

Биохимические нарушения при шизофрении — «окно возможностей»

Оригинальная статья

Жиляева Т.В.^{1,3}, Пятойкина А.С.², Касьянов Е.Д.³, Рукавишников Г.В.³, Семенов И.В.², Костина О.В.¹,
Благонаравова А.С.¹, Мазо Г.Э.³

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

²Клиническая психиатрическая больница №1, Нижний Новгород, Россия

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

Резюме. В настоящее время имеется большой объем данных о том, что при шизофрении чаще, чем в общей популяции, выявляются воспалительные маркеры, показатели редокс-дисбаланса, нарушения обмена птеринов и другие биохимические отклонения, которые могут играть роль этиопатогенетических факторов, вовлеченных в развитие шизофрении. При этом исследований с оценкой в одной выборке пациентов широкого комплекса корригируемых биохимических отклонений практически не встречается. В клиническую практику до сих пор не внедрены скрининговые алгоритмы выявления и персонализированной коррекции управляемых биомаркеров. **Цель:** оценить частоту наличия ряда биохимических нарушений у пациентов с шизофренией, которые, согласно данным литературы, имеют этиопатогенетическое значение при этом расстройстве, для обоснования целесообразности внедрения биохимического скрининга и коррекции соответствующих нарушений. **Материалы и методы:** у 125 пациентов с шизофренией и 95 здоровых добровольцев в сыворотке крови определялись уровни фолатов и кобаламина (В12) (хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах); гомоцистеина (ГЦ, ферментативный анализ), тетрагидробиоптерина (ВН4, конкурентный иммуноферментный анализ, ИФА); восстановленного глутатиона (GSH, спектрофотометрия с реактивом Элмана), интерлейкина-6 (ИЛ-6, ИФА на основе трехстадийного «сэндвич-варианта»); С-реактивного белка (СРБ, имунотурбодиметрический метод). **Результаты:** У пациентов с шизофренией уровень всех изученных биохимических маркеров сыворотки, кроме В12, статистически значимо отличался от соответствующих показателей здоровых добровольцев. Частота отклонений изученных показателей от нормы у пациентов статистически значимо выше по показателям обмена птеринов (ВН4: $p=0,0000$; фолаты: $p=0,0000$; ГЦ: $p=0,0094$). 29,6% пациентов являются носителями 4 и более изученных биохимических отклонений, тогда как среди здоровых это встречается в 5,3% случаев ($\chi^2=19,2$; $p<0,001$). **Заключение:** Полученные результаты ставят вопрос о необходимости разработки принципов мониторинга ряда биохимических маркеров при шизофрении и их внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: шизофрения; тетрагидробиоптерин; фолаты; восстановленный глутатион; интерлейкин-6; С-реактивный белок.

Информация об авторах

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

Пятойкина Анна Сергеевна — email: annapiatoikina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8932-7418>

Касьянов Евгений Дмитриевич — email: ohkasyan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

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

Семенов Илья Владимирович — email: semennov.md@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8816-4357>

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

Благонаравова Анна Сергеевна — email: a.blagonravova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1467-049X>

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

Как цитировать: Жиляева Т.В., Пятойкина А.С., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Семенов И.В., Костина О.В., Благонаравова А.С., Мазо Г.Э. Биохимические нарушения при шизофрении — «окно возможностей». *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2022; 56:4:52-62. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-4-52-62>.

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

Biochemical disturbances in schizophrenia — a «window of opportunity»

Research article

Zhilyaeva T.V.^{1,3}, Piatoikina A.S.², Kasyanov E.D.³, Rukavishnikov G.V.³, Semennov I.V.², Kostina O.V.¹, Blagonravova A.S.¹, Mazo G.E.³

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² Clinical Psychiatric Hospital № 1 of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia

³ V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Summary. Introduction: Currently, there is a large amount of data that inflammatory and oxidative stress biomarkers, pterin metabolism disturbances and other biochemical abnormalities are more often present in schizophrenia compared to general population. They may also play the role of etiopathogenetic factors in schizophrenia mechanisms. At the same time, there are no studies with an assessment of a wide range of correctable biochemical abnormalities in one sample of patients. Moreover, screening algorithms for the detection and personalized correction of controlled biomarkers have not been introduced into clinical practice yet. The aim of this work was to evaluate the prevalence of significant etiopathogenetic biochemical disturbances in patients with schizophrenia in order to justify the need for biochemical screening and correction of the corresponding abnormalities. Materials and methods: in the blood serum of 125 patients with schizophrenia and 95 healthy volunteers the levels of folate and cobalamin (B12) (chemiluminescent immunoassay on microparticles), homocysteine (HC, enzymatic analysis), tetrahydrobiopterin (BH4, competitive enzyme immunoassay, ELISA), reduced glutathione (GSH, spectrophotometry with Ellman's reagent), interleukin-6 (IL-6, ELISA based on a three-stage «sandwich version») and C-reactive protein (CRP, immunoturbidimetric method) were evaluated. Results: In patients with schizophrenia the level of all studied serum biochemical markers, except for B12, was significantly different compared to healthy volunteers. The deviations levels of the studied parameters from the reference values in patients were statistically significantly higher in the markers of pterin metabolism (VH4: $p=0.0000$; folates: $p=0.0000$; HC: $p=0.0094$). 29.6% of patients were carriers of 4 or more studied biochemical abnormalities, while among healthy volunteers this occurred in 5.3% of cases ($\chi^2=19.2$; $p<0.001$). Conclusion: The results obtained raise the question for the need of monitoring principles for a number of biochemical markers in schizophrenia and their implementation in clinical practice.

Key words: schizophrenia; tetrahydrobiopterin; folates; homocysteine; reduced glutathione; interleukin-6; C-reactive protein.

Information about the authors

Tatyana V. Zhilyaeva — email: bizet@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6155-1007>

Anna S. Piatoikina — email: annapiatoikina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8932-7418>

Evgeny D. Kasyanov — email: ohkasyan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

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

Ilya V. Semennov — email: semennov.md@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8816-4357>

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

Anna S. Blagonravova — email: a.blagonravova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1467-049X>

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

To cite this article: Zhilyaeva TV, Piatoikina AS, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, Semennov IV, Kostina OV, Blagonravova AS, Mazo GE. Biochemical disturbances in schizophrenia — a «window of opportunity». *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2022; 56:4:52-62. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-4-52-62>. (In Russ.)

