

Особенности воспалительного ответа при юношеских депрессиях с аттенуированными симптомами шизофренического спектра

Зозуля С.А., Омельченко М.А., Сарманова З.В., Мигалина В.В., Каледа В.Г., Ключник Т.П.
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

ОРИГИНАЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ

Резюме

Обоснование: ранняя нозологическая квалификация юношеских депрессий и обнаружение в их структуре отдельных феноменов шизофренического спектра позволяет определить начало эндогенного процесса и осуществить своевременную терапевтическую интервенцию. Этому способствует комплексный подход, основанный на тщательной психопатологической оценке пациентов и определении индивидуальных иммунологических показателей крови. **Цель:** определение маркеров воспаления при юношеских депрессиях с аттенуированными симптомами шизофренического спектра (АСШС) во взаимосвязи с особенностями их клинического проявления и ответом на терапию. **Пациенты и методы:** обследованы 50 больных в возрасте от 16 до 25 лет с первой депрессией, из них 26 человек с аттенуированными психотическими симптомами (АПС) и 24 пациента с аттенуированными негативными симптомами (АНС). Группа контроля состояла из 19 психически здоровых добровольцев. В плазме крови измеряли активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) и уровень аутоантител (АТ) к S100 β и основному белку миелина (ОБМ). Соотношение активности ЛЭ и α_1 -ПИ определяли как лейкоцитарно-ингибиторный индекс (ЛИИ). Клинико-психометрическое (шкалы HDRS, SOPS, SANS) и иммунологическое обследования проводили при поступлении в стационар и при выписке. **Результаты:** выявлены различные профили иммунологических показателей у пациентов с юношескими депрессиями с АСШС, отражающие разные варианты воспалительного ответа на патологический процесс. Лишь у 24% больных, независимо от выделенных клинических групп, можно констатировать сбалансированный иммунный ответ. Воспалительный ответ у 76% обследованных отличается разной степенью недостаточности функциональной активности нейтрофилов на фоне повышения активности α_1 -ПИ, т.е. сниженным ЛИИ. В 44% случаев снижение ЛИИ сопровождается также повышением уровня АТ к S100 β . Подтверждена связь иммунологических профилей с клинической тяжестью депрессий с АПС и АНС и ответом на терапию. **Выводы:** полученные результаты расширяют представления о патогенетических механизмах юношеских депрессий с АСШС и свидетельствуют о различных вариантах воспалительного ответа, ассоциированного с этими патологическими состояниями.

Ключевые слова: юношеские депрессии; аттенуированные симптомы шизофренического спектра; позитивная и негативная симптоматика; воспалительные и аутоиммунные маркеры.

Для цитирования: Зозуля С.А., Омельченко М.А., Сарманова З.В., Мигалина В.В., Каледа В.Г., Ключник Т.П. Особенности воспалительного ответа при юношеских депрессиях с аттенуированными симптомами шизофренического спектра. *Психиатрия*. 2021;19(2):29–38. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-29-38>

Конфликт интересов отсутствует

Features of Inflammatory Response in Juvenile Depression with Attenuated Symptoms of Schizophrenic Spectrum

Zozulya S.A., Omelchenko M.A., Sarmanova Z.V., Migalina V.V., Kaleda V.G., Klyushnik T.P.
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation

RESEARCH

Summary

Background: early nosological qualification of juvenile depression and detection in its structure of specific phenomena of schizophrenic spectrum makes it possible to identify the onset of an endogenous process and to provide timely therapeutic intervention. This becomes possible using an integrated approach based on a psychopathological assessment of patients and the determination of individual immunological indicators of blood. **The objective:** to determine the inflammation markers in patients with juvenile depression with attenuated symptoms of schizophrenic spectrum (ASSS) in relation to features of their clinical manifestation and response to therapy. **Patients and methods:** 50 patients aged 16 to 25 years with first depressive episode with ASSS (F32.1, F32.2, F32.28, F32.8), of which 26 patients with attenuated psychotic symptoms (APS) and 24 ones with attenuated negative symptoms (ANS). The control group consisted of 19 mentally healthy volunteers. The leukocyte elastase (LE) and α_1 -proteinase inhibitor (α_1 -PI) activity and the level of autoantibodies (AB) to S100 β and MBP were measured in blood plasma. The ratio of LE to α_1 -PI activity was defined as a leukocyte-inhibitory index (LII). Clinical and psychometric assessment (HDRS, SOPS, SANS scales) as well as immunological examination were carried out at admission to the hospital and at discharge.

Results: the differences revealed in profiles of immunological parameters in patients with juvenile depression with ASSS reflect the different variants of the inflammatory response to pathological process. Regardless of the identified clinical group, only 24% of patients were characterized by a balanced immune response. The inflammatory response in 76% of cases was accompanied by varying degrees of insufficiency of neutrophils functional activity and an increase in α_1 -PI activity, i.e. reduced LII. In 44% of cases, a decrease in LII was also accompanied by an increase in the level of AB to S100 β . The relationship between immunological profiles and clinical severity of depression with APS and ANS was confirmed. The patients with balanced immune response without an autoimmune component have the best therapeutic response. **Conclusions:** the results extend the concepts of the pathogenetic mechanisms of juvenile depression with ASSS and indicate various variants of inflammatory response associated with this pathological condition. Immunological analysis complements the clinical examination of patients in terms of assessing the severity of condition, prediction of the disease course and response to therapy.

Keywords: juvenile depression; attenuated symptoms of schizophrenic spectrum; positive and negative symptoms; inflammatory and autoimmune markers.

