

УДК 616.895.8:57.08
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-85-93>



Многофакторная модель оценки состояния больных шизофренией на основе системы биомаркеров

Черемных Е.Г., Савушкина О.К., Прохорова Т.А., Зозуля С.А., Отман И.Н., Позднякова А.Н., Карпова Н.С., Шилов Ю.Е., Ключник Т.П.

Научный центр психического здоровья (НЦПЗ)
Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Проблема объективного сопоставления биологических маркеров и реальной клинической картины особенно сложна при психических расстройствах, которые классифицируются по большому количеству диагностических критериев и большому разнообразию симптомов. Поэтому разработка эффективной системы биохимических маркеров и оценка их взаимосвязи для оптимизации диагностики и лечения шизофрении являются актуальной задачей.

Цель исследования – разработать статистическую модель, объединяющую известные и проверенные для психических заболеваний биохимические маркеры для пациентов с шизофренией.

Материалы и методы. Обследованы 47 больных женщин в возрасте 18–50 лет (медианное значение – 22 года) с диагнозом «шизофрения» (МКБ-10, F20) и 25 здоровых женщин такого же возраста. В качестве основы модели были использованы функциональная активность комплемента, показатели тромбодинамики, маркеры воспаления, маркеры глутаматного и энергетического метаболизма и антиоксидантной защиты, связанные, как было показано ранее, с тяжестью течения шизофрении. Перечисленные маркеры оценивали в плазме, тромбоцитах и эритроцитах крови больных и здоровых.

Результаты. С помощью статистической программы выявлены парные корреляции и особенности распределения всех маркеров как случайных величин в обследованных группах, а также оценены зависимости между парами маркеров. Выявлены десять биомаркеров, объединенных в систему, которая адекватно описывается логистической моделью. Модель оценена с помощью критерия Пирсона ($\chi^2(11) = 57,6; p = 0,001$) и вычисления правильных предсказаний (91 и 80%) по выборкам больных и здоровых соответственно.

Заключение. Результатом вычисления логистического уравнения является вероятность наличия у пациента шизофренического процесса, в который вовлечены иммунная система, гемостаз и окислительный стресс. Эта модель может рассматриваться как новый формализованный подход к диагностике психических заболеваний на доклиническом этапе.

Ключевые слова: шизофрения, система биомаркеров, парные корреляции, логистическая регрессионная модель

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 301 от 05.09.2016).

Для цитирования: Черемных Е.Г., Савушкина О.К., Прохорова Т.А., Зозуля С.А., Отман И.Н., Позднякова А.Н., Карпова Н.С., Шилов Ю.Е., Ключник Т.П. Многофакторная модель оценки состояния больных шизофренией на основе системы биомаркеров. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(1):85–93. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-85-93>.

✉ Черемных Елена Григорьевна, elcher10@yandex.ru

Multifactorial, biomarker-based model for assessing the state of patients with schizophrenia

Cheremnykh E.G., Savushkina O.K., Prokhorova T.A., Zozulya S.A., Otman I.N., Pozdnyakova A.N., Karpova N.S., Shilov Yu.E., Klyushnik T.P.

Mental Health Research Center

34, Kashirskoe Highway, Moscow, 115522, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance. Objective comparison of biological markers and real clinical presentation is especially difficult in mental disorders, which are classified according to a large number of diagnostic criteria and a wide variety of symptoms. Therefore, the development of an effective system of biochemical markers and assessment of their relationship to optimize the diagnosis and treatment of schizophrenia are relevant.

The aim of the study was to develop a statistical model that combines known and tested biochemical markers for mental illnesses in patients with schizophrenia.

Materials and methods. The study included 47 women aged 18–50 years (median age – 22 years) with the diagnosis of schizophrenia (ICD-10, F20) and 25 healthy women of the same age. The model was based on the functional activity of complement, thrombodynamics parameters, markers of inflammation, glutamate and energy metabolism, and antioxidant defense, which were shown to be associated with the severity of schizophrenia. The listed markers were evaluated in plasma, platelets, and erythrocytes of sick and healthy individuals.

Results. Statistical software found pair correlations and features of the distribution of all markers as random variables in the examined groups and evaluated correlations between pairs of markers. Ten biomarkers were identified and united into a system that was adequately described by the logistic regression model. The model was evaluated using the Pearson's test ($\chi^2(11) = 57.6, p = 0.001$) and calculation of correct predictions (91 and 80%) for samples of patients and healthy people, respectively.

Conclusion. Calculating the logistic equation resulted in the probability that the patient has schizophrenia involving the immune system, hemostasis, and oxidative stress. This model can be considered as a new formalized approach to the preclinical diagnosis of mental illnesses.

Keywords: schizophrenia, biomarker system, pair correlations, logistic regression model

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All individuals signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee at Mental Health Research Center (Protocol No. 301 of 05.09.2016).

For citation: Cheremnykh E.G., Savushkina O.K., Prokhorova T.A., Zozulya S.A., Otman I.N., Pozdnyakova A.N., Karpova N.S., Shilov Yu.E., Klyushnik T.P. Multifactorial, biomarker-based model for assessing the state of patients with schizophrenia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(1):85–93. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-85-93>.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема объективного сопоставления биологических маркеров и реальной клинической картины особенно сложна при психических расстройствах, которые классифицируются по большому количеству диагностических критериев и большому разнообразию симптомов. Клиническая картина у больных с одинаковым диагнозом может быть разной.

