https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-2-6-12

УДК 616.89; 616.895.8; 612.017; 61:31

Доказательная психиатрия: параклиническая диагностика астенического синдрома шизофрении на основе определения лейкоцитарно-ингибиторного индекса

Симонов А.Н., Клюшник Т.П., Зозуля С.А.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Резюме

Лейкоцитарно-ингибиторный индекс (ЛИИ) — соотношение протеолитического фермента лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и ее ингибитора — α_1-протеиназного ингибитора (α_1-ПИ). Этот показатель характеризует работу протеолитической системы организма и может рассматриваться в качестве потенциального объективного критерия, определяющего не только течение, но и исход заболеваний. **Цель:** исследовать возможности построения 95% доверительных интервалов для сравнительной оценки ЛИИ у больных шизофренией с клинически диагностированным астеническим синдромом и без такового с целью получения корректных статистических выводов. **Пациенты и методы:** исследуемая выборка состояла из 95 пациентов в возрасте от 20 до 55 лет с приступообразно-прогредиентной (F20.x1) и непрерывной (параноидной) (F20.00) формой шизофрении, из которых у 61 пациента был клинически диагностирован астенический симптомокомплекс. В сыворотке крови пациентов определялась энзиматическая активность ЛЭ и функциональная активность α_1-ПИ. Далее по формуле рассчитывался ЛИИ. Доверительные интервалы строили четырьмя различными методами: Fieller's theorem, дельта-метод, методы регрессии и бутстреп-метод. **Результаты:** проведенный статистический анализ свидетельствует о том, что 95% доверительные интервалы этих показателей для обследованных групп пациентов не перекрываются. Следовательно, эти показатели относятся к различным генеральным совокупностям, что в контексте данного исследования означает, что обследованные группы пациентов характеризуются различными вариантами соотношения компонентов протеолитической системы. **Выводы:** дополнительно к клиническому обследованию оценка ЛИИ может служить в качестве объективного статистически корректного критерия наличия или отсутствия астенического расстройства у пациентов с шизофренией.

Ключевые слова: шизофрения; шизоастения; доверительные интервалы; лейкоцитарно-ингибиторный индекс.

Для цитирования: Симонов А.Н., Клюшник Т.П., Зозуля С.А. Доказательная психиатрия: параклиническая диагностика астенического синдрома в рамках шизофрении на основе определения лейкоцитарно-ингибиторного индекса. *Психиатрия.* 2020;18(2):6–12. https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-2-6-12

Конфликт интересов отсутствует

Evidence-Based Psychiatry: Paraclinical Diagnostics of Asthenic Syndrome in Schizophrenia Based on the Determination of Leukocyte-Inhibitory Index

Simonov A.N., Klyushnik T.P., Zozulya S.A.

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

RESEARCH

Summary

A leukocyte-inhibitory index (LII) is the ratio of the proteolytic enzyme leukocyte elastase (LE) to its inhibitor, an α_1-proteinase inhibitor (α_1-PI). LII characterizes the activity of the proteolytic system and can be considered as a potential objective criterion that determines both the course and the outcome of the disease. The changes of LII in schizophrenia patients with clinically diagnosed asthenia (schizoasthenia) and patients with schizophrenia without clinical signs of this syndrome were revealed. **The objective:** to study the possibility of the 95% confidence intervals for a comparative assessment of LII in patients with schizoasthenia and patients with schizophrenia without clinical signs of asthenic syndrome to obtain correct statistical conclusions. **Patients and methods:** Overall, 95 patients aged 20–55 years with paroxysmal-progressive (F20.x1) and paranoid (F20.00) schizophrenia were examined: 61 patients in the total sample were clinically diagnosed with asthenic symptom-complex. The enzymatic activity of LE and the functional activity of α_1-PI were determined in blood serum. LII was calculated according to the formula. The confidence intervals were built using 4 different methods: Fieller's theorem, delta method, regression methods and bootstrap method. **Results:** the statistical analysis indicates that the 95% confidence intervals of these indicators for the examined patient groups do not overlap. Therefore, these indicators relate to different populations, which mean the examined groups are characterized by different variants of the ratio of the proteolytic system components. **Conclusion:** the assessment

of LII can serve as an objective statistically correct criterion for presence or absence of asthenic disorder in patients with schizophrenia in addition to clinical examination.