For citation: Zozulya S.A., Omelchenko M.A., Sarmanova Z.V., Migalina V.V., Kaleda V.G., Klyushnik T.P. Features of Inflammatory Response in Juvenile Depression with Attenuated Symptoms of Schizophrenic Spectrum. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(2):29–38. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-29-38>

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время фокус внимания исследователей направлен на профилактику психических заболеваний, в том числе относящихся к шизофреническому спектру. Поиск возможностей их раннего распознавания и проведения терапевтической интервенции позволит приостановить или даже прекратить течение эндогенного процесса и сохранить высокий уровень качества жизни [1]. По данным ретроспективных исследований больных с шизофренией, отдельные неспецифические психопатологические симптомы можно обнаружить уже в раннем подростковом возрасте, т.е. более чем за 10 лет до манифестации психоза [2]. На доманифестном этапе, который приходится на юношеский возраст [3], часто выявляются собственно депрессивные симптомы (60%) [4], самоповреждения (49%) и суицидальные мысли (66%) [5], что также может встречаться в рамках депрессивного синдрома. Таким образом, юношеские депрессии требуют тщательного психопатологического анализа в отношении их нозологической квалификации, а обнаружение в их структуре отдельных феноменов шизофренического спектра, к основным из которых по современной модели шизофрении относятся позитивные и негативные симптомы [6], позволит предположить начало эндогенного процесса.

С биологической точки зрения одним из патогенетических звеньев первого психотического приступа, развивающегося в юношеском возрасте, является нейровоспаление, ассоциированное с наличием воспалительных реакций в кровяном русле [7, 8]. Этот процесс сопровождается повышением в крови уровня различных гуморальных (плазменных) медиаторов воспаления, а также молекул, высвобождающихся из клеток в ходе воспалительной реакции [9, 10].

Результатами собственных исследований неоднократно показано повышение ряда иммунологических показателей (воспалительных и аутоиммунных маркеров) в крови пациентов с шизофренией и аффективными расстройствами [11–13], а также наличие корреляций уровня этих маркеров с остротой и тяжестью психотического состояния пациентов [14]. В качестве

воспалительных маркеров в данной работе определяли энзиматическую активность протеолитического фермента нейтрофилов — лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и функциональную активность ее ингибитора — α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ), синтезирующегося в печени и являющегося одновременно белком острой фазы воспаления. В качестве аутоиммунных маркеров рассматривали уровень аутоантител к нейроантгенам S100 β и ОБМ, характеризующий активацию приобретенного (специфического звена) иммунитета и, как было показано ранее, сопровождающий наиболее тяжелое течение патологического процесса в мозге [15].

Целью настоящего исследования было определение маркеров воспаления при юношеских депрессиях с аттенуированными симптомами шизофренического спектра (АСШС) во взаимосвязи с особенностями их клинического проявления и ответом на проведенную терапию.

Комплексный клинический и биологический подход к изучению юношеских депрессий позволит определить патогенетические закономерности их развития, обосновать оценку степени тяжести состояния, а также способствовать ранней нозологической верификации и оптимизации терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе отдела юношеской психиатрии (руководитель — д.м.н., профессор В.Г. Каледа) совместно с лабораторией нейробиологии (зав. лабораторией — д.м.н., профессор Т.П. Ключник) ФГБНУ «НЦПЗ» (директор — д.м.н., профессор Т.П. Ключник).

Обследованы 50 больных в возрасте от 16 до 25 лет (средний возраст $19,4 \pm 2,4$ года) с первой депрессией с аттенуированными (ослабленными) психотическими и негативными симптомами шизофренического спектра. «Подпороговая» степень выраженности, с одной стороны, делала их доступными для выявления, а с другой — не позволяла диагностировать в рамках шизофрении (F32.1, F32.2, F32.28, F32.8 по МКБ-10).

Все пациенты госпитализировались в клинику ФГБНУ «НЦПЗ» с 2016 по 2019 г.

Критериями включения были юношеский возраст (16–25 лет), впервые развившееся депрессивное состояние, добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

К критериям невключения относились сопутствующая психическая патология, наличие анамнестических данных о нарушениях психического развития, отчетливые психотические симптомы, позволяющие диагностировать психотическую депрессию с конгруэнтным (F32.33) и неконгруэнтным (F32.34) аффекту бредом, клинически значимые хронические соматические и неврологические заболевания, а также наличие инфекционных, воспалительных и аутоиммунных заболеваний в течение двух месяцев до начала обследования.

По особенностям психопатологической структуры юношеских депрессий выделены две клинические группы пациентов: 1-я группа (26 человек; 52%) — с аттенуированными психотическими симптомами (АПС), которые с психопатологической точки зрения представляли собой отдельные симптомы бредового и галлюцинаторного регистров, ослабленные по выраженности или по продолжительности и не достигающие степени «истинных» психотических, и 2-я группа (24 человека; 48%) — с рудиментарными негативными симптомами, отличающимися парциальностью и потенциальной обратимостью, что не позволяло отнести их к классическим негативным симптомам и оправдывало определение их как «аттенуированных» (АНС) [16]. С психопатологической точки зрения АСШС в структуре юношеских депрессий в обеих клинических группах рассматривались как эквивалент патогномичной для шизофрении позитивной и негативной симптоматики и расценивались как фактор риска развития шизофрении.

Клинико-психопатологическое и психометрическое обследования по шкалам оценки выраженности депрессивных симптомов (Hamilton Depression Rating Scale — HDRS), продромальных симптомов (Scale of Prodromal Symptoms — SOPS) и негативных симптомов (Scale for Assessment of Negative Symptoms — SANS) проводились дважды: при поступлении в стационар и при выписке на этапе становления ремиссии.

Средняя продолжительность депрессивного состояния у всех изученных больных составила в среднем $20,5 \pm 16,5$ месяца (1-я группа — $13,7 \pm 11,7$ месяца; 2-я группа — $28,5 \pm 18,1$ месяца). Однако при психопатологическом обследовании было выявлено, что развитию отчетливых клинических признаков депрессии, как правило, предшествовал инициальный этап, представленный неочерченными аффективными колебаниями, отдельными симптомами неврозоподобного, психопатоподобного уровня и снижением уровня социально-трудовой адаптации. Продолжительность депрессии с учетом инициального этапа достигала в среднем $33,4 \pm 16,8$ месяца (1-я группа — $28,5 \pm 16,5$ месяца; 2-я группа — $39,1 \pm 15,4$ месяца).