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

Интерес к биологическим причинам развития шизофрении имеет длительную историю. В частности, поиск биохимических маркеров этого психического расстройства происходит уже более полувека. Отечественные авторы в 1960-х указывали на то, что биологические жидкости пациентов с шизофренией обладают «существенными особенностями», «токсическими свойствами» из-за вероятных биохимических отклонений [1]. Поиск активных метаболитов продолжался в течение всех последующих лет, поэтому к настоящему времени имеется боль-

шое количество сведений об отдельных биохимических маркерах этого заболевания.

Исследования биохимических отклонений при шизофрении имели классический кросс-секционный дизайн, в результате чего получены данные о том, что при данном психическом расстройстве чаще, чем в общей популяции выявляются маркеры редокс-дисбаланса [19; 25], показатели напряженности иммунитета [10; 34], воспалительные маркеры [23; 35], нарушения обмена фолатов [37; 39; 47; 49] и другие отклонения [42]. Большинство обнаруженных биохимических осо-

бенностей было подтверждено в обширных мета-анализах с объединением многочисленных выборок пациентов и контрольных групп [21; 34; 37; 39; 47; 51]. И, что наиболее важно, в дальнейших экспериментальных и клинических исследованиях показано, что обнаруженные биохимические нарушения имеют этиопатогенетическое значение и ассоциированы с клиническими проявлениями [16; 22]. Более того, к настоящему времени имеется обширное число исследований, подтверждающих, что коррекция биохимических маркеров у пациентов с шизофренией способствует улучшению отдельных клинических показателей (или целого комплекса клинических проявлений) [11; 13; 17; 18; 20; 29; 43; 45].

Таким образом, к настоящему времени имеются обобщенные данные, полученные с позиции доказательной медицины (в самом строгом понимании этого термина), о наличии у пациентов с шизофренией управляемых биохимических отклонений, коррекция которых имеет непосредственное прогностическое значение при этом расстройстве. Однако до сих пор в клиническую практику не внедрены соответствующие рекомендации. Одним из возможных препятствий на пути к внедрению в клиническую практику, возможно, является то, что шизофрения — многофакторное расстройство, и биохимический полиморфизм при этом заболевании приводит к тому, что частота отдельных биохимических нарушений относительно низка. Вместе с тем, исследований с дизайном, когда в одной выборке пациентов оценивается широкий комплекс биохимических параметров, относительно мало [12], и они в большинстве своем имели не прикладной характер, а служили поиску принципиально новых молекулярных механизмов развития шизофрении, то есть носили поисковый характер [5; 7; 32].

В рамках данной статьи представлены результаты комплексного биохимического обследования пациентов с шизофренией и группы здоровых добровольцев в Российской выборке. **Цель** данной работы: оценить частоту наличия ряда биохимических нарушений у пациентов с шизофренией, которые, согласно данным литературы, имеют этиопатогенетическое значение при этом расстройстве, для обоснования целесообразности внедрения биохимического скрининга и коррекции соответствующих нарушений.

Материалы и методы

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

Методом сплошной выборки было обследовано 125 пациентов и 95 здоровых доброволь-

цев. Критериями включения пациентов в исследование были: подтверждение диагноза шизофрении с помощью структурированного клинического диагностического «Международного нейропсихиатрического 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, оксидативным стрессом, гипергомоцистеинемией, нарушениями обмена фолатов, фенилаланина; отсутствие приема витаминов, противовоспалительных средств, антиоксидантов в течение месяца до включения в исследование. Критериями включения здоровых добровольцев в исследование являлись: отсутствие зарегистрированных ранее на протяжении жизни психических расстройств (здоровый доброволец не наблюдается у психиатра и ранее не обращался к психиатрам по поводу проблем с психическим здоровьем), социальной дезадаптации, злоупотребления психоактивными веществами; отсутствие хронических соматических заболеваний и неврологических расстройств, ассоциированных с воспалением, оксидативным стрессом, гипергомоцистеинемией, нарушениями обмена фолатов, фенилаланина; отсутствие приема витаминов, противовоспалительных средств, антиоксидантов в течение месяца до включения в исследование.

Все участники исследования — постоянные жители Нижегородской области. Обследование пациентов осуществлялось в период с апреля 2019 года по сентябрь 2021 года, здоровых добровольцев — с сентября 2019 по февраль 2022 года.

Средняя длительность заболевания с момента манифестации у пациентов составила 93,4 (119,0) — среднее арифметическое и стандартное отклонение — далее $m(\sigma)$; 34 [15; 155] месяцев — медиана и межквартильный размах — далее $Me [Q1; Q3]$, все они получали антипсихотическую терапию: 39 человек в отделении дневного пребывания, 70 стационарно и 16 в амбулаторных условиях. 41 пациент получал антипсихотики 1 поколения, 51 — 2 поколения, 9 — 3 поколения, 22 — комбинацию антипсихотиков 1 и 2 поколения, 2 пациента не получали антипсихотики в момент обследования.

