	-0,039	0,086
PANSS G	-0,151	-0,070	0,020	-0,118	-0,070	-0,013	0,007	0,046	0,065
CDRS	-0,119	0,081	-0,095	-0,119	-0,075	0,134	-0,178	-0,114	0,061

Примечание: см. примечания к Табл. 1 и Табл. 2.

Note: see notes to Table 1 and Table 2.

Обсуждение результатов.

Полученный в данной работе индекс NLR $2,7 \pm 0,3$ (среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего) в числовом выражении соотносится с данными, полученными другими авторами: Semiz et al. (2014) сообщают, что у пациентов с шизофренией ($n=156$) индекс NLR был 2.6 ± 1.1 (NLR у контроля 1.9 ± 0.6 , $n=89$) [8]; согласно Moody & Miller (2017), у пациентов с первым эпизодом психоза ($n=25$) NLR=2,7.

Отсутствие корреляций рассчитанных KCB (NLR, MLR и PLR) с тяжестью психопатологических симптомов, измеренных с помощью PANSS и CDRS также согласуется с данными других авторов [2, 18].

Полученные в нашей работе KCB (NLR, MLR и PLR) не имеют корреляций с СРБ, несмотря на то, что и первые, и последний являются маркерами системного воспаления, и при шизофрении в большинстве исследований значимо выше, чем в группах здорового контроля. Это соотносится с данными, полученными в работе Yüksel et al. (2018) [18], но не согласуется с целым рядом работ, показавших тесную корреляцию NLR и СРБ при ревматических и других заболеваниях с иммуно-воспалительным звеном патогенеза [24, 39]. В отдельных исследованиях, посвященных разработке чувствительных и специфичных маркеров состояния иммуно-воспалительных заболеваний, предлагается учет NLR и СРБ для расчета комбинированного индекса (C-NLR score), обладающего большей чувствительностью и специфичностью, чем каждый из показателей в отдельности [34]. Возможно, каждый из этих показателей (NLR и СРБ) в отдельности отвечает за разные звенья иммуно-воспалительного ответа, которые при ряде патологических состояний активизируются совместно, но при других состояниях - раздельно. Есть отдельные работы (при соматических состояниях), авторы которых говорят о большей предиктивной значимости индекса NLR, чем СРБ [37].

При этом можно отметить (Таблица 2), что уровень СРБ в нашем исследовании значимо прямо коррелирует с абсолютным общим количеством лейкоцитов, а также количеством гранулоцитов и средних клеток (общее число моноцитов, базофилов и эозинофилов), но не коррелирует с количеством лимфоцитов. Корреляция СРБ с количеством лейкоцитов согласуется с данными других авторов [24], тех же самых, которые продемонстрировали тесную связь NLR и СРБ при анкилозирующем спондилите. Также наши данные согласуются с результатами Steiner et al. (2020) об ассоциации уровня СРБ у пациентов с ПЭП и обострением шизофрении до лечения с количеством нейтрофилов ($\rho = 0,398$, $P < 0,001$) и моноцитов ($\rho = 0,168$, $P < 0,001$) [22].

Возможно, наличие корреляции СРБ с числом лейкоцитов, средних клеток и гранулоцитов, но отсутствие таковой с NLR объясняется тем, что разные ГП и биохимические маркеры воспаления по-разному ведут себя в периоды обострения и становления ремиссии, что было продемонстрировано в работе Özdin et al. (2019) [35] и мета-анализе Fond et al. (2018) [17], однако это не учитывалось в рамках нашего пилотного исследования.

Наибольшее количество значимых и на уровне тенденции к значимости корреляций с ГП и КСВ получено у TNFa (Таблица 2), что заслуживает отдельного рассмотрения, тем более, что в доступной литературе мы не встретили публикаций, которые были бы посвящены оценке ассоциации уровня TNFa с КСВ при шизофрении. Согласно систематическому обзору TNFa является маркером шизофрении, остроты состояния (выраженности продуктивных, когнитивных симптомов), а также может служить прогностическим маркером, хотя результаты нескольких мета-анализов не согласуются между собой в отношении того, на каких именно стадиях заболевания оценка уровня TNFa наиболее информативна [26]. Учитывая полученные в данном пилотном исследовании множественные корреляции уровня TNFa сыворотки с ГП (КСВ), полученные на ограниченной выборке пациентов, дальнейшие исследования в этом направлении (с учетом стадии заболевания, ответа пациентов на терапию, а также других факторов) представляются перспективными.