Группа контроля состояла из 19 психически здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту с группой пациентов (средний возраст $20,7 \pm 1,4$ года).

В плазме крови пациентов обеих клинических групп и группы контроля сравнивали ряд иммунологических показателей. Энзиматическую активность ЛЭ определяли ферментативным спектрофотометрическим методом (спектрофотометр Ultrospec 5300 [Amercham]) с использованием субстрата N-tert-бутоксикарбонил-L-аланин-паранитрофенилового эфира (ICN Biomedical Inc.) [17]. Функциональную активность α_1 -ПИ измеряли спектрофотометрическим методом, основанным на взаимодействии ингибитора с трипсином, используя в качестве субстрата N- α -бензоил-L-аргинин этиловый эфир гидрохлорид (ICN Biomedical Inc.) [18]. Измерение проводили с помощью программы SWIFT 1000 Reaction Kinetics (Version 2.03, Biochrom Ltd). Соотношение активности ЛЭ и α_1 -ПИ оценивали как лейкоцитарно-ингибиторный индекс (ЛИИ). Для количественного определения уровня аутоантител к белкам S100 β (АТ к S100 β) и основному белку миеллина (АТ к ОБМ) использовали вариант иммуноферментного анализа, разработанный Т.П. Ключник с соавт. [19]. Измерение проводили на многоканальном спектрофотометре «Multiskan RC» (Labsystems, Финляндия).

Выбор указанных воспалительных маркеров обусловлен ролью нейтрофилов в развитии воспалительных реакций. Активация нейтрофилов и повышение энзиматической активности их протеолитических ферментов и в первую очередь ЛЭ является важнейшей составляющей воспалительных реакций и изменения проницаемости сосудов (в том числе сосудов гематоэнцефалического барьера при заболеваниях мозга) [20]. В качестве ингибитора деструктивного протеолитического потенциала ЛЭ выступает острофазный белок α_1 -ПИ [21]. Показано, что соотношение протеаз и их ингибиторов — лейкоцитарно-ингибиторный индекс — в значительной мере определяет течение и исход воспалительной реакции [22, 23]. Повышение уровня антител к нейроантигенам рассматривается в качестве фактора, свидетельствующего о более тяжелом патологическом процессе в мозге, ассоциированном с деструктивными изменениями [24].

Исследование проведено с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. и пересмотра 2013 г. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ «НЦПЗ» (протокол № 281 от 05.05.2016 г.).

Статистический анализ осуществляли в пакете программ Statistica 10.0 и IBM SPSS Statistics 26. Поскольку при проверке нормальности распределения показателей по критерию Шапиро–Уилка анализируемая выборка не соответствовала закону нормального распределения, полученные данные были проанализированы с помощью непараметрических статистических методов. Результаты представлены

Таблица 1. Иммунологические показатели плазмы крови у пациентов с юношескими депрессиями с АСШС и в контрольной группе (Me (IQR))

Table 1. Immunological indicators of blood plasma in patients with juvenile depression with ASSS and in control group (Me (IQR))

Группы/Groups	Иммунологические показатели/Immunological indicators				
	активность ЛЭ, нмоль/мин × мл/LE activity, nmol/min-ml	активность α_1 -ПИ, ИЕ/мл/ α_1 -PI activity, IU/ml	ЛИИ/LII	АТ к S100 β , ед. опт. пл./AB to S100 β , OD	АТ к ОБМ ед. опт. пл./AB to MBP, OD
Клиническая группа (юношеские депрессии с АСШС)/Clinical group (juvenile depression with ASSS) (n = 50)	239,8* (213,8–261,4) p < 0,001	43,6** (36,9–51,7) p < 0,001	5,55* (4,4–6,7) p = 0,008	0,69 (0,63–0,78) p = 0,593	0,68 (0,60–0,79) p = 0,361
Контрольная группа/Control group (n = 34)	207,4 (196,4–218,8)	33,3 (30,2–35,6)	6,45 (5,85–6,7)	0,68 (0,61–0,77)	0,72 (0,65–0,82)

* p < 0,01; ** p < 0,001 — статистически значимые различия с контролем.

* p < 0,01; ** p < 0,001 — significant differences with controls.

в виде медианы Me и интерквартильных размахов IQR (Q1–Q3). Внутригрупповое сравнение выполнено с использованием критерия Краскела–Уоллиса, попарное сравнение групп — критерия Манна–Уитни. Сопряженность показателей оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Сравнение связанных совокупностей проводилось с использованием критерия Уилкоксона. Поиск и оценка возможных корреляций осуществляли с помощью коэффициента корреляции r по Спирмену. Для выделения групп в структуре исследуемой выборки применялся кластерный анализ. Для корректного использования кластерного анализа предварительно провели стандартизацию переменных путем вычисления Z-вклада или стандартизованного вклада по формуле:

$$Z_i = (x_i - \bar{x}) / \sigma,$$

где x_i — значение данного наблюдения; \bar{x} — среднее; σ — стандартное отклонение. Минимальный уровень значимости составил $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первичное иммунологическое обследование пациентов с юношескими депрессиями с АСШС при поступлении в стационар выявило статистически значимое повышение активности маркеров воспаления ЛЭ и α_1 -ПИ, а также снижение ЛИИ по сравнению с контролем ($p < 0,01$, $p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). Уровень АТ к нейроантигенам S100 β и ОБМ находился в пределах референсных значений ($p > 0,05$). Полученные результаты приведены в табл. 1.