Keywords: schizophrenia; schizoasthenia; confidence intervals; leukocyte-inhibitory index.

For citation: Simonov A.N., Klyushnik T.P., Zozulya S.A. Evidence-Based Psychiatry: Paraclinical Diagnosis of Asthenic Syndrome in Schizophrenia Based on the Determination of Leukocyte-Inhibitory Index. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(2):6–12. https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-2-6-12

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Астенический синдром характеризуется повышенной истощаемостью психических и физических функций и сопровождает соматические и нервно-психические заболевания [1]. В настоящее время не существует четких определений этого синдрома, общепринятых классификаций, противоречивы и концепции патогенеза астении. Ключевыми симптомами в определении астении являются слабость и утомляемость, которые характеризуются тем, что они возникают не только при нагрузке, но и без нее и не проходят после отдыха. Помимо слабости и утомляемости, как правило, отмечаются и другие расстройства, такие как когнитивные нарушения (нарушения внимания, рассеянность, снижение памяти), эмоциональные расстройства (тревожность, лабильность или снижение настроения, страхи), вегетативная дисфункция (тахикардия, гипервентиляционные расстройства и др.), нарушения сна, гиперестезии [2].

Постановка диагноза астении в настоящее время проводится на основе клинического обследования и тщательного опроса пациента с целью выявления психопатологических симптомов, характерных для астенического состояния. Некоторые характеристики астении перекрываются с симптомами депрессивного состояния, что требует тщательной дифференциальной диагностики [3–5]. Предполагается, что в клинической картине шизофрении и других психических заболеваний астеническая симптоматика является вторичной, вместе с тем клинические проявления астении могут обнаруживаться уже в продромальном периоде болезни [6], а также в рамках ремиссий у 10–20% пациентов и приобретают свойства устойчивого, необратимого состояния [7–10].

Ранее при сравнительном анализе ряда воспалительных факторов крови пациентов с шизофренией с клинически диагностированной астенией (шизоастения) и пациентов с шизофренией без клинических признаков этого синдрома нами была установлена вовлеченность воспаления в генез астенических расстройств, а также выявлены особенности воспалительной реакции, характеризующей шизоастению. Эта особенность заключается в изменении соотношения протеолитического фермента лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и ее ингибитора — α_1-протеиназного ингибитора (α_1-ПИ), или так называемого лейкоцитарно-ингибиторного индекса (ЛИИ) [11]. Изменение этого соотношения определяется снижением активности ЛЭ в крови пациентов с шизоастенией по сравнению с пациентами, у которых астенический синдром не диагностируется [12, 13]. При этом уровень других воспалительных маркеров, в том числе α_1-протеиназного ингибитора, в обеих группах пациентов достоверно превышает контрольные значения, свидетельствуя о воспалительном процессе.

ЛИИ характеризует работу протеолитической системы организма, вовлеченной в различные физиологические и патофизиологические процессы, в том числе в воспалительные реакции, и тесно связан с процессами гомеостаза [14, 15]. Этот индекс рассматривается в качестве потенциального объективного критерия, определяющего не только течение, но и исход заболеваний [16].

Выявленное снижение активности ЛЭ, ассоциированное с шизоастенией, предположительно может быть связано с истощением функциональной активности нейтрофилов вследствие длительно текущего хронического воспалительного процесса. Эта особенность воспалительной реакции может рассматриваться в качестве потенциального объективного критерия астенического синдрома.

