

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.895.8:616.89-02-085:616-037:57.083.3:577.175.14

Для цитирования: Лобачева О.А., Никитина В.Б., Гуткевич Е.В., Першина А.Э., Погорелова Т.В., Казенных Т.В., Корнетова Е.Г. Иммунобиологические маркеры эффективности антипсихотической терапии у больных шизофренией. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 4 (129). С. 5-12. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-4\(129\)-5-12](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-4(129)-5-12)

Иммунобиологические маркеры эффективности антипсихотической терапии у больных шизофренией

**Лобачева О.А.¹, Никитина В.Б.¹, Гуткевич Е.В.^{1,2}, Першина А.Э.¹,
Погорелова Т.В.¹, Казенных Т.В.^{1,3}, Корнетова Е.Г.¹**

¹ НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»
Россия, 634050, Томск, пр. Ленина, 36

³ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Иммуновоспаление играет важную роль в патогенетических механизмах шизофрении. Иммуномодулирующее и противовоспалительное действие нейролептиков подтверждает роль воспаления при шизофрении. Однако влияние отдельных психотропных средств на иммунную систему и то, как это может способствовать их эффективности, во многом остается неясным. В качестве маркеров воспаления при шизофрении могут использоваться провоспалительные, противовоспалительные цитокины и белки острой фазы. В практической медицине проблема индивидуального прогноза ответа на терапию до начала лечения атипичными антипсихотиками является крайне актуальной. **Цель:** выявить иммунобиологические маркеры прогнозирования эффективности антипсихотической терапии у больных шизофренией. **Материал и методы.** Проведено клинико-психопатологическое и иммунобиологическое обследование 40 больных шизофренией (F20.00, F20.01, F20.02, F20.3, F20.6 по МКБ-10) в возрасте 20-64 лет. По результатам оценки динамики улучшения состояния в ходе лечения по Шкале общего клинического впечатления (CGI) сформировано две группы: 1-я группа (n=32) – с существенным улучшением психического состояния, 2-я группа (n=8) – с незначительным улучшением психического состояния. Лабораторное исследование включало определение концентрации цитокинов интерлейкина 6 (IL-6), фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови пациентов методом твердофазного иммуноферментного анализа. Полученные данные проанализированы с использованием статистических методов. **Результаты.** Показано, что пациенты с шизофренией в 1-й точке исследования имели более высокие медианные показатели уровней IL-6 и TNF- α по сравнению с здоровыми лицами. Наиболее выраженными особенностями 1-й группы пациентов (с существенным улучшением психического состояния) по сравнению со 2-й группой (с незначительным улучшением) до назначения нейролептической терапии являются статистически значимо более высокие показатели концентрации TNF- α ($p=0,0006$) и СРБ ($p=0,0156$), а также более низкие значения IL-6 ($p=0,0069$). Данные показатели иммунитета можно рассматривать в качестве маркеров прогноза эффективности терапии больных шизофренией. **Заключение.** Получены новые данные о роли маркеров воспаления в патогенетических механизмах шизофрении, позволяющие целенаправленно проводить реабилитационные психо-фармакологические мероприятия.

Ключевые слова: шизофрения, эффективность антипсихотической терапии, провоспалительные цитокины, С-реактивный белок.

ВВЕДЕНИЕ

Успешная индивидуализация лечения психически больных осуществляется на основе учёта не только особенностей клинической симптоматики, но и профиля иммунобиологических маркеров, которые тесно связаны с патогенезом шизофрении. Иммуновоспаление играет важную роль в патогенети-

ческих механизмах шизофрении, о чём свидетельствует продемонстрированная в нейровизуализационных исследованиях активация микроглии с последующим образованием медиаторов воспаления [1, 2]. Выявляемые разными авторами клинико-биологические закономерности свидетельствуют о ключевой роли иммунных механизмов, в первую

очередь воспаления, в формировании психопатологических расстройств у пациентов с шизофренией. Предполагается, что воспаление является не только следствием шизофрении, но и может выступать фактором риска её развития [3]. Кроме того, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие нейролептиков подтверждает роль воспаления при шизофрении [4]. Получены данные о противовоспалительных эффектах арипипразола у больных хронической шизофренией [4]. Арипипразол связан с минимальным воздействием на увеличение массы тела, уровень глюкозы и метаболизм липидов [5]. Однако влияние отдельных психотропных средств на иммунную систему и то, как это может способствовать их эффективности, во многом остается неясным [6].

