



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Славица С. Минић Јанићијевић

**УТИЦАЈ IL-33/ST2 СИГНАЛНОГ ПУТА И ГАЛЕКТИНА-3  
НА КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ  
ПАЦИЈЕНАТА СА СХИЗОФРЕНИЈОМ У РЕМИСИЈИ**

докторска дисертација

Крагујевац, 2024. године



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU  
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Slavica S. Minić Janićijević

**UTICAJ IL-33/ST2 SIGNALNOG PUTA I GALEKTINA-3  
NA KLINIČKE KARAKTERISTIKE  
PACIJENATA SA SHIZOFRENIJOM U REMISIJI**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2024. godine



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Slavica S. Minic Janicijevic

**IMPACT OF IL-33/ST2 SIGNALING PATHWAY AND  
GALECTIN-3 ON CLINICAL CHARACTERISTICS  
OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA IN REMISSION**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2024

## Идентификациона страница докторске дисертације

<b>Аутор</b>
Име и презиме: Славица Минић Јанићијевић
Датум и место рођења: 1. 10. 1985. године, Марибор, Словенија
Садашње запослење: специјализант психијатрије, Специјална болница за психијатријске болести „Ковин“ у Ковину
<b>Докторска дисертација</b>
Наслов: Утицај IL-33/ST2 сигналног пута и галектина-3 на клиничке карактеристике пацијената са шизофренијом у ремисији
Број страница: 85
Број слика: фигура 18, табела 18
Број библиографских података: 258
Установа и место где је рад израђен: Клиника за психијатрију Универзитетског клиничког центра Крагујевац и Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Крагујевац
Научна област (УДК): Медицина
<b>Ментор:</b> проф. др Милица М. Боровчанин, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија
<b>Оцена и одбрана</b>
Датум пријаве теме: 25. 10. 2021. године
Број одлуке и датум прихватања теме докторске/уметничке дисертације:
Бр. IV-03-1018/1, 23. 12. 2021. године
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата:
1. <b>Проф. др Иван Јовановић</b> , редовни професор за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, председник, 2. <b>Доц. др Милена Јуришевић</b> , доцент за ужу научну област Клиничка фармација, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, члан, 3. <b>Доц. др Звездана Стојановић</b> , доцент за ужу научну област Психијатрија, Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране, члан.
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације:
1. <b>Проф. др Иван Јовановић</b> , редовни професор за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, председник, 2. <b>Проф. др Звездана Стојановић</b> , ванредни професор за ужу научну област Психијатрија, Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране, члан, 3. <b>Доц. др Катарина Весић</b> , доцент за ужу научну област Неурологија, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, члан.
Датум одбране дисертације:

## Identifikaciona stranica doktorske disertacije

<b>Autor</b>
Ime i prezime: Slavica Minić Janićijević
Datum i mesto rođenja: 1. 10. 1985. godine, Maribor, Slovenija
Sadašnje zaposlenje: specijalizant psihijatrije, Specijalna bolnica za psihijatrijske bolesti „Kovin“ u Kovinu
<b>Doktorska disertacija</b>
Naslov: Uticaj IL-33/ST2 signalnog puta i galektina-3 na kliničke karakteristike pacijenata sa shizofrenijom u remisiji
Broj stranica: 85
Broj slika: figura 18, tabela 18
Broj bibliografskih podataka: 258
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Klinika za psihijatriju Univerzitetskog kliničkog centra Kragujevac i Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac
Naučna oblast (UDK): Medicina
<b>Mentor:</b> prof. dr Milica M. Borovčanin, vanredni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Psihijatrija
<b>Ocena i obrana</b>
Datum prijave teme: 25. 10. 2021. godine
Broj odluke i datum prihvatanja teme doktorske/umetničke disertacije:
Br. IV-03-1018/1, 23. 12. 2021. godine
Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenosti uslova kandidata:
1. <b>Prof. dr Ivan Jovanović</b> , redovni profesor za uže naučne oblasti Mikrobiologija i imunologija i Onkologija, Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, predsednik, 2. <b>Doc. dr Milena Jurišević</b> , docent za užu naučnu oblast Klinička farmacija, Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, član, 3. <b>Doc. dr Zvezdana Stojanović</b> , docent za užu naučnu oblast Psihijatrija, Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane, član.
Komisija za ocenu i odbranu doktorske/umetničke disertacije:
1. <b>Prof. dr Ivan Jovanović</b> , redovni profesor za uže naučne oblasti Mikrobiologija i imunologija i Onkologija, Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, predsednik, 2. <b>Prof. dr Zvezdana Stojanović</b> , vanredni profesor za užu naučnu oblast Psihijatrija, Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane, član, 3. <b>Doc. dr Katarina Vesić</b> , docent za užu naučnu oblast Neurologija, Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, član.
Datum odbrane disertacije:

### Identification page of doctoral dissertation

<b>Author</b>
Name and surname: Slavica Minic Janicijevic
Date and place of birth: October 1 <sup>st</sup> , 1985, Maribor, Slovenia
Current employment: psychiatry resident at the Special Hospital for Psychiatric Diseases "Kovin" in Kovin
<b>Doctoral Dissertation</b>
Title: Impact of IL-33/ST2 signaling pathway and galectin-3 on clinical characteristics of patients with schizophrenia in remission
No. of pages: 85
No. of images: 18 figures, 18 tables
No. of bibliographic data: 258
Institution and place of work: Psychiatric Clinic at the University Clinical Center Kragujevac and the Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac, Kragujevac
Scientific area (UDK): Medicine
<b>Mentor:</b> Prof. Milica M. Borovcanin, Associate Professor of Psychiatry at the Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac
<b>Grade and Dissertation Defense</b>
Topic Application Date: October 25 <sup>th</sup> , 2021.
Decision number and date of acceptance of the doctoral/artistic dissertation topic: IV-03-1018/1, December 23 <sup>rd</sup> , 2021.
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate:
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Prof. Ivan Jovanovic</b>, Full professor of Microbiology and Immunology and Oncology at the Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac, Head,</li> <li>2. <b>Assis. Prof. Milena Jurisevic</b>, Assistant Professor of Clinical Pharmacy at the Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac, Member,</li> <li>3. <b>Assis. Prof. Zvezdana Stojanovic</b>, Assistant Professor of Psychiatry at the Faculty of Medicine of the Military Medical Academy of the University of Defence, Member.</li> </ol>
Commission for evaluation and defense of doctoral/artistic dissertation:
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Prof. Ivan Jovanovic</b>, Full professor of Microbiology and Immunology and Oncology at the Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac, Head,</li> <li>2. <b>Prof. Zvezdana Stojanovic</b>, Associate Professor of Psychiatry at the Faculty of Medicine of the Military Medical Academy of the University of Defence, Member,</li> <li>3. <b>Assis. Prof. Katarina Vesic</b>, Assistant Professor of Neurology at the Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac, Member.</li> </ol>
Date of Dissertation Defense:

## ЗАХВАЛНИЦА

Ова захвалница није довољна да бих изразила потпуну захвалност и поштовање према свом ментору проф. др Милици М. Боровчанин, која се свом снагом годинама трудила да не нестане воља и мотивација за завршетак започетог рада на овом докторату и да не нестане вера и нада да се у томе и успе. Зато ово и није уобичајена захвалница. Мој ментор и још само неколико људи знају кроз шта се све морало проћи да се испуни задати циљ. Није било лако, није било једноставно, али можда је у томе и највећа драж да се по завршетку писања ове докторске дисертације осети велика испуњеност, задовољство и понос због неодустајања. Највећу заслугу за то управо има она, Милица, научни маг, којој дугујем све што знам у домену научног истраживања и писања научних радова. Дугујем јој и још много тога сем тог знања, али за то је потребна друга захвалница. За помоћ у илустровању докторске дисертације се захваљујем Андријани Васиљевић.

Захваљујем се, наравно, и то најснажније, својој породици, посебно супругу Миленку и ћеркици Касији који су дозволили и имали разумевања да у одређеном периоду мање времена посветим њима, а више писању радова и саме докторске дисертације. Хвала и пријатељима, и свим колегама из установе у којој актуелно радим, Специјалне болнице за психијатријске болести „Ковин“ у Ковину, који су били упућени у мој рад на докторским академским студијама и давали ми неизмерну подршку и ветар у леђа.

„ Не прати срећа храбре, него храбри смеју и кад немају среће. “

*Стеван Даничић*

Славица Минић Јанићијевић

## САЖЕТАК

Схизофренија и даље представља један од најтежих психотичних, детериорантних поремећаја хроничног тока, са знатним утицајем на емоционални и друштвени живот пацијената, поготово јер су уобичајени и соматски коморбидитети, нарочито метаболички синдром и срчане болести.

Циљ ове студије је био да се испита утицај сигналног пута интерлеукина-33 и супресора туморогенезе 2 (IL-33/ST2) и галектина-3 (Gal-3) на клиничке карактеристике пацијената са схизофренијом у ремисији. Поређене су измерене вредности између група испитаника, затим је испитивана могућа повезаност серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 са другим мереним цитокинима, као и са клиничким скоровима психијатријских скала процене и вредностима биомаркера кардиометаболичког ризика у групи пацијената са схизофренијом у ремисији.

Након анализе добијених резултата, утврђена је виша серумска концентрација Gal-3 у групи пацијената са схизофренијом у ремисији у односу на контролну групу здравих. Затим, утврђено је да постоји позитивна корелација IL-33 са проинфламаторним цитокинима IL-6, IL-23, фактором некрозе тумора-алфа (енгл. *Tumor Necrosis Factor-alpha* – TNF- $\alpha$ ) и IL-1 $\beta$ , позитивна корелација sST2 са TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , као и позитивна корелација Gal-3 са IL-23, TNF- $\alpha$  и sST2 у групи пацијената са схизофренијом у ремисији. Утврђена је и значајна повезаност IL-33 и sST2 са клиничким симптомима схизофреније, IL-33 са когницијом, као и sST2 са биомаркерима кардиометаболичког ризика у групи пацијената.

Можемо да закључимо да постоји посебан утицај IL-33/ST2 сигналног пута и Gal-3 на испитиване клиничке карактеристике код пацијената са схизофренијом у ремисији. Ова иницијална анализа нових биомаркера запаљења указује на могућност новог приступа у дијагностици и третману схизофреније.

**Кључне речи:** схизофренија, IL-33, sST2, Gal-3, кардиометаболички ризик.



## ABSTRACT

Schizophrenia remains one of the most severe psychotic and deteriorating disorders with a chronic course that significantly impacts the emotional and social life of patients, often accompanied by common somatic comorbidities, especially metabolic syndrome and heart diseases.

This study aimed to examine the influence of the interleukin-33 and suppressor of tumorigenesis 2 (IL-33/ST2) signaling pathway and galectin-3 (Gal-3) on the clinical characteristics of patients with schizophrenia in remission. Comparison was done between groups, followed by an examination of the possible association of serum concentrations of IL-33, sST2, and Gal-3 with other measured cytokines as well as with the clinical scores of psychiatric assessment scales and with the values of biomarkers of cardiometabolic risk in a group of patients with schizophrenia in remission.

After analyzing the results obtained from the study, it was discovered that there is a higher serum concentration of Gal-3 in patients with schizophrenia who are in remission when compared to healthy individuals. Additionally, there was a positive correlation between IL-33 and pro-inflammatory cytokines such as IL-6, IL-23, tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), and IL-1 $\beta$ . There was also a positive correlation between sST2 and TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ . Furthermore, there was a positive correlation between Gal-3 and IL-23, TNF- $\alpha$ , and sST2 in the group of patients with schizophrenia in remission. In the case of IL-33 and sST2, a significant association was found with the clinical symptoms of schizophrenia, IL-33 was associated with cognition and sST2 with biomarkers of cardiometabolic risk in the patient group.

It can be concluded that there is a specific effect of the IL-33/ST2 signaling pathway and Gal-3 on the clinical characteristics of patients with schizophrenia in remission. This initial analysis of new biomarkers of inflammation indicates the possibility of a new approach in the diagnosis and treatment of schizophrenia.

**Key words:** schizophrenia, IL-33, sST2, Gal-3, cardiometabolic risk.

## САДРЖАЈ

<b>1. УВОД .....</b>	<b>1</b>
1.1. Концепт шизофреније .....	1
1.2. Актуелне класификације и дијагностички критеријуми шизофреније .....	4
1.3. Неуроразвојне теорије шизофреније .....	6
1.4. Неуротрансмитерске теорије шизофреније.....	7
1.5. Неуроинфламација у шизофренији.....	8
1.6. Неуродегенерација и неуропрогресија у шизофренији .....	11
1.7. Алармини у менталним поремећајима .....	12
1.7.1. Сигнални пут интерлеукина-33 и супресора туморогенезе 2 (IL-33/ST2).....	13
1.7.2. Галектин-3 (Gal-3).....	15
1.8. Имунометаболизам пацијената са шизофренијом и улога алармина .....	17
1.9. Антипсихотици и кардиометаболички ризик.....	18
<b>2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ.....</b>	<b>20</b>
2.1. Главни циљеви студије .....	20
2.2. Хипотезе студије .....	20
<b>3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....</b>	<b>21</b>
3.1. Врста студије .....	21
3.2. Основни подаци о испитаницима .....	21
3.2.1. Критеријуми за укључење испитаника у студију .....	21
3.2.2. Критеријуми за искључење испитаника из студије .....	21
3.3. Инструменти и поступци.....	22
3.3.1. Мерење серумских концентрација цитокина и лабораторијских анализа крви.....	22
3.3.2. Клиничко-психијатријска процена .....	22

3.3.2.1. Интервју .....	23
3.3.2.2. Скале психијатријске процене .....	23
3.3.3. Дугоделујућа инјекциона форма атипичних антипсихотика .....	24
3.3.4. Варијабле.....	25
3.3.5. Студијски узорак .....	25
3.4. Статистичка обрада података.....	25
<b>4. РЕЗУЛТАТИ .....</b>	<b>26</b>
4.1. Социодемографске карактеристике испитаника .....	26
4.2. Антропометријске карактеристике и витални параметри пацијената .....	27
4.3. Клиничке карактеристике болести пацијената.....	28
4.4. Примењена терапија антипсихотика .....	29
4.5. Резултати процене стања пацијената клиничким скалама .....	29
4.6. Резултати лабораторијских анализа пацијената.....	31
4.7. Поређење вредности цитокина између група испитаника .....	34
4.8. Корелације серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 и цитокина представника различитих типова имунског одговора пацијената.....	39
4.9. Корелације серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 са скоровима клиничких скала процене пацијената .....	50
4.10. Корелације серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 са вредностима лабораторијских параметара крви пацијената.....	57
4.11. Корелације серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 са вредностима биомаркера кардиометаболичког ризика по пацијента.....	57
4.12. Корелација примењених доза антипсихотика са серумским концентрацијама испитиваних цитокина у групи пацијената .....	57
<b>5. ДИСКУСИЈА .....</b>	<b>58</b>
5.1. Значај истраживања .....	58
5.2. Социодемографске, антропометријске и клиничке карактеристике пацијената .....	59