Корреляционный анализ установил в клинической группе юношеских депрессий с АСШС наличие статистически значимых связей для ряда анализируемых показателей: обратную корреляцию балльной оценки по шкале HDRS с функциональной активностью α_1 -ПИ ($\rho = -0,39$; $p = 0,005$), прямую корреляцию общего балла по HDRS с ЛИИ ($\rho = 0,502$; $p = 0,0002$). Кроме этого, обнаружена корреляционная связь между уровнем АТ к S100 β и ОБМ ($\rho = 0,716$, $p < 0,001$). Найденные клинико-биологические связи, предположительно, свидетельствуют о патогенетической роли анализируемых

маркеров воспаления в развитии юношеских депрессий с АСШС.

Вместе с тем для каждого из анализируемых иммунологических показателей наблюдалась значительная вариабельность: в структуре выборки выявлены показатели, выходящие в обе стороны за пределы контрольного диапазона. Доля пациентов со значениями активности ЛЭ, α_1 -ПИ и ЛИИ выше Q_3 контрольной группы, составила 72, 84 и 22% соответственно. Низкие значения исследуемых маркеров (ниже Q_1 контрольной группы) для ЛЭ и ЛИИ наблюдались в 16 и 56% случаев соответственно. Гипериммунные сыворотки, содержащие высокий уровень АТ к нейроантигенам S100 β и ОБМ, обнаружены у 30 и 22% пациентов соответственно.

Полученная вариабельность иммунологических показателей послужила основанием для проведения двухэтапного кластерного анализа — метода статистической обработки данных, позволяющего выделить кластеры в структуре исследуемой совокупности на основании сходства (мерах связности) и различий пациентов по заданным переменным.

Кластерный анализ показал, что наиболее вероятное число кластеров, выделенных в клинической группе, равно трем. Наиболее информативными для кластеризации оказались две переменные — величина ЛИИ и уровень АТ к нейроантигену S100 β . 24% (12 человек) обследованных пациентов вошли в 1-й кластер, 44% (22 человека) — во 2-й кластер, 32% (16 человек) — в 3-й кластер. Отношение наибольшего кластера к наименьшему составило 1,83. Силуэтная мера связности и разделения кластеров равна 0,6.

Результаты сравнения полученных кластеров по кластеризующим переменным представлены в табл. 2.

Результаты кластерного анализа свидетельствуют, что 1-й кластер отличается значимым увеличением ЛИИ по сравнению с контролем ($p < 0,05$), а также нормальным уровнем АТ к S100 β , в то время как для 2-го и 3-го кластеров показан сниженный ЛИИ по отношению к контролю ($p < 0,05$). Второй кластер характеризуется также повышенным уровнем аутоантител к белку S100 β ($p < 0,05$).

Таблица 2. Характеристика иммунологических кластеров по значениям связанных показателей ЛИИ и уровня аутоантител к белку S100β, Me (IQR)

Table 2. Characteristics of immunological clusters by values of related indicators LII and the level of autoantibodies to S100β, Me (IQR)

Показатель/Indicator	Кластеры/Clusters			Контроль/Control	p
	1-й/1 st (n = 12)	2-й/2 nd (n = 22)	3-й/3 rd (n = 16)		
	Me (IQR)	Me (IQR)	Me (IQR)	Me (IQR)	
ЛИИ/LII	6,9* (6,8–7,55)	5,55 (4,7–6,2)	4,35 (3,95–5,2)	6,45 (5,9–6,7)	$p^{1-2-3} < 0,001^*$ $p^{1-2} < 0,001^*$ $p^{1-3} < 0,001^*$ $p^{2-3} = 0,121$
АТ к S100β/AB to S100β	0,63 (0,56–0,67)	0,80* (0,75–0,85)	0,63 (0,60–0,65)	0,65 (0,6–0,71)	$p^{1-2-3} < 0,001^*$ $p^{1-3} = 1,0$ $p^{1-2} < 0,001^*$ $p^{2-3} < 0,001^*$

* p < 0,001 — статистически значимые различия между кластерами.

* p < 0,001 — significant differences between clusters.

Таблица 3. Распределение пациентов выделенных клинических групп юношеских депрессий с АСШС по иммунологическим кластерам

Table 3. Distribution of patients from identified clinical groups of juvenile depression with ASSS by immunological clusters

Группы/Groups		Кластеры/Clusters			Всего/Total
		1-й/1 st	2-й/2 nd	3-й/3 rd	
1-я группа. Депрессии с АПС/1st group. Depression with APS (n = 26)	Количество/Number	10	11	5	26
	%	38,5	42,3	19,2	100,0
2-я группа. Депрессии с АНС/2nd group. Depression with ANS (n = 24)	Количество/Number	2	11	11	24
	%	8,3	45,8	45,8	100,0
Всего/Total (n = 50)	Количество/Number	12	22	22	50
	%	24,0	44,0	32,0	100,

Таким образом, выделенные кластеры различаются разнонаправленными изменениями ЛИИ и уровнем активации аутоиммунных реакций относительно нормативных значений, что свидетельствует о различных типах воспалительного ответа у обследованных пациентов.

Статистически значимое увеличение ЛИИ ($p < 0,05$), определяемого повышением как энзиматической активности ЛЭ (244,1 (238,2–270,0 нмоль/мин × мл), так и функциональной активности ее ингибитора (35,5 (32,2–37,0) ИЕ/мл) (1-й кластер), по сравнению с контролем ($p < 0,001$, $p = 0,065$ соответственно) характеризует провоспалительный потенциал и расценивается как проявление сбалансированного иммунного ответа, направленного на восстановление нарушенного гомеостаза мозга. Как было отмечено ранее, такой тип воспалительной реакции ассоциирован с патологическим процессом легкой и средней степени тяжести и относительно благоприятным течением заболевания [25].

Сниженный ЛИИ для остальных обследованных пациентов (2-й и 3-й кластеры) ($p < 0,05$ и $p < 0,001$) по отношению к контролю определяется преимущественно недостаточным повышением активности ЛЭ — 235,5 (208,4–261,4 нмоль/мин × мл) и 241,2 (186,2–253,8 нмоль/мин × мл). Одновременно значительно

повышена функциональная активность ее ингибитора — 43,3 (37,3–52,2 ИЕ/мл) и 50,6 (48,3–53,4) ИЕ/мл ($p < 0,05$, $p < 0,001$ соответственно), индукторами синтеза которого выступают ИЛ-6, ИЛ-11, LIF [26]. Наиболее выраженное снижение лейкоцитарно-ингибиторного соотношения по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и 1-м кластером ($p < 0,001$) наблюдается в 3-м кластере ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно).