В качестве маркеров воспаления при шизофрении могут использоваться про- и противовоспалительные цитокины и белки острой фазы. Отечественные и зарубежные исследователи изучают связь уровней этих маркеров с особенностями психопатологической симптоматики у пациентов с шизофренией, тяжестью позитивных и негативных симптомов, выраженностью когнитивных нарушений, стадией заболевания, эффективностью терапии, клиническим исходом [7, 8, 9]. Цитокины IL-6, фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), IL-1 α , IL-1 β секрециируются моноцитами и макрофагами, активируют другие клеточные компоненты системы иммунитета и являются основными провоспалительными цитокинами, ответственными за раннее развитие воспаления. IL-6 как многофункциональный цитокин регулирует иммунные реакции, острофазовые реакции, кроветворение и может играть ключевую роль как в инициировании воспаления, так в формировании защитных механизмов. Цитокины также активируют выработку белков острой фазы [10], в том числе IL-6 может индуцировать синтез многих острофазных белков, таких как фибриноген и С-реактивный белок (СРБ) [11, 12]. Интерлейкину-6 отводится особая роль гепатоцит-активирующего фактора. TNF- α и IL-6 стимулируют печеночный липогенез, связанный с ожирением и инсулинерезистентностью [13, 14], нарушают связывание инсулина [15, 16], а также могут изменить чувствительность к инсулину [17].

В практической медицине является актуальной проблема индивидуального прогноза ответа на терапию до начала лечения атипичными антипсихотиками. Решение этой проблемы позволит персонализировать тактику и корректировать алгоритм терапии, что улучшает результаты лечения, снижает риск развития побочных эффектов психофармакотерапии у пациентов с шизофренией с использованием в терапии препаратов с низким риском развития нежелательных явлений, например, арипипразола, зипрасидона [18, 19].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить иммунобиологические маркеры прогнозирования эффективности антипсихотической терапии у больных шизофренией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клинико-психопатологическое и иммунобиологическое обследование 40 больных, поступивших на лечение в отделение эндогенных расстройств клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ с верифицированным диагнозом шизофрении по критериям МКБ-10 (F20.00, F20.01, F20.02, F20.3, F20.6). Все пациенты дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Анализируемую группу составили 20 женщин и 20 мужчин в возрасте от 20 до 64 лет (средний возраст $37,7 \pm 11,4$ года) с длительностью заболевания от 1 до 41 года (средняя продолжительность заболевания $12,89 \pm 10,7$ года). Пациентам с учетом индивидуальных особенностей назначалось адекватное психическому состоянию лечение нейролептиком арипипразолом в дозе 10-30 мг/сут.

Психопатологическое обследование пациентов проводилось дважды: при поступлении в стационар до начала активной антипсихотической терапии (1-я точка) и через 3-4 недели лечения (2-я точка).

Психометрическая оценка выраженности симптомов шизофрении осуществлялась с использованием стандартизированного инструмента – Шкалы PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) (русская версия) на момент поступления в стационар и в динамике терапии.

Динамика улучшения психического состояния в ходе лечения оценивалась с использованием Шкалы общего клинического впечатления (подшкала CGI-I: Общая оценка динамики позитивных, негативных и общих симптомов). В результате проведенного исследования пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (32 пациента) – с существенным улучшением психического состояния (в группе объединены пациенты со значительным и существенным улучшением психического состояния), 2-я группа (8 пациентов) – с незначительным улучшением психического состояния (в группу включены пациенты с незначительным улучшением и отсутствием эффекта).

Иммунобиологическое обследование пациентов проводилось в лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Материалом для исследования служила венозная кровь пациентов. Процедуру забора крови проводили из локтевой вены утром натощак с использованием системы Vacutainer (ООО «МиниМед», Россия) в пробирки с активатором свертывания для получения сыворотки крови.

