Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №6, с. 120–125
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124061120

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 6, pp. 120–125
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124061120

Провоспалительная активность моноцитов и активность глутатион-зависимых ферментов в эритроцитах крови у женщин с депрессивными состояниями

© Е.Ф. ВАСИЛЬЕВА, О.К. САВУШКИНА, Т.А. ПРОХОРОВА, Е.Б. ТЕРЕШКИНА, И.С. БОКША, С.В. СИЗОВ, И.В. ОЛЕЙЧИК

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Поиск возможных связей между противовоспалительной активностью моноцитов (ПАМ) и активностью ферментов метаболизма глутатиона: глутатионредуктазы (ГР) и глутатион-S-трансферазы (ГТ) у пациентов с депрессивными состояниями (ДС) в рамках различной психической патологии, а также между изученными биологическими параметрами и клиническим состоянием больных.

Материал и методы. Обследовали до и после лечения 61 женщину в возрасте 18—56 лет с ДС. Выраженность симптомов оценивали в баллах по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) и шкале Гамильтона для оценки тяжести депрессивных симптомов (HDRS-21). Контрольная группа включала 23 женщины соответствующего возраста без психической патологии. Биологические параметры определяли в периферической крови больных и здоровых.

Результаты. Выделены больные с высоким, по сравнению с контролем (p<0,001), уровнем ПАМ (подгруппа 1, n=31) и с низким (на уровне контроля) его значением (подгруппа 2, n=30). В подгруппе 1 значения ГР и ГТ были значительно ниже их значений у больных в подгруппе 2 (p<0,05 и p<0,01 соответственно). У больных, отвечавших на лечение, выявлены отрицательные корреляции между уровнем ПАМ до лечения и ГР до и после лечения (r=–0,67; p=0,0041 и r=–0,76; p<0,0001).

Заключение. Полученные результаты могут свидетельствовать о существовании обратной связи между уровнем ПАМ и активностью ГР и ГТ и возможном участии выявленных молекулярных механизмов в развитии системного иммунного воспаления в патогенезе ДС, а также могут служить в качестве критериев оценки ответа больных на лечение.

Ключевые слова: *депрессивные состояния, провоспалительная активность моноцитов, эритроциты, глутатионредуктаза, глутатион-S-трансфераза.*

Информация об авторах:
Васильева Е.Ф. — https://orcid.org/0000-0002-0218-833X
Савушкина О.К. — https://orcid.org/0000-0002-5996-6606
Прохорова Т.А. — https://orcid.org/0000-0002-3574-2165
Терешкина Е.Б. — https://orcid.org/0000-0002-4784-8995
Бокша И.С. — https://orcid.org/0000-0003-1369-8658
Сизов С.В. — https://orcid.org/0000-0002-8213-5122
Олейчик И.В. — https://orcid.org/0000-0002-8344-0620
Автор, ответственный за переписку: Васильева Е.Ф. — e-mail: el_vasiliyeva@mail.ru

Как цитировать:
Васильева Е.Ф., Савушкина О.К., Прохорова Т.А., Терешкина Е.Б., Бокша И.С., Сизов С.В., Олейчик И.В. Провоспалительная активность моноцитов и активность глутатион-зависимых ферментов в эритроцитах крови у женщин с депрессивными состояниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(6):120–125. https://doi.org/10.17116/jnevro2024124061120

Proinflammatory activity of monocytes and activity of glutathione-dependent enzymes in red blood cells in women with depressive conditions

© E.F. VASILYEVA, O.K. SAVUSHKINA, T.A. PROKHOROVA, E.B. TERESHKINA, I.S. BOKSHA, S.V. SIZOV, I.V. OLEICHIK

Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To search for possible connections between the anti-inflammatory activity of monocytes (PAM) and the activity of glutathione metabolic enzymes: glutathione reductase (GR) and glutathione-S-transferase (GT) in patients with depressive states (DS) within various mental pathologies, as well as between the studied biological parameters and clinical condition of patients.

Material and methods. Sixty-one women, aged 18—56 years, with DC were examined before and after treatment. Symptom severity was assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and the Hamilton Depressive Symptom Rating Scale (HDRS-21). The control group included 23 women of the corresponding age without mental pathology. Biological parameters were assessed in the peripheral blood of patients and healthy people.

