

Ремиссия и иммунологический профиль пациентов на начальных стадиях шизофрении

Н.Н. Петрова¹ ✉, В.С. Серазетдинова^{1, 2}, В.В. Дорофейков³

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБУН «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтерева» Российской академии наук; Россия, г. Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение типов ремиссии и уровней периферических воспалительных цитокинов в качестве потенциальных биомаркеров ремиссии у пациентов на ранних стадиях течения шизофрении.

Дизайн. Натуралистическое исследование.

Материалы и методы. Обследованы 48 пациентов (25 женщин и 23 мужчины) на начальных стадиях шизофрении в период ремиссии (возраст — $28,3 \pm 5,8$ года). Длительность заболевания составила $2,7 \pm 1,3$ года, средний возраст начала заболевания — $25,8 \pm 5,5$ года. Среднее число рецидивов достигало $1,8 \pm 0,7$. У 19 (40%) пациентов в анамнезе имелся один психотический эпизод, у 24 (50%) — два, у 5 (10%) — три. В группу контроля вошли 86 человек, 38 мужчин и 48 женщин, в возрасте от 18 до 30 лет без психических, аутоиммунных расстройств, обострения хронических соматических заболеваний (стандартная относительно здоровая группа, уровень провоспалительных цитокинов у участников стремился к нулю). В исследовании использовали клинко-психопатологический метод и стандартизованную оценку с помощью шкалы позитивных и негативных симптомов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS).

Результаты. Продолжительность ремиссии составила в среднем 11,4 месяца. На ранних этапах шизофрении преобладал параноидный тип ремиссии (48%). Тимопатический тип ремиссии имел место в 18% случаев, апатический и ипохондрический — по 10%, псевдопсихопатический — в 8%, астенический — в 6%. Общая психопатологическая симптоматика оказалась наиболее выраженной при ипохондрическом, резидуальная негативная симптоматика — при апатическом типе ремиссии. При ипохондрическом типе выраженность позитивной и негативной симптоматики не различалась, а при параноидном резидуальная позитивная симптоматика преобладала над негативной. Тимопатический тип ремиссии отличался наименьшей выраженностью резидуальной симптоматики. У 70% пациентов на ранних этапах шизофрении выявлено значимое повышение уровней цитокинов в крови по сравнению с таковыми в контрольной группе. В наибольшей степени увеличивались уровни интерлейкинов (IL) 6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-22, фактора некроза опухоли α , CCL20/MIP3- α ($p = 0,001$). Уровень IL-22 коррелировал с общим баллом PANSS ($r = -0,52$; $p = 0,008$), а уровень IL-6 — с композитным индексом PANSS (разница между суммой баллов позитивных и негативных симптомов) ($r = 0,46$; $p = 0,022$). Наиболее сильная цитокиновая реакция наблюдалась при параноидном и псевдопсихопатическом вариантах за счет увеличения содержания IL-6, IL-33 и IL-13. Чем больше длительность настоящей ремиссии, тем ниже были уровни IL-33 ($r = -0,45$; $p = 0,023$), IL-17A ($r = -0,40$; $p = 0,049$), IL-17F ($r = -0,59$; $p = 0,002$).

Заключение. Имеющиеся данные свидетельствуют о важной роли цитокинов в развитии шизофрении. Представленные результаты могут иметь прогностическое значение для оценки стабильности ремиссии, изученные цитокины — служить потенциальными биомаркерами ремиссии шизофрении и терапевтическими мишенями патогенетической терапии.

Ключевые слова: шизофрения, первый психотический эпизод, ремиссия, цитокины.

Для цитирования: Петрова Н.Н., Серазетдинова В.С., Дорофейков В.В. Ремиссия и иммунологический профиль пациентов на начальных стадиях шизофрении. Доктор.Ру. 2024;23(7):48–55. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-48-55

Remission and Immunological Profile of Patients in the Initial Stages of Schizophrenia

N.N. Petrova¹ ✉, V.S. Serazetdinova^{1, 2}, V.V. Dorofeykov³

¹ Saint-Petersburg University; St Petersburg, Russian Federation

² N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences; Saint Petersburg, Russian Federation

³ Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, Saint Petersburg; Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the types of remission and levels of peripheral inflammatory cytokines as potential biomarkers of remission in patients at the early stages of schizophrenia.

Design. A naturalistic study.

Materials and methods. Forty-eight patients (25 women and 23 men) were examined at the initial stages of schizophrenia during the period of remission (age — 28.3 ± 5.8 years). The duration of the disease was 2.7 ± 1.3 years, the average age of disease onset — 25.8 ± 5.5 years. The average number of relapses reached 1.8 ± 0.7 . 19 (40%) of patients had one psychotic episode in their anamnesis, 24 (50%) — two, 5 (10%) — three. The control group included 86 people, 38 men and 48 women, aged 18 to 30 years without mental, autoimmune disorders, exacerbation of chronic somatic diseases (standard relatively healthy group, the level of proinflammatory cytokines in participants tended to zero). The study used a clinical and psychopathological method and a standardized assessment using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Results. The average duration of remission was 11.4 months. In the early stages of schizophrenia, the paranoid type of remission was predominant (48%). The thymopathic type of remission occurred in 18% of cases, apathetic and hypochondriacal — 10% each,

✉ Петрова Наталия Николаевна / Petrova, N.N. — E-mail: petrova_nn@mail.ru

pseudopsychopathic — in 8%, asthenic — in 6%. General psychopathological symptoms were most pronounced in hypochondriacal, residual negative symptoms — in the apathetic type of remission. In the hypochondriacal type, the severity of positive and negative symptoms did not differ, and in the paranoid type, residual positive symptoms prevailed over negative ones. The thymopathic type of remission was distinguished by the least severity of residual symptoms. In 70% of patients in the early stages of schizophrenia, a significant increase in blood cytokine levels was found compared to those in the control group. The levels of interleukins (IL) 6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-22, tumor necrosis factor α , CCL20/MIP3- α increased to the greatest extent ($p = 0.001$). The level of IL-22 correlated with the total PANSS score ($r = -0.52$; $p = 0.008$), and the level of IL-6 — with the composite PANSS index (the difference between the sum of the scores of positive and negative symptoms) ($r = 0.46$; $p = 0.022$). The strongest cytokine reaction was observed in the paranoid and pseudopsychopathic variants due to an increase in the content of IL-6, IL-33 and IL-13. The longer the duration of the present remission, the lower were the levels of IL-33 ($r = -0.45$; $p = 0.023$), IL-17A ($r = -0.40$; $p = 0.049$), IL-17F ($r = -0.59$; $p = 0.002$).