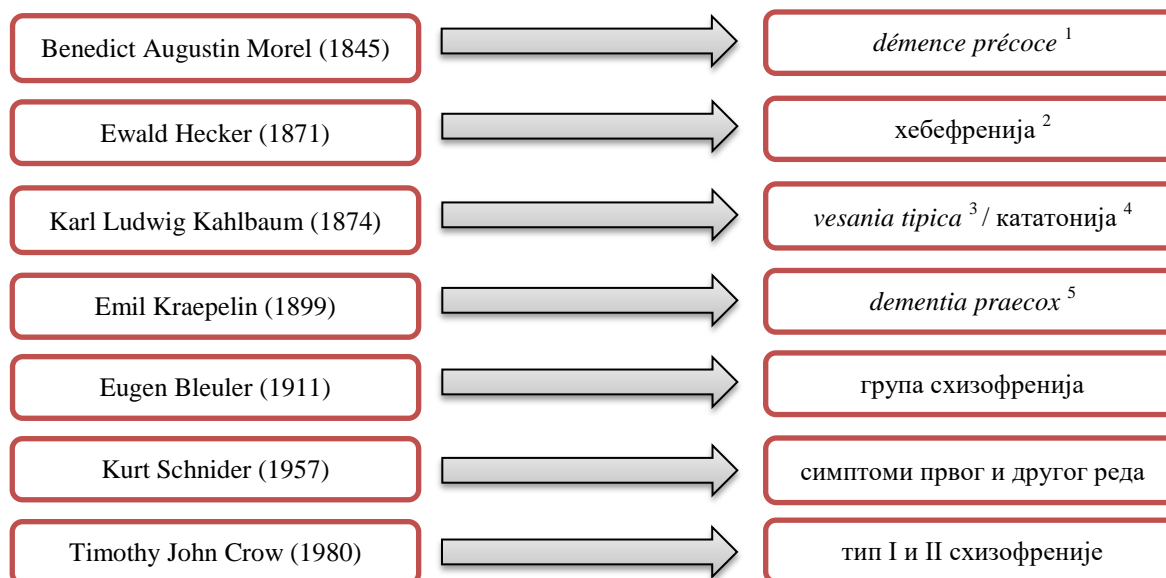
5.3. Серумске концентрације алармина IL-33, sST2 и Gal-3 и цитокина представника различитих типова имунског одговора пацијената.....	60
5.4. Корелације серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 и цитокина представника различитих типова имунског одговора пацијената.....	61
5.5. Корелације серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 са скоровима клиничких скала процене пацијената .....	62
5.6. Корелације серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 са вредностима измерених параметара крвне слике и биомаркера кардиометаболичког ризика по пацијента .....	63
5.7. Утицај терапије антипсихотика на серумске концентрације IL-33, sST2 и Gal-3 ....	65
5.8. Предности и ограничења истраживања .....	66
<b>6. ЗАКЉУЧАК .....</b>	<b>67</b>
<b>7. ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>68</b>
<b>СКРАЋЕНИЦЕ.....</b>	<b>84</b>

## 1. УВОД

### 1.1. Концепт шизофреније

Познато је да су најстарији текстови о психијатрији укључени у ајурведски текст у спису *Charaka Samhita* (1). Древни Индијци су у овом спису, написаном око 600 година пре нове ере, описали депресију, па чак и различите типове личности. Сматрали су да за „пад у лудило” сноси одговорност сам оболели, јер оно настаје из неморалности или због неадекватне исхране, шока због велике радости или страха истог интензитета (2). У античком периоду налазимо и терминологију која би могла да опише пацијента са шизофренијом, па је Хипократ користио термин параноја уз меланхолију и манију, и то у контексту клиничке презентације коју бисмо данас описали као шизофренију (3). Хипократ је имао и теорију да физиолошка одступања могу бити корен менталних поремећаја (4).

Шизофренија и данас представља један од најтежих психотичних, детериорантних поремећаја хроничног тока, са знатним утицајем на емоционални и друштвени живот пацијената (5). Пре назива шизофренија, терминологија, која се односила на овај синдром, често се мењала у зависности од аутора (Фигура 1) (6).



#### Фигура 1. Именовање концепта шизофреније.

<sup>1</sup> фран. *démence précoce* – рана деменција; <sup>2</sup> хебефренија (грч. *ἡβη*: младост + *φρενία*: поума); <sup>3</sup> лат. *vesania tipica* – типично лудило; <sup>4</sup> кататонија (грч. *κατατονία*: затезати); <sup>5</sup> лат. *dementia praecox* – рана деменција.

Крепелин (*Emil Kraepelin*) је прихватио Морелово (*Benedict Augustin Morel*) име *dementia praecox* (лат.) и први пут га уводи 1899. године у четвртом издању свог психијатријског уџбеника (7). Ово је било преломно раздобље за психијатрију, у којем су болести које имају психопатологију афективне димензије одвојене од оних са когнитивном димензијом. Крепелин даље на овим темељима гради дихотомну психијатријску класификацију менталних болести, која је актуелна и данас. Са једне стране ставља афективни поремећај или манично-депресивну психозу, а са друге стране интелектуалне/когнитивне поремећаје, као што је *dementia praecox* и старачка деменција, касније названа Алцхајмерова болест (7, 8).

Сама реч схизофренија, термин оригинално скован од стране циришког психијатра Блојлера (*Eugen Bleuler*) (грч. *schizein* – расцеп, *phrenos* – душа, 1911. године) (9), заиста верно осликава суштину клиничке презентације болести. Наиме, „расцеп душе“ говори о расцепу интрапсихичког функционисања, када личност више не функционише складно и у јединству својих психичких функција, него се оне одвијају независно једна од друге (10). Блојлер сматра да то није један клинички ентитет, већ синдром, група различитих поремећаја са сличном клиничком сликом, која не мора нужно да се погоршава и да је у сржи поремећаја раздор између афективног и мисаоног живота (9). Блојлер дели симптоме схизофреније на фундаменталне или примарне симптоме и на акцесорне или секундарне симптоме. Примарни симптоми су такозвани „4А“ симптоми: поремећај асоцијација, поремећај афективитета, амбиваленција и аутизам. Секундарни симптоми су: суманутости, халуцинације и кататони симптоми (10).

После Крепелина и Блојлера, концепт схизофреније даље развија немачки психијатар Шнајдер (*Kurt Schneider*) на основу својих истраживања (1959. година) (11, 12). Према Шнајдеру постоје само карактеристични симптоми схизофреније које он класификује као симптоме првог и другог реда. Опсервација било ког симптома првог реда указује на схизофренију, осим ако нема органског оштећења централног нервног система (ЦНС), а то су три врсте аудитивних халуцинација (чујне мисли, гласови који се свађају и коментаришу), три врсте сензација (уметање, крађа и емитовање мисли) и такође искуства утицаја на тело, сумануте перцепције, као и друга искуства која утичу на осећања, мотивацију и вољу. Симптоми другог реда су дијагностички мање извесни: други поремећаји перцепције, нагле сумануте мисли, депресивне и еуфоричне промене расположења, осећаји емоционалног осиромашења. Шнајдерови симптоми првог и другог реда су имали значајан утицај на каснији развој психијатријских класификација и на дијагностичке критеријуме (13–15).

Осамдесетих година прошлог века појавили су се димензионални концепти, који се односе на две групе симптома које се истовремено јављају код пацијената са схизофренијом, а то су позитивни симптоми (продуктивни или психотични) и негативни (дефицитарни) (16). Британски психијатар Кроу (*Timothy Crow*) је тада предложио поделу схизофреније на тип 1 схизофреније са акутним почетком, добром прогнозом, позитивним симптомима, који је повезан са допаминергичком хиперфункцијом, и тип 2 схизофреније са постепеним почетком, лошијом прогнозом, негативним симптомима, који је повезан са смањеном продукцијом допамина и структурним абнормалностима у мозгу (проширене латералне коморе, дилатација кортикалних фисура, као и сулкуса) (17–19).

Америчка научница Андреасен (*Nancy Andreasen*) је са својим сарадницима, у 20. веку, развила критеријуме за поделу схизофреног синдрома на три подтипа: позитивну, негативну и мешовиту схизофренију (20). Поред тога, симптоме распоређује у три димензије. Позитивне симптоме дели у две димензије: психотичност (сумануте идеје и халуцинације) и дезорганизацију (дезорганизован говор, бизарно понашање и неадекватан афект). Трећу димензију представљају негативни симптоми: абулија, алогија, анхедонија, анергија и безвољност. Увела је и скале за процену позитивних и негативних симптома (енгл. *Scale for the Assessment of Positive Symptoms – SAPS, Scale for the Assessment of Negative Symptoms – SANS*) (21).

Петодимензионални модел схизофреније је увео Штал (*Stephen M. Stahl*), када је детаљно развио његова два дела, концепт позитивног и негативног синдрома (22). Позитивни симптоми имају основу у допаминергичкој хиперактивности мезолимбичких пројекција, укључујући *nucleus accumbens*, и то су: суманутост, халуцинације, дезорганизација говора и понашања и кататона агитација. Негативни симптоми имају основу у променама на нивоу мезокортикалних пројекција, са могућношћу да се ради о кортикалном дефициту допамина или мезокортикалној блокади допамина, и то су: аплатиран афект, осиромашење говора, оштећење апстрактног мишљења, стереотипија и анхедонија. Штал наводи још три групе неспецифичних симптома због детаљнијег описа клиничке слике схизофреније. То су когнитивни симптоми (оштећење пажње и процесуирања информација, инкохерентност, губитак асоцијација и неологизми), агресивно/хостилни симптоми (импулсивност, вербална, моторна, ауто и хетероагресија, понашање одигравања) и депресивно/анксиозни симптоми (аутоакузација, депресивно расположење, страх, брига, иритабилност, кривица, напетост и паника).

Посматрајући схизофренију као ентитет болести заснован на Крепелиновом концепту, ојачан Блојлеровим погледом на примарну и основну патологију, тај концепт је проширен на конструкцију „схизофренија као болест мозга“, која је коришћена да одобри медицински модел и да смањи стигму, чиме је можда ипак омела стицање нових сазнања (23). По Карпентеру (*William T. Carpenter*), схизофренија се сада посматра као клинички синдром, а не као ентитет болести, и то са хетерогеном манифестацијом у појединачним случајевима, где је суштински значај идентификација циљева за етиолошко, патофизиолошко и терапијско истраживање (24). Додатно разматрање указује да карактеристике појединца и његови компензаторни механизми, у виду механизма одбране, омогућавају да се умање ефекти и ублажи прогресија болести. Свакако се у будућности очекују нова сазнања о етиологији и патофизиологији схизофреније, и да ће то пружити основу за знатно преиспитивање класификације менталних поремећаја и конструкта схизофреније (23).

## 1.2. Актуелне класификације и дијагностички критеријуми шизофреније

Светска здравствена организација даје јасне описе и дијагностичка упутства за поједине клиничке ентитете, 1992. године, у Међународној статистичкој класификацији болести и сродних здравствених проблема, десета ревизија (МКБ-10), па је и шизофренија сврстана у групу названу: „Схизофренија, схизотипални поремећај и душевна обољења са суманутошћу“ (25). Иако није могућа идентификација патогномоничних симптома шизофреније, обележене у овој класификацији са F20, из практичних разлога су симптоми подељени у групе, које су од значаја за дијагнозу:

“а) ехо мисли, убацивање или одузимање мисли и емитовање мисли;

б) сумануте идеје о управљању, утицају или пасивности, које се јасно односе на тело или покрете удова, или пак на специфичне мисли, поступке или осећаје; и сумануто опажање;

ц) халуцинаторни гласови који коментаришу пацијентово понашање, или међусобно расправљају о њему, или пак друге врсте халуцинаторних гласова који потичу из неког дела тела;

д) постојање сумануте идеје друге врсте, културално непримерене и сасвим немогуће, као на пример о верском или политичком идентитету, о надљудској моћи и способностима (нпр. способност управљања метеоролошким појавама или комуницирања са ванземаљским бићима);

е) постојане халуцинације било којег модалитета, када су праћене пролазним или полууобличеним суманутим идејама, без јасног афективног садржаја, прецењеним идејама, или пак када се упорно јављају свакодневно, седмицама или месецима;

ф) прекиди мисли или убацивања у ток мисли, што као последицу има неповезан или ирелевантан говор, или неологизме;

г) кататоно понашање, као на пример узбуђење, „воштана“ савитљивост, негативизам, мутизам и ступор;

х) „негативни“ симптоми, као што су изразита апатија, оскудни говор, тупост или несклад емоција, што обично узрокује социјално повлачење и пад социјалне ефикасности. Мора бити јасно да ово нису последице депресије или неуролептичне терапије;

и) доследна промена укупног квалитета неких аспеката личног понашања, који се испољава као значајан губитак интереса, бесциљност, лењост, заокупљеност собом и повлачење од друштва.

За постављање дијагнозе шизофреније је потребан један врло јасан симптом (или два ако су мање јасни) из горе наведених група од а) до д), или да симптоми из бар двеју група означених под е) до и) буду јасно изражени у периоду од месец дана или дуже”.



Дијагностичке смернице Међународне статистичке класификације болести и сродних здравствених проблема, једанаесте ревизије (МКБ-11), објављене су у јуну 2018. године, са даљим плановима за увођење у праксу (26). Разлике између МКБ-10 и МКБ-11 су у називу поглавља и модификацији дијагностичких критеријума из спектра схизофреније, елиминисање клиничких подтипова схизофреније и увођење одредница за ток поремећаја и израженост симптома. Детаљније, МКБ-11 наглашава значај димензионалне процене кључних психопатолошких домена, у склопу којих је први пут формално уведена процена когниције (27). Увођење термина „примарни“ психотични поремећаји има за циљ да их јасно разграничи од „секундарних психотичних поремећаја узрокованих злоупотребом психоактивних супстанци“, као и од „секундарног психотичног синдрома“ насталог у склопу одређеног соматског обољења, који су сврстани у нова посебна поглавља. Термин „неоргански“ је замењен термином „примарни“, како би било јасније да се можда дисфункција не искључује. Уведене су одреднице за ток поремећаја да би се нагласило да постоји варијабилност, затим одреднице за клиничку слику ради истицања спектра клиничких манифестација. Клинички подтипови схизофреније онда више не постоје и уводе се когнитивни симптоми као једна од клиничких манифестација схизофреније.

Према Дијагностичком и статистичком приручнику за менталне поремећаје, 5. ревизија (енгл. *Diagnostic and Statistical Manual, 5th Edition – DSM-5*), из наслова поглавља: „Поремећаји из схизофреног спектра и други психотични поремећаји“ може се уочити нови термин „схизофрени спектар“, што указује на димензионални приступ психотичним поремећајима (28). Разлика између DSM-5 и МКБ-11 у погледу дијагностичких критеријума за схизофренију је минимална дужина трајања симптома, која у DSM-5 износи шест месеци, а у МКБ-11 месец дана (29). Оно што је специфично за DSM-5 је и то да је неопходан услов за постављање дијагнозе схизофреније и дисфункционалност, док у МКБ-11 нарушена функционалност не представља обавезни дијагностички критеријум за схизофренију.