Шизофрения – гетерогенное психическое заболевание с большим разнообразием клинических про-

явлений, обусловленных разными этиологическими факторами и различной биологической основой. Поэтому разработка эффективной системы биомаркеров и оценка их взаимодействия при шизофрении с целью оптимизации диагностики и лечения являются актуальной задачей.

В качестве основы такой системы предлагаем несколько групп маркеров.

1. Комплемент и гемостаз.

Эти две эволюционно близкие и выполняющие взаимодополняющую роль защиты организма системы –

комплемента (CS) и гемостаза имеют многочисленные связи, позволяющие рассматривать их как единую систему, которая играет роль «дирижера оркестра» во всей совокупности иммунных взаимодействий.

Особенное внимание последних лет в исследованиях этой системы уделяется двум процессам – CS и коагуляции в жидкой фазе как инструментам мгновенного реагирования на внешние и внутренние угрозы и в то же время источникам неблагоприятных развитий патологических процессов.

Процесс коагуляции также может неконтролируемо усиливаться, а совместное усиление этих систем способствует критическим осложнениям различных патологий. Известно, что диссеминированное внутрисосудистое свертывание и полиорганная недостаточность являются следствием нарушения регулирования CS и усилением положительных обратных связей CS и коагуляции [1]. Но не только в кризисных ситуациях взаимодействие этих каскадов способствует усилению патологических процессов – при атеросклерозе, диабете, раке [2], психических заболеваниях [3]. Выявлена существенная роль взаимодействия CS и коагуляции в усилении заболеваний и резистентности к терапии [4]. Направленность и общий уровень взаимодействия CS и коагуляции определяются генетическими условиями и состоянием организма в каждый момент времени.

2. Маркеры воспаления.

Среди многочисленных патогенетических гипотез шизофрении важное место принадлежит изучению роли воспаления в развитии этого заболевания. Вследствие существования нейроиммунных взаимосвязей активация нейровоспаления в мозге [5] ассоциирована с развитием системных воспалительных реакций, сопровождающихся повышением уровня различных медиаторов воспаления в крови пациентов [6]. Ранее было показано, что в качестве биомаркеров, отражающих активность текущего патологического процесса в мозге при шизофрении и взаимосвязанных с остротой и тяжестью клинического состояния больных, выступают [7, 8]:

- активность лейкоцитарной эластазы (LE) – сериновой протеазы, выбрасываемой активированными нейтрофилами в процессе дегрануляции в очаге воспаления;

- функциональная активность основного эндогенного ингибитора LE – острофазного белка, $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ - π), синтезирующегося в печени;

- уровень антител к белку S-100b (abS-100b) – маркеру активации астроглии, выполняющего также роль нейротрофического фактора для серотонинергических нейронов.

3. Ферменты метаболизма глутамата и антиоксидантной защиты.

Важным аспектом патологии эндогенных психозов (шизофрении) является участие глутаматной системы в развитии патологического процесса [9]. Снижение активности NMDA-рецепторов (NMDAR) на ингибирующих ГАМК-интернейронах приводит к усилению глутаматергической нейротрансмиссии и различным симптомам, возникающим при остром психозе. Получены данные, свидетельствующие о том, что гипофункция NMDAR связана с окислительным стрессом, который также способствует развитию психической патологии, связанной с шизофренией [10].

Патофизиологические процессы, связанные с нарушениями в глутаматергической системе, метаболизме глутамата и окислительным стрессом, вызванным, в частности, нарушениями в системе глутатиона, участвуют в формировании острой фазы с проявлением позитивных симптомов, а также в появлении негативных симптомов и когнитивного дефицита.

Нарушения в глутаматергической системе и метаболизме глутамата были обнаружены при исследованиях мозга [11] и крови пациентов с психозами [12].

Обнаружены изменения активности фермента обмена глутамата – глутаматдегидрогеназы (GDG), глутатион-зависимых ферментов – глутатион-S-трансферазы (GST) и глутатионредуктазы (GR), а также комплекса IV дыхательной цепи митохондрий – цитохром с-оксидазы (COX) в тромбоцитах при психических заболеваниях [13].

Оценивать биохимические связи во всей совокупности взаимодействий маркеров между собой не представляется возможным из-за сложности совокупной системы, обладающей к тому же положительными и отрицательными обратными связями, которые дополнительно усложняют процесс принятия решений на основе аналитических данных. Поэтому в качестве модели, объединяющей все перечисленные маркеры, рассматриваем статистическую модель – логистическую регрессию, целью синтеза которой является обеспечение объективных оснований психиатрического диагноза больных.

Цель исследования – разработать статистическую модель, объединяющую известные и проверенные для психических заболеваний биохимические маркеры для пациентов с шизофренией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинико-биологическое исследование проведено на базе ФГБНУ НЦПЗ. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ

(протокол № 301 от 05.09.2016) и выполнено с соблюдением современных этических нормы и правил биомедицинских исследований, утвержденных Хельсинкским соглашением Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 1975, 2000 г.).

В исследовании участвовала группа из 47 больных женщин с диагнозом «шизофрения» (МКБ-10, F20) в возрасте 18–50 лет (Me – 22 года), поступивших в стационар в стадии обострения заболевания. В группу контроля вошли 25 здоровых женщин такого же возраста.