Забор венозной крови осуществлялся строго натощак в утренние часы из локтевой вены, материалом для биохимических исследований служила сыворотка. Для комплексного анализа в рамках данной работы были включены биохимические показатели, которые изучались у пациентов с шизофренией в рамках трех независимых проектов, посвященных изучению биологических маркеров шизофрении: фолаты, кобаламин (B12), гомоцистеин (ГЦ), тетрагидробиотерин (BH4), восстановленный глутатион (GSH), интерлейкин-6 (ИЛ-6), С-реактивный белок (СРБ). Определение содержания фолатов (фолиевой кислоты) и коба-

ламина (далее В12) проводили методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (Architect, Abbott lab.S.A.). Концентрация ГЦ измерялась на анализаторе Cobas (Roche Diagnostics) с использованием ферментативного анализа. Количественное определение уровня ВН4 проводилось методом конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора CEG421Ge (Cloud-Clone Corp). Содержание GSH оценивали спектрофотометрически, основываясь на способности сульфгидрильной группы GSH вступать в реакцию с 5,5-дитио-бис-(2-нитробензойной) кислотой (реактив Элмана), измерения проводили на спектрофотометре СФ-56. Количественное определение интерлейкина-6 (ИЛ-6) проводили методом ИФА на основе трехстадийного «сэндвич-варианта» с применением моно и поликлональных антител к ИЛ-6. Учет результатов проводился на спектрофотометре Sunrise, Tecan (Австрия). Количественное определение С-реактивного белка в сыворотке крови 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. Лабораторные исследования выполнены на базе лаборатории биохимии Приволжского исследовательского медицинского университета (восстановленный глутатион, далее GSH) и Централизованной лаборатории «АВК-Мед» (все остальные биохимические показатели).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Проверка нормальности распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Распределение полученных данных отличалось от нормального, поэтому при сравнении групп использовался непараметрический критерий Манна-Уитни; при анализе таблиц сопряженности — критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, для оценки корреляции между биохимическими параметрами использовался критерий ранговой корреляции Спирмена (ρ). Данные представлены с использованием показателей среднее арифметическое (стандартное отклонение) — m (σ), медиана и межквартильный размах — Me [$Q1$; $Q3$]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Демографическая характеристика изученных выборок и результаты исследования биохимических показателей показаны в Табл. 1 и Табл. 2 соответственно.

Учитывая, что выборки пациентов и здоровых добровольцев отличались по полу, дополнительно проведен анализ гендерных различий изученных биохимических показателей внутри каждой выборки. И среди пациентов, и среди здоровых добровольцев мужчины имели значимо более высокий уровень ГЦ ($p=0,00059$ и $p=0,0000$ соответственно) и низкий уровень В12 ($p=0,0064$ и $0,0011$ соответственно), чем женщины. Кроме того, в группе здоровых мужчины имели меньший уровень фолатов, чем женщины ($p=0,0099$). При этом среди женщин различия между пациентками и здоровыми и по фолатам, и по гомоцистеину статистически значимы: $p=0,000032$ и $p=0,00040$, а среди мужчин различия по фолатам между пациентами и здоровыми значимы ($p=0,020$), а по гомоцистеину не значимы ($p=0,55$).

На Рис.1 представлены данные о частоте отклонений изученных показателей от референсных значений среди пациентов и здоровых добровольцев.

Гендерные различия в частотах изученных биохимических показателей представлены на Рис.2 и в примечаниях к нему.

На Рис.3 продемонстрированы частоты (доли) пациентов и здоровых добровольцев с отсутствием отклонений, наличием только одного отклонения или сочетанных отклонений (2 и более) изученных биохимических показателей.

Обсуждение результатов

Как видно из Табл.2, при оценке количественных показателей у пациентов статистически значимо более выражены все изученные в данном исследовании биохимические отклонения, кроме снижения уровня кобаламина сыворотки. Это обусловлено тем, что выбор всех биомаркеров в рамках данного исследования был основан на обширном литературном поиске, то есть он не являлся случайным, и по сути проведенные биохимические исследования у пациентов были репликацией в одной российской выборке пациен-

Таблица 1. Демографическая характеристика изученных выборок
Table 1. Demographic characteristics of the studied samples

Показатель	Пациенты, n=125	Здоровые, n=95	P
Женщины:мужчины, абс.	62 : 63	60 : 35	$\chi^2=3,49$; $p=0,062$
Возраст, Me [$Q1$; $Q3$] / [Min; Max] лет	33 [26; 43] / [18; 65]	29 [22; 38] / [19; 62]	$Z=1,99$; $p=0,046$

Примечание: уровень значимости различий оценивался с помощью таблиц сопряженности (критерий χ^2 с поправкой Йетса) и критерия Манна-Уитни (Z), распределение выборки по возрасту отличалось от нормального (тест Шапиро-Вилка: $W=0,90$; $p=0,0001$); Me [$Q1$; $Q3$] — медиана, межквартильный размах, Min — минимальное значение, Max — максимальное значение.

Таблица 2. Результаты исследования биохимических показателей сыворотки крови в группах пациентов и здорового контроля
Table 2. Results of the blood serum biochemical parameters study in the groups of patients and healthy controls

Показатель	Пациенты, n= 125	Здоровые, n= 95	P
ВН4, пг/мл: m (σ); Me [Q1; Q3]	2947,2 (1773,4); 3014,5 [1323,9; 4189,3]	4182,2 (2025,0); 4278,5 [3292,6; 5030,5]	$z=-4,61$; $p=0,000004$
фолаты, нг/мл: m (σ); Me [Q1; Q3]	4,0 (2,4); 3,3 [2,5; 4,3]	5,2 (2,5); 4,6 [3,6; 6,1]	$z=-5,00$; $p=0,000001$
ГЦ, мкмоль/л: m (σ); Me [Q1; Q3]	16,7 (15,6); 13,4 [10,7; 16,7]	12,7 (9,4); 11,2 [9,1; 13,2]	$z=4,04$; $p=0,000053$
В12, пг/мл: m (σ); Me [Q1; Q3]	363,5 (194,2); 308,0 [241,0; 452,0]	347,7 (131,1); 313,0 [253,0; 408,0]	$z=0,13$; $p=0,89$
СРБ, мг/л: m (σ); Me [Q1; Q3]	3,2 (6,4); 1,3 [0,5; 3,1]	1,4 (2,3); 0,5 [0,5; 1,4]	$z=3,46$; $p=0,00053$
ИЛ-6, пг/мл: m (σ); Me [Q1; Q3]	5,6 (16,6); 1,5 [0,7; 4,9]	2,7 (3,7); 0,8 [0,3; 4,7]	$z=2,66$; $p=0,0079$
GSH, мкмоль/л: m (σ); Me [Q1; Q3]	981,0 (174,9); 997,0 [877,0; 1097,0]	1034,2 (142,1); 1022,0 [947,0; 1100,0]	$z=-2,01$; $p=0,044$

Примечание: ВН4 — тетрагидробиоптерин; ГЦ — гомоцистеин; В12 — кобаламин (витамин В12); СРБ — С-реактивный белок; ИЛ-6 — интерлейкин-6; GSH — восстановленный глутатион; уровень значимости различий оценивался с помощью критерия Манна-Уитни (Z); Me [Q1; Q3] — медиана и межквартильный размах; m (σ) — среднее (стандартное отклонение).