Results. Patients with a high level of PAM compared to the control (p<0.001) (subgroup 1, n=31) and with a low (at the control level) level (subgroup 2, n=30) were identified. In the subgroup 1, the values of GR and GT were significantly lower than in patients

of subgroup 2 (p<0.05 and p<0.01, respectively). Negative correlations between the level of PAM before treatment and GR before and after treatment were revealed in patients who responded to treatment (r=–0.67; p=0.0041; r=–0.76; p=0.0001).
Conclusion. The results may indicate the inverse relationship between the level of PAM and the activity of GR and GT, which are involved in the pathogenesis of DC, and can also serve as criteria for assessing the response of patients to treatment.

Keywords: *depressive conditions, proinflammatory activity of monocytes, erythrocytes, glutathione reductase, glutathione-S-transferase.*

Information about the authors:
Vasilyeva E.F. — https://orcid.org/0000-0002-0218-833X
Savushkina O.K. — https://orcid.org/0000-0002-5996-6606
Prokhorova T.A. — https://orcid.org/0000-0002-3574-2165
Tereshkina E.B. — https://orcid.org/0000-0002-4784-8995
Boksha I.S. — https://orcid.org/0000-0003-1369-8658
Sizov S.V. — https://orcid.org/0000-0002-8213-5122
Oleichick I.V. — https://orcid.org/0000-0002-8344-0620
Corresponding author: Vasilyeva E.F. — e-mail: el_vasiliyeva@mail.ru

To cite this article:
Vasilyeva EF, Savushkina OK, Prokhorova TA, Tereshkina EB, Boksha IS, Sizov SV, Oleichik IV. Proinflammatory activity of monocytes and activity of glutathione-dependent enzymes in red blood cells in women with depressive conditions. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2024;124(6):120–125. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2024124061120

Иммунная система играет важную роль в развитии и прогрессировании симптомов психических заболеваний. На это указывают результаты исследований иммунных клеток в головном мозге и на периферии при депрессиях и расстройствах шизофренического спектра [1].

Одну из основных ролей во взаимодействии нервной и иммунной систем, наряду с микроглией и нейтрофилами, отводят активированным моноцитам периферической крови [2], которые являются важными продуцентами цитокинов, инициирующих развитие системного воспаления. В ряде исследований показано участие моноцитов в развитии хронического воспаления при психической патологии. Так, выявлены повышение количества моноцитов в крови больных шизофренией [3] и высокий уровень продуцируемых моноцитами провоспалительных цитокинов при шизофрении, биполярно-аффективном расстройстве и депрессии [4, 5], а также изменение уровня экспрессии «провоспалительных» генов и генов, связанных с митохондриальной дисфункцией в моноцитах при большом депрессивном расстройстве и эндогенном психозе у больных с так называемым воспалительным фенотипом [6, 7]. Следует отметить, что в наших предыдущих исследованиях у пациентов с юношескими депрессиями и больных с депрессивными состояниями в рамках шизофрении также выявлялся высокий, по сравнению с контролем, уровень провоспалительной активности моноцитов (ПАМ), оцениваемый по количеству моноцитов с провоспалительным фенотипом $CD14^+CD16^+$ [8] и больших моноцитов [9].

Хроническое воспаление связывают с повышенным образованием свободных радикалов и свободнорадикальным окислением, что является важным патологическим процессом, сопровождающим развитие психических заболеваний. Показано, что индукция воспаления при окислительном стрессе может быть вызвана активацией транскрипционного фактора NF-κB, регулирующего экспрессию генов, кодирующих цитокины, хемокины и белки острой фазы [10].

При психических заболеваниях в крови больных фиксируется повышенное содержание оксидантов. Для оценки окислительного стресса в качестве объекта исследования часто применяют определение активности антиоксидантных ферментов в эритроцитах. Эритроциты подвергаются воздействию как эндогенных, так и экзогенных свободных радикалов/активных форм кислорода и азота, и у них существует эффективная система защиты в виде низкомолекулярных и ферментативных антиоксидантов [11]. В литературе представлены данные об активации различных ферментативных антиоксидантов, в частности ферментов глутатион-зависимой антиоксидантной системы в эритроцитах и моноцитах крови у пациентов с соматическими и психическими заболеваниями [12]. Так, изменения активности ферментов метаболизма глутатиона были выявлены в эритроцитах крови больных с заболеваниями шизофренического спектра [13, 14] и у больных юношескими депрессиями с атеннуированными симптомами шизофрении [15], что свидетельствует о вкладе глутатион-зависимых антиоксидантных ферментов в развитие окислительного стресса при шизофрении и депрессии.