Conclusion. The available data indicate an important role of cytokines in the development of schizophrenia. The presented results may have prognostic value for assessing the stability of remission, the studied cytokines — serve as potential biomarkers of schizophrenia remission and therapeutic targets for pathogenetic therapy.

Keywords: schizophrenia, first psychotic episode, remission, cytokines.

For citation: Petrova N.N., Serazetdinova V.S., Dorofeykov V.V. Remission and immunological profile of patients in the initial stages of schizophrenia. Doctor.Ru. 2024;23(7):48–55. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-7-48-55

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы предложен ряд подходов к стадированию шизофрении, в рамках которых выделяют начальные, или ранние, стадии заболевания [1]. Исследование больных шизофренией на начальных стадиях позволяет изучать биологические основы заболевания без влияния множества факторов, связанных с дальнейшим течением болезни, и способствует выявлению чистых паттернов, изначально присущих болезненному процессу. В связи с этим актуален поиск биомаркеров первого психотического эпизода, которые могут быть использованы для диагностики в продромальном периоде болезни или в качестве предикторов ответа на лечение [2–7]. Наблюдается повышение интереса к изучению ремиссии шизофрении, в том числе у пациентов с первым эпизодом [8–11].

Шизофрения как мультисистемное заболевание ассоциировано с несколькими нарушениями иммунной системы, в т. ч. с аномальными уровнями циркулирующих цитокинов. Тем не менее данные о характере изменения иммунного профиля противоречивы, а связь иммунных параметров и системного воспаления с клиническим течением заболевания и его прогнозом остается малоизученной [12].

Результаты метаанализа D.R. Goldsmith и соавт. [13] показывают, что в соответствии с типом изменения у пациентов с шизофренией цитокины можно разделить на четыре группы:

- 1) цитокины, содержание которых возрастает, — интерлейкин (IL) 6, фактор некроза опухоли (TNF) α , IL-1 β , IL-12 и трансформирующий фактор роста (TGF) β ;
- 2) цитокины, не реагирующие на развитие заболевания, — IL-2, IL-4 и IL-17;
- 3) цитокины, чьи концентрации увеличиваются или не меняются, — IL-8 и интерферон (IFN) γ ;
- 4) IL-10, чей уровень может быть повышенным, сниженным или неизменным.

Важно отметить, что изменения концентраций цитокинов могут варьировать в зависимости от характеристик течения заболевания (первый эпизод, хроническая шизофрения), его продолжительности, тяжести симптомов, частоты агрессивного поведения и когнитивных показателей, которые коррелируют с уровнями определенных цитокинов. Кроме того, содержание в крови IL-6, IL-8, IFN- γ , IL-2 связано с ответом на терапию [13].

Обнаружено, что изменения цитокинового звена иммунитета в периферической крови больных с первым психотическим эпизодом шизофрении на фоне психотропной терапии проявлялись увеличением уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 β — на 218,3%, IL-2 — на 310%,

IL-8 — на 190,5%, IFN- α — на 55,6%, TNF- α — на 587,6%) и снижением содержания в сыворотке крови противовоспалительного IL-4 на 19,6% [14].

У 50 юношей, перенесших первый эндогенный психотический приступ (F20, F25), для определения закономерностей развития этого этапа и возможности использования полученных результатов для мониторинга, прогноза и оптимизации проведенной терапии изучались иммунологические характеристики (технология «Нейро-иммуно-тест») на высоте психотического состояния, в период редукции приступообразующей симптоматики и далее в течение 1–2 лет до полной редукции или значимого ослабления психотических симптомов.

Авторы выделили три основных этапа становления ремиссии: I — этап редукции и модификации ведущей психотической симптоматики, II — этап стабилизации психических функций, III — этап реинтеграции психических функций. Показано, что каждому этапу становления ремиссии соответствуют различные особенности клинической симптоматики, а также определенные спектры биомаркеров (активности лейкоцитарной эластазы, α 1-протеиназного ингибитора и уровня аутоантител к белку S100-B и основному белку миелина). Высказано мнение, что динамика концентраций биомаркеров в ходе становления ремиссии может рассматриваться в качестве биологического критерия для оценки исхода первого приступа юношеского эндогенного психоза и полноты достигнутой ремиссии [15].

И.К. Малашенкова и соавт. провели оценку патогенетической значимости иммуновоспалительных изменений у больных с различным (эпизодическим или непрерывным) течением параноидной шизофрении. В исследовании приняли участие 36 пациентов, из них 20 с эпизодическим течением, 16 — с непрерывным. У участников обеих групп были повышены уровни С-реактивного белка (СРБ) и IL-8. Наблюдалось значительное увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов у больных с непрерывным течением параноидной шизофрении в сравнении с таковым у лиц с эпизодическим течением и участников контрольной группы.

Уровни CD45+CD3+ лимфоцитов (Т-клеток) различались в клинических группах пациентов, при этом более высокие значения выявлены при эпизодическом течении, а более низкие — при непрерывном.

Кроме того, у больных с эпизодическим течением значительно возрастали уровни CD45+CD3+CD4+CD25+CD127-регуляторных Т-лимфоцитов, в то время как концентрация CD45+CD3-CD19+ В-клеток была значительно выше

у пациентов с непрерывным течением, при этом содержание маркеров активации гуморального иммунитета в этой группе коррелировало с выраженностью лобной дисфункции.

Таким образом, авторы показали, что при непрерывном течении шизофрении наблюдаются признаки системного воспаления и хронической активации гуморального звена адаптивного иммунного ответа, в то время как при эпизодическом течении — признаки системного воспаления и некоторой активации клеточного звена без существенных изменений гуморального ответа [16].