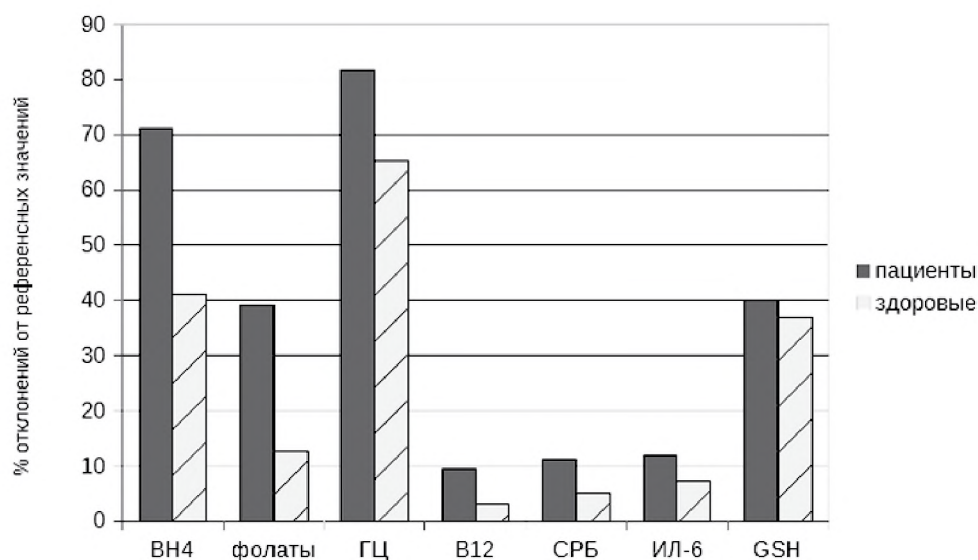


Рис. 1. Частота выявления отклонений биохимических показателей сыворотки крови от референсных значений в изученных выборках.

Fig. 1. The frequency of blood serum biochemical parameters deviations from the reference values in the studied samples.

Примечание: ВН4 — тетрагидробиоптерин; ГЦ — гомоцистеин; В12 — кобаламин (витамин В12); СРБ — С-реактивный белок; ИЛ-6 — интерлейкин-6; GSH — восстановленный глутатион. Уровень значимости различий частот отклонений от референсных значений между пациентами и здоровыми: ВН4 $\chi^2=18,94$; $p=0,0000$; фолаты $\chi^2=17,71$; $p=0,0000$; ГЦ $\chi^2=6,76$; $p=0,0094$; В12 $\chi^2=2,58$; $p=0,11$; СРБ $\chi^2=1,72$; $p=0,19$; ИЛ-6 $\chi^2=0,82$; $p=0,36$; GSH $\chi^2=0,11$; $p=0,74$.

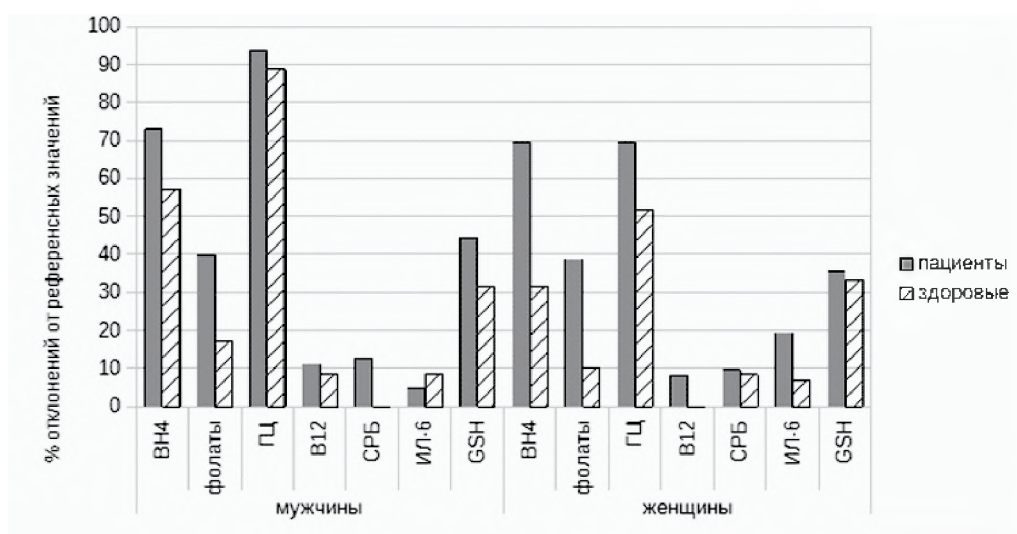


Рис. 2. Частота выявления отклонений биохимических показателей сыворотки крови от референсных значений среди мужчин и женщин в изученных выборках.

Fig. 2. The frequency of blood serum biochemical parameters deviations from the reference values among men and women in the studied samples.

Примечание: BH4 — тетрагидробиоптерин ; ГЦ — гомоцистеин; B12 — кобаламин (витамин B12); СРБ — С-реактивный белок; ИЛ-6 — интерлейкин-6; GSH — восстановленный глутатион. Уровень значимости различий частот отклонений от референсных значений между пациентами и здоровыми, мужчины: BH4 $\chi^2=1,91$; $p=0,17$; фолаты $\chi^2=4,29$; $p=0,038$; ГЦ $\chi^2=0,25$; $p=0,62$; B12 $\chi^2=0,0$; $p=0,96$; СРБ $\chi^2=3,29$; $p=0,069$; ИЛ-6 $\chi^2=0,10$; $p=0,75$; GSH $\chi^2=1,09$; $p=0,30$; женщины: BH4 $\chi^2=15,85$; $p=0,0001$; фолаты $\chi^2=2,77$; $p=0,096$; ГЦ $\chi^2=0,25$; $p=0,62$; B12 $\chi^2=3,20$; $p=0,074$; СРБ $\chi^2=0,0$; $p=0,95$; ИЛ-6 $\chi^2=3,27$; $p=0,071$; GSH $\chi^2=0,03$; $p=0,87$.