Все перечисленные маркеры оценивали в плазме, тромбоцитах и эритроцитах крови больных и здоровых.

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз «шизофрения», F20 по классификации МКБ-10, острое психотическое состояние. Критерии исключения: возраст пациентов до 18 и старше 50 лет, органическое поражение ЦНС, травмы головного мозга, тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, обострение воспалительных или инфекционных заболеваний, употребление психоактивных веществ.

Оценку CS осуществляли с помощью разработанного нами метода оценки функциональной активности системы комплемента на тест организмах – инфузориях *Tetrahymena pyriformis*, гибель которых при воздействии плазмы крови связана с активацией системы комплемента. Метод, описанный в [14], состоит в циклическом подсчете живых клеток простейших в растворе плазмы крови. Подсчет производится на приборе БиоЛат [15] с программой AutoCiliata, разработанной нами.

Функциональную активность системы комплемента в плазме крови оценивали на основании вы-

численного показателя $faCS = 100 \times 1 / T_{50}$, где T_{50} – время гибели половины клеток.

Маркеры коагуляции – плотность сгустка (D) и начальную скорость образования сгустка (Vi) – оценивали методом тромбодинамики [16]. Маркеры воспаления – активность LE и функциональную активность $\alpha 1$ - π , а также уровень антител к белку $S-100b$ – оценивали в соответствии с методами, приведенными в работе [7]. Маркер метаболизма глутамата и показатель энергетического обмена – активность GDH и COX соответственно – оценивали в тромбоцитах. Маркеры антиоксидантной защиты – активность глутатион-зависимых ферментов – оценивали в тромбоцитах (GST , GR) и эритроцитах ($GSTer$, $GRer$) в соответствии с методами, приведенными в работах [12, 13, 17].

Результаты измерений указанных маркеров в обследованных группах оценивали с помощью инструментов программы Statistica 10, таких как описательные статистики и критерий Шапиро – Уилка, ранговые корреляции Спирмена, квантильные регрессионные уравнения пар маркеров и логистические уравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с критерием Шапиро – Уилка ($W \geq 0,946$; $p \leq 0,05$) только два предиктора в группе из 47 больных (COX и GDH), а в группе из 25 здоровых только один (GDH) ($W \geq 0,918$; $p \leq 0,05$) имеют нормальный закон распределения вероятностей. Поэтому для анализа статистических параметров этих групп использованы медианы, коэффициенты вариации и интерквартильные интервалы предикторов (табл. 1). Для оценки связи предикторов использовали непараметрический метод ранговых корреляций Спирмена (табл. 2, 3).

Таблица 1

Показатель	Описательные статистики предикторов групп больных и здоровых			
	Группа больных, $n = 47$		Группа здоровых, $n = 25$	
	$Me (Q_{25}; Q_{75})$	Коэффициент вариации	$Me (Q_{25}; Q_{75})$	Коэффициент вариации
$faCS$	4,61 (3,12; 6,76)	50,9	6,75 (6; 7,5)	15,32
Vi	54,5 (51; 57)	8,92	52,6 (47; 55)	11,78
D	22 480 (20 743; 24 671)	14,04	22 029 (20 623; 23 627)	11,23
LE	234,4 (210,5; 265,7)	16,69	197 (187; 200)	5,91
$\alpha 1$ - π	40,70 (33,7; 47,4)	20,31	33,7 (32; 35)	9,31
$abS-100b$	0,78 (0,69; 0,89)	17,86	0,77 (0,68; 0,79)	9,28
COX	5,10 (4,2; 5,71)	22,34	5,47 (5,05; 6,27)	18,85
GDH	5,93 (5,11; 6,86)	22,97	6,87 (5,77; 8,28)	19,04
GR	9,12 (7,54; 10,32)	30,85	10,50 (8,86; 11,78)	27,24
GST	14,73 (11,54; 17)	24,27	17,25 (13,96; 19,22)	18,68
$GRer$	2,10 (1,66; 2,37)	19,74	1,65 (1,41; 2)	27,71
$GSTer$	2,61 (2,23; 3,43)	35,69	2,09 (1,57; 2,74)	41,2

Таблица 2

Ранговые корреляции Спирмена 12 маркеров для группы больных (PKC)												
Показатель	faCS	Vi	D	LE	$\alpha 1-\pi$	abS-100b	COX	GDG	GR	GST	GRer	GSTer
faCS	1	-0,41	-0,23	-0,04	0,08	-0,12	0,01	0,06	0,04	0,09	-0,05	0,01
Vi	-0,41	1	0,26	0,1	-0,06	0,05	-0,15	-0,23	0,03	-0,17	-0,17	-0,17
D	-0,23	0,26	1	0,05	0,23	-0,23	-0,01	-0,15	0,17	0,15	-0,01	0,08
LE	-0,04	0,1	0,05	1	-0,14	-0,08	-0,15	0,1	0,2	0,01	-0,07	-0,04
$\alpha 1-\pi$	0,08	-0,06	0,23	-0,14	1	-0,07	0,17	0,26	-0,01	0,12	0,12	0,21
abS-100b	-0,12	0,05	-0,23	-0,08	-0,07	1	0,15	0,04	0,01	-0,22	0,1	0,03
COX	0,01	-0,15	-0,01	-0,15	0,17	0,15	1	-0,13	-0,34	-0,13	0,13	0,01
GDG	0,06	-0,23	-0,15	0,1	0,26	0,04	-0,13	1	0,19	0,21	0,17	-0,12
GR	0,04	0,03	0,17	0,2	-0,01	0,01	-0,34	0,19	1	0,49	0,17	0,13
GST	0,09	-0,17	0,15	0,01	0,12	-0,22	-0,13	0,21	0,49	1	0,15	0,37
GRer	-0,05	-0,17	-0,01	-0,07	0,12	0,10	0,13	0,17	0,17	0,15	1	0,35
GSTer	0,01	-0,17	0,08	-0,04	0,21	0,04	0,01	-0,12	0,13	0,37	0,35	1

Примечание. Выделенные жирным шрифтом значения корреляции значимы на уровне $p \leq 0,05$ (здесь и в табл. 3).