Для прогнозирования симптоматической ремиссии у пациентов с первым эпизодом шизофрении в качестве биомаркеров Н. Kim и соавт. исследовали периферические воспалительные цитокины [17]. В исследование были включены 224 пациента в возрасте 15–60 лет, состояние которых соответствовало критериям расстройства шизофренического спектра, с продолжительностью лечения менее 6 месяцев. Измеряли уровни TNF- α , IFN- γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 и IL-12. Психотические, депрессивные симптомы и общее функционирование оценивали с использованием шкалы позитивных и негативных синдромов, инвентаризации депрессии Бека, шкалы депрессии Калгари для шизофрении и шкалы личностной и социальной эффективности соответственно.

Достигли ремиссии при 6-месячном наблюдении 174 пациента (83,5% женщин и 70,9% мужчин). Ремиссия была связана с более старшим возрастом и более низкими показателями депрессии по шкале Бека у мужчин и с меньшим уровнем TNF- α и более коротким периодом нелеченого психоза у женщин.

Полученные результаты показывают, что периферические воспалительные цитокины могут препятствовать ранней симптоматической ремиссии у женщин с шизофренией [17].

В исследовании Т.А. Lesh и соавт. сравнивали пациентов с первым эпизодом шизофрении и с первым эпизодом биполярного расстройства с психотическими чертами. Уровни в плазме IL-1 β , IL-2, IL-6 и IFN- γ у пациентов с шизофренией и уровень IL-10 у больных с биполярным расстройством были выше, чем в контрольной группе. Группы пациентов не различались по иммунологическому профилю. Процент серого вещества в головном мозге, по данным магнитно-резонансной томографии, был обратно пропорционален уровням IFN- γ и IL-12 у пациентов с шизофренией с тенденцией к связи между содержанием IFN- γ и IL-12 и толщиной префронтальной коры.

Психотические симптомы оказались положительно связанными с концентрацией IL-1 β у лиц с шизофренией.

Полученные данные предполагают частично перекрывающуюся картину увеличенных уровней цитокинов в крови у пациентов с первым эпизодом шизофрении и биполярным расстройством с психотическими чертами. Кроме того, именно повышенные концентрации провоспалительных цитокинов могут быть вовлечены в этиологию шизофрении с учетом доказательств снижения общего количества серого вещества, связанного с цитокинами [18].

Для изучения воспалительной природы шизофрении и депрессии анализировали сывороточные уровни IL-6, IL-18, TNF- α и растворимого рецептора IL-2 (sIL-2R). Обнаружено значительное увеличение ($p < 0,05$) сывороточных уровней IL-6, IL-18, TNF- α и sIL-2R у больных депрессией и шизофренией по сравнению с таковыми в контрольной группе. У пациентов с шизофренией выявлены более высокие уровни воспалительных маркеров, чем в группах депрессии и контроля.

Авторы полагают, что шизофрению и депрессию можно считать воспалительными расстройствами из-за повышенных уровней провоспалительных цитокинов, несмотря на отсутствие явного воспаления. Результаты этого исследования также предполагают возможность использования противовоспалительных препаратов для адъювантной терапии при данных расстройствах [19].

D. Frydecka и соавт. определяли маркеры воспаления у 78 пациентов с шизофренией с помощью технологии Lumiplex. После многократного тестирования исследователи обнаружили возрастание уровней IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, антагониста рецепторов IL-1, IFN- γ , зотаксина 1 и стимулирующего макрофаги фактора (GM-CSF), моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (MCP-1), тромбоцитарного фактора роста BB (PDGF-BB), макрофагального воспалительного протеина (MIP) 1 α , MIP-1 β , сосудистого эндотелиального фактора роста A (VEGF-A) у пациентов с множественными эпизодами шизофрении. Не было существенных различий в уровнях иммунных маркеров между пациентами с первым эпизодом шизофрении и участниками контрольной группы.

Проведенный метаанализ выявил увеличение содержания MCP-1 у пациентов и с первым эпизодом психоза, и с множественной шизофренией. Другие изменения концентраций хемокинов (повышенные уровни IL-8, зотаксина 1 и MIP-1 β) присутствовали только у больных с множественными эпизодами шизофрении.

Результаты исследования показали, что нарушение регуляции иммунного ответа при шизофрении развивается с прогрессированием заболевания или отражает долгосрочный эффект приема психотропных препаратов [20].

В исследовании L. Wei и соавт. изучены липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиной (NGAL), и классические иммуновоспалительные маркеры, включая CPB, цитокины Th1/Th2 (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α и IFN- γ), общее количество лейкоцитов (LC) и процент нейтрофильных гранулоцитов (NEU%) у пациентов в группах шизофрении, тревожного расстройства, униполярной депрессии и биполярного расстройства. Уровень CPB в каждой группе психиатрических заболеваний, содержание IFN- γ и NGAL в группе шизофрении и NEU% в группе депрессии были значительно увеличены. Уровень CPB в группах биполярного расстройства и депрессии, содержание IFN- γ в группе биполярного расстройства и уровень NGAL в группах тревожного расстройства и депрессии были значительно меньше, чем при шизофрении. Таким образом, концентрации иммуновоспалительных маркеров были особенно высокими у пациентов с шизофренией [21].

Метаанализ B.J. Miller и соавт. установил, что изменения содержания цитокинов схожи у больных с обострением и первым эпизодом психоза. IL-1 β , IL-6 и TGF- β оказались маркерами состояния, поскольку их уровни увеличивались в обеих группах сравнения ($p < 0,001$ в обоих случаях) и нормализовались при лечении антипсихотиками ($p < 0,001$, $p < 0,008$ и $p < 0,005$ соответственно). Напротив, уровни IL-12, IFN- γ , TNF- α и sIL-2R оставались повышенными при обострениях и после лечения антипсихотиками.

Не найдена разница в концентрации IL-6 между стабильными амбулаторными пациентами, принимающими лекарства, и участниками контрольной группы ($p < 0,69$). В спинномозговой жидкости уровень IL-1 β был значительно снижен при шизофрении по сравнению с таковым в контрольной группе.

Результаты позволяют предположить, что связь между аномальным содержанием цитокинов и обострениями

шизофрении не зависит от антипсихотической терапии. Таким образом, по мнению авторов, некоторые цитокины (IL-1 β , IL-6 и TGF- β) могут быть маркерами обострения [22].