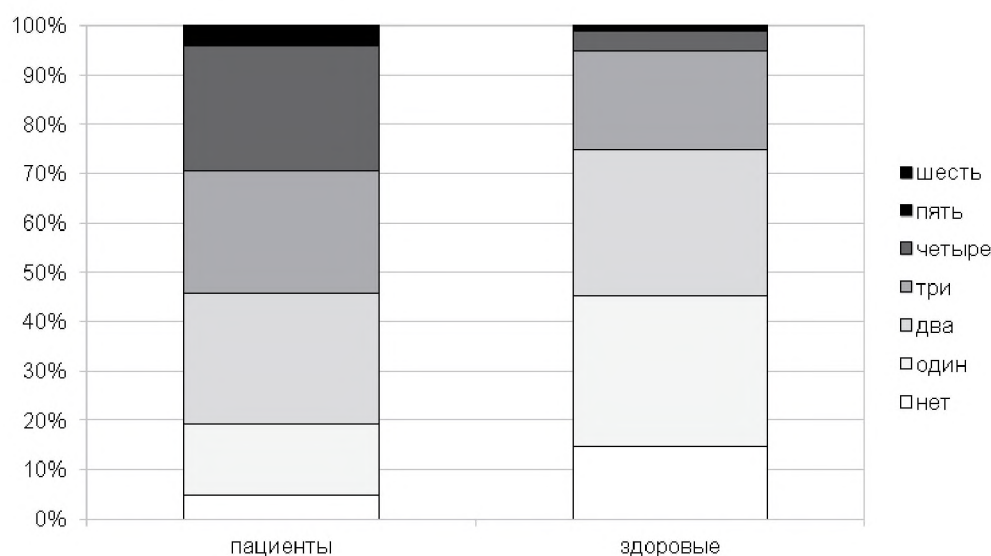


Рис.3. Доли сочетанных отклонений изученных биохимических параметров среди пациентов и здоровых добровольцев.

Fig. 3. Proportions of combined deviations of the studied biochemical parameters among patients and healthy volunteers.

Примечание: в легенде указано число одновременно выявленных у участника исследования биохимических отклонений.

тов с шизофренией обширных данных предшествующих исследований в области биологической психиатрии, в которых каждый из этих биохимических показателей анализировался изолированно. Дополнительный гендерный анализ различий биохимических показателей продемонстрировал, что только различия уровня гомоцистеина могут быть связаны с различиями выборок пациентов и добровольцев по полу (преобладанием женщин в группе здоровых), остальные различия с полом не связаны.

Как можно заметить на Рис.1, 2 и 3, где показаны результаты оценки качественных показателей, изученные биохимические нарушения выявляются у подавляющего числа пациентов, при этом статистически значимо чаще, чем у здоровых добровольцев выявляются нарушения обмена птеринов (дефицит фолатов и ВН4, гипергомоцистеинемия). И если количественная оценка уровня ВН4 в сыворотке крови является достаточно редко изучаемым лабораторным показателем, не входит в рутинную практику большинства лабораторий, и в рамках данного исследования тест проводился исключительно с научной целью, то оценка уровня фолатов и гомоцистеина сыворотки являются широко используемыми тестами во многих биохимических лабораториях, и без значительных затруднений их оценка может быть внедрена в рутинную практику обследования пациентов с шизофренией. В ряде зарубежных работ показана ассоциация дефицита фолатов сыворотки с клиническими показателями (негативными и когнитивными симптомами шизофрении) [22], а также возможности коррекции клинических симптомов путем аугментации антипсихотической терапии фолатами [44], при этом преимущества продемонстрировал метилфолат [28; 44] — более биодоступная форма фолатов, которая не требует метаболизма с участием метилентетрагидрофолатредуктазы, фермента, функция которого снижена у многих пациентов с шизофренией из-за генетических особенностей [26].

Высокий уровень гомоцистеина у пациентов отмечается статистически значимо чаще, чем у здоровых добровольцев (преимущественно за счет женщин), что закономерно соответствует более частому выявлению дефицита фолатов у пациентов, так как гомоцистеин является маркером нарушений обмена фолатов [27]. Менее выраженные различия уровня гомоцистеина у мужчин между пациентами и здоровыми может быть связано с тем, что средний уровень гомоцистеина у обследованных здоровых мужчин значительно выше нормы: арифметическое среднее (стандартное отклонение) — 17,1 (14,2) мкмоль/л; медиана [межквартильный размах] — 14,4 [11,4; 16,9] мкмоль/л (для сравнения — уровень гомоцистеина у пациентов-мужчин: арифметическое среднее (стандартное отклонение) — 19,8 (20,2) мкмоль/л; медиана [межквартильный размах] — 14,3 [12,4; 18,1] мкмоль/л.

Как можно заметить из Рис. 1 и 2, гипергомоцистеинемия выявляется у обследованных па-

циентов, а также здоровых добровольцев значительно чаще, чем дефицит фолатов. Это является подтверждением того, что у носителей определенных генетических особенностей (например, полиморфных аллелей в генетическом локусе MTHFR677C>T) даже при нормальном содержании фолатов в плазме (сыворотке) крови отмечаются нарушения их обмена [26]. Кроме того, нельзя исключить, что гипергомоцистеинемия у части участников исследования может объясняться нарушениями транссульфурации гомоцистеина при участии пиридоксин-зависимого фермента цистатион-бета-синтазы (CBS), что одновременно может служить причиной дефицита GSH, прекурсором синтеза которого при участии фермента CBS является гомоцистеин [9; 24; 33].