МКБ-11 и DSM-5 нису донели фундаменталне промене у погледу класификације психотичних поремећаја у поређењу са претходним верзијама класификационих система. Једна од главних критика ове две нове класификације је да су недовољно засноване на савременим научним доказима и неуробиолошким основама психијатријских поремећаја (30). Зато, потрага за валидним биомаркерима психотичних поремећаја који би унапредили дијагностику, остаје приоритет истраживања у овој области и у будућности, а њихова интеграција у класификационе системе је задатак за наредне процесе њихове ревизије (27).

### 1.3. Неуроразвојне теорије схизофреније

Схизофренију карактерише сложена етиопатогенеза и патофизиологија. Једна од теорија настанка схизофреније је неуроразвојна теорија, која је представљена пре више од 30 година (31). По њој је схизофренија последица неуспелих неуроразвојних процеса који воде у дисфункционалност неуронских мрежа, те дају основу за склоност психози. Ова теорија се углавном заснива на претпоставци да аберантни развој у две критичне временске тачке, раног развоја мозга и адолесценције, производи ризик за настанак симптома налик схизофренији (32).

Развој мозга је епигенетски регулисан и све је више доказа да гени могу да утичу на психијатријске манифестације, утичући баш на неуроразвојне процесе (33). Ови процеси нису од важности само за развој феталног мозга, већ и за предиспозицију појединца за неуроразвојне поремећаје, поремећаје понашања и неурокогниције касније у животу, након пубертета, јер је управо то период завршне реорганизације синаптичких мрежа, посебно у асоцијативним подручјима великог мозга (34, 35). Неповољно окружење у феталном периоду може да изазове неповратне промене у мозгу и произведе поменуте последице, тако да се може размарати и фетално порекло схизофреније (32).

Схизофренија има мултифакторску етиологију, која подразумева комбинацију генетске вулнерабилности и утицаја фактора животне средине, рано и касније у животу (36). Концепт назван „два удара“, као хипотеза настанка схизофреније, предлаже да генетска подложност или „први удар“ може да услови већу осетљивост појединца на утицај околине, односно „други удар“ (37). Генетске предиспозиције, индивидуални и еколошки фактори и специфични имунски одговор имају значајан утицај на настанак болести и клиничку презентацију схизофреније (38).

Компликације мајке у трудноћи и при порођају су добро документоване као фактор ризика за схизофренију код потомака, између осталог то су: хитан царски рез, крварење током трудноће, дијабетес и прееклампија (39–41). Затим, разматрани су и компромитовано пренатално окружење, у смислу инфекције, неухрањености, лечења антибиотцима и психосоцијални стрес током трудноће (42, 43). Показано је да потомци имају већу вулнерабилност за настанак схизофреније ако се код трудница у другом тромесечју или у потомству, док се ЦНС још увек развија, јави запаљењски одговор стимулисан инфекцијом (44). Неке епидемиолошке студије су сугерисале да су изложеност мајке вирусу грипа, токсоплазми и херпес симплекс вирусу типа-2, у време зачећа и током трудноће, повезани са каснијим ризиком за настанак психотичних поремећаја (45–47). Улога инфекције у схизофренији показана је и у студијама на животињским моделима, где потомство има ране структурне и функционалне промене у мезокортиколимбичком допаминергичком систему, као и симптоме схизофреније у виду бихевиоралних и когнитивних абнормалности, након пренаталне изложености вирусним агенсима (48).

Трауме и социјалне недаће у различитим облицима, током детињства или одрастања, истражене су као потенцијални фактори ризика за схизофренију. У опсежној мета-анализи кохортних студија представљени су јаки докази да су трауматични догађаји у детињству, као што су сексуално злостављање, физичко злостављање, емоционално и психичко злостављање, занемаривање, родитељска смрт,

повезани са повећаним ризиком за психозу у одраслом добу (49). Адолесценција је период повећане осетљивости за развој психијатријских поремећаја, укључујући схизофренију (50). Префронтални кортекс сазрева у овом периоду, а његове дисфункционалности заједно са оним таламичким условљавају когнитивна оштећења у схизофренији (51). Постоје докази да психостимуланси, као што су амфетамин и кокаин, могу да индукују психотични поремећај (52), док проспективне епидемиолошке студије доследно указују на повезаност употребе канабиса и схизофреније (53, 54). Лонгитудиналне студије указују да постоји и до 40% већи ризик од јављања психозе код појединаца који су користили канабис (55, 56). На основу савремених епидемиолошких података и неуробиолошких сазнања, предложен је модел „вишеструких удара“ у моментима кључних неуроразвојних фаза, који може боље представити сложене интеракције бројних генетских, социјалних и еколошких чинилаца у настанку схизофреније (57).

Васкулатура мозга је укључена у процес старења, а од недавно је показано и у неуроразвојним поремећајима. Дисфункционалности у ангиогенези, церебралном протоку крви и крвно-можданој баријери су узрочно-последично повезани са когнитивним оштећењем, и иако неуроразвојни и неуродегенеративни поремећаји имају различите клиничке карактеристике у различитим фазама живота, они ипак деле и сличне васкуларне абнормалности (58). Поремећаји функције крвно-мождане баријере и измењена ангиогенеза су опсервиране у схизофренији са повећаном пермеабилношћу оштећених протеина (59, 60). Користећи различите методе, многе студије су указале на измењени церебрални проток крви код пацијената са схизофренијом. Досадашњи резултати ипак остају неусаглашени за различите фазе болести и модалитете лечења (61).

#### **1.4. Неуротрансмитерске теорије схизофреније**

Терапијски фокус у схизофренији је на допамину и глутамату, иако је више неуротрансмитера уплетено у њену патофизиологију, укључујући и норадреналин, 5-хидрокситриптамин или серотонин (енгл. *5-Hydroxy-Tryptamine or serotonin* – 5-НТ), гама-аминобутерну киселину (енгл. *Gamma-Aminobutyric Acid* – GABA), D-серин, итд. (62, 63).

Допаминска хипотеза указује да пацијенти са схизофренијом имају повећану допаминску активност, која се може нормализовати коришћењем допаминских антагониста, посебно антагониста D<sub>2</sub> рецептора у мезолимбичком путу (62, 64). Модификована допаминска хипотеза претпоставља да схизофренију карактерише и ниска префронтална допаминска активност која условљава појаву негативних симптома, што доводи до прекомерне активности допамина мезолимбичких допаминских неурона условљавајући позитивне симптоме. Према томе, ова хипотеза претпоставља појаву и високе и ниске активности допамина у различитим неуронским склоповима, што би могло да објасни упоредно јављање позитивних и негативних симптома (64).

Глутамат је ексцитаторни неуротрансмитер и њему посредују N-метил D-аспартат (енгл. *N-methyl-D-aspartate* – NMDA) рецептори и његови путеви се повезују са кортексом, лимбичким системом и таламусом, регионима који су уплетени у

патофизиологију шизофреније (65). Теорија глутамата у шизофренији сугерише да дисфункција неуротрансмисије која је изазвана глутаматним NMDA рецепторима може представљати примарни дефицит у овом менталном поремећају (65).

Серотонинска хипотеза у етиопатогенези шизофреније претпоставља хиперфункцију серотонинских 2A рецептора (5-HT<sub>2A</sub>) на глутаматним неуронима у церебралном кортексу (66). Накнадно ослобађање глутамата у вентралну тегменталну област може активирати мезолимбички пут, што резултира вишком допамина у вентралном стриатуму (66).

Промене у инхибиторном ГАВА неуротрансмитерском систему су забележене у студијама о шизофренији, као и у животињским моделима и могу бити укључене у патофизиологију шизофреније. Габаергичка дисфункција постоји у хипокампусу у шизофренији и показано је да епигенетска регулација може довести до дисфункције ГАВА ћелија у овом поремећају (67).

### 1.5. Неуроинфламација у шизофренији

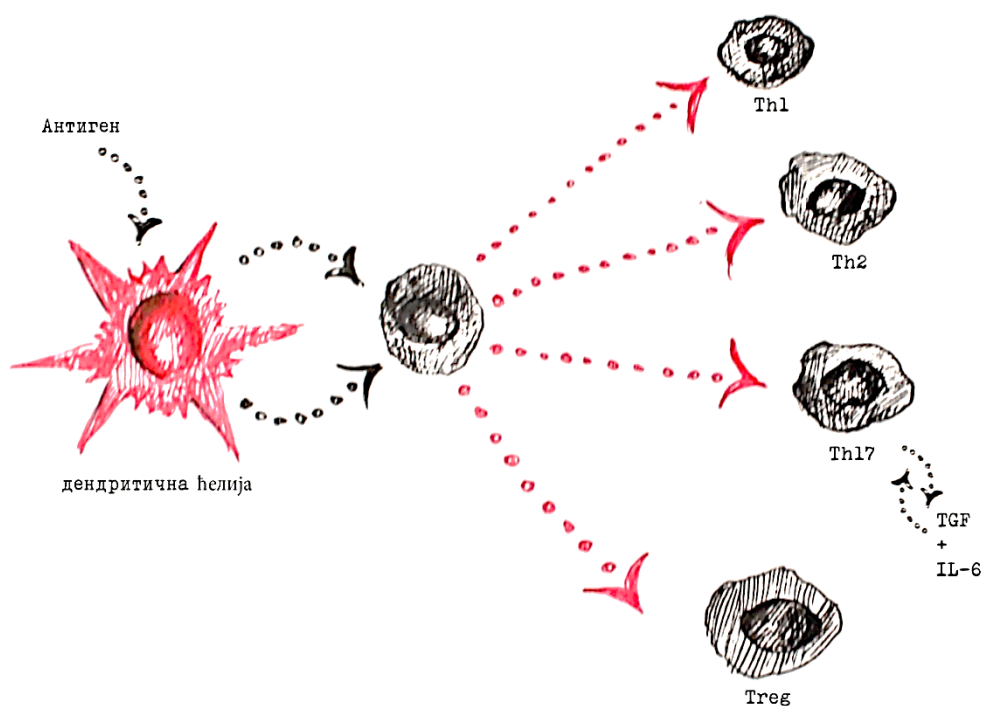
У оквиру имунског система организма разликујемо два функционално различита имунска система, урођени и стечени (68). Урођена имуност посредује у обезбеђивању ране заштите организма од инфекција, док стечена имуност обезбеђује каснију, али ефикаснију одбрану. Постоје два типа стечене имуности: хуморална и целуларна. Хуморални имунски одговор се остварује кроз антитела, које стварају ћелије назване В-лимфоцити, а целуларна имуност је посредована ћелијама које се називају Т-лимфоцити. Ове ћелије се разликују по површинским протеинима, означеним са CD (енгл. *Cluster of Differentiation* – CD). CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцити се називају цитотоксични Т-лимфоцити, зато што убијају ћелије у којима се налазе интрацелуларни микроорганизми. CD4<sup>+</sup> Т-ћелије се зову помоћничке Т-ћелије (енгл. *T helper* – Th).

Имунски систем игра улогу у патофизиологији шизофреније, не само као одбрана од инфекција (69), већ и због своје кључне улоге у развоју мозга, када микроглија и друге имунске компоненте одређују брзину сазревања мозга (70). Имунски систем посредује у интеракцији између неурона и глијалних ћелија, регулишући неуроразвојне процесе, као што су формирање синапси, неурогенеза и неуротрансмисија (71).

Проинфламаторни цитокини, микроглије, астроцити и имунске ћелије периферног имунског система, укључујући моноците, макрофаге, Т и В-лимфоците, су посредници у запаљењу ЦНС-а. Запаљењски одговор може имати различите узроке, укључујући инфективне агенсе, као што су бактерије и вируси, и токсине из окружења. То може бити и реакција на неуронске лезије у трауми или може бити генетски условљено (72). Стимулус ниског интензитета, нпр. мања системска упала, може довести до пролиферације микроглија и до појачане секреције проинфламаторних цитокина (73), што може да измени имунски одговор у ЦНС-у и манифестује се као акутна промена у понашању пацијента (74). Неуроинфламација може изазвати оштећење беле масе мозга и структуралну и функционалну дисхармонију код особа са шизофренијом, што значи да можда генерише и појаву симптома у шизофренији (75).

Један од значајнијих увида у патофизиологију шизофреније је идентификација периферне и централне инфламације код пацијената, само што ово сазнање још увек није довело до увођења ефикасних нових третмана (76). С обзиром на велики број истраживања инфективних и запаљењских фактора који утичу на развој неурона и понашање, имунски систем представља веома релевантну променљиву у хипотези „два удара“ у настанку шизофреније (77). Више од 20 епидемиолошких студија показује да људи са анамнестичким податком о инфекцији или аутоимунским болестима имају повећан ризик за настанак шизофреније, што иде у прилог неуроинфламаторној хипотези (78–80). Активација имунског система и неуроинфламација могу да играју улогу у неуробиологији шизофреније (81).

У различитим фазама шизофреније је истраживана преминација различитих типова имунског одговора. Th-лимфоцити усмеравају функцију других имунских ћелија лучењем цитокина и могу се поделити на Th1, Th2, Th17 и регулаторне Т-ћелије (енгл. *T regulatory cells* – Treg) (Фигура 2) (82). На основу њиховог специфичног профила цитокина, могу се категоризовати имунски одговори као тип-1, тип-2 или тип-17.



**Фигура 2. Типови имунског одговора.**

Тип-1 цитокини активирају макрофаге и играју улогу у одбрани од интрацелуларних патогена и аутоимуности. Тип-2 цитокини имају улогу у хуморалном имунитету против екстрацелуларних патогена и код алергија. IL-17 цитокин је медијатор инфламаторног одговора код аутоимунских поремећаја. Регулаторни цитокини учествују у контроли имунског одговора.

TGF- $\beta$  – фактор трансформације раста-бета (енгл. *Transforming Growth Factor-beta*);  
IL-6 – интерлеукин-6 (енгл. *Interleukin-6*); Treg – регулаторна Т-ћелија (енгл. *T regulatory cell*).

Цитокини типа-1, као што су интерферон-гама (енгл. *InterFeron-gamma* – IFN- $\gamma$ ) и фактор некрозе тумора-алфа (енгл. *Tumor Necrosis Factor-alpha* – TNF- $\alpha$ ), активирају макрофаге и играју улогу у одбрани од интрацелуларних патогена и аутоимуности (83). Цитокини типа-2 су интерлеукини (енгл. *Interleukin* – IL) IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13 и имају улогу у хуморалном имунитету против екстрацелуларних патогена и код алергија (83). Репрезентативни цитокин имунског одговора типа-17 је IL-17, који је снажан медијатор инфламаторног одговора код аутоимунских поремећаја (84, 85). Регулаторни цитокини су значајни у контроли имунског одговора, па је тако показано да је IL-23 неопходан за поновну стимулацију фактора трансформације раста-бета (енгл. *Transforming Growth Factor-beta* – TGF- $\beta$ ), уз присуство IL-6 стимулираних ћелија да би се одржала секреција IL-17 (86).