Возможно, что воспалительные цитокины, которые связаны с патофизиологией шизофрении, отрицательно влияют на ее ремиссию у пациентов. **Целью нашего исследования** стало изучение типов ремиссии и уровней периферических воспалительных цитокинов в качестве потенциальных биомаркеров ремиссии у пациентов на ранних стадиях течения шизофрении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период симптоматической ремиссии обследованы 48 пациентов (25 женщин и 23 мужчины, возраст — 28,3 $\pm$ 5,8 года). Длительность заболевания составила 2,7 $\pm$ 1,3 года, средний возраст начала заболевания — 25,8 $\pm$ 5,5 года. Среднее число рецидивов достигало 1,8 $\pm$ 0,7. У 19 (40%) пациентов в анамнезе имелся один психотический эпизод, у 24 (50%) — два, у 5 (10%) — три.

Критериями включения явились верифицированный диагноз F20.0 Шизофрения параноидная (согласно диагностическим критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра), длительность заболевания не более 5 лет и количество приступов не более 3. Критериями исключения были органическое поражение головного мозга или тяжелые неврологические заболевания; обострение психоза, в т. ч. психомоторное возбуждение; обострение или острая стадия хронического соматического заболевания; злоупотребление психоактивными веществами.

В группу контроля вошли 86 человек, 38 мужчин и 48 женщин, в возрасте от 18 до 30 лет без психических, аутоиммунных расстройств, обострения хронических соматических расстройств, в том числе воспалительных заболеваний (стандартная относительно здоровая группа, уровень провоспалительных цитокинов у участников стремился к нулю).

В исследовании использовали клинико-психопатологический метод и стандартизированную оценку с помощью шкалы позитивных и негативных симптомов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS). Взятие венозной крови проводили однократно в соответствии с общими правилами сбора материала для иммунологических исследований. Лабораторные исследования (ELISA, Milliplex human Th17 magnetic bead panel, всего 25 аналитов) включали определение уровней CCL20/MIP3, IL-10, IL-12P70, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-17E/IL-25, IL-17F, IL-1 β , IL-2, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-31, IL-33, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, TNF- α , TNF- β или лимфотоксина α , IFN- γ .

Статистический анализ выполняли с применением критериев Манна — Уитни (U-статистика), Краскела — Уоллиса, Вилкоксона (V-статистика). Критерий Спирмена (r-статистика) использовали при корреляционном анализе. Коррекцию на множественное тестирование гипотез осуществляли поправкой Беньямини — Хохберга. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все обследованные пациенты находились на этапе симптоматической медикаментозной ремиссии (средняя длительность настоящей ремиссии на момент осмотра составила 11,40 $\pm$ 3,45 месяца), согласно клинико-функциональным критериям ремиссии при шизофрении [23] (табл. 1).

Установлено, что на ранних этапах шизофрении преобладал параноидный тип ремиссии (48%). Тимопатический тип ремиссии имел место в 18% случаев, апатический и ипохондрический — по 10%, псевдопсихопатический — в 8%.

Наиболее редко наблюдался астенический вариант ремиссии — 6% пациентов.

Общая психопатологическая симптоматика оказалась наиболее выраженной при ипохондрическом, резидуальная негативная симптоматика — при апатическом типе ремиссии.

Таблица 1. Характеристика пациентов по Positive and Negative Syndrome Scale

Table 1. Patient characteristics on the Positive and Negative Syndrome Scale

Показатель	Баллы, М $\pm$ m
Позитивные симптомы	36,52 $\pm$ 6,22
P1 Бредовые идеи	3,12 $\pm$ 0,91
P2 Структурные нарушения мышления	2,96 $\pm$ 0,94
P3 Галлюцинаторное поведение	2,60 $\pm$ 0,87
P4 Возбудимость	2,23 $\pm$ 1,02
P5 Бред величия	1,83 $\pm$ 1,06
P6 Подозрительность/бред преследования	2,71 $\pm$ 1,20
P7 Враждебность (агрессивность)	0,12 $\pm$ 0,44
Негативные симптомы	15,26 $\pm$ 4,42
N1 «Тупой аффект»	2,48 $\pm$ 0,97
N2 Эмоциональный уход	2,31 $\pm$ 0,90
N3 Бедность эмоциональных связей	2,69 $\pm$ 1,72
N4 Пассивный/апатичный социальный уход в себя	2,69 $\pm$ 1,03
N5 Нарушение абстрактного мышления	2,65 $\pm$ 1,02
N6 Недостаток спонтанности и свободного течения разговора (бедность мышления)	2,29 $\pm$ 0,80
N7 Стереотипное (ригидное) мышление	2,40 $\pm$ 1,14
Общепсихопатологическая симптоматика	16,98 $\pm$ 5,71
O1 Соматическая озабоченность (ипохондричность)	2,62 $\pm$ 0,89
O2 Тревожное состояние (тревожность)	1,88 $\pm$ 0,64
O3 Идеи виновности	2,25 $\pm$ 0,76
O4 Напряженное состояние (внешнее проявление тревоги)	1,67 $\pm$ 0,72
O5 Манерность и вычурность	2,23 $\pm$ 0,52
O6 Депрессия	1,98 $\pm$ 0,81
O7 Моторная задержка (замедление двигательной активности)	2,90 $\pm$ 0,69
O8 Отказ от сотрудничества/взаимодействия (негативизм)	3,02 $\pm$ 0,67
O9 Необычное содержание мыслей (нелепые идеи)	2,79 $\pm$ 0,50
O10 Дезориентация (помрачение сознания)	3,12 $\pm$ 0,91
O11 Дефицит внимания	2,96 $\pm$ 0,94
O12 Отсутствие здравого смысла и способности к реальной оценке (отсутствие критики)	2,60 $\pm$ 0,87
O13 Нарушение воли	2,23 $\pm$ 1,02
O14 Слабый контроль импульсов	1,83 $\pm$ 1,06
O15 Озабоченность (аутизм)	2,71 $\pm$ 1,20
O16 Активный уход из социальной жизни	0,12 $\pm$ 0,44

При ипохондрическом типе выраженность позитивной и негативной симптоматики не различалась, а при параноидном резидуальная позитивная симптоматика преобладала над негативной. Тимопатический тип ремиссии отличался наименьшей выраженностью резидуальной симптоматики (рис. 1).

При иммунологическом обследовании у 70% пациентов на ранних этапах шизофрении выявлено значимое повышение уровней цитокинов в крови по сравнению с таковыми в контрольной группе. В наибольшей степени увеличивались уровни IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-22, TNF- α , CCL20/MIP3- α ($p = 0,001$) (табл. 2).