Дефицит GSH выявляется в изученной нами выборке у 40% пациентов. Согласно данным литературы, он ассоциирован с негативными и когнитивными нарушениями у пациентов с шизофренией [38], а прием прекурсора GSH — N-ацетилцистеина — перорально доказал эффективность в отношении нормализации уровня GSH и улучшения негативных симптомов и когнитивных функций [4; 20]. Учитывая это, внедрение в клиническую практику скрининга пациентов с шизофренией не только на нарушения обмена фолатов, но и дефицит GSH представляется весьма обоснованным. Дефицит восстановленного глутатиона часто выявлялся и среди здоровых добровольцев, однако у пациентов уровень GSH статистически значимо ниже, чем у здорового контроля (Табл. 2). Из Рис. 2 можно также отметить, что у пациентов-мужчин дефицит GSH и гипергомоцистеинемия выявляются более часто, чем у пациенток, поэтому дальнейшее изучение пиридоксин-зависимого пути метаболизма гомоцистеина (транссульфурации) является более актуальным среди пациентов с шизофренией мужского пола.

Иммуно-воспалительные биохимические маркеры выявлялись относительно редко — если сравнивать с нарушениями обмена фолатов, однако можно отметить, что не менее 10% пациентов имели отклонения СРБ и ИЛ-6 от референсных значений. Учитывая, что у многих пациентов выявлялось повышение не комбинации, а одного из двух этих маркеров (у 2 пациентов были повышены оба показателя, у 12 — только СРБ, у 13 — только ИЛ-6), таким образом можно сказать, что иммуно-воспалительные нарушения могут выявляться также в достаточно большом числе случаев (27/125 или 21,6% случаев нашей выборки). Принимая во внимание обширные данные литературы об участии иммуно-воспалительных процессов в этиологии и патогенезе психических расстройств, в частности шизофрении [10; 23; 34; 35], а также результаты отдельных исследований о применении противовоспалительных агентов (целекоксиб [50], полиненасыщенные жирные кислоты [8; 14; 40]) в качестве аугментации терапии шизофрении, представляется актуальной постановка вопроса о персонифицированной коррекции иммуно-воспалительных нарушений при этом за-

болевании. Данное направление исследований затрудняется тем, что до сих пор неизвестно, какие именно биохимические нарушения у пациентов могут служить показанием для коррекции, и какими конкретно агентами. Учитывая неоднозначную роль ИЛ-6 в патогенезе шизофрении (который может играть роль как провоспалительного, так и противовоспалительного цитокина) [2; 34], а также отсутствие специфичности СРБ, на данном этапе представляется актуальным дальнейшее изучение этого направления, а в качестве рекомендаций в рутинной практике в отношении пациентов с имеющимися иммуно-воспалительными маркерами можно говорить о применении безопасных биологически активных добавок (ацетилцистеин с антиоксидантной активностью, полиненасыщенные жирные кислоты, которые являются предшественниками синтеза медиаторов воспаления), а также более тщательного изучения соматического статуса для исключения сопутствующих иммуно-воспалительных, аутоиммунных и ревматических процессов.

Наконец, нельзя не обратить внимание (Рис. 3) на то, что почти 30% пациентов (37 из 125 или 29,6%) с шизофренией являются носителями целого комплекса изученных биохимических отклонений (4 и более показателей), что значительно чаще, чем среди здоровых добровольцев (5 из 95 или 5,3%; $\chi^2=19,2$; $p<0,001$). Учитывая, что включенные в данный анализ биохимические маркеры отражают разные потенциальные этиопатогенетические процессы (нарушения обмена фолатов, редокс-дисбаланс, иммуно-воспалительные нарушения), и каждый из этих процессов имеет независимый от других вклад в развитие симптомов шизофрении, можно предположить, что комплексная коррекция имеющихся биохимических отклонений у данной категории пациентов будет носить наиболее практически (клинически) значимый результат, однако исследований с таким дизайном к настоящему времени не проводилось, что говорит об актуальности разработки принципиально новых подходов к дизайну исследований в биологической психиатрии, отличающейся многофакторностью патологических процессов. Наиболее часто среди пациентов встречаются нарушения обмена птеринов (фолатов) и дефицит GSH, поэтому использование комбинированного подхода с назначением фолатов (преимущественно метилфолатов) и прекурсора синтеза GSH (антиоксиданта N-ацетилцистеина) может быть наиболее эффективным. Есть сообщения о возможном окислении фолатов при их избытке в условиях окислительного стресса и развитии токсических эффектов продуктами их окисления [36], в таком случае комбинированное применение их совместно с антиоксидантом может оказывать протективный эффект, что до настоящего времени не изучалось.

Даже если допустить отрицательный результат внедрения биохимического скрининга и коррекции биохимических нарушений с точки зрения клинических симптомов и прогноза шизофрении, нарушения обмена фолатов являются фактором

риска целого ряда соматических расстройств, профилактика которых среди пациентов с шизофренией является важной с точки зрения соматической коморбидности (прежде всего в отношении сердечно-сосудистой патологии) [30; 31]. Аналогичным образом маркеры воспаления и редокс-дисбаланса ассоциированы с широким спектром соматических заболеваний и могут объяснять высокую коморбидность психических и кардиометаболических расстройств [3; 6; 15; 41; 46; 48].

Отдельного внимания заслуживает высокая частота отклонений изученных биохимических маркеров среди здоровых добровольцев: прежде всего это маркеры обмена птеринов и дефицит восстановленного глутатиона, воспалительные маркеры у здоровых выявляются с частотой близкой к статистической погрешности. Это ставит вопросы популяционного здоровья в России: своевременного выявления дефицита витаминов и редокс-дисбаланса в общей популяции, коррекции витаминного и антиоксидантного статуса здорового населения в том числе с целью профилактики целого ряда соматических и психических расстройств, что не входило в задачи данного исследования.

Ограничением данной работы является отсутствие анализа причинно-следственных взаимоотношений соматического статуса участников исследования (индекс массы тела, сопутствующие заболевания), принимаемого пациентами лечения и биохимических маркеров, а также отсутствие корреляционного анализа биохимических маркеров между собой с целью выявить возможные взаимоотношения между отдельными патофизиологическими (биохимическими) процессами. Все это планируется провести на следующих этапах исследования.