Промене нивоа цитокина у крви се описују у продромалној фази код особа које су у менталном стању повећаног ризика (енгл. *At Risk Mental State* – ARMS), код којих је вредност IL-6 повишена и може бити обележје преласка из ARMS у схизофренију (87). Описују се и код особа које су клинички у високом ризику (енгл. *Clinical High Risk* – CHR) (88) и изразито високом ризику (енгл. *Ultra High Risk* – UHR), у стању које може да се продуби у психозу (89). Резултати мерења различитих цитокина су показали да је ниво IL-1 $\beta$  био знатно виши у CHR и UHR групи у односу на контролну групу, а да је концентрација TNF- $\alpha$  значајно повећана у првој епизоди схизофреније пре примене терапије (енгл. *drug-naïve First-Episode Schizophrenia* – FES), такође у односу на контролну групу (90). Нивои IL-17 и фактора некрозе тумора-бета (енгл. *Tumor Necrosis Factor-beta* – TNF- $\beta$ ) били су знатно виши у групи у којој је настала схизофренија у поређењу са групом без преласка у психозу (90).

Кроз истраживања су идентификована различита одступања у нивоу одређених цитокина у периферној крви пацијената у првој епизоди, у егзацербацији и хроничној фази схизофреније. У првој психотичној епизоди примећено је снижење концентрације антиинфламаторних цитокина, као што су IL-10 и IL-4, док је вредност цитокина IL-6 повећана у серуму (91). У раној фази схизофреније студије су више пута показале да пацијенти имају повећане серумске концентрације проинфламаторних цитокина, укључујући IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , као и IFN- $\gamma$  и C-реактивног протеина (енгл. *C-Reactive Protein* – CRP) (78, 92–95).

Боровчанин и сар. су исраживали серумске нивое цитокина различитих типова имунског одговора, код пацијената са првом психотичном епизодом и схизофренијом у релапсу, пре и после примене терапије антипсихотика (96). Резултати су показали снижен ниво IL-17 код пацијената са првом психотичном епизодом, а повишен ниво IL-4 у обе групе, што је указало да је имунски одговор типа-2 појачан код ових пацијената. Ова измена пропраћена је повећањем продукције TGF- $\beta$  код психотичних пацијената обе групе. За IL-23 је указано да су вредности повишене у свим фазама болести и независно од примењене терапије, те је разматрана његова улога као обележја ове болести (97).

Милер (*Brian J. Miller*) и сарадници су спровели мета-анализу, уврстивши податке из 40 студија, и указали на повећање нивоа IL-1 рецептора антагониста (IL-1Ra) и цитокина IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  и IFN- $\gamma$ , а снижење нивоа IL-10 у акутном погоршању психозе (98). У првој психотичној епизоди је повишен ниво IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  и солубилног рецептора IL-2

(енгл. *soluble IL-2 Receptor- sIL-2R*), који је био повишен и код терапорезистентних психоза. Није било промена у вредностима TGF- $\beta$  у популацији са шизофренијом у ремисији, док су вредности IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  такође непромењене по Милеру (98), а по Голдшмиту (*David R. Goldsmith*) вредности IFN- $\gamma$  су смањене, а TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  повећане (99).

## 1.6. Неуродегенерација и неуропрогресија у шизофренији

Неуроинфламација се сматра важним механизмом у неуропсихијатријским болестима (100), која последично доводи до неуродегенерације (101). Недавне студије у шизофренији истраживале су хипотезу да је неуроинфламација рани показатељ патологије у етиологији шизофреније, што касније може довести до неуродегенерације (77). Одавно је прихваћена могућност да су у шизофренији укључени и неуродегенеративни процеси, посебно у аспектима когниције и нарушеног биолошког интегритета, као и функције беле масе мозга (75). Неуродегенеративна хипотеза можда даје боље објашњење неких карактеристика хроничне шизофреније, укључујући убрзано старење, него што је то предвиђено неуроразвојним хипотезама (102). Неуродегенеративна теорија се темељи на чињеници да је шизофренија окарактерисана хроничним и прогресивним процесима у нервном систему, укључујући биохемијске промене, измењен патохистолошки налаз, глобални пад можданих функција и детериорацију личности (103).

Неуродегенеративна теорија је заснована и на хемијским променама у мозгу које су повезане са повишеним количинама допамина, доводе до инхибиције респираторних ензима у митохондријама и тиме до оштећења ћелија и њихове смрти (104). Иако је хипотеза о допамину широко препозната због одступања код пацијената са шизофренијом и опсервираног одговора на одређене антагонистичке лекове, ово је недовољно и непотпуно разјашњење етиологије шизофреније. Хипофункција NMDA рецептора и последична повећана количина глутамата, који делује егзотоксично, посредује у даљој неуродегенерацији (104–107).

Неуропрогресија се односи на прогресивно когнитивно оштећење, али и убрзано старење и вишу стопу придружених болести које имају пацијенти са озбиљним психијатријским поремећајима (108). Стрес, митохондријска дисфункција и инфламација су кључни патофизиолошки процеси који доприносе неуропрогресији код менталних болести. Ови фактори утичу на одређене ћелијске механизме неопходне за здрав развој и функционисање мозга, при чему се акумулирају оштећене ћелије, оштећена дезоксирибонуклеинска киселина (енгл. *DeoxyriboNucleic Acid – DNA*) и протеини, па је самим тим оштећен мијелински омотач неурона и неуронски интегритет (109). Пошто се сматра да инфламација има улогу у неуропрогресији, то представља могућност за будуће стратегије превенције и модификоване интервенције, као и ограничавање неуропрогресије деловањем на различите патофизиолошке процесе (110).

## 1.7. Алармини у менталним поремећајима

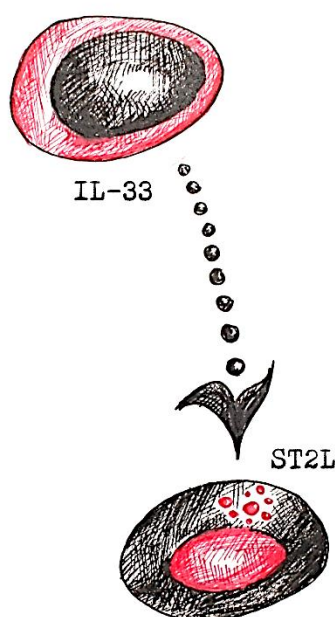
У многим областима медицине трага се за биомаркерима стања и обележја болести. Идеалан биомаркер би се идентификовао из лако доступног узорка као што су крв (серум или плазма), пљувачка, столица, урин, итд., и могао детектовати брзим, тачним и јефтиним методама (111). Употреба клиничких биомаркера се може користити у раном препознавању, дијагнози и праћењу тока болести, затим као прогностички индикатор и за развој индивидуалних терапијских интервенција. Добри биомаркери би требало да буду лако мерљиви и требало би да се њихова вредност промени брзо и поуздано као одговор на промену стања пацијента или деловања одређене терапије (112). У току је идентификација биомаркера за помоћ у дијагностици и прогнози клиничког одговора у лечењу различитих психијатријских болести, где се посебно испитује допринос маркера измена когнитивних функција, структуре мозга, неуроендокриних и периферних имунских биомаркера (113, 114).

Алармини су ендогени молекули који се ослобађају у екстрацелуларни простор у ћелијском стресу и оштећењу ћелија (енгл. *Damaged Associated Molecular Pattern – DAMP*). Алармини у нижим концентрацијама учествују у остваривању хомеостазе, у вишим концентрацијама могу да поспешују запаљењске процесе, или, ако се ексцесивно ослобађају, да индукују трауму, активацију ћелија у окружењу и регрутацију удаљених ћелија (115). Улога алармина је показана у неуродегенеративним болестима, а недавно је указано да хронични стрес може покренути стерилну инфламацију у коју су укључени алармини и да ови процеси могу бити значајни у етиопатогенези поремећаја расположења (116).



### 1.7.1. Сигнални пут интерлеукина-33 и супресора туморогенезе 2 (IL-33/ST2)

Интерлеукин-33 (IL-33) је мултифункционални цитокин и алармин (115). Члан је фамилије IL-1 и као такав игра улогу у отпочињању, регулацији и одржавању запаљења (117). IL-33 делује интрацелуларно, као нуклеарни фактор, и екстрацелуларно, као цитокин (118). IL-33 је лиганд за рецепторски комплекс два протеина, па везујући се за супресор туморогенезе 2 (енгл. *Suppressor of Tumorigenicity 2* – ST2) остварује адекватну конформацију за контакт са помажућим протеином за IL-1 рецептор (Фигура 3).



**Фигура 3. Структура IL-33 и ST2L.**

IL-33 је члан фамилије IL-1 и лиганд је за рецептор ST2 који припада фамилији IL-1 рецептора. IL-33 се везује за рецептор ST2 (ST2L) и остварује адекватну конформацију, која има инхибиторни ефекат на запаљењски Th2 одговор.

IL-33 – интерлеукин-33; ST2L – трансмембрански супресор туморогенезе 2 (енгл. *Suppressor of Tumorigenicity 2 transmembrane full-length form*); Th2 – тип-2 имунски одговор (енгл. *T helper 2*).

ST2 је члан IL-1 рецепторске фамилије и има две главне изоформе: трансмембранску (енгл. *transmembrane full-length form* – ST2L) и солубилну форму (енгл. *soluble ST2* – sST2), која се везује директно за IL-33 и игра улогу рецептора „мамца“, који је компетитиван са мембранском формом. ST2L трансмембрански протеин се састоји од 3 екстрацелуларна домена, једног трансмембранског домена и интрацелуларног домена, док sST2 нема трансмембранске и интрацелуларне домене већ слободно циркулише у крви (119). Интеракција IL-33 и ST2L има инхибиторни ефекат на запаљењски Th2 одговор и самим тим кардиопротективну улогу у виду спречавања фиброзе и инхибирања запаљењског одговора, хипертрофије и апоптозе кардиомиоцита (120).

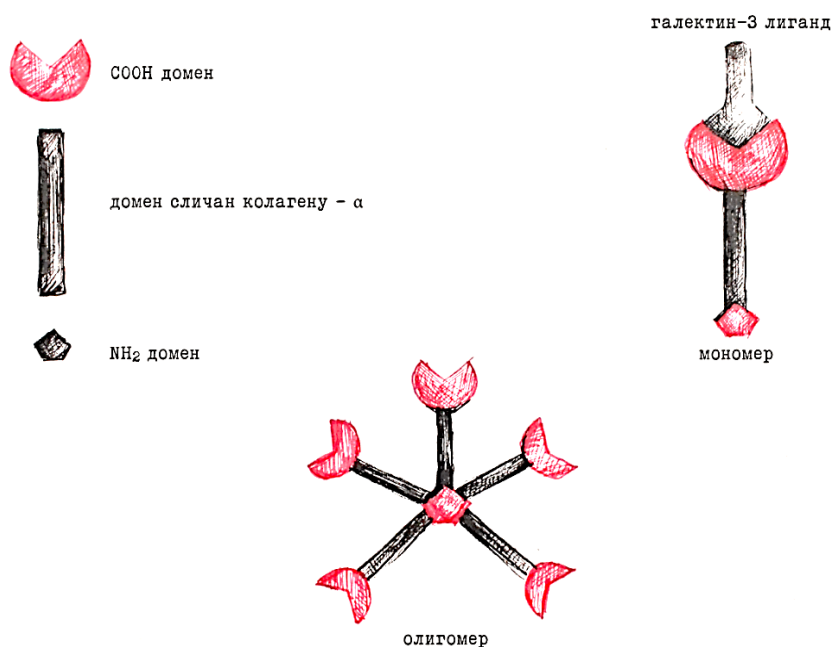
IL-33/ST2 сигнални пут учествује у регулацији активности и диференцијације Т-лимфоцита, диференцијацији и активацији дендритских ћелија, активацији макрофага и мастоцита, и продукцији цитокина урођених лимфоидних ћелија типа-2 (121). IL-33 има двоструку функцију и може да има проинфламаторно или антиинфламаторно дејство у ЦНС-у, као и протуморске и антитуморске ефекте, вероватно у зависности од примарних циљних ћелија, нивоа експресије IL-33/ST2, ћелијског контекста и цитокинског миљеа (122–124).

Усмеравањем поларизације микроглија и макрофага, као и фагоцитозе, IL-33 остварује неуропротективну и репаративну улогу у ЦНС-у (125). Везивањем за ST2 рецептор, IL-33 промовише микроглијалну активацију и пролиферацију и поспешује производњу различитих цитокина, што доводи до акутног инфламаторног одговора (125). Прекурсори астроцита и олигодендроцита експримирају IL-33 током прве постнаталне недеље, што коинцидира са веома важним фазама у развоју мозга, указујући на улогу IL-33 и у одсуству инфламације (126). IL-33 може да поспеши неуроинфламацију и услови когнитивни пад (127). Последњих година све је више доказа о важној имуномодулаторној улози IL-33 у неуродегенеративним болестима (118).

Повишени серумски нивои IL-33 измерени су у акутизацији схизофреније и погоршању депресије, указујући на могуће укључење овог алармина у фазе погоршања и стабилизације менталних поремећаја (116). Недавно су де Кампос-Карли (*Salvina M. de Campos- Carli*) и сар. (2017) показали да нема разлике у серумским концентрацијама IL-33 и sST2 пацијената оболелих од схизофреније и здравих контрола и приметили значајну позитивну корелацију између нивоа ових цитокина и когниције у хроничној схизофренији (128).

### 1.7.2. Галектин-3 (Gal-3)

Галектин-3 (енгл. *Galectin-3* – Gal-3) је јединствени члан фамилије животињских лектина са афинитетом за  $\beta$ -галактозиде. Gal-3, који је једини представник типа химера, садржи два структурно специфична домена: један карбохидратни домен (енгл. *Carbohydrate-Recognition Domain* – CRD) и један N-терминални ( $\text{NH}_2$ ) домен, који су повезани (Фигура 4). CRD се састоји од око 135 аминокиселина, а  $\text{NH}_2$  домен обично садржи до 150 аминокиселина. По интеракцији Gal-3 мономера, својим  $\text{NH}_2$  доменом са гликопротеинима или гликолипидима, они се међусобно повезују и формирају пентамерички комплекс (129).



**Фигура 4. Структура галектина-3 (Gal-3).**

Gal-3 химерна структура садржи два структурно специфична домена: један COOH домен, који служи за препознавање угљених хидрата, и један  $\text{NH}_2$  домен, који промовише олигомеризацију. Gal-3 мономер, својим  $\text{NH}_2$  доменом, остварује интеракцију са гликопротеинима или гликолипидима, они се међусобно повезују и формирају пентамерички комплекс.