Таблица 3

Ранговые корреляции Спирмена 12 маркеров для группы здоровых (PKC)												
Показатель	faCS	Vi	D	LE	$\alpha 1-\pi$	abS-100b	COX	GDG	GR	GST	GRer	GSTer
faCS	1	0,25	-0,07	0,11	-0,35	0,19	-0,17	0,07	0,09	-0,04	0,15	0,13
Vi	0,25	1	0,15	0,04	-0,3	0,31	-0,32	-0,29	-0,26	-0,18	-0,04	0,11
D	-0,07	0,15	1	-0,1	-0,02	-0,16	0,14	-0,08	0,15	-0,22	-0,08	-0,28
LE	0,11	0,04	-0,1	1	0,07	-0,05	0,36	0,54	-0,43	0,14	0,09	0,05
$\alpha 1-\pi$	-0,35	-0,3	-0,02	0,07	1	-0,45	0,07	0,1	-0,28	-0,09	-0,1	0,01
abS-100b	0,19	0,31	-0,16	-0,05	-0,45	1	-0,15	-0,26	0,11	0,02	0,28	-0,05
COX	-0,17	-0,32	0,14	0,36	0,07	-0,15	1	0,47	0,13	0,68	-0,11	0,07
GDG	0,07	-0,29	-0,08	0,54	0,1	-0,26	0,47	1	0,18	0,55	-0,27	-0,3
GR	0,09	-0,26	0,15	-0,43	-0,28	0,11	0,13	0,18	1	0,25	-0,03	-0,36
GST	-0,04	-0,18	-0,22	0,14	-0,09	0,02	0,68	0,55	0,25	1	-0,19	0,08
GRer	0,15	-0,04	-0,08	0,09	-0,1	0,28	-0,11	-0,27	-0,03	-0,19	1	0,26
GSTer	0,15	0,11	-0,28	0,05	0,01	-0,05	0,07	-0,3	-0,36	0,08	0,26	1

Изменение корреляционных связей в группах пациентов и контроля предположительно отражает изменения изучаемой системы, оценка которой в силу многочисленных прямых и опосредованных связей между маркерами может быть получена с помощью анализа парных корреляций.

Для выявления факта одинакового распределения пар предикторов, у которых обнаружена хотя бы слабая корреляционная связь ($PKC \geq 0,3$) хотя бы в одной группе, построены графики квантильной регрессии ($Q-Q$). На рисунке показаны графики $Q-Q$ для пар предикторов группы больных с отмеченной корреляцией в сравнении с графиками $Q-Q$ группы здоровых. Каждый график сопровождается двумя уравнениями – полиномиальным уравнением регрессии $Q-Q$ и линейным уравнением, построенным с помощью метода наименьших квадратов.

Все биохимические маркеры находятся в сложных взаимодействиях, мощность которых может случайным образом изменяться, квантильная регрессия показывает, насколько сильно или слабо связаны между собой маркеры попарно, и эта связь, как правило, нелинейная. Поэтому графики квадратичной квантильной

регрессии дают возможность оценить силу связи. При накоплении эта информация может быть основой построения сетевых моделей биохимических взаимодействий. Такие модели для каждой конкретной патологии помогут выявить критические точки терапевтического воздействия, оптимизация которого уменьшает количество и побочные эффекты фармпрепаратов.

После оценки статистических характеристик двух исследуемых выборок было получено аналитическое уравнение (модель), которое поможет оценивать и классифицировать совокупность маркеров, характеризующих принадлежность пациента к группе больных или здоровых.

Для этого использовали логистическую регрессию, имеющую следующие особенности. Результат регрессии вычислялся как вероятность наступления события. При этом зависимая переменная должна быть категориальной, независимые переменные могут не быть нормально распределенными, или линейно связанными, или равно дисперсными, что характерно для наших результатов измерений (см. табл. 1–3). Результатом уравнения (1) логистической регрессии является вероятность принадлежности