Заключение

Таким образом, в проведенном исследовании получены убедительные результаты присутствия комплекса биохимических нарушений у пациентов с шизофренией. Это ставит вопрос о разработке принципов мониторинга ряда биохимических маркеров и их внедрении в рутинную клиническую психиатрическую практику. Разработка такого подхода может дать возможности выявления и коррекции биохимических нарушений, имеющих у подавляющего большинства пациентов с шизофренией, что может способствовать снижению бремени шизофрении за счет возможного влияния на определенные домены шизофренического процесса, а, возможно, и изменения течения болезненного процесса. Кроме того, можно ожидать снижение бремени за счет снижения стационарного обслуживания и форм оказания помощи пациентам с наиболее выраженными нарушениями. Целесообразность такого подхода требует специального изучения в проспективных и фармакоэкономических исследованиях.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-015-00301_А

Литература / References

1. Вартанян М.Е. О некоторых биологических нарушениях при шизофрении и их понимании на современном этапе исследований. Вестник АМН СССР. 1966;3:11-27.
Vartanyan ME. On some biological disorders in schizophrenia and their understanding at the present stage of research. Vestnik AMN SSSR. 1966;3:11-27. (In Russ.).
2. Друцкая М.С., Носенко М.А., Атретханы К.С. и соавт. Интерлейкин 6 — от молекулярных механизмов передачи сигнала к физиологическим функциям и терапевтическим мишеням. Молекулярная биология. 2015;49(6): 937-943.
Druckaya MS, Nosenko MA, Atrethany KS et al. Interleukin 6 — ot molekulyarnykh mekhanizmov peredachi signala k fiziologicheskim funkciyam i terapevticheskim misheniyam. Molekulyarnaya biologiya. 2015;49(6):937-943. (In Russ.).
<https://doi.org/10.7868/S0026898415060063>
3. Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю., Лиля А.М., Насонов Е.Л. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):318-327.
Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYu, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating the formation of clinical manifestations and a target for the treatment of rheumatic diseases and depressive disorders. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2019;57(3):318-327. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-318-327>
4. Пятайкина А.С., Жилыева Т.В., Семенов И.В. и соавт. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование применения N-ацетилцистеина при шизофрении: предварительные результаты. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(9):66-71.
Pyatoykina AS, Zhilyaeva TV, Semennov IV et al. The Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial Of N-Acetylcysteine Use In Schizophrenia: Preliminary Results. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2020;120(9):66-71. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202012009166>
5. Смирнова Л.П., Паршукова Д.А., Ермаков Е.А. и соавт. Результаты поиска биомаркеров шизофрении. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2018;2(99):33-44.
Smirnova LP, Parshukova DA, Ermakov EA et al. Results of a search for biomarkers of schizophrenia. Sibirskij vestnik psikiatrii i narkologii. 2018;2(99):33-44. (In Russ.).
[https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-33-44](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-33-44)
6. Afanas'ev I. ROS and RNS signaling in heart disorders: could antioxidant treatment be successful?. Oxid Med Cell Longev. 2011;2011:293769.
<https://doi.org/10.1155/2011/293769>
7. Barakauskas VE et al. Quantitative mass spectrometry reveals changes in SNAP-25 isoforms in schizophrenia. Schizophr Res. 2016;177(1-3):44-51.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.002>
8. Bentsen H, Osnes K, Refsum H et al. randomized placebo-controlled trial of an omega-3 fatty acid and vitamins E+C in schizophrenia. Transl Psychiatry. 2013;3(12):e335.
<https://doi.org/10.1038/tp.2013.110>
9. Berry T, Abohamza E, Moustafa AA. Treatment-resistant schizophrenia: focus on the transsulfuration pathway. Rev Neurosci. 2020;31(2):219-232.
<https://doi.org/10.1515/revneuro-2019-0057>
10. 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/fpsy.2017.00221>
11. Brown HE, Roffman JL. Vitamin supplementation in the treatment of schizophrenia. CNS Drugs. 2014;28(7):611-622.
<https://doi.org/10.1007/s40263-014-0172-4>
12. Cao B, Jin M, Brietzke E, et al. Serum metabolic profiling using small molecular water-soluble metabolites in individuals with schizophrenia: A longitudinal study using a pre-post-treatment design. Psychiatry Clin Neurosci. 2019;73(3):100-108.
<https://doi.org/10.1111/pcn.12779>
13. Cao L, Li L, Zuo Z. N-acetylcysteine reverses existing cognitive impairment and increased oxidative stress in glutamate transporter type 3 deficient mice. Neuroscience. 2012;220:85-89.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.06.044>
14. Chia SC, Henry J, Mok YM et al. Fatty acid and vitamin interventions in adults with schizophrenia: a systematic review of the current evidence. J Neural Transm (Vienna). 2015;122(12):1721-1732.
<https://doi.org/10.1007/s00702-015-1451-z>
15. D'Oria R, Schipani R, Leonardini A et al. The Role of Oxidative Stress in Cardiac Disease: From Physiological Response to Injury Factor. Oxid Med Cell Longev. 2020;2020:5732956.
<https://doi.org/10.1155/2020/5732956>
16. Das UN. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in the pathobiology of schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013;42:122-134.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.06.010>
17. Dean OM, Mancuso SG, Bush AI, et al. Benefits of adjunctive N-acetylcysteine in a sub-group of clozapine-treated individuals diagnosed with schizophrenia. Psychiatry Res. 2015;230(3):982-983.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.10.037>
18. Deepmala, Slattery J, Kumar N, et al. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. Neurosci Biobehav Rev. 2015;55:294-321.