Уровни концентрации провоспалительных цитокинов интерлейкина 6 (IL-6), фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови пациентов измеряли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов ИФА-БЕСТ (АО «Вектор Бест», Россия). Регистрацию результатов осуществляли на автоматическом иммуноферментном анализаторе Lazurite (DynexTechnologies, USA). Группу контроля при биологических исследований составили 48 практически здоровых людей.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета стандартных прикладных

программ Statistica for Windows (V. 12.0, StatSoft, Inc). Применяли критерии Шапиро-Уилка – для оценки характера распределения переменных (согласие с законом нормального распределения), Манна-Уитни (U) – для сравнения независимых выборок. Описательная статистика представлена медианой (Me) и межквартильным интервалом (нижний Q1 – верхний Q3 квартили). Критический уровень значимости принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлена сравнительная характеристика психопатологической симптоматики по шкале PANSS между группами в процессе терапии.

Таблица 1. Выраженность психопатологической симптоматики по шкале PANSS в клинической выборке больных шизофренией в процессе лечения ($M \pm m$, σ)

Показатель PANSS	Общая клиническая выборка больных шизофренией (n=40)					
	1-я группа (n=32)		2-я группа (n=8)			
	До начала терапии (M±m)	После лечения (M±m)	Уровень значимости p	До начала терапии (M±m)	После лечения (M±m)	Уровень значимости p
Сумма баллов позитивных симптомов	20,59±0,75 σ =4,22	16,4±0,53 σ =3,01	0,0001	17,75±0,88 σ =2,49	14,13±0,77 σ =2,17	0,0077
Сумма баллов негативных симптомов	24,56±0,62 σ =3,51	19,25±0,60 σ =3,38	0,0001	27,62±2,13 σ =6,02	23,5±1,94 σ =5,48	0,1737
Сумма баллов общепсихопатологической симптоматики	50,72±1,01 σ =5,73	39,56±0,03 σ =5,85	0,0001	48,63±2,07 σ =5,85	38,63±2,48 σ =7,01	0,0790
Общий балл	96,21±1,89 σ =10,7	75,41±1,85 σ =10,43	0,0001	94,63±4,31 σ =12,20	79,50±3,42 σ =9,67	0,0076

Обнаружено, что суммарные показатели баллов позитивных, негативных, общепсихопатологических симптомов и общий балл по трем субшкалам шкалы PANSS были сопоставимы ($p=0,062$, $p=0,124$, $p=0,407$, $p=0,946$).

Как показано в таблице 1, при статистической обработке показателей шкалы выявлено статистически значимое снижение баллов по подшкалам позитивных ($p=0,00001$), негативных ($p=0,0001$), общепсихопатологических ($p=0,0001$) симптомов и общего балла ($p=0,0001$) в процессе лечения пациентов 1-й группы. Во 2-й группе обследованных пациентов в процессе терапии суммарный балл позитивной симптоматики и общий балл PANSS статистически значимо снижалась ($p=0,0077$, $p=0,0076$), а суммарный балл негативной и общепсихопатологической симптоматики продемонстрировал лишь тенденцию к снижению в процессе терапии, не достигая уровня значимости ($p=0,1737$, $p=0,079$).

Анализ результатов, полученных в исследовании, показал, что пациенты с шизофренией в 1-й точке исследования имели более высокие медианные показатели уровней IL-6, TNF- α по сравнению со здоровыми группами контроля. Концентрация СРБ в 1-й группе больных оказалась статистически значимо выше ($p=0,048$), а во 2-й группе – ниже уровня группы контроля.

Анализ данных сравнительной характеристики исследуемых иммунобиологических параметров в группах больных шизофренией с различной эффективностью лечения выявил статистически значимые различия уровней цитокинов IL-6, TNF- α , СРБ у пациентов 1-й группы (с существенным улучшением психического состояния) по сравнению с больными 2-й группы (с незначительным улучшением) до назначения нейролептической терапии, а именно более высокие значения концентрации TNF- α ($p=0,0006$) и СРБ ($p=0,0156$), а также более низкие значения IL-6 ($p=0,0069$) (табл. 2).