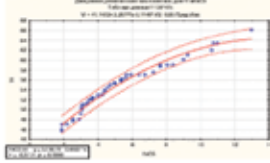
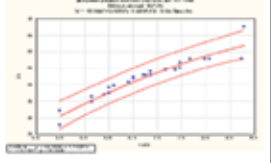
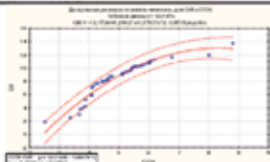
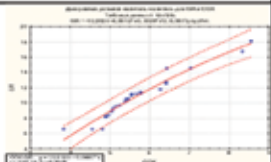
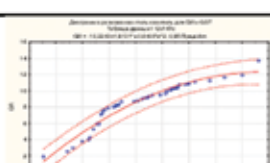
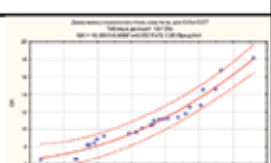
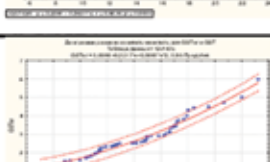
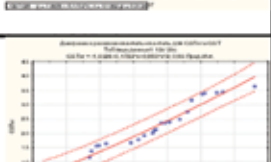
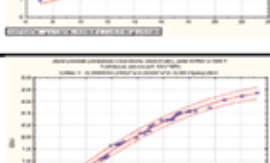
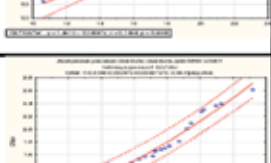
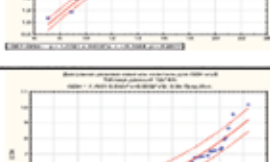
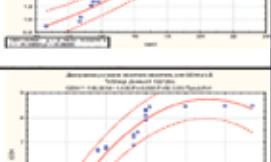
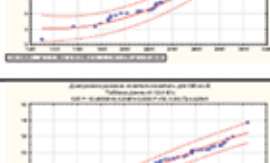
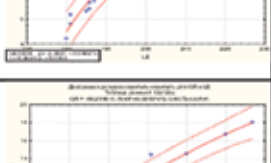
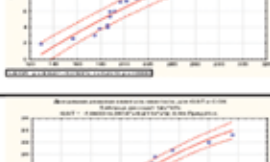
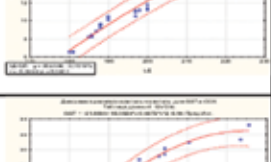
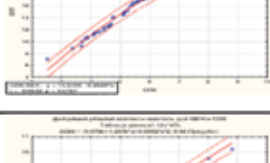

Группа больных (47)		Группа здоровых (25)	
	$Vi = 41,15 + 3,27 \cdot (faCS) - 0,115 \cdot (faCS)^2$ $Vi = 57,96 - 0,68 \cdot (faCS);$ $r = -0,3771; p = 0,0090$ $PKC = -0,41$		$Vi = -10,86 + 12,94 \cdot (faCS) - 0,53 \cdot (faCS)^2$ $Vi = 44,1 + 1,14 \cdot (faCS);$ $r = 0,1937; p = 0,3536$ $PKC = 0,25$
	$GR = -13,17 + 6,29 \cdot (COX) - 0,38 \cdot (COX)^2$ $GR = 12,033 - 0,7 \cdot (COX);$ $r = -0,3002; p = 0,0403$ $PKC = -0,34$		$GR = -10,2 + 4,58 \cdot (COX) - 0,15 \cdot (COX)^2$ $GR = 10,51 + 0,05 \cdot (COX);$ $r = 0,0178; p = 0,9326$ $PKC = 0,13$
	$GR = -10,22 + 1,91 \cdot (GST) - 0,04 \cdot (GST)^2$ $GR = 3,23 + 0,36 \cdot (GST);$ $r = 0,4876; p = 0,0005$ $PKC = 0,49$		$GR = 10,37 - 0,91 \cdot (GST) + 0,05 \cdot (GST)^2$ $GR = 7,86 + 0,17 \cdot (GST);$ $r = 0,1862; p = 0,3728$ $PKC = 0,25$
	$GSTer = 0,61 + 0,02 \cdot (GST) + 0,01 \cdot (GST)^2$ $GSTer = 1,52 + 0,09 \cdot (GST);$ $r = 0,3189; p = 0,0289$ $PKC = 0,37$		$GSTer = -1,65 + 0,17 \cdot (GST) + 0,003 \cdot (GST)^2$ $GSTer = 1,46 + 0,04 \cdot (GST);$ $r = 0,1454; p = 0,4880$ $PKC = 0,08$
	$GRer = -0,6 + 0,26 \cdot (GST) - 0,004 \cdot (GST)^2$ $GRer = 1,77 + 0,02 \cdot (GST);$ $r = 0,1584; p = 0,2877$ $PKC = 0,35$		$GRer = 0,44 - 0,003 \cdot (GST) + 0,004 \cdot (GST)^2$ $GRer = 2,14 - 0,03 \cdot (GST);$ $r = -0,1880; p = 0,3680$ $PKC = -0,19$
	$GDH = 7,79 - 0,05 \cdot (LE) + 0,0002 \cdot (LE)^2$ $GDH = 4,56 + 0,006 \cdot (LE);$ $r = 0,1770; p = 0,2340$ $PKC = 0,1$		$GDH = -146,06 + 1,44 \cdot (LE) - 0,003 \cdot (LE)^2$ $GDH = -2,49 + 0,05 \cdot (LE);$ $r = 0,4226; p = 0,0353$ $PKC = 0,54$
	$GR = -13,49 + 0,13 \cdot (LE) - 0,0001 \cdot (LE)^2$ $GR = 4,5527 + 0,02 \cdot (LE);$ $r = 0,2513; p = 0,0883$ $PKC = 0,2$		$GR = -89,3 + 0,76 \cdot (LE) - 0,001 \cdot (LE)^2$ $GR = 30,66 - 0,1 \cdot (LE);$ $r = -0,3999; p = 0,0477$ $PKC = -0,43$
	$GST = -7,1 + 5,4 \cdot (COX) - 0,21 \cdot (COX)^2$ $GST = 15,85 - 0,26 \cdot (COX);$ $r = -0,0842; p = 0,5737$ $PKC = -0,13$		$GST = -21,89 + 10,38 \cdot (COX) - 0,61 \cdot (COX)^2$ $GST = 5,5 + 2,0 \cdot (COX);$ $r = 0,6808; p = 0,0002;$ $PKC = 0,68$
	$GDH = -0,08 + 1,21 \cdot (COX) + 0,0002 \cdot (COX)^2$ $GDH = 6,31 - 0,06 \cdot (COX);$ $r = -0,0453; p = 0,7622$ $PKC = -0,13$		$GDH = -13,49 + 5,8 \cdot (COX) - 0,378 \cdot (COX)^2$ $GDH = 3,73 + 0,56 \cdot (COX);$ $r = 0,4553; p = 0,0222$ $PKC = 0,47$