Иходя из того, что активность ЛЭ характеризует активацию нейтрофилов, можно предположить, что наблюдаемое снижение ЛИИ связано с недостаточной функциональной активностью этих иммунцитов, что на фоне повышения уровня α₁-ПИ служит признаком разной степени несбалансированности воспалительного ответа. Ранее было показано, что подобный тип воспалительной реакции ассоциирован с астеническим симптомокомплексом при эндогенных психических заболеваниях и является признаком неблагоприятного, затяжного течения патологического процесса [27]. Возможной причиной функциональной недостаточности нейтрофилов может быть генетическая предрасположенность, а также «истощенность» нейтрофилов вследствие длительно текущего хронического заболевания. Наличие повышенного уровня АТ к S100β у пациентов со сниженным по отношению к контролю ЛИИ (2-й кластер) 0,80 (0,72–0,89 ИЕ/мл, $p < 0,05$) может

Таблица 4. Результаты сравнения распределения пациентов с различными клиническими вариантами юношеских депрессий с АСШС по иммунологическим кластерам

Table 4. Results of comparing the distribution of patients with different clinical variants of juvenile depression with ASSS by immunological clusters

Статистические методы/Statistics	Значение/Value	Степени свободы/Degrees of freedom	<i>p</i>
Хи-квадрат Пирсона/Pearson Chi-square	7,515	2	0,023*
Отношения правдоподобия/Likelihood ratio	8,048	2	0,018*
Линейно-линейная связь/Linear-by-Linear Association	2,164	1	0,141
Количество допустимых наблюдений/Number of allowed observations	50		

* $p < 0,05$ — статистическая значимость.

* $p < 0,05$ — statistical significance.

Таблица 5. Психометрическая оценка состояния пациентов с юношескими депрессиями с АСШС в выделенных иммунологических кластерах при поступлении в клинику, Me (IQR)

Table 5. Psychometric assessment of patients with juvenile depression with ASSS in the selected immunological at admission clusters, Me (IQR)

Иммунологические кластеры/ Immunological clusters	SOPS позитивные/ SOPS positive subscale	SOPS негативные/ SOPS negative subscale	SOPS суммарный балл/SOPS total score	Шкала оценки депрессии Гамильтона/HDRS total score	Шкала оценки негативных симптомов/SANS total score
1-й/1 st ($n = 12$)	11 (10–13)	16 (15–19)	46 (46–50)	27 (27–34)	49 (42–51)
2-й/2 nd ($n = 22$)	8 (6–10)	20 (17,5–21)	48 (41–50)	26 (21,5–32)	61 (49,5–69)
3-й/3 rd ($n = 16$)	8 (5,5–12,5)	22 (20–24)	52 (43,5–59,5)	27 (22,5–32,5)	70 (59,5–81,5)
p^{1-2-3}	$p = 0,023$	$p = 0,078$	$p = 0,294$	$p = 0,542$	$p = 0,005\Box$
p	$p^{1-2} = 0,982$	$p^{1-2} = 0,444$	$p^{1-2} = 0,450$	$p^{1-2} = 0,423$	$p^{1-2} = 0,242$
	$p^{1-3} = 0,016$	$p^{1-3} = 0,037^*$	$p^{1-3} = 0,557$	$p^{1-3} = 0,292$	$p^{1-3} = 0,014^*$
	$p^{2-3} = 0,101$	$p^{2-3} = 0,095$	$p^{2-3} = 0,122$	$p^{2-3} = 0,872$	$p^{2-3} = 0,113$

* $p < 0,05$ — статистические значимые различия между кластерами.

* $p < 0,05$ — statistical differences between clusters.

оказаться дополнительным признаком более тяжелого и неблагоприятного течения болезни.

Таким образом, в ходе проведенной кластеризации в клинической группе юношеских депрессий с АСШС выделено три иммунологических кластера, достоверно различающихся профилем иммунологических показателей (ЛЭ, α_1 -ПИ, ЛИИ и АТ к S100 β). Биологический смысл этих различий, предположительно, определяется особенностями течения воспалительной реакции и характеризует различную степень тяжести патологического процесса. Сбалансированный иммунный ответ наблюдается только у пациентов 1-го кластера. 2-й и 3-й кластеры характеризуются различной степенью «кислотности» клеточного звена иммунной системы, что находит выражение в недостаточном повышении активности ЛЭ (на фоне высокой активности ее ингибитора).

Результаты анализа распределения обследованных пациентов выделенных клинических групп — 1-й с аттенуированными позитивными симптомами (АПС) и 2-й с аттенуированными негативными симптомами (АНС) — по иммунологическим кластерам приведены в табл. 3.

Приведенные в табл. 3 результаты свидетельствуют, что пациенты 1-й группы с АПС распределились

преимущественно между 1-й и 2-м кластерами, а пациенты 2-й группы с АНС — между 2-м и 3-м кластерами.

Таким образом, лишь для четверти обследованных пациентов (24%), составивших 1-й иммунологический кластер, характерен сбалансированный иммунный ответ и предположительно более благоприятное течение патологического процесса. У остальных пациентов (76%) тип воспалительного ответа ассоциирован с разной степенью недостаточности активности нейтрофилов и сочетается в 44% случаев с выраженными аутоиммунными реакциями к нейроантигенам (белку S100 β), что рассматривается в качестве утяжеляющего течение заболевания фактора.

В целом результаты сопоставления особенностей клинического течения юношеских депрессий с АСШС и типа иммунного ответа (по ЛИИ и аутоиммунному компоненту) свидетельствуют, что схожие иммунологические профили соответствуют различным выделенным группам юношеских депрессий, так же как схожие клинические состояния характеризуются различными иммунологическими профилями.