Gal-3 – галектин-3 (енгл. *Galectin-3*); COOH – карбохидратни домен;  $\text{NH}_2$  – N-терминални домен.

Галектин-3 се налази у различитим врстама ћелија и ткива, а описане су и његове различите функције, као што су промоција миграције ћелија, улога у пролиферацији, диференцијацији, преживљавању, адхезији, апоптози, некроптози и имунском одговору (130). Показано је да су Gal-3-дефицијентни мишеви резистентни на исхемијске повреде, нарочито у хипокампусу и стријатуму (131), па је претпоставка да Gal-3 остварује улогу и у когнитивном функционисању (132). Измерени су повишени серумски нивои Gal-3 код пацијената са Алцхајмеровом болешћу и утврђено је да когнитивни поремећај има значајну корелацију са серумским нивоима Gal-3 код свих пацијената и здравих контрола (133). Запаљењски стимулуси поспешују експресију Gal-3 у активираној микроглији, и обрнуто, тако да је Gal-3 предложен као модулатор запаљењског процеса и то кроз микроглијалну активацију, ћелијску адхезију и ослобађање цитокина, што смањује запаљење и ублажава тежину болести у експерименталном аутоимунском енцефаломијелитису, Алцхајмеровој и Паркинсоновој болести (134).

Галектин-3 је такође проучаван код психијатријских поремећаја, па је у хиперкинетичком поремећају указано на снижену експресију Gal-3 (135), а недостатак Gal-3 показује јасан анксиогени ефекат у анималном моделу (136). Кајитани (*Kosuke Kajitani*) и сар. (2017) су установили да је серумски ниво Gal-3 повишен код пацијената са шизофренијом (137), док је друга истраживачка група показала супротно, да је серумски ниво Gal-3 био знатно нижи код пацијената са шизофренијом у односу на контролну групу и утврђена значајна позитивна корелација између серумског нивоа Gal-3 и негативних симптома шизофреније (138).

## 1.8. Имунометаболизам пацијената са схизофренијом и улога алармина

Имунски систем, као одбрамбени механизам, и метаболизам организма имају комплексне интеракције, чинећи имунометаболизам (139). Запажања да су запаљењски цитокини створени у масном ткиву допринели метаболичкој болести, могу довести до закључка да су метаболизам и имунско реаговање нераскидиво повезани (140).

Стресна или трауматична искуства, као и инфекције и инфламација у пренаталном периоду и у детињству, јесу међу најважнијим факторима ризика за развој читавог спектра менталних и соматских болести које ће се јавити заједно касније у животу (141). Схизофренија се због значајног коморбидитета соматских болести повезује са знатно краћим животним веком пацијената (15–25 година) у поређењу са општом популацијом (142). Лоше животне навике пацијената са схизофренијом, као и њихово лечење антипсихотицима друге генерације, повезани су са дислипидемијом, хипергликемијом и гојазношћу, што доприноси укупном ризику за настанак соматских болести, укључујући метаболички синдром и кардиоваскуларне болести (143). Клиничке студије су ипак указале на повећан ризик за метаболички синдром и код пацијената са схизофренијом без терапије, као и код њихових првостепених рођака (144).

Показано је да су серумски нивои IL-33 значајно повишени код гојазних одраслих особа са метаболичким поремећајима и да су у позитивној корелацији са измереним вредностима дијастолног крвног притиска, укупног холестерола, параметара функције јетре, неутрофила, који сви могу бити преципитирајући фактори за настанак метаболичког синдрома (145). У другој студији је показано да је концентрација sST2 у крви повишена у метаболичком синдрому код пацијената са срчаним обољењем (146). IL-33/ST2 осовина може да регулише ослобађање проинфламаторних цитокина код аутоимунских болести, међутим, код неких метаболичких болести попут дијабетес мелитуса типа-1, IL-33 се може сматрати антиинфламаторним цитокином (147). IL-33 има улогу у тип-2 имунском одговору и од интереса је у различитим запаљењским стањима респираторног система, посебно у астми као прототипу Th2 имунске болести, као и у хроничној опструктивној болести плућа и болести изазваној корона вирусом (енгл. *COrona Virus Disease 2019 – COVID-19*) (148–150).

Што се тиче Gal-3, резултати истраживања указали су да су његови повишени нивои предиктори коронарне болести у типу-2 дијабетес мелитуса (151). Gal-3 нивои су повишени код пацијената на хемодијализи и могли би да се користе као биомаркер васкуларне калцификације, вентрикуларне хипертрофије и вентрикуларне дијастолне дисфункције (152). Gal-3 производе многи типови ћелија, укључујући и адипоците, а потврђен је повећан ниво код гојазних пацијената (153, 154). У општој популацији, нивои Gal-3 у циркулацији позитивно корелирају са годинама, са распрострањеношћу гојазности, дијабетеса, хиперхолестеролемије и хипертензије, са маркерима запаљења и оштећења циљних органа, што указује да је Gal-3 удружен са метаболичким поремећајима и повезаним факторима ризика и компликацијама (154–156). Могућа је његова модулација антипсихотичним третманом и последичном гојазношћу и когнитивним променама у схизофренији (134). Gal-3 би такође могао бити вредан маркер у COVID-19, што детаљно описују Гајовић и сар. (2023) (157). Утврђена је позитивна корелација Gal-3 са проинфламаторним цитокинима, као и да системске вредности Gal-3 снажно корелирају са клиничким параметрима тежине ове болести.

## 1.9. Антипсихотици и кардиометаболички ризик

Антипсихотици су група лекова који сузбијају симптоме тежих душевних обољења, посебно схизофреније, с тим да се данас сматра да су индикације за њихово коришћење шире и да обухватају и поремећаје мишљења по форми, осцилације расположења код биполарног поремећаја, теже форме депресивног поремећаја, док се према појединим водичима користе и за високу анксиозност, делиријум, деменцију, инсомнију и импулсивност (158–161). Постигнут је консензус да се класификација антипсихотика врши у односу на фазе развоја антипсихотика, у зависности од њиховог механизма дејства и рецепторског профила: прву генерацију преобладајуће допаминергичких антагониста (нископотентни хлорпромазин и левопромазин, као и високопотентни халоперидол и флуфеназин), другу генерацију оних са ширим рецепторским дејством (осим  $D_2$  антагонизације и антагонизација  $5-HT_{2A}$  и  $5-HT_{2C}$  рецептора рисперидона и палиперидона и вишециљно деловање клозапина, оланзапина, кветиапина, зипрасидона, асенапина и илоперидона) и трећу генерацију нових лекова (арипипразол, брекспипразол и карипразин) (158).

Типични антипсихотици или прва генерација антипсихотика делују готово искључиво као блокатори  $D_2$  рецептора и инхибирају допаминергичку неуротрансмисију у нигростријатном путу. Ефикасни су у ублажавању позитивних симптома схизофреније, а мање ефикасни у купирању негативних и когнитивних симптома и могу имати вишеструке нежељене ефекте (162). Атипични антипсихотици су направили револуцију у фармакотерапији схизофреније, јер је утврђено да су ефикасни у разрешењу позитивних, али и негативних симптома схизофреније. Осим тога, имају мање екстрапирамидних моторних нежељених дејстава од антипсихотика прве генерације (163, 164).

Нежељени ефекти антипсихотика су последица неселективности истих, који не блокирају само рецепторе у мезолимбичком и мезокортикалном путу, већ блокирају рецепторе и у другим допаминергичким путевима, нигростријатном и тубероинфундибуларном (хипоталамусном) путу. У зависности од тога где се одиграва блокада дејства допамина, разликују се и ефекти антипсихотика. (165). Типични антипсихотици који преобладајуће делују на допаминске рецепторе имају и преобладајуће екстрапирамидна нежељена дејства, која могу бити рана, а то су дистоничка реакција, акатизија и паркинсонизам, и касна, тардивна дискинезија (166, 167).

Атипични антипсихотици имају више изражена метаболичка нежељена дејства (165). Једно од најчешћих нежељених дејстава је метаболички синдром, који може бити одговоран за лошу комплијансу и прекид коришћења терапије, што резултира релапсом. Поред тога, метаболички синдром, који се јавља у око 40% код пацијената са хроничном схизофренијом, има утицај на њихово опште здравствено стање (168, 169). Метаболички синдром подразумева метаболичке абнормалности, као што су повећан обим струка, дислипидемија, хипергликемија и хипертензија, па је и разумљиво да пацијенти са схизофренијом имају већу смртност у поређењу са општом популацијом (170). Постоји и веза и утицај антипсихотика на метаболичке поремећаје, затим и преко модулације имунског система и на метаболизам костију код пацијената са схизофренијом (171). Употреба антипсихотика може узроковати хиперпролактинемију, која има за последицу мању минералну коштану густину, услед чега кости постају

крхке и лако ломљиве (172). Сумарни нежељени ефекти лекова и других фактора, као што су нездрав начин живота, смањена физичка активност, пушење, неправилна исхрана и генетска предиспозиција, такође доприносе метаболичким сметњама и утичу на имунометаболизам пацијената са шизофренијом (173).

Посебна нежељена дејства рисперидона могу да буду седација, повећање телесне масе, хипергликемија, хиперпролактинемија, кетоацидоза и кома, ретко малигни неуролептички синдром (мишићни ригор, пораст телесне температуре, знојење, тахикардија и хипотензија са тенденцијом преласка у шокно стање), ретко епилептички напади, са повишеним ризиком од смрти код старијих (174). Палиперидон као нежељена дејства може да има седацију, повећање телесне масе, ретко малигни неуролептички синдром, продужетак QT интервала, синкопу, хиперпролактинемију и акатизију (174).

Антипсихотици у виду дугоделујуће инјекционе форме спадају у најефикасније третмане у психијатрији, али су и даље недовољно искоришћени у клиничкој пракси. Иако се ови препарати обично користе као терапија одржавања код пацијената са хроничном шизофренијом, недавна истраживања су показала да такође могу да обезбеде ефикасну стратегију лечења пацијената у раној фази или у првој психотичној епизоди, очувањем когнитивних потенцијала. Показало се да ова терапија смањује стопу релапса и хоспитализације код пацијената са шизофренијом (175). Фармакокинетика депо препарата је таква да ће интрамускуларна инјекција примењена у интервалима од једне до 4 недеље обезбедити адекватну концентрацију лека у плазми, довољну да спречи релапс у интервалу између доза. Такви лекови су корисни код пацијената који невољно узимају лекове оралним путем (176). Према Националном водичу добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење шизофреније, препоручени су флуфеназин деканоат, халоперидол деканоат, цуклопентиксол ацетат, рисперидон, палиперидон палмитат, оланзапин памоат и арипипразол (177).

## **2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ**

### **2.1. Главни циљеви студије**

1. Одређивање серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3, као и цитокина представника различитих типова имунског одговора TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-17, IL-23, IL-1 $\beta$  и TGF- $\beta$  у групи пацијената са шизофренијом у ремисији и контролној групи здравих.
2. Поређење серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 и цитокина представника различитих типова имунског одговора (TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-17, IL-23, IL-1 $\beta$  и TGF- $\beta$ ) у групи пацијената са шизофренијом у ремисији и у контролној групи здравих.
3. Испитивање могуће повезаности серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 и цитокина представника различитих типова имунског одговора (TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-17, IL-23, IL-1 $\beta$  и TGF- $\beta$ ).
4. Испитивање могуће повезаности серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 са клиничким скоровима скала процене у групи пацијената са шизофренијом у ремисији.
5. Испитивање могуће повезаности серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 са вредностима биомаркера кардиометаболичког ризика у групи пацијената са шизофренијом у ремисији.

### **2.2. Хипотезе студије**

1. Не постоји статистички значајна разлика у вредностима серумских концентрација IL-33 и sST2 у групи пацијената са шизофренијом у ремисији и контролној групи здравих.
2. Вредности серумских концентрација Gal-3 у групи пацијената са шизофренијом у ремисији су статистички значајно више у односу на контролну групу здравих.
3. Постоји позитивна корелација серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 са проинфламацијским цитокинима.
4. Постоји позитивна корелација серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 са скоровима клиничких скала процене у групи пацијената са шизофренијом у ремисији.
5. Постоји позитивна корелација серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 са вредностима биомаркера кардиометаболичког ризика у групи пацијената са шизофренијом у ремисији.



### **3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ**

#### **3.1. Врста студије**

Студија је дизајнирана као клиничко-експериментална студија пресека. Испитивање је спроведено у Психијатријској дневној болници Клинике за психијатрију и Служби за трансфузију, Универзитетског клиничког центра Крагујевац и у Центру за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, а по одобрењу Етичког одбора Клиничког центра Крагујевац (број извештаја Етичког одбора 01-7015, донетог 2. 7. 2015. године, број одлуке Етичког одбора на амандман 01-4189, донете 25. 3. 2016. године). Студијске процедуре су биле започете тек након потписивања сагласности пацијената за учешће.

#### **3.2. Основни подаци о испитаницима**

Група испитаника су пацијенти са шизофренијом, којима је дијагноза постављена према критеријумима Међународне статистичке класификације болести и сродних здравствених проблема, 10. ревизија (шифрирано са F20) (25), који су у ремисији. Ремисија шизофреније се може дефинисати као стање у коме су пацијенти искусили побољшање основних знакова и симптома болести, а да су сви преостали симптоми ниског интензитета, да не утичу значајно на понашање пацијента и да су испод прага за постављање почетне дијагнозе шизофреније (178). Испитивани пацијенти са шизофренијом у клиничкој ремисији, по процени специјалисте психијатрије, били су на стабилној терапији дугоделујуће инјекционе форме атипичног антипсихотика рисперидона или палиперидона, минимално три месеца. Контролну групу чине здрави добровољци.

##### **3.2.1. Критеријуми за укључење испитаника у студију**

Општи укључујући критеријуми су старост од 18–65 година и дат добровољни писани пристанак за учешће у студији од информисаног пацијента. У првој групи су укључени пацијенти са шизофренијом у ремисији, који су били минимално три месеца на стабилној терапији дугоделујуће инјекционе форме атипичног антипсихотика рисперидона или палиперидона и који су способни да схвате значај студије и учествују у спровођењу свих студијских процедура. У другу групу су укључене особе које су задовољиле рутински соматски преглед предвиђен протоколом за добровољно давалаштво крви.

##### **3.2.2. Критеријуми за искључење испитаника из студије**

Искључујући критеријуми за све испитанике су старост испитаника мања од 18 година, немогућност схватања значаја студије, непристајање на учешће у студијском протоколу, немогућност учествовања у спровођењу свих студијских процедура, трудноћа, коморбидитет са малигним болестима и другим тешким соматским болестима, као и другим менталним поремећајима и зависностима од психоактивних супстанци, две недеље пре и у току узорковања верификовани коморбидитет запаљењских и инфективних болести, односно аутоимунских болести и лечење имуносупресивном, имуномодулаторном и кортикостероидном терапијом, као и

примена лекова или других поступака који могу значајно утицати на испитиване имунске параметре.