Рисунок. Зависимости предикторов двух групп

пациента к группе больных или здоровых в соответствии с результатами исследования маркеров-предикторов. В качестве бинарной переменной добавлена переменная P , которая для группы больных равна «0», для группы здоровых – «1»:

$$P = 1 / (1 + e^{-Z}), \quad (1)$$

где $Z = a_0 + a_1 \times x_1 + a_n \times x_n$.

Коэффициенты a_0, a_1, \dots, a_n вычисляли с помощью процедуры «Логит регрессия» программы Statistica 10. Общее логистическое уравнение для всех 12 маркеров неправдоподобно:

$$\chi^2(13) = \dots, p = 1,0 [18].$$

Удаляя по одному предиктору, строили логистическое уравнение для нахождения предикторов, приводящих к неправдоподобному результату. Такими предикторами оказались два показателя: плотность сгустка (D), отражающая состояние системы коагуляции, и активность лейкоцитарной эластазы (LE) – маркера дегрануляционной активности нейтрофилов.

Результирующее уравнение включает 10 независимых переменных ($faCS$, Vi , $\alpha 1$ - π , abS -100b, COX , GDG , GR , GST , $GRer$, $GSTer$) и зависимую бинарную переменную P (2):

$$P = 1 / (1 + e^{-Z}), \quad (2)$$

где $Z = 5,78 + 0,399 \times (faCS) - 0,014 \times Vi - 0,4 \times (\alpha 1-\pi) - 8,24 \times (abS-100b) + 1,9 \times (COX) + 0,58 \times (GDG) + 0,33 \times (GR) - 0,17 \times (GST) - 2,02 \times (GRer) + 0,27 \times (GSTer)$.

Значение функции потерь равно 17,7 и является минимальным среди всех других вариантов уравнений. Критерий Пирсона $\chi^2(11) = 57,6$; $p = 0,001$. Оценку значимости коэффициентов регрессии проводили с помощью теста Вальда (табл. 4).

Таблица 4

Значимость коэффициентов уравнения регрессии		
Показатель	Тест Вальда	p
Св. член	1,84	0,175
$faCS$	5,49	0,019
Vi	3,95	0,046
$\alpha 1$ - π	13,4	<0,001
abS -100b	0,54	0,462
COX	10,5	0,001
GDH	4,80	0,029
GR	6,01	0,014
GST	3,56	0,059
$GRer$	2,32	0,127
$GSTer$	0,87	0,350

Примечание. Результаты, выделенные жирным шрифтом, значимы на уровне $p \leq 0,05$.

Оценка правдоподобия логистического уравнения дает общее представление о его коэффициентах. В соответствии с этим критерием были определены пре-

дикторы со своими коэффициентами, уравнение для которых имеет наименьшее значение функции потерь.

Правильно предсказанное значение «0» (принадлежность к группе больных) – 91,5%. Правильно предсказанное значение «1» (принадлежность к группе здоровых) – 80%.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании коэффициента вариации выявлено, что маркеры в группе больных отличаются большей вариабельностью от маркеров группы здоровых (см. табл. 1). В группе больных восемь маркеров ($faCS$, $\alpha 1$ - π , GR , GST , COX , GDH , $GSTer$, $GRer$) сильно вариабельные, три маркера (D , LE , abS -100b) – средне вариабельные и только один маркер (Vi) – слабо вариабельный. В группе здоровых вариабельность маркеров следующая – только три маркера (GR , $GRer$, $GSTer$) сильно вариабельные, шесть маркеров ($faCS$, Vi , D , COX , GDH , GST) средне вариабельные и три маркера ($\alpha 1$ - π , LE , abS -100b) слабо вариабельные. Также отличаются диапазоны «нижний – верхний квартиль» у всех маркеров двух групп. Этот результат достаточно характерен для биохимических маркеров при сравнении групп больных здоровых.

Изменение корреляционных связей в группах пациентов и контроля предположительно отражает изменения изучаемой системы, оценка которой в силу многочисленных прямых и опосредованных связей между маркерами может быть получена с помощью анализа парных корреляций. Оценка парных корреляций по Спирмену выявила только несколько слабых связей в группе больных и немного более сильные в группе здоровых. Поэтому на следующих этапах исследования оценка парных корреляций совместно с квантильной регрессией поможет выявлять критические связи, изменения в которых ответственные за развитие патологического процесса.