Сравнение частоты распределения пациентов с выделенными клиническими группами юношеских депрессий по иммунологическим кластерам выявило статистически значимые различия ($p = 0,023$) (табл. 4).

Таблица 6. Уровень статистической значимости динамики значений ЛИИ и уровня АТ к S100 β в выделенных иммунологических кластерах после проведенной фармакотерапии (метод Уилкоксона)

Table 6. The level of statistical significance of dynamics of LII and the level of AB to S100 β in immunological clusters after pharmacotherapy (Wilcoxon's method)

Иммунологические кластеры/Immunological clusters	<i>p</i>	
	ЛИИ/ЛII	АТ к S100 β /AB to S100 β
1-й/1 st	0,004*	1,0
2-й/2 nd	0,636	0,131
3-й/3 rd	0,007*	0,093

* $p < 0,05$ — статистические значимые различия между кластерами.

* $p < 0,05$ — statistical differences between clusters.

Далее проводилось сопоставление тяжести клинической симптоматики пациентов по шкалам SOPS, HDRS и SANS в выделенных иммунологических кластерах. Полученные результаты приведены в табл. 5.

Межгрупповое сопоставление профилей иммунологических показателей, характерных для разных кластеров, с тяжестью психометрической оценки состояния пациентов выявило статистически значимые различия по позитивной ($p < 0,05$) и негативной субшкалам SOPS ($p = 0,078$ на уровне тенденции), а также по шкале SANS ($p < 0,05$).

Дальнейшее попарное сравнение кластеров показало значимые различия по выраженности позитивной симптоматики SOPS у пациентов 1-го кластера по сравнению с 3-м ($p < 0,05$). Наибольшая выраженность негативных симптомов наблюдалась у пациентов, вошедших в 3-й кластер, большинство из которых, как было показано выше, составили пациенты с АНС. Статистически значимые различия по сравнению с 1-м кластером обнаружены не только по негативной субшкале SOPS ($p < 0,05$) и по шкале SANS ($p < 0,05$), но и по подшкалам аффективного уплощения и алогии SANS (SANS 8 и 13) ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно), а также по выраженности психопатоподобной симптоматики ($p < 0,05$), что, по клиническим данным, чаще встречалось в структуре депрессий с АНС ($p < 0,05$).

Важным результатом оказалось достоверно более длительное течение состояния у пациентов с депрессиями с АНС ($p < 0,05$), что согласуется с высказанным выше предположением о возможной истощенности нейтрофильного звена иммунитета у этих пациентов.

Обследование пациентов после проведенной терапии показало, что положительная динамика иммунологических показателей наблюдалась преимущественно у пациентов, составивших 1-й и 3-й кластер (табл. 6), у которых не был выявлен аутоиммунный компонент, что также согласуется с положением о том, что аутоиммунные реакции характеризуют наиболее тяжелое и относительно резистентное к терапии протекание заболевания.

Таким образом, в ходе проведенного исследования определены различия профилей иммунологических показателей, составивших три кластера, у пациентов с юношескими депрессиями с АСШС, что отражает разные варианты иммунного (воспалительного) ответа на патологический процесс в мозге этих пациентов. Выделенные клинические группы юношеских депрессий неравномерно распределились по иммунологическим кластерам: пациенты с АПС — преимущественно между 1-м и 2-м кластерами, а пациенты с АНС — между 2-м и 3-м кластерами.

Лишь четверть (24%) пациентов с различными типами юношеских депрессий характеризуются сбалансированным иммунным ответом, способствующим разрешению патологического процесса. Это положение подтверждается относительной нормализацией иммунных показателей после проведенной терапии ($p < 0,05$).

Воспалительный ответ у большинства обследованных пациентов (76%), независимо от выделенных групп юношеских депрессий с АСШС, отличался недостаточной энзиматической активностью ЛЭ — маркера активации нейтрофилов на фоне повышенного уровня α_1 -ПИ, т.е. сниженным ЛИИ. У части пациентов (44%) сниженный по сравнению с контролем ЛИИ также сопровождался повышением уровня аутоантител к нейроантигенам. У этих пациентов, несмотря на улучшение клинического состояния (по психометрическим шкалам), после проведенного лечения ($p < 0,001$) не наблюдалось достоверного изменения анализируемых иммунологических показателей ($p > 0,05$), что может свидетельствовать о продолжающемся течении патологического процесса и достижении терапевтической ремиссии невысокого качества.

При проведении клинико-иммунологического сопоставления была подтверждена взаимосвязь выделенных иммунологических профилей с тяжестью клинического состояния пациентов с АПС и АНС. Лучший терапевтический ответ характерен для пациентов со сбалансированным иммунным ответом ($p < 0,05$) без аутоиммунного компонента ($p > 0,05$).

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные результаты расширяют существующие представления о патогенетических механизмах юношеских депрессий с АСШС и свидетельствуют о различных вариантах воспалительного ответа, ассоциированного с этими патологическими состояниями. Показано, что схожие иммунологические профили соответствуют различным выделенным группам юношеских депрессий и, напротив, схожие клинические состояния характеризуются различными иммунологическими профилями.