По данным зарубежных авторов, у пациентов с первым эпизодом психоза и у пациентов с острым рецидивом психоза установлено значительное повышение уровней IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ и IL-12, в то время как у пациентов, получавших антипсихотическое лечение, наблюдалось значительное снижение уровней IL-6, IL-1 β , IFN- γ и повышение уровней IL-12 и растворимого рецептора IL-2 [20]. Уровни маркеров воспаления имели более высокие значения у больных шизофренией с метаболическим синдромом по сравнению с пациентами без него [21]. Уровни С-реактивного белка, интерлейкина IL-6, лептина, ИФН- γ и TNF- α могут служить прогностическим фактором развития метаболического синдрома у больных шизофренией на фоне лечения антипсихотиками [22, 23].

Таблица 2. Концентрации цитокинов и СРБ до назначения нейролептической терапии в группах больных шизофренией с разной эффективностью лечения и в группе контроля (Ме [Q1–Q3])

Показатель	Группы обследования			Статистическая значимость различий между группами (р)
	Группа контроля (n=48)	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=8)	
IL-6, пг/мл	0,62 [0,27–1,49]	1,40 [0,91–2,92] р _к =0,0069	3,42 [2,75–4,45] р _к =0,0004	0,0069
TNF-α, пг/мл	0,56 [0,10–4,04]	5,45 [4,36–6,7] р _к =0,0001	2,57 [1,32–3,38] р _к =0,050	0,0006
СРБ, МЕ/Л	3,90 [1,82–8,08]	5,74 [3,47–7,94] р _к =0,048	2,13 [1,25–4,08]	0,0156

Причина е. р_к – Уровень значимости по отношению к группе контроля.

Полученные результаты собственного исследования согласуются с опубликованными данными литературы и показывают, что уровни цитокинов при шизофрении могут варьироваться в зависимости от клинического состояния и антипсихотического лечения.

Ранее нами было представлено, что показатели системы иммунитета (натуральные киллеры CD16⁺ и иммуноглобулин А) могут рассматриваться в качестве маркеров эффективности терапии больных шизофренией [24]. Диагностическую информативную значимость имеет исследование содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и других биологических жидкостях организма, причем важен как сам факт повышения или снижения, так и определение концентрации цитокинов в динамике развития патологии для оценки степени тяжести и прогнозирования течения и исхода заболевания [25, 26, 27].

В результате проведенного нами исследования продемонстрировано, что наиболее выраженными особенностями пациентов 1-й группы (с существенным улучшением психического состояния) по сравнению со 2-й группой (с незначительным улучшением) до назначения нейролептической терапии являются более высокие значения концентрации TNF-α и СРБ, а также более низкие значения IL-6. Полученные данные позволяют рассматривать вышеуказанные иммунобиологические маркеры в качестве критериев прогноза эффективности терапии больных шизофренией до начала основного терапевтического вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По материалам комплексного клинико-психопатологического и иммунобиологического обследования нами получены новые данные о роли маркеров воспаления в основе патогенетических механизмов шизофрении. На основе определения иммунобиологических показателей (уровней провоспалительных цитокинов интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа и С-реактивного белка в сыворотке крови) в каждом конкретном случае показана возможность прогноза ответа на терапию