Ни один из изученных ГП не имеет корреляций с уровнем IL-6, а также маркерами ОС (GSH, ВН4 и Гц). IL-6, как показано в мета-анализе Miller et al. (2011) [26], является маркером, специфичным для острого психоза при шизофрении, а в изученной нами выборке большая доля пациентов (21/50) проходили лечение в отделениях дневного пребывания, соответственно находились на этапе ремиссии/становления ремиссии. Вероятно, в дальнейшем, при изучении связи ГП с IL-6 необходимо учитывать остроту психоза. ВН4, Гц и GSH, вероятно, являются биомаркерами молекулярного патогенетического звена

(нарушения обмена птеринов, обмена Гц), который не связан (или слабо связан) с иммуновоспалительными молекулярными механизмами, что было продемонстрировано в одном из наших предыдущих исследований [37], поэтому дальнейшее изучение их ассоциации с ГП и КСВ представляется нецелесообразным.

Из всех клинических переменных, оцениваемых в рамках данного исследования, была получена значимая отрицательная корреляция общего количества лейкоцитов с выраженностью PANSS-P (Табл. 3). Это находится в противоречии с данными Kulaksizoglu & Kulaksizoglu (2016) о наличии положительной корреляции между PANSS-P и количеством лейкоцитов [32]. Упомянутое исследование включало только амбулаторных пациентов, получавших поддерживающее лечение, в связи с чем, вероятно, выборки нашего и цитируемого исследования не сопоставимы между собой по психопатологическим характеристикам, что объясняет противоречия.

Ограничения.

Малый объем выборки данного исследования позволяет сделать лишь предварительные выводы о необходимости дальнейшего изучения ГП (КСВ) в качестве маркера воспаления при шизофрении. В рамках проведенной работы не оценивалось, насколько острым было состояние пациента в день забора крови для анализа. Выраженность PANSS-P не является показателем остроты состояния при шизофрении, поскольку часть пациентов с шизофренией резистентны к терапии АП и имеют стабильно высокие баллы PANSS-P. Забор биообразцов для анализа ГП и биохимических маркеров воспаления производился в разные дни, что могло повлиять на силу и значимость полученных коэффициентов корреляции. Другим ограничением является отсутствие группы здорового контроля для сравнения полученных КСВ с референсными значениями для изучаемой популяции.

Выводы:

ГП (КСВ) в изученной выборке пациентов с шизофренией соотносятся с данными, полученными зарубежными авторами, что свидетельствует о перспективности изучения данной темы в Российской популяции. Наиболее актуальной представляется дальнейшая оценка взаимосвязи ГП с TNF-а сыворотки, тем более, что в доступной литературе данных по этой теме не обнаружено. Изучение ассоциаций биохимических иммуновоспалительных маркеров с КСВ в дальнейшем требует тщательной оценки стадии развития заболевания, длительности его течения, особенностей ответа на терапию.

Литература/References

1. Голимбет В.Е., Ключник Т.П. Молекулярно-генетические и иммунологические аспекты формирования психопатологической симптоматики при шизофрении. Неврология и поведенческая физиология. 2023;53(5):812-817.

Golimbet VE, Klushnik TP. Molecular-genetic and immunological aspects of the formation of psychopathological symptomatology in schizophrenia. Nevrologiya i povedencheskaya fiziologiya. 2023;53(5):812-817. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s11055-023-01473-x>;

2. Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Роль гематологических коэффициентов системного воспаления в диагностике и оценке риска аффективных расстройств. Обзорение 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 psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva. 2024;58(1):47-55. (In Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-794>

3. Жилиева Т.В., Рукавишников Г.В., Манакова Е.А., Мазо Г.Э. Интерлейкин-6 сыворотки при шизофрении: ассоциация с клиническими и социодемографическими характеристиками. Consortium Psychiatricum. 2023;4(4):5–16.

Zhilyaeva TV, Rukavishnikov GV, Manakova EA, Mazo GE. Serum Interleukin-6 in Schizophrenia: Associations with Clinical and Sociodemographic Characteristics. Consortium Psychiatricum. 2023;4(4):5-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/CP11067>

4. Зозуля С.А., Отман И.Н., Аниховская И.А., Тихонов Д.В., Каледа В.Г., Яковлев М.Ю., Ключник Т.П. Маркеры воспаления и показатели системной эндотоксемии у пациентов с резистентной к лечению шизофренией. European Psychiatry. 2023;66(1):247-248.

Zozulya SA, Othman IN, Anikhovskaya IA, Tikhonov DV, Kaleda VG, Yakovlev MYu, Klyushnik TP. Inflammatory markers and indicators of systemic endotoxaemia in patients with treatment-resistant schizophrenia. European Psychiatry. 2023;66(1):247-248. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.568>

5. Зозуля С.А., Сарманова З.В., Отман И.Н., Ключник Т.П. Маркеры воспаления при шизофрении для науки и практики. Доктор.Ру. 2023;22(6):7–14.