### 3.3. Инструменти и поступци

Свим пацијентима је приликом иницијалног сусрета у Психијатријској дневној болници измерена вредност крвног притиска и пулса, број респирација у минути, обим струка, телесна маса, висина и израчунат индекс телесне масе (енгл. *Body Mass Index* – BMI). Међународна федерација за дијабетес поставља праг за абдоминалну гојазност за мушкарце на 90–94 cm обима струка, и на 80 cm за жене (179). BMI се прорачунава као количник телесне масе (kg) и квадрата телесне висине ( $m^2$ ) и категорисан је на следећи начин: вредности  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$  (потхрањеност),  $18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$  (нормална телесна маса),  $25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$  (прекомерна телесна маса) или  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (гојазност) (180).

Након тога, пацијентима су узети узорци крви ради одређивања серумских концентрација цитокина (IL-33, sST2, Gal-3, TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-17, IL-23, IL-1 $\beta$  и TGF- $\beta$ ), као и рутинских лабораторијских анализа са факторима кардиометаболичког ризика (крвна слика са леукоцитарном формулом, калцемија, ниво триглицерида и холестерола, индекс атеросклерозе (енгл. *Low-Density Lipoprotein/High-Density Lipoprotein* – LDL/HDL), урођени фактор ризика (холестерол/HDL), гликемија, параметар запаљења CRP, параметри функције јетре, аланин аминотрансфераза (енгл. *ALanine AminoTransferase* – ALT) и аспартат аминотрансфераза (енгл. *ASpartate AminoTransferase* – AST), срчане функције, креатин киназа (енгл. *Creatine Kinase* – CK) и изоформа креатин киназа-MB (енгл. *Creatine Kinase Myocardial Band* – CK-MB) и лактат дехидрогеназа (енгл. *Lactate DeHydrogenase* – LDH), наште, у периоду од 8–10 часова ујутру и непосредно пре примања дугоделујуће инјекционе форме антипсихотика.

#### 3.3.1. Мерење серумских концентрација цитокина и лабораторијских анализа крви

Серумске концентрације свих цитокина су одређиване комерцијалним тестом (енгл. *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* – ELISA). Издвојени серум пацијената и здравих контрола је био замрзнут на  $-20^\circ\text{C}$  до извођења анализе. Концентрација цитокина се мери ELISA методом према утврђеном протоколу произвођача (*R&D Systems*, Minneapolis, MN, USA, DuoSet ELISA Development System). Лабораторијске анализе узорака крви су обављане стандардизованим методама, са високим степеном тачности и прецизности.

#### 3.3.2. Клиничко-психијатријска процена

За потребе овог истраживања, пацијенти Психијатријске дневне болнице су након вађења крви били подвргнути клиничко-психијатријској процени. Обављен је детаљан интервју са пацијентима и њиховим породицама и учињена процена валидираним психијатријским скалама.

### 3.3.2.1. Интервју

Детаљним разговором у виду интервјуа (ауто и хетероанамнеза) прикупљени су социодемографски подаци о полу (мушки или женски), старости, пребивалишту (град или село), стручној спреми (основна школа, средња школа, основне струковне студије или факултет), запослењу (незапосленост, запосленост или остварена пензија), брачном стању (ожењен или удата, неожењен или неудата, разведен или разведена, или удовац или удовица), потомству (има или нема, број деце), броју претходних хоспитализација и хередитету (има или нема), главним тегобама, садашњој болести, личној и породичној анамнези и психичком статусу.

### 3.3.2.2. Скале психијатријске процене

#### Скала за процену позитивног и негативног синдрома шизофреније

Скалом за процену позитивног и негативног синдрома шизофреније (енгл. *Positive and Negative Syndrom Scale – PANSS*) је извршена процена тежине психотичног поремећаја, у смислу позитивне, негативне и опште психопатологије (181). PANSS је иначе скала оцењивања од 30 ставки која се користи за процену присуства, одсуства и озбиљности позитивних (састоји се од 7 ставки), негативних (7 ставки) и општих (16 ставки) психопатолошких симптома шизофреније, и то на скали од 1 (одсутно) до 7 (озбиљно). Свака ставка има дефиницију и основу за оцењивање. Укупни скор PANSS је у опсегу од 30 до 210. Идентификовани су следећи нивои PANSS: нормалан (< 48), гранично ментално болестан (опсег 48–60), благо болестан (61–78), умерено болестан (79–95), тешко болестан (96–118) и изузетно болестан (> 118) (182).

Ремисија може да се процени и према критеријумима одређених ајтема, где је скор од три или мање на осам појединачних дијагностички релевантних симптома у PANSS: P1 (суманутости), G9 (необичан мисаони садржај), P3 (халуцинаторно понашање), P2 (појмовна дезорганизација), G5 (маниризми и држање), N1 (заравњен афекат), N4 (пасивно/апатично социјално повлачење) и N6 (недостатак спонтаности и флуентности конверзације) (183).

Когницију је могуће проценити и помоћу PANSS когнитивног фактора, који се састоји од три ставке: P2 (појмовна дезорганизација), N5 (тешкоће у апстрактном мишљењу) и G11 (слабост пажње) (184).

#### Монтреалска процена когниције

Процена когниције је обављена Монтреалском проценом когниције (енгл. *Montreal Cognitive Assessment – MoCA*), и то за процену когнитивног функционисања, укључујући домене пажње, концентрације, извршних функција, меморије, језика, визуелно-конструкционих способности, концептуализације, рачунања и оријентације (185). Ово је инструмент когнитивног скрининга за старију популацију са благим когнитивним оштећењем и деменцијом, али се показало да је користан и код пацијената са психозом (186). Максимални број поена је 30, а резултат мањи од 26 указује на когнитивни пад. Додаје се 1 поен ако испитаник има 12 или мање година формалног образовања. Следећи опсези могу да се користе за оцењивање: 18–25 као благо, 10–17 као умерено и мање од 10 као тешко когнитивно оштећење.

### **Фагерстром тест зависности од никотина**

Процена пушачких навика је обављена помоћу Фагерстром теста зависности од никотина (енгл. *Fagerstrom Test for Nicotine Dependence – FTND*) (187). Минимална оцена доступна на Фагерстром тесту је 0, што указује да нема зависности и максимална оцена је 10, што онда указује на веома високу зависност од никотина. Препорука је да у случају оцене 3 и више пацијент треба да буде упућен на даљу процену (188).

### **Симпсон-Ангусова скала процене нежељених екстрапирамидних дејстава**

Процена екстрапирамидних нежељених дејстава примењене терапије (енгл. *Simpson-Angus Scale – SAS*) подразумева да испитивач тражи од пацијента да обави 10 радњи и оцењује одговоре на скали од 0 до 4 (нормално – озбиљно) (189). Специфични симптоми укључују ригидитет мишића, тремор, рефлексе и саливацију. Израчунава се укупна оцена 0–40 (или се оцена скале може израчунати дељењем збира са 10 да би се добила оцена између 0–4). Коначна оцена < 3 идентификује да нема одступања, ≥ 6 који указује на ниво поремећаја за који лечење треба да се преиспита, ≥ 12 захтева пажњу, ≥ 18 скоро сигурно захтева модификацију терапије (190).

### **Скала за процену здравственог стања и квалитета живота**

Процена здравственог стања и квалитета живота (енгл. *EuroQol-5D – EQ-5D*) је инструмент који процењује генерички квалитет живота, развијен је у Европи и широко је коришћен (191). EQ-5D описни систем је мера заснована на преференцама са једним питањем за сваку од пет димензија које укључују покретљивост, бригу о себи, уобичајене активности, бол/нелагодност и анксиозност/депресију. Дати одговори омогућују проналажење 243 јединствена здравствена стања или се могу претворити у EQ-5D индекс, који користи скор 0 за смртни исход и 1 за савршено здравље. EQ-5D упитник такође укључује Визуелно-аналогну скалу (енгл. *Visual Analogue Scale – VAS*), по којој испитаници могу да опишу свој перципиран здравствени статус оценом од 0 (најгори могући здравствени статус) до 100 (најбољи могући здравствени статус).

### **3.3.3. Дугоделујућа инјекциона форма атипичних антипсихотика**

У овој студији су коришћене дугоделујуће инјекционе форме антипсихотика рисперидона и палиперидона. Рисперидон се прописује у дозама од 25 mg, 37,5 mg или 50 mg, интрамускуларно, на сваке две недеље (192). Палиперидон се даје у дозама од 50 mg, 75 mg, 100 mg или 150 mg, интрамускуларном апликацијом, у месечном режиму (193).

### 3.3.4. Варијабле

Независне варијабле: серумски нивои цитокина, пушење цигарета, конзумирање кафе и алкохола, врста и доза ординираних терапија.

Зависне варијабле: позитивна, негативна и општа психопатологија пацијената са схизофренијом квантификована помоћу PANSS, пад когниције пацијената и здравих квантификован са MoCA, пушачке навике квантификоване Фагерстром скалом, тежина екстрапирамидних нежељених дејстава примењене терапије квантификована са SAS, здравствено стање и квалитет живота квантификован са EQ-5D, вредност крвног притиска и пулса, број респирација у минути, телесна маса, телесна висина, обим струка, вредности индекса телесне масе и биомаркери кардиометаболичког ризика.

Придружене збуњујуће варијабле: пол, старост, дужина трајања болести, социодемографске карактеристике и хередитет.

### 3.3.5. Студијски узорак

Студијски узорак је израчунат узимајући вероватноћу грешке првог типа ( $\alpha$ ) од 0,05 и снагу студије од 0,8 за t-тест два независна узорка, поредећи групе међу собом (у оба смера), коришћењем статистичког програма *G\* power* 3.1.9.2 (194). На основу претходног истраживања (195), а узимајући у обзир примењену сличну методологију и измерене серумске вредности IL-33 (средња вредност  $\pm$  стандардна девијација) пацијената са акутним инфарктом мозга, израчунато је да је минимални неопходан број испитаника у свакој групи 14.

## 3.4. Статистичка обрада података

Подаци су анализирани статистичким програмом SPSS 23.0 (*IBM SPSS Statistics, Version 23.0*) (196). Дескриптивна статистика је обухватила аритметичке средине, стандардне девијације, стандардне грешке и проценте. У зависности од тога да ли су подаци одговарали нормалној расподели, коришћене су параметријске или непараметријске методе. За поређење средњих вредности променљивих ове две групе, уколико су вредности имале правилну расподелу, коришћен је параметријски *Student's t-test*, док је неправилна расподела условила коришћење непараметријског *Mann-Whitney* теста. Мултиваријантна бинарна логистичка регресија је употребљена како би се испитао истовремени утицај више променљивих на бинарну променљиву. Корелација два нумеричка обележја је испитивана помоћу *Pearson*-овог и *Spearman*-овог коефицијента корелације. Статистичка значајност је одређена вредношћу  $p < 0,05$ .

## 4. РЕЗУЛТАТИ

Резултати ове студије су приказани по редоследу постављених циљева студије. На почетку су представљени социодемографски подаци испитаника и клиничке карактеристике пацијената.

### 4.1. Социодемографске карактеристике испитаника

Ова студија је обухватила укупно 45 испитаника, од којих је 27 пацијената са схизофренијом у ремисији и 18 здравих испитаника од којих је формирана контролна група. Социодемографске карактеристике свих испитаника су приказане у Табели 1.

Табела 1. Социодемографске карактеристике испитаника

социодемографске карактеристике	пацијенти са схизофренијом у ремисији ( $n = 27$ )	контролна група здравих испитаника ( $n = 18$ )	$p$
пол (мушки / женски)	16 (59,3%) / 11 (40,7%)	12 (66,7%) / 6 (33,3%)	0,851
године живота (средња вредност $\pm$ SD)	36,18 $\pm$ 9,27	37,67 $\pm$ 9,96	0,886
пребивалиште (село / град)	4 (14,8%) / 23 (85,2%)	–	
стручна спрема (основна школа средња школа основне струковне студије факултет)	4 (14,8%) 22 (81,5%) 0 (0%) 1 (3,7%)	–	
запослење (незапослен / запослен / пензионер)	21 (77,8%) / 4 (14,8%) / 2 (7,4%)	–	
брачно стање (неожењен или неудата ожењен или удата разведен или разведена удовац или удовица)	22 (81,5%) 3 (11,1%) 1 (3,7%) 1 (3,7%)	–	
потомство (нема / има)	22 (81,5%) / 5 (18,5%)	–	

SD – стандардна девијација (енгл. *Standard Deviation*).

Поређење група пацијената и здравих испитаника није показало статистички значајну разлику у годинама и полу. У групи пацијената са схизофренијом у ремисији по месту пребивалишта, од 27 пацијената је четворо из села, а остали су из урбане средине. Већина пацијената су били они средњошколског образовања ( $n = 22$ ), незапослени ( $n = 21$ ), и који нису у браку ( $n = 22$ ). Њих петоро има потомство, најчешће двоје деце.

#### 4.2. Антропометријске карактеристике и витални параметри пацијената

На почетку студије пацијентима су измерене телесна маса, телесна висина, обим струка и израчунат је ВМІ, као и витални параметри, што је приказано у Табели 2.

Табела 2. Антропометријске карактеристике и витални параметри пацијената

антропометријске карактеристике и витални параметри	пацијенти са схизофренијом у ремисији (n = 27)
телесна маса (средња вредност $\pm$ SD, kg)	79 $\pm$ 17,20
телесна висина (средња вредност $\pm$ SD, cm)	176,7 $\pm$ 9,82
обим струка (средња вредност $\pm$ SD, cm)	97,3 $\pm$ 16,80
ВМІ (средња вредност $\pm$ SD, kg/m <sup>2</sup> )	25,38 $\pm$ 5,38
крвни притисак, сistolни / дијастолни (средња вредност $\pm$ SD, mmHg)	129,63 $\pm$ 14,27 / 84,4 $\pm$ 9,44
пулс (средња вредност $\pm$ SD, /min)	71,48 $\pm$ 10,88
респирације (средња вредност $\pm$ SD, /min)	18,81 $\pm$ 1,57

SD – стандардна девијација (енгл. *Standard Deviation*); ВМІ – индекс телесне масе (енгл. *Body Mass Index*).

Средња вредност телесне масе је износила 79  $\pm$  17,20 kg, телесне висине 176,7  $\pm$  9,82 cm, а обима струка 97,3  $\pm$  16,80 cm, која је знатно повишена. Средња вредност ВМІ је одступала и категорисана је као прекомерна маса. Што се тиче виталних параметара, средња вредност систолног и дијастолног крвног притиска је одступала као повишена, пулса измерена 71,48  $\pm$  10,88 /min, а респирација 18,81  $\pm$  1,57 /min.

### 4.3. Клиничке карактеристике болести пацијената

Основне клиничке карактеристике, у смислу дужине трајања болести, броја хоспитализација, хередитета менталних и соматских поремећаја, су приказане у Табели 3.