Хроническое воспаление и окислительный стресс представляют собой два взаимосвязанных процесса, о чем свидетельствует сообщение ряда авторов, показавших, что в условиях системной патологии провоспалительный цитокин IL-6 способен стимулировать высвобождение активных форм кислорода из моноцитов и вызывать окислительное повреждение других клеток, в том числе эритроцитов [16]. Несмотря на то что изучение возможной связи между этими процессами при психических заболеваниях представляет несомненный интерес, сообщения об этом в литературе отсутствуют.

Цель исследования — изучение уровня ПАМ и активности ферментов антиоксидантной системы глутатиона в эритроцитах крови у пациентов с депрессивными состояниями (ДС) и поиск возможных связей между изученными биологическими параметрами, а также их связей с клиническим состоянием больных.

Материал и методы

В исследование была включена 61 женщина (средний возраст 29,0±1,4 года, медиана 28 [18; 37]), проходившая стационарный курс лечения в клиническом отделе эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ НЦПЗ по поводу ДС, развившихся в рамках приступообразно-прогредиентной шизофрении (n=32, 52,5%), шизотипического расстройства (n=21, 34,4%) и биполярного аффективного расстройства (n=8, 13,1%).

Критерии включения: возраст 18—65 лет; соответствие клинической картины наблюдаемого расстройства диагностическим критериям депрессивного или депрессивно-бредового состояния в рамках различных эндогенных психических заболеваний: шизофрения с приступообразным/приступообразно-прогредиентным/непрерывным типом течения (F 20.00—2), аффективное заболевание (F 31.1—5; F 32.0—3; F 33.0—3), шизотипическое расстройство с аффективными колебаниями (F 21.3—4).

Критерии невключения: наличие в анамнезе признаков зависимости от алкоголя и психоактивных веществ; органического поражения ЦНС; обострение воспалительных и инфекционных заболеваний.

Контрольную группу составили 23 психически и соматически здоровых женщины соответствующего возраста.

Исследование проведено с соблюдением норм современной биомедицинской этики и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА и одобренных Этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (Протокол №343 от 14.04.17).

Клиническое состояние больных оценивали до и после курса лечения с помощью шкалы Гамильтона, разработанной для оценки тяжести депрессивных симптомов (HDRS-21). В случае наличия в структуре депрессии симптомов 1-го ранга по К. Шнайдеру использовалась также психометрическая шкала позитивных и негативных синдромов (The Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS). В качестве критерия оценки эффективности терапии использовали редукцию среднего суммарного балла по шкалам HDRS (HDRS_tot) и PANSS (PANSS_tot) (при расстройствах шизофренического спектра). Эффективность терапии оценивали после лечения как снижение PANSS_tot на 20% и HDRS_tot на 80%. По результатам оценки, больных распределили в группы респондеров (больных, отвечавших на лечение) и не-респондеров (не отвечавших на психофармакотерапию).

Биологические исследования проводили до и после лечения на моноцитах и эритроцитах, выделенных из периферической венозной крови больных и здоровых на базе лабораторий биохимии и нейрохимии ФГБНУ НЦПЗ. ПАМ определяли с помощью разработанного и запатентованного способа подсчета количества «больших» (диаметром от 12,5 до 15 мкм) моноцитов и общего количества моноцитов диаметром от 9 до 15 мкм (патент №RU 2755493C1/16.09.21.) на многофункциональном счетчике и анализаторе клеток Multisizer MS-4 («Beckman Coulter»). Результат представляли как отношение в процентах количества «больших» моноцитов к общему количеству моноцитов в виде индекса ПАМ [17]. Получение чистой популяции моноцитов проводили с использованием набора EasySep Human CD14 Positive Selection Kit II, разработанного для выделения CD14 моноцитов из пула мононуклеарных клеток методом позитивной магнитной сепарации («STEMCELL Technologies Canada Inc.») [9].

Биохимические исследования включали оценку активности ферментов глутатионового метаболизма в гемолизатах эритроцитов: глутатион-S-трансферазы (ГТ) и глутатионредуктазы (ГР). Активность ферментов определяли спектрофотометрическими кинетическими методами с использованием спектрофотометра DU-800 («Beckman Coulter», США), как описано ранее [13]. Для расчета удельной ферментативной активности обоих ферментов определяли концентрацию белка по методу Лоури.