Для использования ЛИИ в статистическом анализе необходимо ввести его количественную характеристику, которая может быть определена как отношение энзиматической активности ЛЭ к функциональной активности α_1-ПИ. Обозначив для удобства дальнейшего изложения Y = ЛЭ, X = α_1-ПИ и ЛИИ = R, значение ЛИИ для i-го пациента запишется в виде:

$$Ri = Yi/Xi. \quad (1)$$

Из статистики хорошо известно, что в общем виде распределение частного $\theta = Y/X$ существенно зависит как от вида законов, которым подчиняются случайные величины Y и X, так и от значений параметров распределения этих законов. В случае, когда Y и X распределены нормально, $f(\theta)$ представляет собой смесь нестандартного бимодального распределения с распределением Коши и в общем случае не имеет моментов (математического ожидания, дисперсии) [17, 18].

В этом случае наилучшей оценкой среднего значения $\hat{R}$ является следующая величина:

$$\hat{R} = \frac{\overline{Y}}{\overline{X}}, \quad (2)$$

где $\overline{Y}$ — среднее выборочное значение для ЛЭ, равное

$$\overline{Y} = \frac{\sum Y_i}{N},$$

$\bar{X}$ — среднее выборочное значение для α_1-ПИ, равное

$$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{N}$$, N — объем выборки.

Согласно формуле (2) мы получаем точечную оценку неизвестного истинного значения R на основе выборочных данных. Однако для корректных статистических выводов недостаточно получить точечные оценки исследуемых выборочных параметров, необходимо также изучить распределение полученных оценок, построить доверительные интервалы для этих оценок и только на этом основании делать статистические выводы.

Доверительным интервалом называют интервал, который содержит неизвестное истинное значение параметра, в данном случае ЛИИ, с заданной надежностью. Если доверительные интервалы для ЛИИ у пациентов с диагнозами шизоастения и шизофрения не перекрываются, то соответствующие выборки принадлежат разным генеральным совокупностям. Таким образом, определив ЛИИ, можно отнести пациента к той или иной группе с заданной надежностью.

Существует несколько подходов для построения доверительных интервалов [19]. Среди них наиболее значимые: классическое решение этой задачи — Fieller's theorem [20–22], дельта-метод [23], методы регрессии [19] и бутстреп-метод [24, 25].

ЦЕЛЬ

Настоящая работа — исследование возможности построения 95% доверительных интервалов для сравнительной оценки ЛИИ у пациентов с шизофренией с клинически диагностированным астеническим синдромом и без такового с целью получения корректных статистических выводов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статистический анализ проводился на основе базы данных, включающей клинические и иммунологические показатели 95 пациентов в возрасте от 20 до 55 лет (средний возраст — 39,5 ± 7,77 года) с приступообразно-прогредиентной (F20.x1) и непрерывной (параноидной) (F20.00) формами шизофрении, из которых у 61 пациента был клинически диагностирован астенический симптомокомплекс [11]. В сыворотке крови обследованных пациентов определялась энзиматическая активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) [26] и функциональная активность α_1-протеиназного ингибитора (α_1-ПИ) [27]. Далее по формуле (1) рассчитывался лейкоцитарно-ингибиторный индекс (ЛИИ) и строили для него 95% доверительные интервалы.

Методы построения 95% доверительных интервалов (ДИ) для лейкоцитарно-ингибиторного индекса (ЛИИ)

(FM)

Доверительные интервалы по методу E.C. Fieller вычисляли на основе следующих формул:

$$(R_L, R_U) = \frac{\left(XY - t^2\upsilon_{XY}\right) \pm \left\{\left(XY - t^2\upsilon_{XY}\right)^2 - \left(X^2 - t^2\upsilon_{XX}\right)\left(Y^2 - t^2\upsilon_{YY}\right)\right\}^{\frac{1}{2}}}{X^2 - t^2\upsilon_{XX}}, \quad (3)$$

где $\upsilon_{XX} = \frac{1}{N}\frac{1}{N-1}\sum_{i=1}^{N}\left(x_i - \bar{X}\right)^2$ — дисперсия выборочного значения $\bar{X}$;