Определение воспалительных и аутоиммунных маркеров в крови пациентов с юношескими депрессиями с АСШС и выявление различных особенностей воспалительного ответа может существенно дополнить результаты клинического обследования пациентов в плане

оценки тяжести их клинического состояния, возможной предикции дальнейшего течения заболевания, а также ответа на проводимую терапию.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, Correll CU, Meyer-Lindenberg A, Millan MJ, Borgwardt S, Galderisi S, Bechold A, Pfennig A, Vedel Kessing L, van Amelsvoort T, Nieman DH, Domschke K, Krebs M-O, Koutsouleris N, McGuire P, Do KQ, Arango C. Prevention of psychosis: advances in detection, prognosis, and intervention. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(7):755–765. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.4779
2. Kahn RS, Keefe RSE. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(10):1107–1112. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.155
3. Miettunen J, Immonen J, McGrath J, Isohanni M, Jaaskelainen E. The age of onset of schizophrenia spectrum disorders. In: Girolamo G, McGorry P, Sartorius N. Age of Onset of Mental Disorders. Springer. 2019:55–74. doi: 10.1093/schbul/sby017.659
4. Kline E, Seidman L, Cornblatt B, Woodberry K, Bryant C, Bearden C, Cadenhead K, Cannon T, Mathalon D, McGlashan T, Perkins D, Tsuang M, Walker E, Woods S, Addington J. Depression and clinical high-risk states: Baseline presentation of depressed vs. non-depressed participants in the NAPLS-2 cohort. *Schizophrenia Research*. 2018;192:357–363. doi: 10.1016/j.schres.2017.05.032
5. Fusar-Poli P. Integrated mental health services for the developmental period (0 to 25 Years): a critical review of the evidence. *Frontiers in Psychiatry*. doi: 10.3389/fpsy.2019.00355
6. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, O'Donovan M, Correll CU, Kane JM, Van Os J, Insel TR. Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015;1:15067. doi: 10.1038/nrdp.2015.67
7. Miller BJ, Goldsmith DR. Towards an immunophenotype of schizophrenia: progress, potential mechanisms, and future directions. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):299–317. doi: 10.1038/npp.2016.211
8. Trovão N, Prata J, VonDoellinger O, Santos S, Barbosa M, Coelho R. Peripheral biomarkers for first-episode psychosis — opportunities from the neuroinflammatory hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Investig*. 2019;16(3):177–184. doi: 10.30773/pi.2018.12.19.1
9. Maj C, Tosato S, Zanardini R, Lasalvia A, Favaro A, Leuci E, De Girolamo G, Ruggeri M, Gennarelli M. Correlations between immune and metabolic serum markers and schizophrenia/bipolar disorder polygenic risk score in first-episode psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*. 2020;14:507–511. doi: 10.1111/eip.12906
10. Kopczyńska M, Zelek W, Touchard S, Gaughran F, Di Forti M, Mondelli M, Murray R, O'Donovan MC, PaulMorgan B. Complement system biomarkers in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*. 2019;204:16–22. doi: 10.1016/j.schres.2017.12.012
11. Ключник ТП, Зозуля СА, Андросова ЛВ, Сарманова ЗВ, Отман ИН, Дупин АМ, Пантелеева ГП, Олейчик ИВ, Абрамова ЛИ, Столярова СА, Шпилова ЕС, Борисова ОА. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2014;114(2):37–41. eLIBRARY ID: 21203410
Klyushnik TP, Zozulya SA, Androsova LV, Sarmanova ZV, Otman IN, Dupin AM, Panteleeva GP, Oleichik IV, Abramova LI, Stoliarov SA, Shipilova ES, Borisova OA. Immunological monitoring of endogenous attack-like psychoses. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(2):37–41. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21203410
12. Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Андросова ЛВ, Симонов АН, Ключник ТП. Некоторые факторы воспаления и иммунофенотипы при депрессии у пожилых больных. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2020;120(2):53–58. doi: 10.17116/jnevro202012002153
Safarova TP, Yakovleva OB, Androsova LV, Simonov AN, Klyushnik TP. Some inflammatory factors and immunophenotypes in depression in elderly patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(2):53–58. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202012002153
13. Зозуля СА, Отман ИН, Олейчик ИВ, Аниховская ИА, Яковлев МЮ, Ключник ТП. Сопряженность процессов системного воспаления и системной эндотоксинемии при эндогенных психозах. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2020;3(108):17–27. doi: 10.26617/1810-3111-2020-3(108)-17-27
Zozulya SA, Otman I., Oleichik IV, Anikhovskaya IA, Yakovlev MYu, Klyushnik TP. Conjugacy between processes of systemic inflammation and systemic endotoxemia in endogenous psychoses. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2020;3(108):17–27. (In Russ.). doi: 10.26617/1810-3111-2020-3(108)-17-27
14. Каледа ВГ, Ключник ТП, Сарманова ЗВ, Отман ИН, Дупин АМ. Корреляция клинических и иммунологических показателей при первом приступе юношеского эндогенного психоза. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2009;109(1):16–19. eLIBRARY ID: 13123343
Kaleda VG, Kliushnik TP, Sarmanova ZV, Otman IN, Dupin AM. Correlations between clinical and immunological parameters in endogenous psychoses with a first episode at the juvenile age. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;109(1):16–19. (In Russ.). eLIBRARY ID: 13123343
15. Зозуля СА, Сизов СВ, Олейчик ИВ, Ключник ТП. Клинико-психопатологические и иммунологические особенности маниакально-бредовых (в том числе маниакально-парафреничных) состояний,

- протекающих с бредом величия. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2019;29(4):5–13. eLIBRARY ID: 41436104
- Zozulya SA, Sizov S, Oleichik IV, Klyushnik TP. Clinico-psychopathological and immunological parameters of manic-delusional (including manic-paraphrenic) conditions with grandiose delusion. *Social and Clinical Psychiatry*. 2019;29(4):5–13. (In Russ.). eLIBRARY ID: 41436104
16. Carrion R, Demmin D, Author A, McLaughlin D, Olsen R, Lencz T, Correll C, Cornblatt B. Duration of attenuated positive and negative symptoms in individuals at clinical high risk: Associations with risk of conversion to psychosis and functional outcome. *J. Psychiatr. Res.* 2016;81:95–101. doi: 10.1016/j.jpsy- chires.2016.06.021
 17. 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. eLIBRARY ID: 25312132

Dotsenko VL, Neshkova EA, Yarovaya GA. Detection of leukocyte elastase from complex with plasma α_1 -proteinase inhibitor by its enzymatic activity with a synthetic substrate. *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1994;40(3):20–25. (In Russ.). eLIBRARY ID: 25312132