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica, версия 10 («Statsoft Inc.», США) с использованием непараметрических методов анализа. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Spearman *r*). Статистически значимые различия отмечали при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования биологических показателей в общей группе больных и лиц контрольной группы представлены в **табл. 1**. В общей группе больных до начала лечения выявлялось статистически значимое повышение уровня ПАМ по сравнению с контролем ($p<0,05$). После проведенного лечения значение ПАМ снижалось до контрольного уровня.

Активность ГР и ГТ в общей группе больных на момент начала лечения практически не отличалась от контроля, в ходе лечения наблюдалось повышение активности ГТ по сравнению с контролем ($p<0,05$). Активность ГР достоверно не менялась. Согласно проведенному метаанализу [18], имеющиеся в литературе данные об активности ГР и ГТ в эритроцитах у больных с расстройствами шизофренического спектра и депрессиями немногочисленны и неоднозначны. Сообщается как о повышении, так и о снижении активности ГР. В некоторых исследованиях активность ГР и ГТ не отличалась от контрольных значений. Результаты проведенных ранее исследований в группе молодых мужчин (20—45 лет) с расстройствами шизофренического спектра до начала лечения также не выявили отличий значений

Таблица 1. **Показатели уровня ПАМ и активности глутатион-зависимых ферментов в общей группе больных и лиц контрольной группы**
Table 1. **Indicators of the level of PAM and the activity of glutathione-dependent enzymes in the general group of patients and control group**

Показатель	Пациенты (n=61)		Контрольная группа (n=23)
	до лечения	после лечения	
Провоспалительная активность моноцитов, % (ПАМ)	6,2 [4,6; 8,8]*	5,0 [3,3; 7,6]$^{\#}$	3,8 [2,7; 5,3]
Глутатионредуктаза, ммоль/мин·мг (ГР)	1,99 [1,64; 2,40]	1,86 [1,55; 2,08]	1,93 [1,68; 2,32]
Глутатион-s-трансфераза, ммоль/мин·мг (ГТ)	2,73 [2,25; 3,44]	2,94 [2,28; 3,60]*	2,38 [1,66; 2,98]

Примечание. Здесь и в **табл. 3**: приведены медианные значения показателей; в квадратных скобках — квартили [25%, 75%]; статистически значимые различия между показателями у больных с ДС и лицами контрольной группы обозначены как * — $p<0,05$, между показателями у больных до и после лечения как $^{\#}$ — $p<0,05$.
Note. The median values of the indicators and quartiles in square brackets [25%, 75%] are given here and in table 3; statistically significant differences between the indicators in patients with DC and in the control as * — $p<0.05$; between the indicators in patients before and after treatment as $^{\#}$ — $p<0.05$.

Таблица 2. **Распределение больных из разных диагностических групп в подгруппах, выделенных по уровню ПАМ**
Table 2. **Distribution of patients of different diagnostic groups in subgroups, distinguished by the level of PAM**

Диагноз по МКБ-10	Подгруппа 1 с высоким уровнем ПАМ (n=31) (%)	Подгруппа 2 с низким уровнем ПАМ (n=30) (%)
Приступообразно-прогредиентная шизофрения	18 (56)	14 (44)
Биполярное аффективное расстройство	3 (37,5)	5 (62,5)
Шизотипическое расстройство	10 (48)	11 (52)

ГР и ГТ от контрольной группы, тогда как в группе больных с шизоаффективным расстройством в ходе лечения наблюдалось повышение активности ГТ [13].

В связи с большим разбросом значений ПАМ у больных в нашем исследовании до лечения был проведен персонализированный анализ, который позволил разделить всех больных в общей группе по медианному значению ПАМ на сравнительно однородные группы: подгруппу с исходно высоким, по сравнению с контролем, значением ПАМ (12,44±1,42, подгруппа 1, p<0,001) и подгруппу с исходно низким, на уровне контроля, значением этого показателя (4,39±0,26, подгруппа 2).

Можно видеть, что до лечения значение ПАМ в подгруппе больных с исходно высоким уровнем этого показателя было существенно выше (в 2 раза) его значения в общей группе больных за счет присутствия в ней больных с исходно высоким уровнем ПАМ. После лечения в подгруппе 1 значение показателя существенно снижалось (p<0,001) и уже не отличалось от его уровня в подгруппе 2 и в контроле. Дальнейший анализ проводили в сформированных подгруппах больных.