Табела 3. Клиничке карактеристике болести пацијената

клиничке карактеристике	пацијенти са шизофренијом у ремисији ( <i>n</i> = 27)
дужина трајања болести (средња вредност ± SD, год.)	9,95 ± 7,71
број претходних хоспитализација (средња вредност ± SD)	2,18 ± 1,92
хередитет менталних поремећаја (нема / има)	17 (63%) / 10 (37%)
хередитет соматских поремећаја (нема / има)	8 (29,6%) / 19 (70,4%)

SD – стандардна девијација (енгл. *Standard Deviation*).

Трајање болести је било  $9,95 \pm 7,71$  година, уз претходно реализовани број хоспитализација од  $2,18 \pm 1,92$ . Податак о могућем хередитету менталних поремећаја је дало 10 пацијената (37%), а што се тиче хередитета соматских поремећаја на то је указало њих 19 (70,4%).



#### 4.4. Примењена терапија антипсихотика

Испитивани пацијенти су били на терапији дугоделујуће инјекционе форме рисперидона или палиперидона, а детаљна расподела је представљена у Табели 4.

Табела 4. Терапија испитиваних пацијената са схизофренијом у ремисији

терапија антипсихотика	пацијенти са схизофренијом у ремисији ( <i>n</i> = 27)
дугоделујућа инјекциона форма рисперидона / палиперидона	22 / 5
примењена доза рисперидона (25 mg / 37,5 mg / 50 mg)	3 / 8 / 11
примењена доза палиперидона (50 mg / 75 mg / 100 mg / 150 mg)	0 / 2 / 1 / 2

Пацијенти у клиничкој ремисији, по процени специјалисте психијатрије, лечени су дугоделујућом инјекционом формом рисперидона или палиперидона, најмање три месеца (22, наспрам 5 пацијената). Од двадесет двоје пацијента на терапији рисперидона, троје је примало дозу од 25 mg, њих осморо од 37,5 mg и једанаесторо дозу од 50 mg. Од петоро пацијената који су примали палиперидон, двоје је имало прописану дозу од 75 mg, један од 100 mg и двоје дозу од 150 mg.

#### 4.5. Резултати процене стања пацијената клиничким скалама

У овом делу биће табеларно приказани резултати процене стања пацијената клиничким скалама (Табела 5).

Табела 5. Скорови Скале процене позитивног и негативног синдрома схизофреније

PANSS скала (средња вредност ± SD)	пацијенти са схизофренијом у ремисији ( <i>n</i> = 27)
PANSS укупни скор	99,22 ± 18,24
скор позитивне скале	22,26 ± 5,97
скор негативне скале	27,52 ± 6,09
скор скале опште психопатологије	49,44 ± 7,83
PANSS когнитивни фактор (P2 + N5 + G11)	10,78 ± 3,18

PANSS – Скала процене позитивног и негативног синдрома схизофреније (енгл. *Positive and Negative Syndrome Scale of Schizophrenia*); SD – стандардна девијација (енгл. *Standard Deviation*); P2 – појмовна дезорганизација; N5 – тешкоће у апстрактном мишљењу; G11 – слабост пажње.

Тежина стања је оцењена као: PANSS укупни скор ( $99,22 \pm 18,24$ ), скор позитивне скале ( $22,26 \pm 5,97$ ), скор негативне скале ( $27,52 \pm 6,09$ ), скор опште психопатологије ( $49,44 \pm 7,83$ ) и PANSS когнитивни фактор ( $10,78 \pm 3,18$ ). На основу вредности укупног PANSS скорa резултат припада категорији тешко болестан (опсег 96–118).

Према критеријумима одређених ајтема PANSS (P1, G9, P3, P2, G5, N1, N4 и N6), где скор треба да буде  $\leq 3$  на свих осам дијагностичких симптома, од двадесет седморо пацијената свега њих четворо испуњавају овај услов. За вредност PANSS когнитивног фактора се може рећи да је снижен, у односу на максимални могући скор 21.

Вредност МоСА укупног скорa указује на когнитивни пад који се сврстава у категорију благог когнитивног оштећења (18–25) (Табела 6).

**Табела 6. Скорови Монреалске скале процене когниције пацијената**

МоСА (средња вредност $\pm$ SD)	пацијенти са шизофренијом у ремисији ( $n = 27$ )
МоСА укупни скор	$22,74 \pm 4,76$
визуелнопросторне/извршне функције	$4,11 \pm 1,25$
именовање	$2,78 \pm 0,69$
пажња	$5,07 \pm 1,21$
језик	$1,89 \pm 0,69$
апстрактно мишљење	$1,41 \pm 0,84$
одложено присећање	$1,81 \pm 1,62$
оријентација	$5,74 \pm 0,81$

МоСА – Монреалска процена когниције (енгл. *Montreal-Cognitive Assessment*); SD – стандардна девијација (енгл. *Standard Deviation*).

Ниједан пацијент не конзумира алкохолна пића, њих двадесет петоро пије кафу, једанаесторо су пушачи. Укупан скор Фагерстром теста зависности од никотина код пацијената је  $1,89 \pm 2,95$ , што указује на ниску до умерену зависност од никотина.

Укупан скор Симпсон-Ангус скале процене екстрапирамидних нежељених дејстава примењене терапије код пацијената је  $1,81 \pm 1,52$ , што указује да нема значајнијих одступања.

**Табела 7. EQ-5D скала процене здравственог стања и квалитета живота пацијената**

<b>EQ-5D (средња вредност <math>\pm</math> SD)</b>	<b>пацијенти са шизофренијом у ремисији (n = 27)</b>
<b>EQ-5D 1</b>	1,41 $\pm$ 0,69
<b>EQ-5D 2</b>	1,30 $\pm$ 0,95
<b>EQ-5D 3</b>	1,52 $\pm$ 0,75
<b>EQ-5D 4</b>	1,55 $\pm$ 0,80
<b>EQ-5D 5</b>	1,55 $\pm$ 0,70
<b>EQ-5D индекс</b>	0,90 $\pm$ 0,16
<b>EQ-5D VAS</b>	82,78 $\pm$ 15,71

EQ-5D – скала процене здравственог стања и квалитета живота пацијената (енгл. *EuroQol-5D*); SD – стандардна девијација (енгл. *Standard Deviation*); VAS – Визуелно-аналогна скала (енгл. *Visual Analogue Scale*).

У Табели 7 су приказани резултати појединачно, за свако питање у скали, као и резултат EQ-5D индекса и EQ-5D VAS. На основу вредности EQ-5D индекса који користи скор 0 за смртни исход и 1 за савршено здравље, уочавамо да је резултат на горњој граници, као и код VAS чији је максимални скор 100.

#### **4.6. Резултати лабораторијских анализа пацијената**

При укључењу у студију, свим пацијентима са шизофренијом у ремисији су урађене рутинске лабораторијске анализе крви са факторима кардиометаболичког ризика: крвна слика са леукоцитарном формулом, калцемија, ниво триглицерида и холестерола, индекс атеросклерозе, утврђени фактор ризика, гликемија, параметар запаљења CRP, параметри функције јетре AST и ALT и срчане функције СК, СК-МВ и LDH.

Резултати измерених параметара лабораторијских анализа код пацијената са шизофренијом у ремисији су представљени у Табели 8 и Табели 9.

**Табела 8. Резултати лабораторијских анализа крвне слике са леукоцитарном формулом у групи пацијената**

ћелије крвне лозе (средња вредност $\pm$ SD)	пацијенти са шизофренијом у ремисији ( $n = 27$ )	референтне вредности
еритроцити ( $\times 10^{12}/\text{л}$ )	$4,79 \pm 0,50$	♀ 3,7–5,0 ♂ 4,2–5,5
хемоглобин (g/l)	$151,85 \pm 14,78$	♀ 120–160 ♂ 140–180
хематокрит (l/l)	$0,44 \pm 0,04$	♀ 0,35–0,47 ♂ 0,42–0,54
леукоцити ( $\times 10^9/\text{л}$ )	$6,67 \pm 2,06$	4,0–10,0
неутрофили (%)	$0,61 \pm 0,07$	0,60–0,70
лимфоцити (%)	$0,31 \pm 0,07$	0,30–0,40
моноцити (%)	$0,08 \pm 0,02$	0,04–0,08
тромбоцити ( $\times 10^9/\text{л}$ )	$244,37 \pm 51,62$	100–400

SD – стандардна девијација (енгл. *Standard Deviation*); ♀ – женски пол; ♂ – мушки пол.

Резултати лабораторијских анализа крвне слике са леукоцитарном формулом пацијената са шизофренијом у ремисији су у оквиру референтних вредности за укупно посматрану групу.

Табела 9. Резултати мерења кардиометаболичких биомаркера пацијената

Параметри (средња вредност $\pm$ SD)	пацијенти са шизофренијом у ремисији (n=27)	референтне вредности
глукоза (mmol/l)	5,27 $\pm$ 2,14	3,9–6,1
укупни холестерол (mmol/l)	<b>5,90 <math>\pm</math> 1,38*</b>	3,9–5,7
триглицериди (mmol/l)	<b>1,80 <math>\pm</math> 1,31*</b>	<1,70
HDL (mmol/l)	1,34 $\pm$ 0,31	♀ 1,26–1,94 ♂ 1,06–1,52
LDL (mmol/l)	3,66 $\pm$ 1,14	1–3,9
индекс атеросклерозе	<b>2,91 <math>\pm</math> 1,19*</b>	1–2,69
утврђени фактор ризика	<b>4,69 <math>\pm</math> 1,71*</b>	0–4
AST (U/l)	19,89 $\pm$ 7,92	♀ <31 ♂ <37
ALT (U/l)	26,40 $\pm$ 16,52	♀ <32 ♂ <42
калцијум (mmol/l)	2,37 $\pm$ 0,11	2,02–2,60
СК (IU/l)	119,33 $\pm$ 92,82	♀ < 145 ♂ < 171
СК-МВ (IU/l)	19,19 $\pm$ 4,26	< 25
LDH (U/l)	165,06 $\pm$ 49,36	< 248
CRP (mg/l)	3,12 $\pm$ 5,86	< 6

SD – стандардна девијација (енгл. *Standard Deviation*); HDL – липопротеин велике густине (енгл. *High Density Lipoproteins*); LDL – липопротеин мале густине (енгл. *Low Density Lipoproteins*); AST – аспартат аминотрансфераза (енгл. *ASpartate AminoTransferase*); ALT – аланин аминотрансфераза (енгл. *ALanine AminoTransferase*); СК – креатин киназа (енгл. *Creatine Kinase*); СК-МВ – креатин киназа мишића и мозга (енгл. *Creatine Kinase-Myocardial Band*); LDH – лактат дехидрогеназа (енгл. *Lactate DeHydrogenase*); CRP – С-реактивни протеин (енгл. *C-Reactive Protein*); ♀ – женски пол; ♂ – мушки пол; \* одступање од референтних вредности.

Резултати мерења кардиометаболичких биомаркера код пацијената са шизофренијом у ремисији, који су приказани као средње вредности  $\pm$  SD, у оквирима су референтних вредности, осим резултата за укупни холестерол, триглицериде, индекс атеросклерозе и утврђени фактор ризика, чије су вредности повишене: укупни холестерол 5,90  $\pm$  1,38 mmol/l (реф. вр. 3,9–5,7 mmol/l), триглицериди 1,80  $\pm$  1,31 mmol/l (< 1,70 mmol/l), утврђени фактор ризика 4,69  $\pm$  1,71 (0–4), индекс атеросклерозе 2,91  $\pm$  1,19 (1–2,69). Резултати осталих параметара не одступају од референтног опсега.

#### 4.7. Поређење вредности цитокина између група испитаника

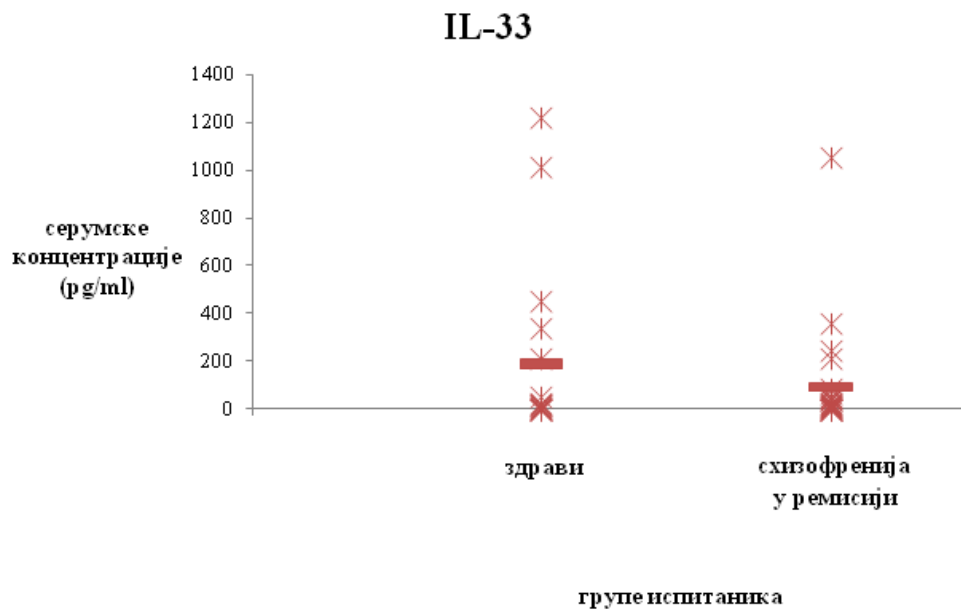
У овој студији су измерене серумске концентрације следећих 10 репрезентативних цитокина: IL-33, sST2, Gal-3, IL-4, IL-6, IL-17, IL-23, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , и поређене су добијене вредности између групе пацијената са шизофренијом у ремисији и контролне групе здравих испитаника (Табела 10).