$\upsilon_{YY} = \frac{1}{N}\frac{1}{N-1}\sum_{i=1}^{N}\left(y_i - \bar{Y}\right)^2$ — дисперсия выборочного значения $\bar{Y}$;

$\upsilon_{XY} = \frac{1}{N}\frac{1}{N-1}\sum_{i=1}^{N}\left(x_i - \bar{X}\right)\left(y_i - \bar{Y}\right)$ — ковариация переменных X и Y;

$t_{\alpha/2,n-1}$ — (100*α/2)% квантиль t-распределения с n–1 степенями свободы;

RL, RU — нижняя и верхняя граница интервала, в который с заданной вероятностью 1–α накрывает истинное значение R соответственно.

Если знаменатель в (3) статистически значимо отличается от нуля при уровне значимости α, т.е.

$$\frac{\bar{X}^2}{\upsilon_{XX}} > t_\alpha^2,$$

то мы получаем точный доверительный интервал с соответствующими границами (R_L, R_U).

Дельта-метод (DM)

Приближенные доверительные интервалы в дельта-методе строятся по формуле:

$$\left(R_L, R_u\right) = R \pm t_{\alpha/2}|R|\sqrt{\left(\frac{\upsilon_{XX}}{\bar{X}^2} + \frac{\upsilon_{YY}}{\bar{Y}^2} - 2\frac{\upsilon_{XY}}{\bar{X}\bar{Y}}\right)}, \quad (4)$$

где все обозначения прежние.

Методы регрессии

Соотношение (1) можно преобразовать к виду линейной регрессии с нулевой константой и коэффициентом наклона, равным Ri:

$$Yi = RiX + \varepsilon, \quad (5)$$

где ε — ошибка регрессии. Используя метод простой линейной регрессии, мы получаем точечную оценку $\hat{R}$ и 95% ДИ для нее.

Бутстреп-метод (BM)

Суть бутстреп-метода состоит в том, что, располагая лишь одной экспериментальной выборкой, мы можем на ее основании генерировать необходимое число других выборок, адекватных тем, которые в реальных условиях можно было бы получить случайным образом. Доказано, что распределение таких выборок является наилучшей оценкой реального распределения большинства статистик [25].

Если распределения полученных бутстреп-коэффициентов R^* (звездочкой будем отмечать любые величины, полученные при помощи бутстрепа) были близки к нормальному закону, то для них вычисляли стандартные бутстреповские доверительные интервалы по формуле:

$$(4)\ (R_L, R_U) = [R - z_\alpha \sigma^*, R + z_\alpha \sigma^*],$$

где $z_{\alpha/2}$ — $\alpha/2$ точка стандартного нормального распределения,

σ^* — стандартное отклонение, полученное из бутстреп-распределения.

Кроме того, для бутстреп-выборок R^* рассчитывали персентильные доверительные интервалы, не требующие расчета стандартных ошибок:

$$(5)\ (R_L, R_U) = \left[R - q^*_{1-\frac{\alpha}{2}}, R - q^*_{\frac{\alpha}{2}} \right],$$

где $q_{\frac{\alpha}{2}}$ — $\alpha/2$ бутсреповский процентиль.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ R (R version 3.6.1) и STATA (version 12.1). Для проверки нормальности распределений использовали критерии Шапиро–Уилка. Уровень статистической значимости был выбран при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В *табл. 1* приведены основные статистические характеристики иммунологических показателей в группах пациентов с шизофренией, ассоциированной с астеническим синдромом (группа «шизоастения») и без такового (группа «шизофрения»).

Проверка на нормальность распределений лабораторных показателей показала, что достигнутый уровень значимости критерия Шапиро–Уилка составил для ЛЭ 0,066 и 0,45 соответственно, что указывает на нормальное распределение.

Доверительные интервалы для ЛИИ

В *табл. 2* приведены основные статистические характеристики ЛИИ для обследованных групп пациентов, а на *рис. 1* — их графическое представление.

Проверка на нормальность распределения показателя ЛИИ показала, что достигнутый уровень значимости критерия Шапиро–Уилка составил 0,00432 и, следовательно, распределение не является нормальным.