Было проанализировано распределение больных разных диагностических групп по подгруппам, выделенным по уровню ПАМ **(табл. 2)**. В каждой подгруппе доли больных с разными диагнозами значимо не различались, т.е. в рамках отдельных диагностических групп приблизительно в равных соотношениях встречались пациенты с разным уровнем активации воспалительных реакций и показателями антиоксидантной защиты глутатиона, поэтому при проведении дальнейшего анализа в обозначенных подгруппах больных их диагностический состав не учитывали.

Выделенные подгруппы больных статистически значимо отличались друг от друга по уровню ПАМ (p<0,001), активности ГР до и после лечения (p<0,05 и p<0,01 соответственно) и активности ГТ после лечения (p<0,01) **(см. рисунок)**. При этом в подгруппе 1 с исходно высоким уровнем ПАМ до лечения наблюдались более низкие значения активности ГР и ГТ по сравнению с их величинами в подгруппе больных с исходно низким уровнем ПАМ (p<0,05). Обратная связь между уровнем ПАМ и значением ГТ была подтверждена выявлением до лечения в подгруппе больных с исходно высоким уровнем ПАМ отрицательной корреляционной связи между этими показателями (r=–0,52; p=0,039). Ранее высказывалось предположение, что причиной истощения антиоксидантов в плазме крови может быть высокий уровень секретируемого активированными моноцитами провоспалительного цитокина IL-6 [16], чем, возможно, объясняется относительно более низкая активность ГР и ГТ в эритроцитах больных в этой подгруппе. Следует отметить, что полученные нами данные согласуются с сообщениями других авторов, показавших нарушение функции моноцитов: увеличение в популяции моноцитов клеток с провоспалительным фенотипом $CD14^+CD16^+$ и повышение продукции моноцитами провоспалительных цитокинов [6, 7], а также изменение активности антиоксидантной системы глутатиона у больных с психическими расстройствами [19].

В подгруппе 2 у больных с исходно низким, на уровне контроля, уровнем ПАМ активность ГТ была повышена до и после лечения по сравнению с ее значением в контрольной группе (p<0,05 и p<0,01 соответственно), а также по сравнению с уровнем активности ГТ в подгруппе больных с исходно высоким уровнем ПАМ (p<0,01). Активность ГР в этой подгруппе больных оставалась на уровне контроля. По данным P. Maurya и S. Rizvi [20], повышенная активность ГТ, которая в нашем исследовании выявлялась в подгруппе больных с исходно низким уровнем ПАМ, могла быть реакцией на увеличение образования активных форм кислорода в эритроцитах больных и связана с началом развития у них воспалительного процесса. Возможно, что у больных с низким уровнем ПАМ развитие окислительно-восстановительного дисбаланса компенсируется увеличением в эритроцитах антиоксидантной активности, в том числе за счет повышения активности ГТ.