Уровень IL-22 коррелировал с общим баллом PANSS ($r = -0,52$; $p = 0,008$), а уровень IL-6 — с композитным индексом PANSS (разница между суммой баллов позитивных и негативных симптомов) ($r = 0,46$; $p = 0,022$).

Сравнительный анализ иммунологических характеристик разных типов ремиссии показал, что наиболее сильная

цитокиновая реакция наблюдалась при параноидном и псевдопсихопатическом вариантах, прежде всего за счет увеличения содержания IL-6, IL-33 и IL-13 (рис. 2).

Таблица 2. Характеристика цитокинового профиля у пациентов на ранних этапах психоза в ремиссии, пг/мл ($M \pm m$)
Table 2. Characteristics of the cytokine profile of patients at early stages of schizophrenia in remission, pg/mL ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n = 48)	Группа контроля (n = 86)	P
CCL20/MIP3- α	7,2 $\pm$ 6,2	1,9 $\pm$ 1,7	0,001
GM-CSF	6,00e-03 $\pm$ 0,02	0	0,080
IFN- γ	1,0 $\pm$ 2,9	1,4 $\pm$ 4,2	0,570
IL-10	1,0 $\pm$ 2,2	0,2 $\pm$ 0,3	0,001
IL-12P70	1,2 $\pm$ 2,2	0,36 $\pm$ 1,0	0,003
IL-13	39,8 $\pm$ 76,9	2,5 $\pm$ 2,9	0,001
IL-15	0,95 $\pm$ 3,4	1,32 $\pm$ 1,5	0,007
IL-17A	0,36 $\pm$ 1,0	1,22 $\pm$ 3,1	0,055
IL-17E/IL-25	0	0	0,390
IL-17F	0,03 $\pm$ 0,08	0,05 $\pm$ 0,26	0,048
IL-1 β	0,98 $\pm$ 2,5	0,47 $\pm$ 0,80	0,007
IL-2	0,43 $\pm$ 1,6	0,45 $\pm$ 0,94	0,003
IL-21	4,8 $\pm$ 9,0	1,86 $\pm$ 2,25	0,013
IL-22	2,5 $\pm$ 0,7	0,41 $\pm$ 1,82	0,001
IL-23	1,2 $\pm$ 2,9	0,50 $\pm$ 0,43	0,716
IL-27	0,24 $\pm$ 0,21	0,20 $\pm$ 0,28	0,003
IL-31	0,02 $\pm$ 0,05	0	0,080
IL-33	21,6 $\pm$ 37,7	3,42 $\pm$ 4,2	0,600
IL-4	0,0 $\pm$ 1,28	4,00e-03 $\pm$ 0,02	0,048
IL-5	7,3 $\pm$ 15,6	1,54 $\pm$ 1,60	0,190
IL-6	31,4 $\pm$ 81,1	0,12 $\pm$ 0,20	0,001
IL-9	21,16 $\pm$ 61,2	1,30 $\pm$ 2,50	0,001
TNF- α	6,4 $\pm$ 2,8	3,20 $\pm$ 2,30	0,001
TNF- β	0,13 $\pm$ 0,37	1,44 $\pm$ 1,95	0,370

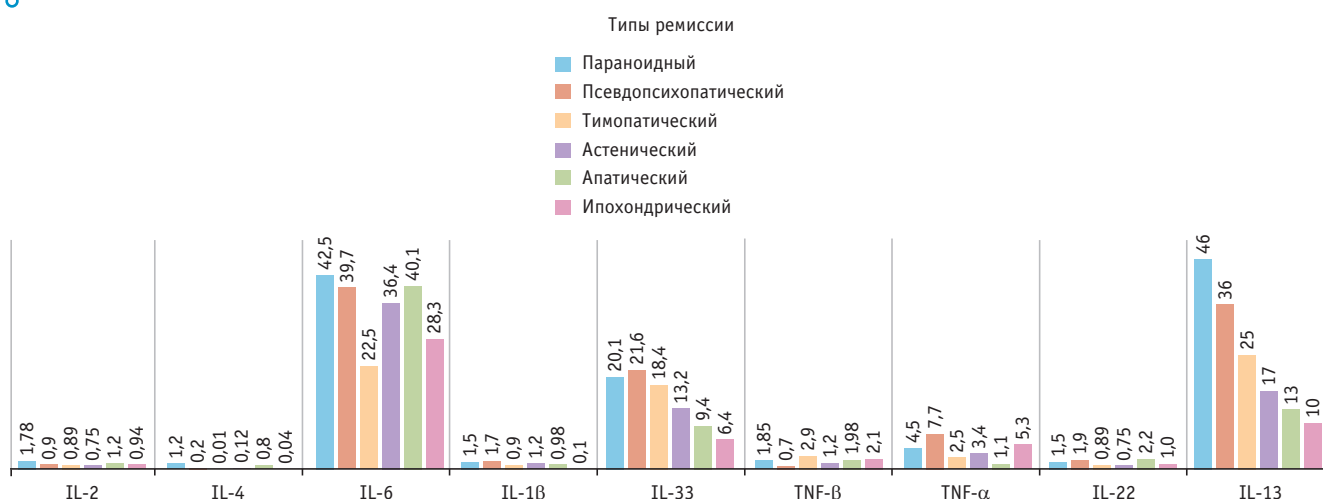
Рис. 1. Характеристика психического состояния пациентов в зависимости от типа ремиссии, баллы Positive and Negative Syndrome Scale

Fig. 1. Characteristics of the patients' mental state depending on the type of remission, Positive and Negative Syndrome Scale



Рис. 2. Изменение иммунных показателей при разных типах ремиссии, пг/мл

Fig. 2. Changes in immune parameters in various types of remission, pg/mL



Чем больше длительность настоящей ремиссии, тем ниже были уровни IL-33 ($r = -0,45$; $p = 0,023$), IL-17A ($r = -0,40$; $p = 0,049$), IL-17F ($r = -0,59$; $p = 0,002$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В современной психиатрической науке уровень активации воспалительных реакций организма больного рассматривают в качестве индикатора активности текущего патологического процесса в головном мозге [24]. Активация воспалительных реакций сопровождается обострением психоза, в то же время в ремиссии их выраженность снижается [25]. Высказано мнение, что разные этапы эндогенных психических заболеваний могут отличаться характерным спектром выявляемых воспалительных маркеров, т. е. определенными иммунотипами [26, 27], и большое значение имеет временная динамика таких изменений.