Таблица 1. Описательная статистика лабораторных показателей в обследованных группах пациентов
Table 1. Descriptive statistics of laboratory indicators in the examined patient groups

Показатели/Indices	Шизоастения/ Schizoasthenia		Шизофрения/ Schizophrenia (no asthenia)	
	ЛЭ/LE	α_1-ПИ/ α_1-PI		
Среднее значение/Mean	195,77	47,44	244,35	44,87
Стандартное отклонение/ Standard Deviation	31,5	11,02	29,31	11,64
Минимум/Minimum	127,4	23,2	153,4	23,2
Максимум/Maximum	254,8	69,0	293,3	73,2
Объем выборки/Sample size	61		34	

Таблица 2. Описательная статистика лейкоцитарно-ингибиторного индекса (ЛИИ) для групп пациентов
Table 2. Descriptive statistics of leukocyte-inhibitory index (LII) for patient groups

Статистика/Statistics	Шизоастения/ Schizoasthenia	Шизофрения/ Schizophrenia (no asthenia)
Среднее значение/Mean	4,33	5,84
Стандартное отклонение/ Standard deviation	1,103	1,70
Минимум/Minimum	2,18	2,53
Максимум/Maximum	7,33	9,45
Объем выборки/Sample size	61	34

В *табл. 3* приведены 95% доверительные интервалы для ЛИИ, полученные четырьмя различными методами, а на *рис. 2* — графическое представление этих интервалов.

Как видно из табл. 3 и рис. 2, все полученные доверительные интервалы для двух обследуемых групп пациентов не перекрываются. Это свидетельствует о том, что определяемые значения ЛИИ принадлежат к разным генеральным совокупностям.

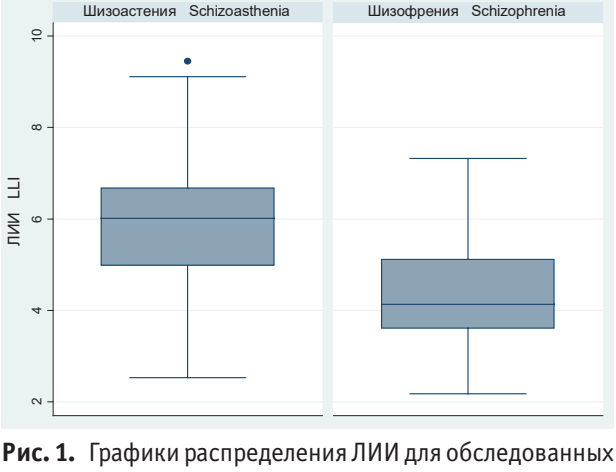

Рис. 1. Графики распределения ЛИИ для обследованных групп пациентов
Fig. 1. Graphs of LII distribution for the examined patient groups

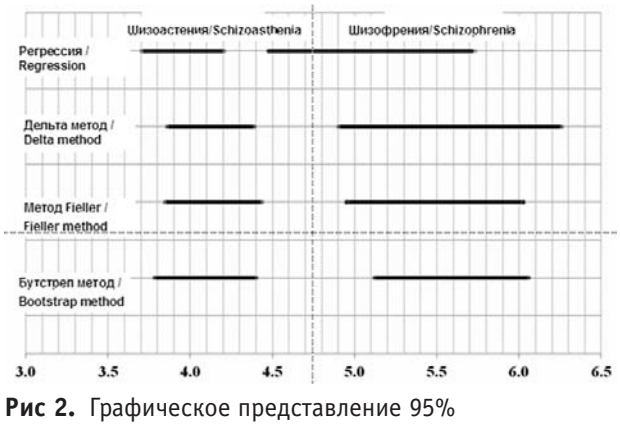

Рис 2. Графическое представление 95% доверительных интервалов для показателя ЛИИ для обследуемых групп пациентов
Fig. 2. Graphical representation of the 95% confidence intervals for LII indicator in the examined patient groups