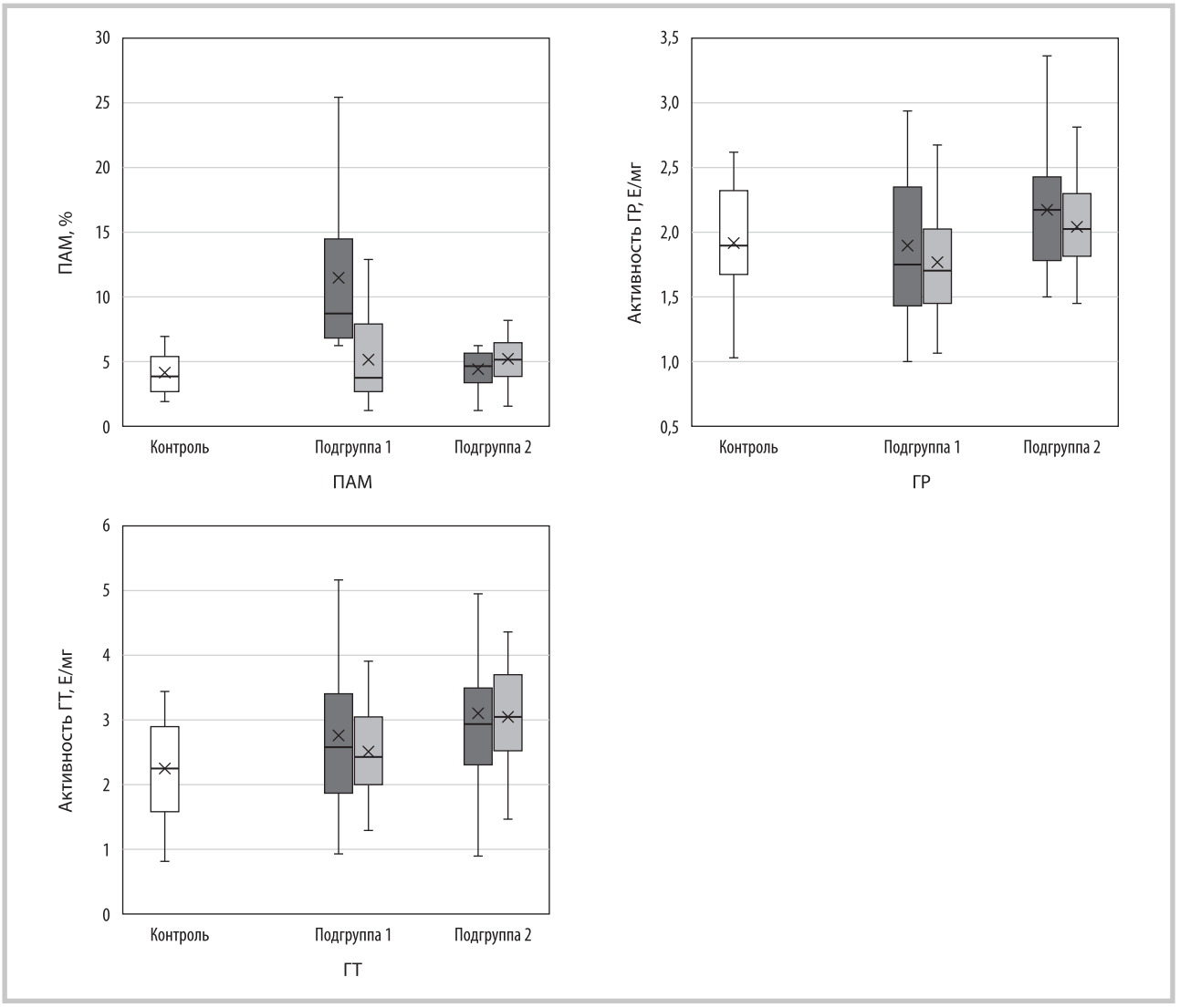
Таким образом, полученные результаты могут свидетельствовать о существовании у больных с ДС до и после лечения реципрокной связи между уровнем ПАМ и антиоксидантной активностью ГР и ГТ.

Анализ изменений клинического состояния больных, оцененного по психометрическим шкалам до и после лечения в зависимости от распределения в исследуемые подгруппы с исходно высоким и низким уровнем ПАМ, не выявил значимых различий между ними **(табл. 3)**.

Тем не менее корреляционный анализ связи изученных биологических показателей с выраженностью психопатологических и депрессивных симптомов показал, что в подгруппе больных с исходно низким (на уровне контроля) уровнем ПАМ активность ГР на момент начала лечения положительно коррелировала с величиной суммарного балла по HDRS_tot (r=0,5; p<0,05).

Анализ корреляционных связей в зависимости от ответа больных на психофармакотерапию выявил выраженные отрицательные связи в группе респондеров по шкале PANSS между значением ПАМ до лечения и активностью ГР после лечения (r=–0,76; p=0,0001); в группе респондеров по шкале HDRS между значением ПАМ до лечения и активностью ГР до и после лечения (r=–0,67; p=0,0041 и r=–0,67; p<0,05 соответственно), а также в группе нереспондеров по PANSS отрицательную связь между значением ПАМ до лечения и активностью ГТ после лечения (r=–0,64; p<0,05).

Выявленные биологические корреляции могут опосредованно свидетельствовать о существовании реципрокных связей между повышенным уровнем ПАМ и сниженной



Показатели провоспалительной активности моноцитов и активности глутатион-зависимых ферментов в подгруппах больных с исходно высоким (подгруппа 1) и исходно низким (подгруппа 2) уровнями ПАМ и у лиц контрольной группы.
Темно-серые боксы — показатели до лечения в подгруппах больных, светло-серые боксы — показатели после лечения в подгруппах больных.