 18. Нартикова ВФ, Пасхина ТС. Унифицированный метод определения активности α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека. *Вопросы медицинской химии*. 1979;25(4):494–499. eLIBRARY ID: 18235618

Nartikova VF, Pashkina TS. A unified method for assay of α_1 -antitrypsin and α_2 -macroglobulin activity in human serum (plasma). *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1979;25(4):494–499. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18235618

 19. Ключник ТП, Зозуля СА, Андросова ЛВ, Сарманова ЗВ, Отман ИН, Пантелеева ГП, Олейчик ИВ, Копейко ГИ, Борисова ОА, Абрамова ЛИ, Бологов ПВ, Столяров СА. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммунотест»): Медицинская технология. 2-е изд., испр. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2016:32. eLIBRARY ID: 35086721

Klyushnik TP, Zozulya SA, Androsova LV, Sarmanova ZV, Otman IN, Panteleeva GP, Oleichik IV, Kopeiko GI, Borisova OA, Abramova LI, Bologov PV, Stolyarov SA. Laboratory diagnostics in monitoring patients with endogenous psychosis (“Neuroimmune test”): Medical technology. 2nd ed., rev. and updated. Moscow: Publishing House Medical Information Agency, 2016:32. (In Russ.). eLIBRARY ID: 35086721

 20. Manda-Handzlik A, Demkow U. The brain entangled: the contribution of neutrophil extracellular traps to the diseases of the central nervous system. *Cells*. 2019;8(12):1477. doi: 10.3390/cells8121477
 21. Groutas WC, Dou D, Alliston KR. Neutrophil elastase inhibitors. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2011;21(3):339–354. doi: 10.1517/13543776.2011.551115
 22. 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 Н.С. Гродно: Издательство ГрГМУ; 2017:132. eLIBRARY ID: 36441092

Paramonova NS, Gurina LN, Volkova OA, Karchevsky AA, Sinitza LN. Sostojanie jelastaza-ingibitornoj sistemy u detej v norme i pri otdel'nyh patologicheskikh sostojanijah. Pod red. Paramonovoj N.S. Grodno: Izdatel'stvo GrGMU; 2017:132. (In Russ.). eLIBRARY ID: 36441092

 23. Симонов АН, Ключник ТП, Зозуля СА. Доказательная психиатрия: параклиническая диагностика астенического синдрома шизофрении на основе определения лейкоцитарно-ингибиторного индекса. *Психиатрия*. 2020;18(2):6–12. doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-2-6-12

Simonov AN, Klyushnik TP, Zozulya SA. Evidence-based psychiatry: paraclinical diagnostics of asthenic syndrome in schizophrenia based on the determination of leukocyte-inhibitory index. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(2):6–12. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-2-6-12

 24. Pollak TA, Rogers JP, Nagele RG, Peakman M, Stone JM, Anthony S, David AS., McGuire P. Antibodies in the diagnosis, prognosis, and prediction of psychotic disorders. *Schizophrenia Bulletin*. 2019;45(1):233–246. doi: 10.1093/schbul/sby021
 25. Ключник ТП, Андросова ЛВ, Зозуля СА, Отман ИН, Никитина ВБ, Ветлугина ТП. Сравнительный анализ воспалительных маркеров при эндогенных и непсихотических психических расстройствах. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018;2(99):64–69. doi: 10.26617/1810-3111-2018-2 (99)-64-69

Klyushnik TP, Androsova LV, Zozulya SA, Otman IN, Nikitina VB, Vetlugina TP. Comparative analysis of inflammatory markers in endogenous and nonpsychotic mental disorders. *Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology*. 2018;2(99):64–69. (In Russ.). doi: 10.26617/1810-3111-2018-2 (99)-64-69

 26. Назаров ПГ. Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука, 2001:423. eLIBRARY ID: 23633301.

Nazarov PG. Acute inflammatory phase reactants. Spb.: Nauka, 2001:423. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23633301.

 27. Якимец АВ, Зозуля СА, Олейчик ИВ, Ключник 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. doi: 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. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni*

S.S. Korsakova. 2018;118(3):70–76. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20181183170-76

Сведения об авторах

Зозуля Светлана Александровна, кандидат биологических наук, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

E-mail: s.ermakova@mail.ru

Омельченко Мария Анатольевна, кандидат медицинских наук, отдел юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-8343-168X>

E-mail: omelchenko-ma@yandex.ru

Сарманова Зоя Викторовна, кандидат медицинских наук, лаборатория нейроиммунологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-2445-8628>

E-mail: sarmanova@list.ru

Мигалина Валентина Владимировна, младший научный сотрудник, отдел юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0003-4009-4323>

E-mail: migalina-vv@mail.ru

Каледа Василий Глебович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

E-mail: kaleda-vg@yandex.ru

Клюшник Татьяна Павловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории нейроиммунологии, директор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

E-mail: klushnik2004@mail.ru

Information about the authors

Svetlana A. Zozulya, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

E-mail: s.ermakova@mail.ru

Maria A. Omelchenko, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Department of Youth Psychiatry, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8343-168X>

E-mail: omelchenko-ma@yandex.ru

Zoya V. Sarmanova, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2445-8628>

E-mail: sarmanova@list.ru

Valentina V. Migalina, Junior Researcher, Department of Youth Psychiatry, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4009-4323>

E-mail: migalina-vv@mail.ru

Vasily G. Kaleda, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Youth Psychiatry, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

E-mail: kaleda-vg@yandex.ru

Tatyana P. Klyushnik, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Head of Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

E-mail: klushnik2004@mail.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Зозуля Светлана Александровна/Svetlana A. Zozulya

E-mail: s.ermakova@mail.ru

Дата поступления 22.10.2020
Received 22.10.2020

Дата рецензии 02.02.2021
Revised 02.02.2021

Дата принятия 16.03.2021
Accepted for publication 16.03.2021