Первые клинические проявления шизофрении обычно не сопровождаются цитокиновым штормом, с развитием заболевания наблюдаются все большие изменения цитокинового спектра, определяемые в крови. По нашему мнению, безусловно, важную роль играют проницаемость мембран клеток головного мозга и повреждение гематоэнцефалического барьера. Сложности для анализа цитокинового спектра крови добавляют отсутствие единых методик измерения уровней цитокинов, контролей и калибраторов, а также большая индивидуальная вариабельность содержания отдельных цитокинов, их нестабильность в плазме и сыворотке крови.

Полученные нами результаты подтверждают вовлеченность иммунной системы в патогенез шизофрении и свидетельствуют о том, что в ремиссии у пациентов на раннем этапе (длительность до 5 лет, не более трех перенесенных эпизодов) течения шизофрении увеличиваются уровни цитокинов в крови по сравнению с таковыми в контрольной группе условно здоровых лиц. Наши результаты согласуются с данными литературы о том, что и на этапе ремиссии активность воспалительного процесса не достигает референсных значений, и это говорит о пролонгированном течении патологического процесса в головном мозге, хотя и меньшей интенсивности [28].

Без сомнения, выбор наиболее информативных показателей может быть полезным не только для понимания патогенеза шизофрении и схожих видов патологии, но и для выработки новых подходов к объективной оценке состояния пациентов и подбора эффективной терапии. Существенным ограничением для реализации такого подхода в настоящее время является высокая стоимость подобных иммунолабораторных исследований и недостаточная оснащенность клинических учреждений лабораторным оборудованием.

Многие исследования, в т. ч. метаанализы, выявили повышенный уровень IL-6 в крови у различных групп больных с первым эпизодом психоза, включая нелеченых пациентов, а также пациентов, большинство из которых принимали антипсихотики [18, 22, 29, 30]. Данные метаанализов об уровне провоспалительного цитокина IL-8 у лиц с первым эпизодом психоза, получающих терапию, противоречивы [20, 31, 32].

По-видимому, уровень матричной РНК (мРНК) IL-1 β не изменяется у пациентов, получающих антипсихотики. Обнаружено, что уровни IL-1 α и его лейкоцитарной мРНК были выше у пациентов с первым эпизодом, получавших более интенсивную фармакотерапию [31].

Сообщалось о возрастании уровня IL-33, другого представителя семейства IL-1, и его растворимого рецептора (sST2) у первичных нелеченых пациентов и у больных с острым рецидивом по сравнению со значениями у пациентов в стадии ремиссии [33].

В нескольких исследованиях отмечено увеличение уровня антагониста рецепторов IL-1 (IL-1RA) у пациентов с первым эпизодом психоза, независимо от приема антипсихотиков [32, 34].

Уровни цитокинов, по-видимому, коррелируют как с длительностью заболевания, так и с тяжестью симптомов. У больных с повышенными концентрациями IL-6, IL-8 и IL-4, как правило, больше продолжительность заболевания и дольше госпитализация [35]. Кроме того, более высокие уровни IL-6, IL-1 β , IL-33 и IL-17 связаны с более выраженными позитивными симптомами [18, 33, 36]. У нативных пациентов с первым эпизодом психоза корреляции отсутствовали [37].

Повышенные концентрации IL-6, IL-33, sIL-2R, IL-17 и TGF- β положительно коррелируют с общим баллом по шкале PANSS [35, 38]. Уровни IL-6 и IL-17 связаны с общим баллом как у первичных нелеченых пациентов, так и у лиц с хроническим течением болезни, в то время как содержание IFN- γ — только у первичных пациентов [38]. Более того, лишь у хронически больных снижение концентрации TNF- α ассоциировалось с более высокими общими и суммарными баллами по подшкалам PANSS, а у нелеченых первичных пациентов такая связь не отмечена [37].

Не обнаружена связь между уровнем IL-8 и баллами по субшкалам PANSS. По нашим данным, цитокиновый профиль может варьировать в зависимости от типа ремиссии и клинической картины шизофрении. Уровни IL-4, IL-9 и IL-10, по-видимому, отражают прогрессивность шизофрении, а IL-33, IL-17A и IL-17F — стабильность состояния ремиссии. В результате проведенного исследования уточнены иммунологические характеристики разных типов ремиссии, наиболее выраженная цитокиновая реакция зарегистрирована при параноидном, психопатическом, астеническом вариантах, что позволяет рассматривать цитокиновый профиль как потенциальный маркер стабильности состояния ремиссии.

Повышенный уровень IL-6 считается ключевой характеристикой иммунологического профиля больных шизофренией [39]. Результаты нашего исследования демонстрируют, что уровень IL-6 отражает выраженность продуктивной симптоматики при неполной ремиссии. Это соответствует данным о взаимосвязи между уровнем растворимого IL-6 в сыворотке крови и галлюцинаторно-бредовыми симптомами шизофрении [40], а также об ассоциации уровня IL-6 сыворотки крови с рядом клинических характеристик заболевания, включая продуктивную симптоматику [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейровоспаление вносит свой вклад в патофизиологию шизофрении. Имеющиеся данные свидетельствуют о важной роли цитокинов в развитии шизофрении. Представленные результаты могут иметь прогностическое значение для оценки стабильности ремиссии, изученные цитокины — служить потенциальными биомаркерами ремиссии шизофрении и терапевтическими мишенями патогенетической терапии.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Петрова Н.Н. — разработка дизайна исследования, анализ и обобщение полученных результатов; Серазетдинова В.С. — обследование пациентов, обработка результатов, статистический анализ первичных данных; Дорофейков В.В. — проведение лабораторного исследования, анализ результатов иммунохимического исследования.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Petrova, N.N. — research design, analysis and synthesis of the results obtained; Serazetdinova, V.S. — examination of patients, processing of results, statistical analysis of primary data; Dorofeykov, V.V. — conducting laboratory tests, analyzing the results of immunochemical studies.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Тема исследования утверждена приказом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» № 1342/1 от 24.02.2021 г. Пациенты подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

The topic of the study has been approved by order No. 1342/1 of the St. Petersburg State University dated 24/02/2021. All patients have signed the written consent form for participation in the study.