Для оценки парных зависимостей случайных величин использована процедура получения уравнений и соответствующих графиков «квантиль – квантиль», так как известно, что две случайные величины распределены одинаково и имеют зависимость такую же, как зависимость их квантилей. Графики квадратичной квантильной регрессии дают возможность оценить силу связи. При накоплении эта информация может быть основой построения сетевых моделей биохимических взаимодействий. Такие модели для каждой конкретной патологии помогут выявить критические точки терапевтического воздействия, оптимизация которого уменьшает количество и побочные эффекты фармпрепаратов.

Для всех пар предикторов (см. рис.) их зависимости наилучшим образом аппроксимируются квадрат-

ным уравнением, при этом характер уравнений для пар из двух групп разный.

Нелинейность зависимостей пар маркеров является, скорее всего, общим законом для описания взаимодействий биохимических молекул. Так, для CS/Vi нелинейность возникает за счет обратных связей в общей системе «комплемент – коагуляция». Для пар лейкоцитарная эластаза/глутаматдегидрогеназа (LE/GDG) и лейкоцитарная эластаза/глутатионредуктаза (LE/GR) – связь нелинейная из-за сложных взаимодействий нейтрофилов и тромбоцитов, служащих источником модельных маркеров для оценки моделируемых ферментов клеток мозга.

При сравнении отдельных маркеров в группе больных и здоровых невозможно однозначно определить принадлежность пациента к группе больных, т.е. есть пациенты, у которых не все исследованные маркеры отличны от нормы. Поэтому оценка по отдельным маркерам неэффективна, модель, включающая совокупность маркеров их взаимодействий, представляет интерес с фундаментальных позиций, а практический аспект этого вопроса заключается в возможном использовании полученных результатов для ранней диагностики заболевания.

Анализ современной литературы показал, что создание панелей биомаркеров при шизофрении является актуальным направлением исследований. Например, разработаны модели с использованием белков сигнального пути NMDA-рецептора и метаболизма триптофана [19], воспалительных и иммунных биомаркеров [20]. На данном этапе разработанная модель может демонстрировать новый формализованный подход к диагностике психических заболеваний. В целом для практического применения моделей необходимо проведение исследований на разных клинических группах пациентов с шизофренией с созданием совокупности моделей, которые будут использоваться для диагностики и оптимизации терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С помощью статистических процедур выявлены 10 биохимических маркеров, объединенных в систему, которая адекватно описывается логистической моделью и отражает вовлеченность иммунных реакций, гемостаза и окислительного стресса в развитие патологического процесса при шизофрении. Такими показателями являются: функциональная активность системы комплемента, начальная скорость образования фибринового сгустка, функциональная активность $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора и уровень антител к белку S-100b в плазме крови, активность глутаматдегидрогеназы и цитохром с-оксидазы в тромбоцитах, активность глутатион-S-трансферазы

и глутатионредуктазы в тромбоцитах и эритроцитах. Два показателя (плотность сгустка при оценке коагуляции и активность лейкоцитарной эластазы) не вошли в данную систему, что, вероятно, обусловлено особенностями протекания шизофренического процесса в рамках рассматриваемого в настоящей работе психопатологического синдрома.

Модель оценена с помощью критерия Пирсона ($\chi^2(11) = 57,6; p = 0,001$) и вычисления правильных предсказаний (91 и 80%) по всей выборке, состоящей из двух групп – больных и здоровых.

Эта работа может рассматриваться как новый подход к диагностике психических заболеваний. Как правило, большинство биохимических маркеров неспецифичны, только их совокупность и выявление наиболее критических связей помогут создать эффективные модели, востребованные в клинической практике.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Markiewski M.M., Nilsson B., Ekdahl K.N., Mollnes T.E., Lambris J.D. Complement and coagulation: strangers or partners in crime? *Trends in Immunology*. 2007;28(4):184–192. DOI: 10.1016/j.it.2007.02.0062.
2. Conway E.M. Reincarnation of ancient links between coagulation and complement. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(1):S121–S132. DOI: 10.1111/jth.12950.
3. Spivak B., Radwan M., Brandon J., Baruch Y., Stawski M., Tyano S. et al. Reduced total complement haemolytic activity in schizophrenic patients. *Psychological Medicine*. 1993;23(2): 315–318. DOI: 10.1017/s0033291700028397.
4. Черемных Е.Г., Иванов П.А., Фактор М.И., Позднякова А.Н., Шилов Ю.Е., Брусов О.С. Роль системы комплемента в патогенезе вирусной инфекции SARS-CoV-2 при психических заболеваниях. *Психиатрия*. 2021;(19)4:76–89. DOI: 10.30629/2618-6667-2021-19-4-76-89.
5. Buckley P.F. Neuroinflammation and schizophrenia. *Current Psychiatry Reports*. 2019;21(8):72. DOI: 10.1007/s11920-019-1050-z.
6. Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophrenia Bulletin*. 2018;44(5):973–982. DOI: 10.1093/schbul/sby024.
7. Ключник Т.П., Бархатова А.Н., Шешенин В.С., Андросова Л.В., Зозуля С.А., Отман И.Н. и др. Особенности иммунологических реакций у пациентов пожилого и молодого возраста с обострением шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(2): 53–59. DOI: 10.17116/jnevro202112102153.
8. 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. DOI: 10.30629/2618-6667-2021-19-2-29-38.
9. McCutcheon R.A., Krystal J.H., Howes O.D. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*. 2020;19(1):15–33. DOI: 10.1002/wps.20693.
10. Hardingham G.E., Do K.Q. Linking early-life NMDAR hypofunction and oxidative stress in schizophrenia pathogene-