Indicators of the proinflammatory activity of monocytes and the activity of glutathione-dependent enzymes in subgroups of patients with initially high (subgroup 1) and initially low (subgroup 2) levels of PAM and in the control group.
Dark gray boxes are indicators before treatment in subgroups of patients, light gray boxes are indicators after treatment in subgroups of patients.

Таблица 3. **Значения клинических показателей у больных с исходно высоким (подгруппа 1) и низким (подгруппа 2) уровнями ПАМ**
Table 3. **Values of clinical parameters in patients with initially high (subgroup 1) and low levels (subgroup 2) of PAM**

Показатель	Подгруппа 1 (n=31)		Подгруппа 2 (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
PANSS_tot	88,5 [74,5; 94]	65 [58; 71]$^{###}$	81 [77; 89]	65,5 [60,5; 68,5]
HDRS_tot	22 [19; 26]	4 [3; 6]$^{###}$	22 [19; 26]	3,5 [2; 5]$^{###}$

Примечание. Статистически значимые различия между показателями до и после лечения обозначены как $^{###}$ — p<0,001.
Note. Statistically significant differences between the indicators before and after treatment are indicated as $^{###}$ — p<0.001.

активностью глутатион-зависимых антиоксидантов в эритроцитах крови больных с ДС, что позволяет предположить возможное участие отмеченных молекулярных механизмов в развитии системного иммунного воспаления в патогенезе расстройств шизофренического спектра с преобладающей депрессивно-бредовой симптоматикой. Выявленные нами клинико-биологические корреляции могут быть использованы для прогнозирования и оценки эффективности лечения.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование выявило у обследованных больных подгруппу с «воспалительным» фенотипом, в которой наблюдался исходно высокий уровень ПАМ, что может свидетельствовать о наличии компонента системного иммунного воспаления в патогенезе ДС у определенной группы больных. Впервые у больных с ДС с исходно высоким уровнем ПАМ отмечен низкий уровень активности глутатион-зависимых ферментов ГР и ГТ в эритроцитах крови по сравнению с их значениями в подгруппе больных с исходно низким уровнем ПАМ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kroken RA, Sommer IE, Steen VM, et al. Constructing the Immune Signature of Schizophrenia for Clinical Use and Research; An Integrative Review Translating Descriptives Into Diagnostics. *Front Psychiatry.* 2019;9:753. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00753
2. Takahashi V, Yu Z, Sakai Mai, et al. Linking Activation of Microglia and Peripheral Monocytic Cells to the Pathophysiology of Psychiatric Disorders. Front. Cell. *Neurosci.* 2016;10:144. https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00144
3. Jackson AJ, Miller BJ. Meta-analysis of total and differential white blood cell counts in schizophrenia. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2020;142(1):18-26. https://doi.org/10.1111/acps.13140
4. Drexhage RC, Knijff EM, Padmos RC, et al. The mononuclear phagocyte system and its cytokine in ammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Rev Neurother.* 2010;10(1):59-76. https://doi.org/10.1586/ern.09.144
5. Ferrari P, Parisi MM, Colombo R, et al. Depression and Mania Induce Pro-inflammatory Activation of Macrophages Following Application of Serum From Individuals With Bipolar Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2018;16(1):103-108. https://doi.org/10.9758/cpn.2018.16.1.103
6. Simon MS, Schiweck C, Arteaga-Henríquiz G, et al. Monocyte mitochondrial dysfunction, inflammaging, and inflammatory pyroptosis in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2021;111;110391. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110391
7. Aichholzer M, Gangadin SS, Sommer IEC, et al. Inflammatory monocyte gene signature predicts beneficial within group effect of simvastatin in patients with schizophrenia spectrum disorders in a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun Health*. 2022;26:100551. https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100551
8. Васильева Е.Ф, Секирина Т.П, Сарманова З.В. и др. Оценка уровня субпопуляции моноцитов $CD14^+/CD16^+$ у больных юношескими депрессиями. *Медицинская иммунология*. 2019;21(2):257-268. Vasilyeva EF, Sekirina TP, Sarmanova ZV, et al. Estimation of level of subpopulation CD14+/CD16+ monocytes in patients with juvenile depressions. *Medical Immunolog.* 2019;21(2):257-268. (In Russ.). https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-2-257-268