больных шизофренией для назначения противорецидивной персонализированной терапии и целенаправленного проведения реабилитационных психофармакологических мероприятий.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование осуществлено в рамках бюджетного финансирования ГЗ № 075-00490-25-00 по теме ПНИ «Персонализированная диагностика и терапия больных полиморбидными расстройствами шизофренического и аффективного спектра» (регистрационный номер 123041900006-4).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование выполнено в соответствии с «Этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации». Одобрено Локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол заседания ЛЭКа № 157 от 18 ноября 2022 г. Дело № 157/5.2022).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Marques TR, Ashok AH, Pillinger T, Veronese M, Turkheimer FE, Dazzan P, Sommer IE, Howes OD. Neuroinflammation in schizophrenia: meta-analysis of in vivo microglial imaging studies. Psychol Med. 2019 Oct;49(13):2186-2196. <https://doi.org/10.1017/S0033291718003057>. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30355368; PMCID: PMC6366560.
2. van Kesteren CF, Gremmels H, de Witte LD, Hol EM, Van Gool AR, Falkai PG, Kahn RS, Sommer IE. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies. Transl Psychiatry. 2017 Mar 28;7(3):e1075. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.4>. PMID: 28350400; PMCID: PMC5404615.
3. Зозуля С.А., Сарманова З.В., Отман И.Н., Клюшник Т.П. Маркеры воспаления при шизофрении для науки и практики. Доктор.Ру. 2023. Т. 22, № 6. С. 7-14. Zozulya SA, Sarmanova ZV, Otman IN, Klyushnik TP. Inflammatory markers in

- schizophrenia for science and practice. Doctor.Ru. 2023; 22(6):7-14. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-6-7-14> (in Russian).
4. Sobiś J, Rykaczewska-Czerwińska M, Świętochowska E, Gorczyca P. Therapeutic effect of aripiprazole in chronic schizophrenia is accompanied by anti-inflammatory activity. *Pharmacol Rep.* 2015 Apr;67(2):353-9. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.09.007>. Epub 2014 Sep 26. PMID: 25712663.
 5. Yogaratnam J, Biswas N, Vadivel R, Jacob R. Metabolic complications of schizophrenia and antipsychotic medications – an updated review. *East Asian Arch Psychiatry.* 2013 Mar;23(1):21-8. PMID: 23535629.
 6. Baumeister D, Ciufolini S, Mondelli V. Effects of psychotropic drugs on inflammation: consequence or mediator of therapeutic effects in psychiatric treatment? *Psychopharmacology (Berl).* 2016 May;233(9):1575-89. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4044-5>. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26268146.
 7. Малашенкова И.К., Крынскиy С.А., Огурцов Д.П., Мамошина М.В., Захарова Н.В., Ушаков В.Л., Величковский Б.М., Дидковский Н.А. Роль иммунной системы в патогенезе шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118, № 12. С. 72-80. Malashenkova IK, Krynsky SA, Ogurtsov DP, Mamoshina MV, Zakhارова NV, Ushakov VL, Velichkovsky BM, Didkovsky NA. A role of the immune system in the pathogenesis of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(12):72-80. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812172> (in Russian).
 8. Romeo B, Brunet-Lecomte M, Martelli C, Benyamina A. Kinetics of cytokine levels during antipsychotic treatment in schizophrenia: A meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2018 Sep 1;21(9):828-836. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy062>. PMID: 30016466; PMCID: PMC6119290.
 9. Mednova IA, Boiko AS, Kornetova EG, Semke AV, Bokhan NA, Ivanova SA. Cytokines as potential biomarkers of clinical characteristics of schizophrenia. *Life (Basel).* 2022 Nov 25;12(12):1972. <https://doi.org/10.3390/life12121972>. PMID: 36556337; PMCID: PMC9784438.
 10. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev.* 2007 Dec;65(12 Pt 2):S140-6. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00352.x>. PMID: 18240538.
 11. Browning LM, Krebs JD, Jebb SA. Discrimination ratio analysis of inflammatory markers: implications for the study of inflammation in chronic disease. *Metabolism.* 2004 Jul;53(7):899-903. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2004.01.013>. PMID: 15254884.
 12. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of Inflammation. *Methods Mol Biol.* 2018;1803:57-79. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4_5. PMID: 29882133.
 13. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev.* 2003 Jun;24(3):278-301. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0010>. PMID: 12788800.
 14. Kim HJ, Higashimori T,I, Park SY, Choi H, Dong J, Kim Y-J, Noh H-L, Cho Y-R, Cline G, Kim Y-B, Kim JK. Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action in vivo. *Diabetes.* 2004; 53(4):1060-1067. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.4.1060>.
 15. Kasprzak A., Seide J, Spachacz R, Biczysko W, Małkowska A, Kaczmarek E, Zabel M. Intracellular expression of proinflammatory cytokines (IL-1 alpha, TNF-alpha, and IL-6) in chronic hepatitis. *Roczn Akad Med Bialymst.* 2004;49(2):207-209. http://www.advms.pl/roczniki_2004_sup_1/69.pdf
 16. Ma KL, Ruan XZ, Powis SH, Chen Y, Moorhead JF, Varghese Z. Inflammatory stress exacerbates lipid accumulation in hepatic cells and fatty livers of apolipoprotein E knockout mice. *Hepatology.* 2008 Sep;48(3):770-81. <https://doi.org/10.1002/hep.22423>. PMID: 18752326.
 17. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006 Mar;17(1):4-12. PMID: 16613757.
 18. Ли Ю.С., Чунг С, Ли Й.-Н., Квон Ю.С., Ким Д.Х., Ким Ч.Е., О К.С., Ен Я.-В., Ли М.-С, Лим М.Х., Чанг Х.-Р., Ким Ч.Е. Эффективность и переносимость арипипразола: 26-недельное исследование перевода с терапии пероральными антипсихотиками. Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, вып. 1. С. 49-52. Lee YS, Chung S, Lee YN, Kwon YS, Kim DH, Kim CE, Oh KS, Yeon YW, Lee MS, Lim MH, Chang HR, Kim CE. Efficacy and tolerability of aripiprazole: a 26-week switch-over study from oral antipsychotic therapy. *Social and Clinical Psychiatry.* 2014;24(1):49-52 (in Russian).
 19. Tek C, Kucukgoncu S, Guloksuz S, Woods SW, Srihari VH, Annamalai A. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications. *Early Interv Psychiatry.* 2016 Jun;10(3):193-202. <https://doi.org/10.1111/eip.12251>. Epub 2015 May 12. PMID: 25962699; PMCID: PMC5589463.
 20. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 2011 Oct 1;70(7):663-71. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>. Epub 2011 Jun 8. PMID: 21641581; PMCID: PMC4071300.
 21. Lasić D, Bevanda M, Bošnjak N, Uglešić B, Glavina T, Franić T. Metabolic syndrome and inflammation markers in patients with schizophrenia and recurrent depressive disorder. *Psychiatr Danub.* 2014 Sep;26(3):214-9. PMID: 25191767.