Таблица 3. Доверительные интервалы для ЛИИ
Table 3. Confidence intervals for LII

Методы/ Methods	Шизоастения/ Schizoasthenia		Шизофрения/ Schizophrenia (no asthenia)	
	95% ДИ/95% Confidence Interval			
	Нижний предел/ Lower limit	Верхний предел/ Upper limit	Нижний предел/ Lower limit	Верхний предел/ Upper limit
Бутстреп-метод/ Bootstrap method	3,78	4,40	5,12	6,06
Метод Fieller/ Fieller method	3,85	4,44	4,95	6,03
Дельта-метод/ Delta method	3,86	4,39	4,9	6,26
Регрессия/ Regression	3,70	4,21	4,47	5,71

ВЫВОДЫ

Проведенный четырьмя различными методами статистический анализ показателей лейкоцитарно-ингибиторного индекса у пациентов с шизофренией, ассоциированной с астеническим симптомокомплексом, и пациентов с шизофренией без клинических признаков астении свидетельствует о том, что 95% доверительные интервалы этих показателей для обследованных групп пациентов не перекрываются. Следовательно, эти показатели относятся к различным генеральным совокупностям, что в контексте данного исследования означает, что обследованные группы пациентов характеризуются различными вариантами соотношения компонентов протеолитической системы. Дополнительно к клиническому обследованию оценка ЛИИ может служить в качестве объективного статистически корректного критерия наличия или отсутствия астенического расстройства у пациентов с шизофренией.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Смулевич АБ, Дубницкая ЭБ. Астения и коморбидные психические расстройства. *Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина*. 2009;(4):4–7.
   Smulevich AB, Dubnitskaya EB. Asthenia and comorbid mental disorders. *Psihiatrija i psihofarmakoterapija imeni P.B. Gannushkina*. 2009;(4):4–7. (In Russ.).
2. Дюкова ГМ. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и Психиатрия*. 2012;(1):16–22.
   Dyukova GM. Asthenic syndrome: problems of diagnosis and therapy. *Effektivnaja farmakoterapija. Nevrologija i Psihiatrija*. 2012;(1):16–22. (In Russ.).
3. Чутко ЛС. Астенические расстройства в клинической практике. *Медицинский совет*. 2011;(9–10):104–107.
   Chutko LS. Asthenic disorders in clinical practice. *Medicinskij sovet*. 2011;(9–10):104–107. (In Russ.).
4. Кинкулькина МА. Лечение депрессий, развивающихся у больных шизофренией после купирования острого психотического состояния. *Российский психиатрический журнал*. 2007;(3):64–68.
   Kinkulkina MA. Treatment of depression developing in patients with schizophrenia after relief of an acute psychotic state. *Russian Journal of Psychiatry*. 2007;(3):64–68. (In Russ.).
5. Мазо ГЭ, Горбачев СЕ. Депрессия при шизофрении: опыт и подходы практических врачей к диагностике и терапии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2009;(4):5–14.
   Maso GE., Gorbachev SE. Depression in schizophrenia: the experience and approaches of practitioners to diagnosis and therapy. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2009;(4):5–14. (In Russ.).
6. Лебедев МА, Палатов СЮ, Ковров ГВ, Щукина ЕП, Биняминов ХТ. Астения — симптом, синдром, болезнь. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и Психиатрия*. 2014;(1):30–38.
   Lebedev MA, Palatov SYu, Kovrov GV, Schukina EP, Binyaminov KhT. Asthenia is a symptom, syndrome, disease. *Effektivnaja farmakoterapija. Nevrologija i Psihiatrija*. 2014;(1):30–38. (In Russ.).
7. Морозов ВМ. Клиника ремиссий при шизофрении. *Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина*. 2008;(5):5–12.
   Morozov VM. Clinic of remissions for schizophrenia. *Psihiatrija i psihofarmakoterapija imeni P.B. Gannushkina*. 2008;(5):5–12. (In Russ.).
8. Цьона АГ, Влох ИИ, Даниленко ЮМ. Психопатологическая картина астенического синдрома и нарушения нейрокогнитивных функционирования при параноидной шизофрении в стадии ремиссии. *Украинский вестник психоневрологии*. 2011;19(2):71–73.
   Tsiona AG, Vlokh II, Danilenko YuM. The psychopathological picture of asthenic syndrome and impaired neurocognitive functioning in paranoid schizophrenia in remission. *Ukrainskij vestnik psihonevrologii*. 2011;19(2):71–73. (In Russ.).
9. Харькова ГС. Астения в структуре негативных расстройств шизофрении. *Психиатрия*. 2016;71(3):84–85.
   Khar'kova GS. Asthenia in the structure of negative schizophrenia disorders. *Psychiatry*. 2016;71(3):84–85. (In Russ.).
10. Смулевич АБ, Харькова ГС, Лобанова ВМ, Воронова ЕИ. Астения в психопатологическом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра (концепция астенического дефекта в аспекте современных моделей негативных расстройств). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019;119(5):7–14. https://DOI.org/10.17116/jnevro20191190517
    Smulevich AB, Khar'kova GS, Lobanova VM, Voronova EI. Asthenia in the psychopathological space of schizophrenia and the disorder of the schizophrenic spectrum (the concept of asthenic defect