9. Васильева Е.Ф., Олейчик И.В., Баранов П.А. и др. Провоспалительная активность моноцитов у больных с депрессивными состояниями в рамках шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(11):131-136. Vasilyeva EF, Oleychik IV, Baranov PA, et al. Evaluation of the levels of proinflammatory activity of monocytes in depressed patients with schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurologiy and Psychiatry.* 2022;122(11):131-136. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2022122111131
10. Babkina II, Sergeeva SP, Gorbacheva LR. The Role of NF-ϰB in Neuroinflammation. *Neurochem. J.* 2021;15:114-128. https://doi.org/10.1134/S1819712421020045
11. Orrico F, Laurance S, Lopez AC, et al. Oxidative Stress in Healthy and Pathological Red Blood Cells. *Biomolecules.* 2023;13(8):1262. https://doi.org/10.3390/biom13081262
12. Ramendra R, Mancini M, Ayala JM, et al. Glutathione Metabolism Is a Regulator of the Acute Inflammatory Response of Monocytes to (1→3)-β-D-Glucan. *Front Immunol.* 2021;12:694152. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.694152
13. Терешкина Е.Б., Савушкина О.К., Бокша И.С. и др. Глутатионредуктаза и глутатион-S-трансфераза в форменных элементах крови при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(2):61-65. Tereshkina EB, Savushkina OK, Boksha IS, et al. Glutathione reductase and glutathione-S-transferase in blood cells in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurologiy and Psychiatry*. 2019;119(2):61-65. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911902161
14. Савушкина О.К., Бокша И.С., Омельченко М.А. и др. Корреляции биохимических и клинических параметров у пациентов из группы риска по заболеваниям шизофренического спектра. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2023;3:213-224. Savushkina OK, Boksha IS, Omel'chenko MA, et al. Correlations of biochemical and clinical parameters in patients at risk for schizophrenic spectrum diseases. *Vestnik Nevrologii, Psikhiatrii i Neyrokhirurgii*. 2023;3:213-224. (In Russ.). https://doi.org/10.33920/med-01-2303-06
15. Прохорова Т.А., Терешкина Е.Б., Савушкина О.К. и др. Активность ферментов глутатионового обмена в форменных элементах крови у пациентов с высоким риском манифестации эндогенных психозов и больных с первым психотическим приступом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):47-54. Prokhorova TA, Tereshkina EB, Savushkina OK, et al. The activity of enzymes of glutathione metabolism in blood cells of patients with a high risk of manifestation of endogenous psychoses and patients with the first psychotic episode. *S.S. Korsakov Journal of Neurologiy and Psychiatry.* 2019;119(4):47-54. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911904147
16. Spickett CM, Smith WE, Reglinski J, et al. Oxidation of erythrocyte glutathione by monocytes stimulated with interleukin-6. Analysis by 1H spin echo NMR. *Clin Chim Acta*. 1998;270(2):115-124. https://doi.org/10.1016/s0009-8981(97)00210-6
17. Васильева Е.Ф., Секирина Т.П., Омельченко М.А. и др. Сравнительный анализ двух способов оценки провоспалительной активности моноцитов у больных юношеского возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(11):61-66. Vasilyeva EF, Sekirina TP, Omelchenko MA, et al. A comparative analysis of two methods for assessing the proinflammatory activity of monocytes in patients with juvenile depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurologiy and Psychiatry*. 2021;121(11):61-66. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202112111161
18. Tsugawa S, Noda Y, Tarumi R, et al. Glutathione levels and activities of glutathione metabolism enzymes in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 2019;33(10):1199-1214. https://doi.org/10.1177/0269881119845820
19. Ermakov EA, Dmitrieva EM, Parshukova DA, et al. Oxidative Stress-Related Mechanisms in Schizophrenia Pathogenesis and New Treatment Perspectives. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:8881770. https://doi.org/10.1155/2021/8881770
20. Maurya PK, Rizvi SI. Age-dependent changes in glutathione-s-transferase: correlation with total plasma antioxidant potential and red cell intracellular glutathione. *Indian J Clin Biochem*. 2010;25(4):398-400. https://doi.org/10.1007/s12291-010-0047-5

Поступила 26.12.2023
Received 26.12.2023
Принята к печати 22.03.2024
Accepted 22.03.2024