22. Kelly CW, McEvoy JP, Miller BJ. Total and differential white blood cell counts, inflammatory markers, adipokines, and incident metabolic syndrome in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. *Schizophr Res.* 2019 Jul;209:193-197. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.04.021>. Epub 2019 May 19. PMID: 31118157.
23. Pandurangi AK, Buckley PF. Inflammation, antipsychotic drugs, and evidence for effectiveness of anti-inflammatory agents in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci.* 2020;44:227-244. https://doi.org/10.1007/7854_2019_91. PMID: 30993585.
24. Лобачева О.А., Ветлугина Т.П., Семке А.В., Евсеев С.В. Заявитель и патентообладатель: ГУ Научно-исследовательский институт психического здоровья Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (РУ). Способ прогнозирования эффективности лечения больных шизофренией атипичным нейролептиком кветиапином (сероквелем). Патент № 2289137 РФ. МПК G01N. № 2005114074. Заявл. 11.05.2005. Опубл. 10.12.2006. Бюл. № 36. Lobacheva OA, Vetlugina TP, Semke AV, Evseev SV. Applicant and patent holder: State Institution Research Institute of Mental Health, Tomsk Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences (RU). A method for predicting the effectiveness of treating patients with schizophrenia with the atypical antipsychotic quetiapine (Seroquel). Russian Federation Patent No. 2289137. IPC G01N. No. 2005114074. Claimed 11.05.2005. Published 10.12.2006. Bulletin No. 36 (in Russian).
25. Секириня Т.П., Каледа В.Г. Динамика продукции интерлейкина-10 и гамма-интерферона у больных с первым приступом юношеского эндогенного психоза. *Психиатрия.* 2009. № 2. С. 38-42. Sekirina TP, Kaleda VG. Dynamics of interleukin-10 and gamma-interferon production in patients with the first attack of juvenile endogenous psychosis. *Psychiatry.* 2009;2:38-42 (in Russian).
26. Mori N, McEvoy JP, Miller BJ. Total and differential white blood cell counts, inflammatory markers, adipokines, and the metabolic syndrome in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. *Schizophr Res.* 2015 Dec;169(1-3):30-35. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.10.001>. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26475215.
27. Hong J, Bang M. Anti-inflammatory strategies for schizophrenia: a review of evidence for therapeutic applications and drug repurposing. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2020 Feb 29;18(1):10-24. <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.1.10>. PMID: 31958901; PMCID: PMC7006977.