Об авторах / About the authors

Петрова Наталия Николаевна / Petrova, N.N. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии Медицинского института СПбГУ. eLIBRARY.RU SPIN: 3341-2372. <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>. E-mail: petrova_nn@mail.ru

Серазетдинова Валерия Сергеевна / Serazetdinova, V.S. — ассистент кафедры психиатрии и наркологии СПбГУ; заведующая отделением психиатрии ФГБУН ИМЧ РАН. eLIBRARY.RU SPIN: 1418-0368. <https://orcid.org/0000-0002-3404-0786>. E-mail: petrova_nn@mail.ru

Дорофейков Владимир Владимирович / Dorofeykov, V.V. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой биохимии НГУ им. П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург. eLIBRARY.RU SPIN: 6462-6448. <https://orcid.org/0000-0002-7272-1654>. E-mail: vdorofeykov@ya.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Agius M., Agius M., Grech A. The concept of staging in schizophrenia; 13 years after the 'Agius concept of staging' was published. *Psychiatr. Danub.* 2023;35(suppl.2):104–13.
2. Cai H., Zeng C., Zhang X., Liu Y. et al. Diminished treatment response in relapsed versus first-episode schizophrenia as revealed by a panel of blood-based biomarkers: a combined cross-sectional and longitudinal study. *Psychiatry Res.* 2022;316:114762. DOI: 10.1016/j.psychres.2022.114762
3. Cao Y., Xu Y., Xia Q., Shan F. et al. Peripheral complement factor-based biomarkers for patients with first-episode schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2023;19:1455–62. DOI: 10.2147/NDT.S420475
4. Rathi Y., Malcolm J., Michailovich O., Goldstein J. et al. Biomarkers for identifying first-episode schizophrenia patients using diffusion weighted imaging. *Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv.* 2010;13(Pt1):657–65. DOI: 10.1007/978-3-642-15705-9_80
5. Rodrigues-Amorim D., Rivera-Baltanás T., López M., Spuch C. et al. Schizophrenia: a review of potential biomarkers. *J. Psychiatr. Res.* 2017;93:37–49. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.05.009
6. Jin M., Zhu X., Sun Y., Li Z. et al. Identification of peripheral blood miRNA biomarkers in first-episode drug-free schizophrenia patients using bioinformatics strategy. *Mol. Neurobiol.* 2022;59:4730–46. DOI: 10.1007/s12035-022-02878-4
7. Wang A.K., Miller B.J. Meta-analysis of cerebrospinal fluid cytokine and tryptophan catabolite alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Schizophr. Bull.* 2018;44(1):75–83. DOI: 10.1093/schbul/sbx035
8. Abu Sabra M.A., Hamdan-Mansour A.M. Using relapse prevention interventions to maintain remission and minimize relapse rates for individuals with schizophrenia: a scoping review. *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv.* 2022;60(7):47–54. DOI: 10.3928/02793695-20220112-02
9. Nakajima S., Higuchi Y., Tateno T., Sasabayashi D. et al. Duration mismatch negativity predicts remission in first-episode schizophrenia patients. *Front. Psychiatry.* 2021;12:777378. DOI: 10.3389/fpsy.2021.777378
10. Sugibayashi M. Theory of the remission process of schizophrenia (Nakai). *PCN Rep.* 2023;2(2):e96. DOI: 10.1002/pcn5.96
11. Wang S.P., Wang J.D., Chang J.H., Wu B.J. et al. Symptomatic remission affects employment outcomes in schizophrenia patients. *BMC Psychiatry.* 2020;20(1):219. DOI: 10.1186/s12888-020-02630-z
12. Momtazmanesh S., Zare-Shahabadi A., Rezaei N. Cytokine alterations in schizophrenia: an updated review. *Front. Psychiatry.* 2019;10:892. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00892
13. Goldsmith D.R., Rapaport M.H., Miller B.J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol. Psychiatry.* 2016;21:1696. DOI: 10.1038/mp.2016.3
14. Говорин Н.В., Озорнина Н.В., Озорнин А.С. Изменения уровня некоторых цитокинов сыворотки крови у больных с первым психотическим эпизодом шизофрении при психофармакотерапии. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2011;21(1):20–4. Govorin N.V., Ozornina N.V., Ozornin A.S. Changes in the cytokines levels in the course of psychopharmacotherapy of patients with the first psychotic episode in schizophrenia. *Social and Clinical Psychiatry.* 2011;21(1):20–4. (in Russian)
15. Зозуля С.А., Тихонов Д.В., Каледа В.Г., Ключник Т.П. Иммуновоспалительные маркеры становления ремиссии после первого психотического приступа в юношеском возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(6):59–66. Zozulya S.A., Tikhonov D.V., Kaleda V.G., Klyushnik T.P. Immune-inflammatory markers in remission after a first-episode psychosis in young patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(6):59–66. ((in Russian). DOI: 10.17116/jnevro202112106159
16. Малашенкова И.К., Крынский С.А., Огурцов Д.П., Хайлов Н.А. и др. Иммунологический профиль у пациентов с эпизодической и непрерывной параноидной шизофренией. *Consortium Psychiatricum.* 2021;2(1):19–31. Malashenkova I.K., Krynsky S.A., Ogurtsov D.P., Hailov N.A. et al. Immunological profile in patients with episodic and continuous paranoid schizophrenia. *Consortium Psychiatricum.* 2021;2(1):19–31. (in Russian). DOI: 10.17816/CP66
17. Kim H., Baek S.H., Kim J.W., Ryu S. et al. Inflammatory markers of symptomatic remission at 6 months in patients with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia (Heidelb).* 2023;9(1):68. DOI: 10.1038/s41537-023-00398-1
18. Lesh T.A., Careaga M., Rose D.R., Mcallister A.K. et al. Cytokine alterations in first-episode schizophrenia and bipolar disorder: relationships to brain structure and symptoms. *J. Neuroinflammation.* 2018;15:165. DOI: 10.1186/s12974-018-1197-2
19. Al-Hakeim H.K., Al-Rammahi D.A., Al-Dujaili A.H. IL-6, IL-18, sIL-2R, and TNFα proinflammatory markers in depression and schizophrenia patients who are free of overt inflammation. *J. Affect. Disord.* 2015;182:106–14. DOI: 10.1016/j.jad.2015.04.044