Zozulya SA, Sarmanova ZV, Otman IN, Klyushnik TP. Markers of inflammation in schizophrenia for science and practice. Doktor.Ru. 2023;22(6):7-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-6-7-14>;

6. Ключник Т.П., Смулевич А.Б., Зозуля С.А., Романов Д.В., Лобанова В.М. Клинико-иммунологические аспекты бредовых расстройств при параноидной шизофрении. Психиатрия. 2023;21(2):6-16.
Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Romanov DV, Lobanova VM. Clinical and Immunological Aspects of Delusional Disorders in Paranoid Schizophrenia. Psikhatriya. 2023;21(2):6-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-2-6-16>
7. Рукавишников Г.В., Жилыева Т.В., Дубинина Е.Е., Мазо Г.Э. Роль интерлейкина-6 в механизмах развития шизофрении. Нейрохимия 2023;40(1):23-29.
Rukavishnikov GV, Zhilyaeva TV, Dubinina EE, Mazo GE. Interleukin-6 Role in Schizophrenia Pathological Mechanisms. Nejrohimiya. 2023;40(1):23-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S1027813323010168>
8. Саркарова М.Р., Маевская М.В. Прогностическое и диагностическое значение показателя отношения нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени. Медицинский совет. 2022;16(7):60–68
Sarkarova MR, Maevskaya MV. Prognostic and diagnostic value of the ratio of neutrophils to lymphocytes of patients with diseases of the gastrointestinal tract and liver. Meditsinskiy Sovet 2022;16(7):60–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-60-68>
9. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. Br J Psychiatry Suppl. 1993;22:39-44
10. Ahmed AO, Strauss GP, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Carpenter WT. Schizophrenia heterogeneity revisited: Clinical, cognitive, and psychosocial correlates of statistically-derived negative symptoms subgroups. J Psychiatr Res. 2018;97:8-15.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.11.004>
11. Borovcanin MM, Jovanovic I, Radosavljevic G et al. Interleukin-6 in Schizophrenia-Is There a Therapeutic Relevance?. Front Psychiatry. 2017;8:221.
<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00221>
12. Buckley PF. Neuroinflammation and Schizophrenia. Curr Psychiatry Rep. 2019;21(8):72.
<https://doi.org/10.1007/s11920-019-1050-z>
13. Çakici N, van Beveren NJM, Judge-Hundal G, Koola MM, Sommer IEC. An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: a meta-analysis. Psychol Med. 2019;49(14):2307-2319. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001995>
14. Do KQ, Trabesinger AH, Kirsten-Krüger M et al. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. Eur J Neurosci. 2000;12(10):3721-3728.
<https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00229>

15. Farokhnia M, Azarkolah A, Adinehfar F et al. N-acetylcysteine as an adjunct to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol.* 2013;36(6):185-192. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000001>
16. Flatow J, Buckley P, Miller BJ. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2013;74(6):400-409. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.03.018>
17. Fond G, Lançon C, Auquier P, Boyer L. C-Reactive Protein as a Peripheral Biomarker in Schizophrenia. An Updated Systematic Review. *Front Psychiatry.* 2018;9:392. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00392>
18. Gökmen F, Akbal A, Reşorlu H, Gökmen E, Güven M, Aras AB, Erbağ G, Kömürçü E, Akbal E, Coşar M. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Connected to Treatment Options and Inflammation Markers of Ankylosing Spondylitis. *J Clin Lab Anal.* 2015;29(4):294-8. <https://doi.org/10.1002/jcla.21768>
19. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry.* 2016;21(12):1696-1709. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.3>
20. González-Blanco L, García-Portilla MP, García-Álvarez L, et al. Oxidative stress biomarkers and clinical dimensions in first 10 years of schizophrenia. Biomarcadores de estrés oxidativo y dimensiones clínicas en los 10 primeros años de esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed).* 2018;11(3):130-140. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.03.003>
21. Hsu MC, Huang YS, Ouyang WC. Beneficial effects of omega-3 fatty acid supplementation in schizophrenia: possible mechanisms. *Lipids in health and disease.* 2020;19(1):159. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01337-0>
22. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 1987;13(2):261–276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
23. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, Carpenter WT Jr. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(2):165-171. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.2.165>
24. Kulaksizoglu B, Kulaksizoglu S. Relationship between neutrophil/lymphocyte ratio with oxidative stress and psychopathology in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:1999-2005. <https://doi.org/10.2147/NDT.S110484>
25. Levine J, Stahl Z, Sela BA et al. Homocysteine-reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia. *Biol Psychiatry.* 2006;60(3):265-269. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.009>

26. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2011;70(7):663-671. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>
27. Miller BJ, Culpepper N, Rapaport MH. C-reactive protein levels in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2014;7(4):223-230. <https://doi.org/10.3371/CSRP.MICU.020813>
28. Özdin S, Böke Ö. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in different stages of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2019;271:131-135. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.11.043>
29. Özdin S, Sarisoy G, Böke Ö. A comparison of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in schizophrenia and bipolar disorder patients - a retrospective file review. *Nord J Psychiatry*. 2017;71(7):509-512.
30. Semiz M, Yildirim O, Canan F et al. Elevated neutrophil/lymphocyte ratio in patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2014;26(3):220-225.
31. Sen BB, Rifaioğlu EN, Ekiz O, Inan MU, Sen T, Sen N. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33(3):223-227. <https://doi.org/10.3109/15569527.2013.834498>
32. Steiner J, Frodl T, Schiltz K, Dobrowolny H, Jacobs R, Fernandes BS, Guest PC, Meyer-Lotz G, Borucki K, Bahn S, Bogerts B, Falkai P, Bernstein HG. Innate Immune Cells and C-Reactive Protein in Acute First-Episode Psychosis and Schizophrenia: Relationship to Psychopathology and Treatment. *Schizophr Bull*. 2020;46(2):363-373. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz068>
33. Steiner J, Guest PC, Rahmoune H, Martins-de-Souza D. The Application of Multiplex Biomarker Techniques for Improved Stratification and Treatment of Schizophrenia Patients. *Methods Mol Biol*. 2017;1546:19-35. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6730-8_2
34. Yilmaz H, Yalcin KS, Namuslu M, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) could be better predictor than C-reactive protein (CRP) for liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Ann Clin Lab Sci*. 2015;45:278–286
35. Yüksel RN, Ertek IE, Dikmen AU, Göka E. High neutrophil-lymphocyte ratio in schizophrenia independent of infectious and metabolic parameters. *Nord J Psychiatry*. 2018;72(5):336-340. <https://doi.org/10.1080/08039488.2018.1458899>
36. Zheng W, Cai DB, Yang XH, et al. Adjunctive celecoxib for schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2017;92:139-146. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.04.004>

37. Zhilyaeva TV, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, Piatokina AS, Bavrina AP, Kostina OV, Zhukova ES, Shcherbatyuk TG, Mazo GE. Pterin metabolism, inflammation and oxidative stress biochemical markers in schizophrenia: Factor analysis and assessment of clinical symptoms associations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2023;127:110823. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110823>
38. Zhou X, Tian B, Han HB. Serum interleukin-6 in schizophrenia: A system review and meta-analysis. *Cytokine*. 2021;141:155441. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155441>
39. Zhu X, Zhou L, Li Q, Pan R, Zhang J, Cui Y. Combined score of C-reactive protein level and neutrophil-to-lymphocyte ratio: A novel marker in distinguishing children with exacerbated asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021;35:20587384211040641. <https://doi.org/10.1177/20587384211040641>

Информация об авторах:

Абдуманнонов Жахонгир Алишер угли – студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО “Приволжский исследовательский медицинский университет” (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1 Почтовый адрес: 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1) Минздрава России. E-mail: jahongir_1pl@mail.ru.

Блохин Илья Сергеевич – студент 3 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО “Приволжский исследовательский медицинский университет” (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1 Почтовый адрес: 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1) Минздрава России. E-mail: blokhin-ilya@inbox.ru.

Каргина Александра Юрьевна – студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО “Приволжский исследовательский медицинский университет” (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1 Почтовый адрес: 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1) Минздрава России. E-mail: sasakargina7@gmail.com.

Демидова Александра Анатольевна - врач-психиатр ГБУЗ НО “Нижегородская областная психоневрологическая больница № 1 им. П. П. Кащенко”, E-mail: onedirection98@list.ru.

Костина Ольга Владимировна - к.б.н., старший научный сотрудник группы биохимии отдела лабораторных исследований, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории биохимии и неотложной диагностики Университетской клиники ФГБОУ ВО “Приволжский исследовательский медицинский университет” (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1 Почтовый адрес: 603950, БОКС-470, г. Нижний

Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1) Минздрава России. E-mail: olkosta@rambler.ru.

Жиляева Татьяна Владимировна - д.м.н., профессор кафедры неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1 Почтовый адрес: 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1) Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» (192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева 3.) Минздрава России. E-mail: bizet@inbox.ru.

Мазо Галина Элевна - д.м.н., заместитель директора по инновационному научному развитию, главный научный сотрудник, руководитель института трансляционной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» (192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева 3.) Минздрава России. E-mail: galina-mazo@yandex.ru