Поступила в редакцию 26.06.2025

Утверждена к печати 08.12.2025

Лобачева Ольга Анатольевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. ResearcherID C-2151-2012, J-1783-2017. Author ID Scopus 26421227200. ORCID iD 0000-0002-7477-6296. AuthorID РИНЦ 614395. SPIN-код РИНЦ 9442-6470.

Никитина Валентина Борисовна, д.м.н., заведующая лабораторией клинической психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. ResearcherID B-9926-2012. Author ID Scopus 55640240200. ORCID iD 0000-0002-1644-770X. AuthorID РИНЦ 154172. SPIN-код РИНЦ 3687-7727. vbnikitina@yandex.ru

Гуткевич Елена Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ; профессор кафедры генетической и клинической психологии факультета психологии Национального исследовательского Томского государственного университета. ResearcherID O-1311-2014. Author ID Scopus 7801397871. ORCID iD 0000-0001-7416-7784. AuthorID РИНЦ 165414. SPIN-код РИНЦ 6427-9007. gutkevich.elena@rambler.ru

Першина Анжела Эдуардовна, младший научный сотрудник отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. ResearcherID LMP-3213-2024. ORCID iD 0009-0002-8504-6675. anzelasahno2077@gmail.com

Погорелова Татьяна Валерьевна, к.м.н., научный сотрудник отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. SPIN-код РИНЦ 1248-7498. AuthorID РИНЦ 674625. ResearcherID J-1728-2017. ORCID iD 0000-0001-8425-9615.

Казенных Татьяна Валентиновна, д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ психического здоровья, профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ResearcherID J-1673-2017. Author ID Scopus 57195285544. ORCID iD 0000-0002-6253-4644. AuthorID РИНЦ 626033. SPIN-код РИНЦ 6956-3031. tvk151@yandex.ru

Корнетова Елена Георгиевна, д.м.н., руководитель отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. AuthorID РИНЦ 551536. SPIN-код РИНЦ 6490-8758. Author ID Scopus 35285972300. ResearcherID R-6811-2016. ORCID iD 0000-0001-7078-323X. ekornetova@outlook.com

 Лобачева Ольга Анатольевна, oalobacheva@mail.ru

UDC 616.895.8:616.89-02-085:616-037:57.083.3:577.175.14

For citation: Lobacheva O.A., Nikitina V.B., Gutkevich E.V., Pershina A.E., Pogorelova T.V., Kazennykh T.V., Kornetova E.G. Immunobiological markers of the effectiveness of antipsychotic therapy in patients with schizophrenia. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2025; 4 (129): 5-12. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-4\(129\)-5-12](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-4(129)-5-12)

Immunobiological markers of the effectiveness of antipsychotic therapy in patients with schizophrenia

**Lobacheva O.A.¹, Nikitina V.B.¹, Gutkevich E.V.^{1,2}, Pershina A.E.¹,
Pogorelova T.V.¹, Kazennykh T.V.^{1,3}, Kornetova E.G.¹**

¹ Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "National Research Tomsk State University"
Lenin Avenue 36, 634050, Tomsk, Russian Federation