in the aspect of modern models of negative disorders). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(5):7–14. (In Russ.). https://DOI.org/10.17116/jnevro20191190517

11. Якимец АВ, Зозуля СА, Олейчик ИВ, Клюшник ТП. Особенности динамики клинико–биологических показателей астенического симптомокомплекса у больных шизофренией в процессе иммунотропной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(3):70–76. https://DOI.org/10.17116/jnevro20181183170–76
Yakimets AV, Zozulya SA, Oleichik IV, Klyushnik TP Features of the dynamics of clinical and biological indicators of the asthenic symptom complex in patients with schizophrenia during immunotropic therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(3):70–76. (In Russ.). https://DOI.org/10.17116/jnevro20181183170–76
12. Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Зозуля СА, Дупин АМ, Клюшник ТП. Маркеры воспаления при шизофрении позднего возраста. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2014;114(12):60–64. https://DOI.org/10.17116/jnevro201411412160–64
Androsova LV, Mikhaylova NM, Zozulya SA, Dupin AM, Klyushnik TP. Inflammation markers in schizophrenia in aged. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(12):60–64. (In Russ.). https://DOI.org/10.17116/jnevro201411412160–64
13. Зозуля СА, Олейчик ИВ, Андросова ЛВ, Отман ИН, Сарманова ЗВ, Столяров СА, Бизяева АС, Юнилайнен ОА, Клюшник ТП. Мониторинг течения эндогенных психозов по иммунологическим показателям. *Психическое здоровье*. 2017;(1):11–18.
Zozulya SA, Oleichik IV, Androsova LV, Otman IN, Sarmanova ZV, Stolyarov SA., Bizyaeva AS, Yunilainen OA, Klyushnik TP. Monitoring the course of endogenous psychoses by immunological indicators. *Mental Health*. 2017;(1):11–18. (In Russ.).
14. Cottrell GS, Coelho AM, Bunnett NW. Protease–activated receptors: the role of cell-surface proteolysis in signaling. *Essays in Biochemistry*. 2002;38:169–183.
15. Уваров МБ. Состояние системы «протеолиз–антипротеолиз» как одного из факторов ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме в детском возрасте. *Український медичний альманах*. 2012;15(5):157–158.
Uvarov MB. The state of the system "proteolysis–antiproteolysis" as one of the factors of airway remodeling in bronchial asthma in childhood. *Ukraïns'kij medichnij al'manah*. 2012;15(5):157–158. (In Russ.).
16. Парамонова НС, Гурина ЛН, Волкова О.А., Карчевский АА, Синица ЛН. Состояние эластаза-ингибиторной системы у детей в норме и при отдельных патологических состояниях. Под ред. Парамоновой НС: Гродно: ГрГМУ; 2017.
Paramonova NS, Gurina LN, Volkova OA, Karchevsky AA, Sinitsa LN. Sostojanie jelastaza-ingibitornoj sistemy u detej v norme i pri otdel'nyh patologicheskih sostojanijah. Pod red. Paramonovoj. NS: Grodno: GrGMU; 2017. (In Russ.).
17. Marsaglia G. Ratios of Normal Variables and Ratios of Sums of Uniform Variables. *Journal of the American Statistical Association*. 1965;60:193–204.
18. Marsaglia G. Ratios of Normal Variables. *Journal of Statistical Software*. 2006;16(4)1–10.
19. Franz VH. 2007. Ratios: A short guide to condense limits and proper use. arXiv:0710.2024 Link is active on 15.03.2020.