20. Frydecka D., Krzystek-Korpacka M., Lubeiro A., Stramecki F. et al. Profiling inflammatory signatures of schizophrenia: a cross-sectional and meta-analysis study. *Brain Behav. Immun.* 2018;71:28–36. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.05.002>
21. Wei L., Du Y., Wu W., Fu X. et al. Elevation of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels in schizophrenia patients. *J. Affect. Disord.* 2018;226:307–12. DOI: 10.1016/j.jad.2017.10.002
22. Miller B.J., Buckley P., Seabolt W., Mellor A. et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol. Psychiatry.* 2011;70(7):663–71. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.04.013
23. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Шафаренко А.А., Костюкова А.Б. и др. Валидизация стандартизированных клинико-функциональных критериев ремиссии при шизофрении. Социальная и клиническая психиатрия. 2011;21(3):36–42. Mosolov S.N., Potapov A.V., Shafarenko A.A., et al. Validation of standardized clinical-functional criteria for remission in schizophrenia. *Social and Clinical Psychiatry.* 2011;21(3):36–42. (in Russian)
24. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В., Сарманова З.В. и др. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммуно-тест»): медицинская технология. 2-е изд. М.: МИА; 2016. 32 с. Klyushnik T.P., Zozulya S.A., Androsova L.V., Sarmanova Z.V. et al. Laboratory diagnostics in monitoring patients with endogenous psychoses ("Neuro-immuno-test"): medical technology. 2nd ed. M.: MIA; 2016. 32 p. (in Russian)
25. Barron H., Hafizi S., Andreaza A.C., Mizrahi R. Neuroinflammation and oxidative stress in psychosis and psychosis risk. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(3):651. DOI: 10.3390/ijms18030651
26. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Олейчик И.В. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение. Новосибирск: изд-во ИЭОПП СО РАН; 2017. Klyushnik T.P., Zozulya S.A., Oleychik I.V. Biological markers of schizophrenia: search and clinical application. Novosibirsk: Publishing house IEOPP SB RAS; 2017. (in Russian)
27. Shastri A., Bonifati D.M., Kishore U. Innate immunity and neuroinflammation. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:1–19. DOI: 10.1155/2013/342931
28. Зозуля С.А., Олейчик И.В., Андросова Л.В., Отман И.Н. и др. Мониторинг течения эндогенных психозов по иммунологическим показателям. Психическое здоровье. 2017;15(1):11–18. Zozulya S.A., Oleychik I.V., Androsova L.V., Otman I.N. et al. Monitoring trend of endogenous psychoses by immunological parameters. *Mental Health.* 2017;15(1):11–18. (in Russian)
29. Falcone T., Carlton E., Lee C., Janigro M. et al. Does systemic inflammation play a role in pediatric psychosis? *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses.* 2015;9:65–78B. DOI: 10.3371/CSRP.FACA.030813
30. Goldsmith D.R., Haroon E., Miller A.H., Strauss G.P. et al. TNF-alpha and IL-6 are associated with the deficit syndrome and negative symptoms in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2018;199:281–4. DOI: 10.1016/j.schres.2018.02.048
31. Di Nicola M., Cattaneo A., Hepgul N., Di Forti M. et al. Serum and gene expression profile of cytokines in first-episode psychosis. *Brain Behav. Immun.* 2013;31:90–5. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.06.010
32. Lin Y., Peng Y., He S., Xu J. et al. Serum IL-1ra, a novel biomarker predicting olanzapine-induced hypercholesterolemia and hyperleptinemia in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2018;84:71–8. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.01.020
33. Borovcanin M.M., Janicijevic S.M., Jovanovic I.P., Gajovic N. et al. IL-33/ST2 pathway and galectin-3 as a new analytes in pathogenesis and cardiometabolic risk evaluation in psychosis. *Front. Psychiatry.* 2018;9:271. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00271
34. Zhou Y., Peng W., Wang J., Zhou W. et al. Plasma levels of IL-1Ra is associated with schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2018;73:109–15. DOI: 10.1111/pcn.12794
35. Dahan S., Bragazzi N.L., Yoge A., Bar-Gad M. et al. The relationship between serum cytokine levels and degree of psychosis in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2018;268:467–72. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.07.041
36. Romeo B., Brunet-Lecomte M., Martelli C., Benyamina A. Kinetics of cytokine levels during antipsychotic treatment in schizophrenia: a meta-analysis. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2018;21(9):828–36. DOI: 10.1093/ijnp/pyy062
37. Zhu F., Zhang L., Liu F., Wu R. et al. Altered serum tumor necrosis factor and interleukin-1 β in first-episode drug-naïve and chronic schizophrenia. *Front. Neurosci.* 2018;12:296. DOI: 10.3389/fnins.2018.00296
38. Ding M., Song X., Zhao J., Gao J. et al. Activation of Th17 cells in drug naïve, first episode schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2014;51:78–82. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.01.001
39. Dawidowski B., Górniak A., Podwalski P., Lebiecka Z. et al. The role of cytokines in the pathogenesis of schizophrenia. *J. Clin. Med.* 2021;10(17):3849. DOI: 10.3390/jcm10173849
40. Müller N., Dobmeier P., Empl M., Riedel M. et al. Soluble IL-6 receptors in the serum and cerebrospinal fluid of paranoid schizophrenic patients. *Eur. Psychiatry.* 1997;12(6):294–9. DOI: 10.1016/S0924-9338(97)84789-X
41. Жилиева Т.В., Рукавишников Г.В., Манакова Э.А., Мазо Г.Э. Интерлейкин-6 сыворотки при шизофрении: ассоциация с клиническими и социодемографическими характеристиками. *Consortium Psychiatricum.* 2023;4(4):5–16. Zhilyaeva T.V., Rukavishnikov G.V., Manakova E.A., Mazo G.E. Serum interleukin-6 in schizophrenia: associations with clinical and sociodemographic characteristics. *Consortium Psychiatricum.* 2023;4(4):5–16. (in Russian). DOI: 10.17816/CP11067 

Поступила / Received: 02.08.2024

Принята к публикации / Accepted: 28.09.2024