- <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.04.015>
19. 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>
 20. 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>
 21. 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>
 22. Goff DC, Bottiglieri T, Arning E et al. Folate, homocysteine, and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004;161(9):1705–1708. doi:10.1176/appi.ajp.161.9.1705
 23. 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>
 24. Golimbet V, Korovaitseva G, Abramova L, Kaleda V. The 844ins68 polymorphism of the cystathionine beta-synthase gene is associated with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2009;170(2-3):168–171. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.07.007>
 25. González-Blanco L, García-Portilla MP, García-Álvarez L et al. Oxidative stress biomarkers and clinical dimensions in first 10 years of schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2018;11(3):130–140. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.03.003>
 26. Hill M, Shannahan K, Jasinski S et al. Folate supplementation in schizophrenia: a possible role for MTHFR genotype. *Schizophrenia research.* 2011;127(1-3):41–45. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.006>
 27. Ho PI, Ashline D, Dhitavat S et al. Folate deprivation induces neurodegeneration: roles of oxidative stress and increased homocysteine. *Neurobiol Dis.* 2003;14(1):32–42. [https://doi.org/10.1016/s0969-9961\(03\)00070-6](https://doi.org/10.1016/s0969-9961(03)00070-6)
 28. Leeming R.J. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Lancet.* 1990;336(8720):953–954. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92332-c](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92332-c)
 29. Levine J, Stahl Z, Sela BA et al. Homocysteine-reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia. *Biological psychiatry.* 2006;60(3):265–269. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.009>
 30. Li M, Fan YL, Tang ZY, Cheng XS. Schizophrenia and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol.* 2014;173(3):588–590. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.03.101>
 31. Li Y, Huang T, Zheng Y et al. Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(8):e003768. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003768>
 32. Liu ML, Zheng P, Liu Z, et al. GC-MS based metabolomics identification of possible novel biomarkers for schizophrenia in peripheral blood mononuclear cells. *Mol Biosyst.* 2014;10(9):2398–2406. <https://doi.org/10.1039/c4mb00157e>
 33. McBean GJ. The transsulfuration pathway: a source of cysteine for glutathione in astrocytes. *Amino Acids.* 2012;42(1):199–205. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-0864-8>
 34. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 2011;70(7):663–71. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>
 35. 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>
 36. Morellato AE, Umansky C, Pontel LB. The toxic side of one-carbon metabolism and epigenetics. *Redox Biol.* 2021;40:101850. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101850>
 37. Nishi A, Numata S, Tajima A et al. Meta-analyses of blood homocysteine levels for gender and genetic association studies of the MTHFR C677T polymorphism in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2014;40(5):1154–1163. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt154>
 38. Nucifora LG, Tanaka T, Hayes LN et al. Reduction of plasma glutathione in psychosis associated with schizophrenia and bipolar disorder in translational psychiatry. *Transl Psychiatry.* 2017;7(8):e1215. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.178>
 39. Numata S, Kinoshita M, Tajima A et al. Evaluation of an association between plasma total homocysteine and schizophrenia by a Mendelian randomization analysis. *BMC Med Genet.* 2015;16:54. <https://doi.org/10.1186/s12881-015-0197-7>
 40. Pawełczyk T, Grancow-Grabka M, Kotlicka-Antczak M et al. A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2016;73:34–44. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.11.013>
 41. Postolache TT, Del Bosque-Plata L, Jabbour S et al. Co-shared genetics and possible risk gene pathway partially explain the comorbidity of schizophrenia, major depressive disorder, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2019;180(3):186–203. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32712>
 42. Richardson MA, Read LL, Reilly MA et al. Analysis of plasma biopterin levels in psychiatric disorders

- suggests a common BH4 deficit in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Neurochem Res.* 2007;32(1):107-113.
<https://doi.org/10.1007/s11064-006-9233-5>
43. Roffman JL, Lambert J, Achtyes E, et al. Randomized multicenter investigation of folate plus vitamin B12 supplementation in schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(5):481-489.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.900>
 44. Roffman JL, Petrucci LJ, Tanner AS et al. Biochemical, physiological and clinical effects of l-methyl-folate in schizophrenia: a randomized controlled trial. *Mol Psychiatry.* 2018;23(2):316-322.
<https://doi.org/10.1038/mp.2017.41>
 45. Rossell SL, Francis PS, Galletly C et al. N-acetylcysteine (NAC) in schizophrenia resistant to clozapine: a double blind randomised placebo controlled trial targeting negative symptoms. *BMC Psychiatry.* 2016;16(1):320.
<https://doi.org/10.1186/s12888-016-1030-3>
 46. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004;92(3):347-355.
<https://doi.org/10.1079/bjn20041213>
 47. Wang D, Zhai JX, Liu DW. Serum folate levels in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2016;235:83-89.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.11.045>
 48. Zhang P, Li T, Wu X et al. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Front Med.* 2020;14(5):583-600.
<https://doi.org/10.1007/s11684-019-0729-1>
 49. Zhang Y, Hodgson NW, Trivedi MS et al. Decreased Brain Levels of Vitamin B12 in Aging, Autism and Schizophrenia. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146797.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146797>
 50. 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>
 51. 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>

Сведения об авторах

Жиляева Татьяна Владимировна — д.м.н., доцент кафедры психиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения трансляционной психиатрии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России. E-mail: bizet@inbox.ru

Пятайкина Анна Сергеевна — врач-психиатр медико-реабилитационного отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Клиническая психиатрическая больница №1 г. Нижнего Новгорода», 603155, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Ульянова, д. 41, лит.3. E-mail: annapiatoikina@yandex.ru

Касьянов Евгений Дмитриевич — младший научный сотрудник отделения трансляционной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения России. E-mail: ohkasyan@yandex.ru

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

Семенов Илья Владимирович — врач-психиатр государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Клиническая психиатрическая больница №1 г. Нижнего Новгорода». E-mail: semennov.md@gmail.com

Костина Ольга Владимировна — к.б.н., старший научный сотрудник группы биохимии отдела лабораторных исследований, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории биохимии и неотложной диагностики НИИ профилактической медицины Университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета. E-mail: olkosta@rambler.ru

Благодорова Анна Сергеевна — доктор медицинских наук, доцент, проректор по научной работе, заведующий кафедрой клинической и лабораторной диагностики, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: nauka@pimunn.ru

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

Поступила 24.05.2022

Received 24.05.2022

Принята в печать 06.07.2022

Accepted 06.07.2022

Дата публикации 12.12.2022

Date of publication 12.12.2022