- sis. *Nature Reviews Neuroscience*. 2016;17(2):125–134. DOI: 10.1038/nrn.2015.19.
11. Hu W., MacDonald M.L., Elswick D.E., Sweet R.A. The glutamate hypothesis of schizophrenia: evidence from human brain tissue studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1338(1):38–57. DOI: 10.1111/nyas.12547.
 12. Прохорова Т.А., Бокша И.С., Савушкина О.К., Терешкина Е.Б., Воробьева Е.А., Помыткин А.Н. и др. Активность тромбоцитарной глутаматдегидрогеназы у больных с эндогенными психозами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(3):44–48. DOI: 10.17116/jnevro20161163144-48.
 13. Терешкина Е.Б., Савушкина О.К., Бокша И.С., Прохорова Т.А., Воробьева Е.А., Омельченко М.А. 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. DOI: 10.17116/jnevro201911902161.
 14. Иванов П.А., Фактор М.И., Карпова Н.С., Черемных Е.Г., Брусов О.С. Комплемент-опосредованная гибель инфузорий *Tetrahymena pyriformis* под воздействием сыворотки крови человека. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015;160(12):739–743.
 15. Черемных Е.Г., Покатаев А.С., Гридунова В.Н.; АО «БМК-ИНВЕСТ», ВНИИИ медицинской техники и Московским городским центром Госкомсанэпиднадзора России. Прибор для биологических исследований. Патент № 2361913С2 РФ, МПК C12 M 1/00, C12 M 1/34, G01 № 33/02, G01 № 33/00, C12 Q 1/02, C12 Q 1/00, A23 K 1/00. № 2006136885/13; Заявл. 18.10.06; Оpubл. 20.07.09, Бюл. № 20.
 16. Брусов О.С., Симашкова Н.В., Карпова Н.С., Фактор М.И., Никитина С.Г. Тромбодинамические показатели гиперкоагуляции крови у детей с детским аутизмом и детской шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019;119(1):59–63. DOI: 10.17116/jnevro201911901159.
 17. Benecke R., Strümper P., Weiss H. Electron transfer complexes I and IV of platelets are abnormal in Parkinson's disease but normal in Parkinson-plus syndromes. *Brain*. 1993;116(6):1451–1463. DOI: 10.1093/brain/116.6.1451.
 18. Royston T.P. Approximating the Shapiro – Wilk W-Test for non-normality. *Statistics and Computing*. 1992;2:117–119. DOI: 10.1007/BF01891203.
 19. Lin E., Lin C.H., Hung C.C., Lane H.Y. An ensemble approach to predict schizophrenia using protein data in the N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) and tryptophan catabolic pathways. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020;8:569. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00569.
 20. Li Y., Yolken R., Cowan D.N., Boivin M.R., Liu T., Niebuhr D.W. Biomarker identification and effect estimation on schizophrenia – a high dimensional data analysis. *Frontiers in Public Health*. 2015;3:75. DOI: 10.3389/fpubh.2015.00075.

Вклад авторов

Черемных Е.Г. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка результатов, написание текста статьи. Савушкина О.К. – статистическая обработка результатов, подбор литературы, редактирование текста статьи. Прохорова Т.А., Зозуля С.А. – сбор и обработка материала, выполнение исследования, написание текста статьи. Отман И.С. – сбор и обработка материала, выполнение исследований, оформление статьи. Позднякова А.Н., Карпова Н.С., Шилов Ю.Е. – сбор и обработка материала, выполнение исследований. Ключник Т.П. – разработка концепции и дизайна исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Информация об авторах

Черемных Елена Григорьевна – канд. техн. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория биохимии, НЦПЗ, г. Москва, elcher10@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5166-4462>

Савушкина Ольга Константиновна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория нейробиологии, НЦПЗ, г. Москва, osavushkina1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5996-6606>

Прохорова Татьяна Андреевна – науч. сотрудник, лаборатория нейробиологии, НЦПЗ, г. Москва, gnidra@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3574-2165>

Зозуля Светлана Александровна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория нейробиологии, НЦПЗ, г. Москва, s.ermakova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

Отман Ирина Николаевна – канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория нейробиологии, НЦПЗ, г. Москва, irinaot@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3745-8413>

Позднякова Анастасия Николаевна – мл. науч. сотрудник, лаборатория патофизиологии, НЦПЗ, г. Москва, fanianastya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9137-0167>

Карпова Наталья Сергеевна – науч. сотрудник, лаборатория биохимии, НЦПЗ, г. Москва, nat_karpova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2061-8097>

Шилов Юрий Евгеньевич – канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория биохимии, НЦПЗ, г. Москва, shilov-nl@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9301-2294>

Ключник Татьяна Павловна – д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории нейробиологии, директор НЦПЗ, г. Москва, klushnik2004@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

✉ Черемных Елена Григорьевна, elcher10@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.09.2023;
одобрена после рецензирования 03.10.2023;
принята к публикации 16.11.2023