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University"
of the Ministry of Health of the Russian Federation
Moskovsky Trakt 2, 634050, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Immunoinflammation plays a significant role in the pathogenesis of schizophrenia. The immunomodulatory and anti-inflammatory effects of antipsychotics support the role of inflammation in schizophrenia. However, the effects of individual psychotropic medications on the immune system and how this may contribute to their effectiveness remain largely unclear. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines and acute-phase proteins can be used as markers of inflammation in schizophrenia. Predicting individual response to therapy before initiating treatment with atypical antipsychotics is a pressing issue in practical medicine. **Objective:** to identify immunobiological markers for predicting the effectiveness of antipsychotic therapy in patients with schizophrenia. **Materials and Methods.** A clinical, psychopathological and immunobiological examination of 40 patients with schizophrenia (F20.00, F20.01, F20.02, F20.3, F20.6 according to ICD-10) aged 20-64 years was conducted. Based on the results of assessing the dynamics of improvement in the state during treatment using the Clinical Global Impression (CGI) scale, two groups were formed: Group 1 (n=32) – with a significant improvement in mental state, Group 2 (n=8) – with an insignificant improvement in mental state. Laboratory testing included determination of the concentration of cytokines interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), C-reactive protein (CRP) in the blood serum of patients using enzyme-linked immunoassay. The findings were analyzed using statistical methods. **Results.** It was shown that patients with schizophrenia at point 1 of the study had higher median levels of IL-6 and TNF- α compared to healthy individuals. The most pronounced features of group 1 of patients (with a significant improvement in mental state) compared to group 2 (with insignificant improvement) before the administration of antipsychotic therapy were statistically significantly higher levels of TNF- α ($p=0.0006$) and CRP ($p=0.0156$), as well as lower IL-6 values ($p=0.0069$). These immunity indicators can be considered as markers for predicting the effectiveness of therapy for patients with schizophrenia. **Conclusion.** New data on the role of inflammatory markers in the pathogenetic mechanisms of schizophrenia have been obtained, allowing for targeted rehabilitation psychopharmacological measures.

Keywords: schizophrenia, antipsychotic therapy efficacy, proinflammatory cytokines, C-reactive protein.

Received June 26, 2025

Accepted December 08, 2025

Lobacheva Olga A., D. Sc. (Medicine), lead researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID C-2151-2012; J-1783-2017. Author ID Scopus 26421227200. ORCID iD 0000-0002-7477-6296. AuthorID RSCI 614395. SPIN-code RSCI 9442-6470.

Nikitina Valentina B., D. Sc. (Medicine), Head of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID B-9926-2012. Author ID Scopus 55640240200. ORCID iD 0000-0002-1644-770X. AuthorID RSCI 154172. SPIN-code RSCI 3687-7727. vbnikitina@yandex.ru

Gutkevich Elena V., D. Sc. (Medicine), lead researcher, Endogenous Disorders Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; Professor, Department of Genetic and Clinical Psychology, Faculty of Psychology, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID O-1311-2014. Author ID Scopus 7801397871. ORCID iD 0000-0001-7416-7784. AuthorID RSCI 165414. SPIN-code RSCI 6427-9007. gutkevich.elena@rambler.ru

Pershina Angela E., junior research fellow, Endogenous Disorders Department of the Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID LMP-3213-2024. ORCID iD 0009-0002-8504-6675. anzelasahno2077@gmail.com

Pogorelova Tatyana V., Cand. Sc. (Medicine), researcher, Endogenous Disorders Department of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation. SPIN-code RSCI 1248-7498. AuthorID RSCI 674625. ResearcherID J-1728-2017. ORCID iD 0000-0001-8425-9615.

Kazennyykh Tatyana V., D. Sc. (Medicine), Deputy Director for Scientific and Medical Work, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Psychiatry, Addictology and Psychotherapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University", Tomsk, Russian Federation. ResearcherID J-1673-2017. Author ID Scopus 57195285544. ORCID iD 0000-0002-6253-4644. AuthorID RSCI 626033. SPIN-code RSCI 6956-3031. tvk151@yandex.ru

Kornetova Elena G., D. Sc. (Medicine), Head of the Endogenous Disorders Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russian Federation. AuthorID RSCI 551536. SPIN-code RSCI 6490-8758. Author ID Scopus 35285972300. ResearcherID R-6811-2016. ORCID iD 0000-0001-7078-323X. ekornetova@outlook.com

✉ Lobacheva Olga A., oalobacheva@mail.ru