20. Fieller EC. The biological standardization of insulin. *Journal of the Royal Statistical Society*. 1940;7(1):1–54.
21. Fieller EC. Some problems in interval estimation. *Journal of the Royal Statistical Society*. 1954;16(2):175–185.
22. Fieller EC. The distribution of the index in a bivariate normal distribution. *Biometrika*. 1932;24(3–4):428–440.
23. Herson J. Fieller's Theorem vs. the Delta for Significance Intervals for Ratios *Journal of Statistical Computation and Simulation*. 1975;3(3):255–274.
24. Диаконис П, Эфрон Б. Статистические методы с интенсивным использованием ЭВМ. *В мире науки*. 1983;(7):60–73.
Deaconess P, Efron B. Statisticheskie metody s intensivnym ispol'zovaniem JeVM. *V mire nauki*. 1983;(7):60–71. (In Russ.).
25. Efron B. Bootstrap methods: Another look at the jackknife. *Annals of Statistics*. 1979;7(1):1–26.
26. Доценко ВЛ, Нешкова ЕА, Яровая ГА. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным α_1-протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом. *Вопросы медицинской химии*. 1994;40(3):20–25.
Dotsenko VL, Neshkova EA, Yarovaya GA. Detection of human leukocyte elastase from a complex with a plasma α_1-proteinase inhibitor by its enzymatic activity with a synthetic substrate. *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1994;40(3):20–25. (In Russ.).
27. Нартикова ВФ, Пасхина ТС. Унифицированный метод определения активности α_1-антитрипсина и α_2-макроглобулина в сыворотке крови (плазме) человека. *Вопросы медицинской химии*. 1979;(25–4):494–499.
Nartikova VF, Paskhina TS. Unified method for determining the activity of α_1-antitrypsin and α_2-macroglobulin in human serum (plasma). *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1979;(25–4):494–499. (In Russ.).

Информация об авторах

Симонов Анатолий Никифорович, кандидат биологических наук, руководитель лаборатории доказательной медицины и биостатистики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID 0000–0003–0564–932X

E–mail: anatoly.simonov@psychiatry.ru

Клюшник Татьяна Павловна, профессор, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID 0000–0001–5148–3864

E–mail: klushnik2004@mail.ru

Зозуля Светлана Александровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID 0000–0001–5390–6007

E–mail: s.ermakova@mail.ru

Information about the authors

Anatoly N. Simonov, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Evidence-Based Medicine and Biostatistics, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, ORCID 0000–0003–0564–932X

E–mail: anatoly.simonov@psychiatry.ru

Tatyana P. Klyushnik, Professor, Doct. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia. ORCID 0000–0001–5148–3864

E–mail: klushnik2004@mail.ru

Svetlana A. Zozulya, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia. ORCID 0000–0001–5390–6007

E–mail: s.ermakova@mail.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Симонов Анатолий Никифорович/Anatoly N. Simonov

E–mail: anatoly.simonov@psychiatry.ru

Дата поступления 18.03.2020 Received 18.03.2020	Дата рецензии 18.04.2020 Revised 18.04.2020	Дата принятия 29.05.2020 Accepted for publication 29.05.2020