**Табела 10. Поређење измерених нивоа цитокина у серуму између група испитаника**

концентрација цитокина (pg/ml, средња вредност $\pm$ SD)	пацијенти са шизофренијом у ремисији ( $n = 27$ )	здрави испитаници ( $n = 18$ )	$p$
<b>IL-33</b>	89,61 $\pm$ 210,33	188,35 $\pm$ 363,35	0,871
<b>sST2</b>	936,03 $\pm$ 347,19	845,27 $\pm$ 237,43	0,339
<b>Gal-3</b>	1457,89 $\pm$ 543,49	1044,28 $\pm$ 353,71	<b>0,007*</b>
<b>IL-4</b>	84,57 $\pm$ 71,84	80,03 $\pm$ 58,05	0,465
<b>IL-6</b>	15,75 $\pm$ 38,57	18,84 $\pm$ 48,77	0,524
<b>IL-17</b>	1,99 $\pm$ 5,87	5,25 $\pm$ 15,94	0,899
<b>IL-23</b>	151,78 $\pm$ 148,27	223,65 $\pm$ 346,01	0,817
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	272,09 $\pm$ 101,58	360,41 $\pm$ 45,13	<b>0,003*</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	21,35 $\pm$ 42,71	20,75 $\pm$ 57,53	0,100
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	4,29 $\pm$ 15,34	4,03 $\pm$ 7,27	0,378

SD – стандардна девијација (енгл. *Standard Deviation*); IL-33 – интерлеукин-33 (енгл. *Interleukin-33*); sST2 – солубилни супресор туморогенезе 2 (енгл. *soluble Suppressor of Tumorigenicity 2*); Gal-3 – галектин-3 (енгл. *Galectin-3*); IL-4 – интерлеукин-4 (енгл. *Interleukin-4*); IL-6 – интерлеукин-6 (енгл. *Interleukin-6*); IL-17 – интерлеукин-17 (енгл. *Interleukin-17*); IL-23 – интерлеукин-23 (енгл. *Interleukin-23*); TGF- $\beta$  – фактор трансформације раста-бета (енгл. *Transforming Growth Factor-beta*); TNF- $\alpha$  – фактор некрозе тумора-алфа (енгл. *Tumor Necrosis Factor alpha*); IL-1 $\beta$  – интерлеукин-1бета (енгл. *Interleukin-1beta*); \*  $p < 0,05$ .

У Табели 10 су приказане вредности цитокина у обе групе испитаника. Није било значајног одступања серумских концентрација IL-33 и sST2, чије је одређивање био један од главних циљева ове студије (детаљније представљено на Фигури 5 и 6), као ни TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IL-17, IL-23 и IL-1 $\beta$ .



**Фигура 5. Серумске концентрације IL-33 у групи здравих и пацијената.**

Анализа обухвата 45 испитаника који су подељени у две групе: пацијенти са схизофренијом у ремисији ( $n = 27$ ) и контролна група здравих испитаника ( $n = 18$ ). Измерене су серумске концентрације IL-33 и упоређене између дефинисаних група. Серумске концентрације IL-33 код пацијената са схизофренијом у ремисији су  $89,61 \pm 40,48$  pg/ml, а код здравих испитаника  $188,35 \pm 85,64$  pg/ml.

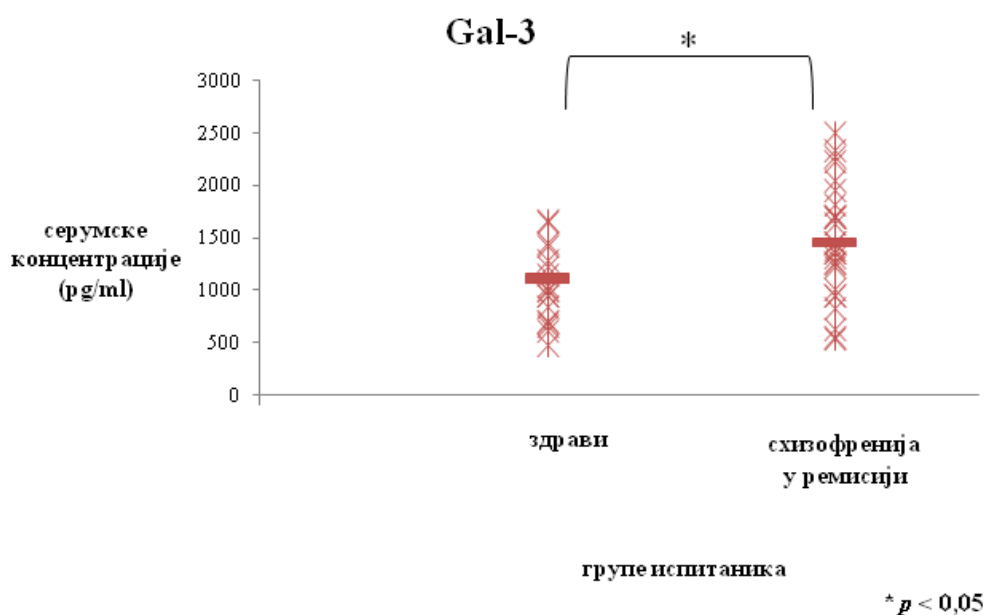
Серумске концентрације IL-33 су мерене ELISA тестом и приказане као средње вредности  $\pm$  SE. Статистички значајне разлике измерених вредности између група су испитиване *Mann-Whitney*-евим тестом.

SE – стандардна грешка (енгл. *Standard Error*); IL-33 – интерлеукин-33 (енгл. *Interleukin-33*).





При поређењу вредности цитокина у серуму обе групе испитаника утврдили смо да је серумска концентрација Gal-3 повишена код пацијената са шизофренијом у ремисији у односу на контролну групу ( $p = 0,011$ ), што је приказано детаљније на Фигури 7, а да је серумска концентрација TGF- $\beta$  снижена код пацијената са шизофренијом у ремисији у односу на контролну групу ( $p = 0,003$ ).



### Фигура 7. Серумске концентрације Gal-3 у групи здравих и пацијената.

Анализа обухвата 45 испитаника који су подељени у две групе: пацијенти са шизофренијом у ремисији ( $n = 27$ ), контролна група здравих испитаника ( $n = 18$ ). Измерене су серумске концентрације Gal-3 и упоређене између дефинисаних група. Серумске концентрације Gal-3 код пацијената са шизофренијом у ремисији су  $1457,89 \pm 104,60$  pg/ml, а код здравих испитаника  $1044,28 \pm 83,37$  pg/ml. Серумске концентрације Gal-3 су мерене ELISA тестом и приказане као средње вредности  $\pm$  SE. Статистички значајне разлике измерених вредности између група су испитиване *Mann-Whitney*-евим тестом.

SE – стандардна грешка (енгл. *Standard Error*); Gal-3 – галектин-3 (енгл. *Galectin-3*).

Бинарном логистичком регресијом смо испитали утицај цитокина на схизофренију у ремисији (Табела 11).

**Табела 11. Бинарна логистичка регресија у групи пацијената**

утицај цитокина на болест	B	SE	Wald	број степени слободе	<i>p</i>	количник вероватноће	95% интервал поверења
Gal-3	0,002	0,001	5,279	1	<b>0,022*</b>	1,002	1,000–1,004
TGF-β	-0,018	0,007	5,902	1	<b>0,015*</b>	0,982	0,968–0,997

B – логистички коефицијент; SE – стандардна грешка (енгл. *Standard Error*); Wald – *Backward-Wald* метода; \*  $p < 0,05$ .

Бинарни логистички модел, који је обухватио Gal-3 и свих девет цитокина измерених у овом узорку пацијената и који је укључио постојање болести као зависну променљиву, коришћењем *Backward-Wald* методе, указао је на посебну улогу Gal-3 и TGF-β у ремисији схизофреније, са односом квота Gal-3: 1,002 (95% CI: 1,000–1,004;  $p = 0,022$ ) и TGF-β: 0,982 (95% CI: 0,968–0,997;  $p = 0,015$ ), сугеришући да су виши нивои Gal-3 повезани са стабилизацијом схизофреније.

#### 4.8. Корелације серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 и цитокина представника различитих типова имунског одговора пацијената

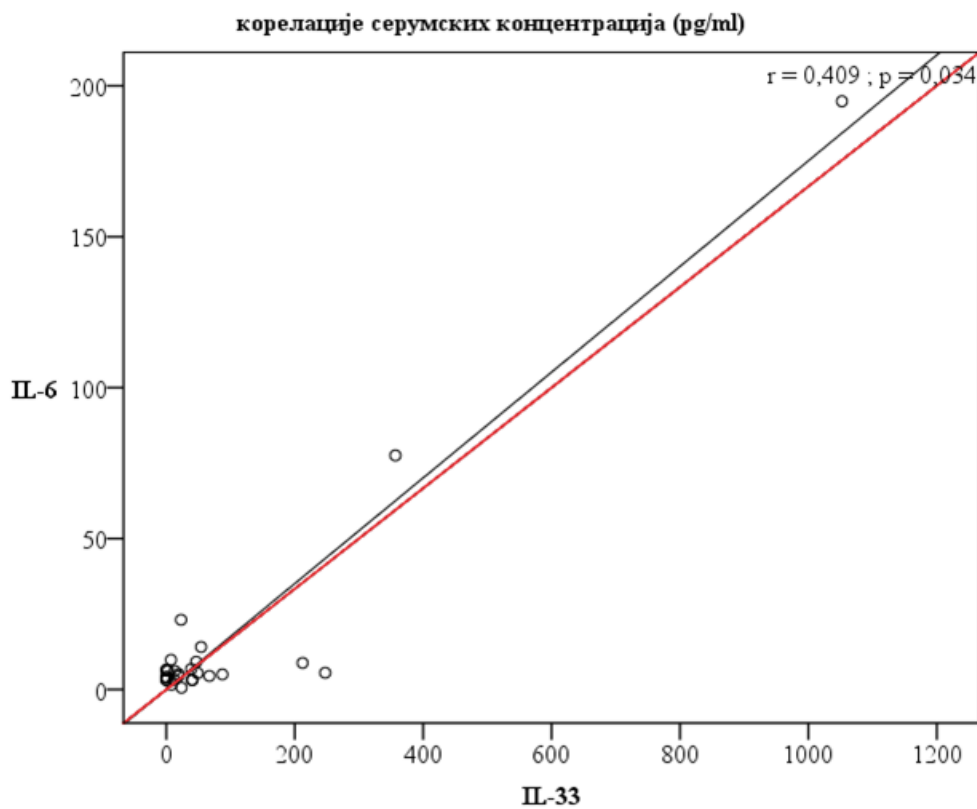
Одређене су корелације IL-33, његовог рецептора sST2 и Gal-3 са цитокинима представницима различитих типова имунских одговора (Табела 12).

**Табела 12. Корелације серумских концентрација IL-33 и sST2 и цитокина представника различитих типова имунских одговора у групи пацијената**

<i>Spearman</i> -ова корелација концентрација цитокина (pg/ml)	IL-33		sST2	
	r	p	r	p
IL-33	1,000	-	0,047	0,817
sST2	0,047	0,817	1,000	-
Gal-3	0,256	0,197	<b>0,434</b>	<b>0,024*</b>
IL-4	0,281	0,156	0,284	0,151
IL-6	<b>0,409</b>	<b>0,034*</b>	0,161	0,421
IL-17	0,357	0,068	0,235	0,238
IL-23	<b>0,559</b>	<b>0,002*</b>	0,231	0,245
TGF- $\beta$	0,167	0,404	0,064	0,751
TNF- $\alpha$	<b>0,529</b>	<b>0,005*</b>	<b>0,389</b>	<b>0,045*</b>
IL-1 $\beta$	<b>0,559</b>	<b>0,002*</b>	<b>0,459</b>	<b>0,016*</b>

IL-33 – интерлеукин-33 (енгл. *Interleukin-33*); sST2 – солубилни супресор туморогенезе 2 (енгл. *soluble Suppressor of Tumorigenicity 2*); Gal-3 – галектин-3 (енгл. *Galectin-3*); IL-4 – интерелукин-4 (енгл. *Interleukin-4*); IL-6 – интерлеукин-6 (енгл. *Interleukin-6*); IL-17 – интерлеукин-17 (енгл. *Interleukin-17*); IL-23 – интерлеукин-23 (енгл. *Interleukin-23*); TGF- $\beta$  – фактор трансформације раста-бета (енгл. *Transforming Growth Factor-beta*); TNF- $\alpha$  – фактор некрозе тумора-алфа (енгл. *Tumor Necrosis Factor alpha*); IL-1 $\beta$  – интерлеукин-1бета (енгл. *Interleukin-1beta*); \*  $p < 0,05$ .

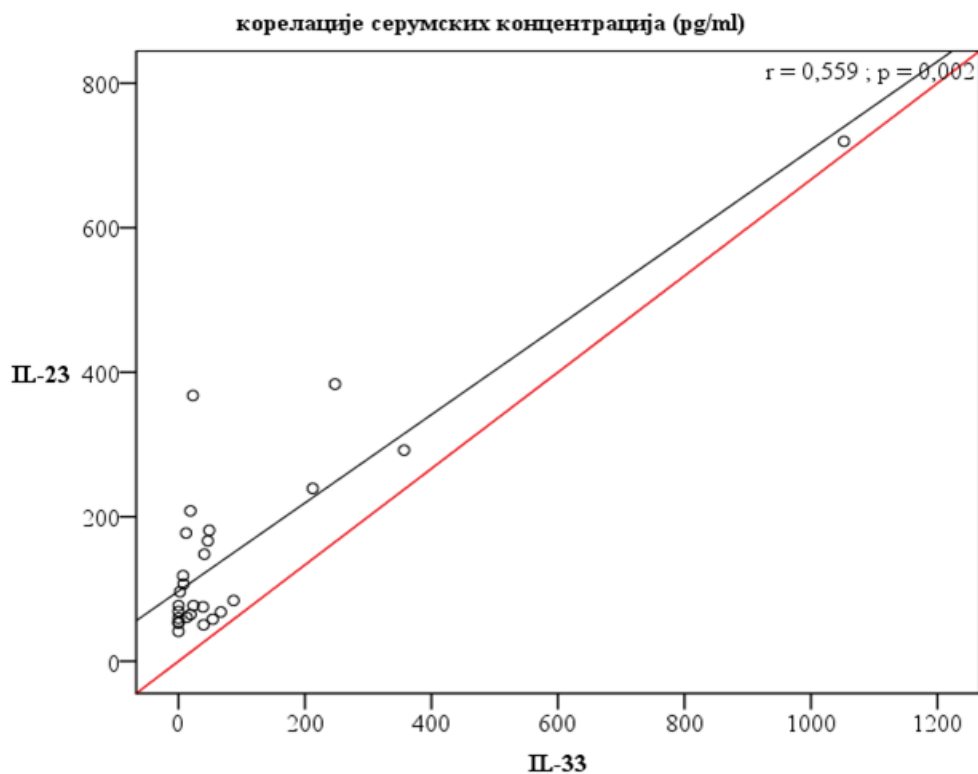
Статистички су значајне следеће корелације IL-33 са испитиваним цитокинима: умерена позитивна корелација са IL-6 ( $r = 0,409$ ;  $p = 0,034$ ) и јака позитивна корелација са IL-23 ( $r = 0,559$ ;  $p = 0,002$ ), TNF- $\alpha$  ( $r = 0,529$ ;  $p = 0,005$ ) и IL-1 $\beta$  ( $r = 0,559$ ;  $p = 0,002$ ), што је детаљније приказано на Фигурама 8, 9, 10 и 11.



**Фигура 8. Корелација серумских концентрација IL-33 и IL-6 у групи пацијената.**

Анализа обухвата 27 пацијената са шизофренијом у ремисији. Анализирана је међусобна корелација серумских концентрација IL-33 и IL-6 у групи пацијената. Серумске концентрације IL-33 и IL-6 су мерене ELISA тестом. Статистичка значајност везе је тестирана *Spearman*-овим коефицијентом корелације.

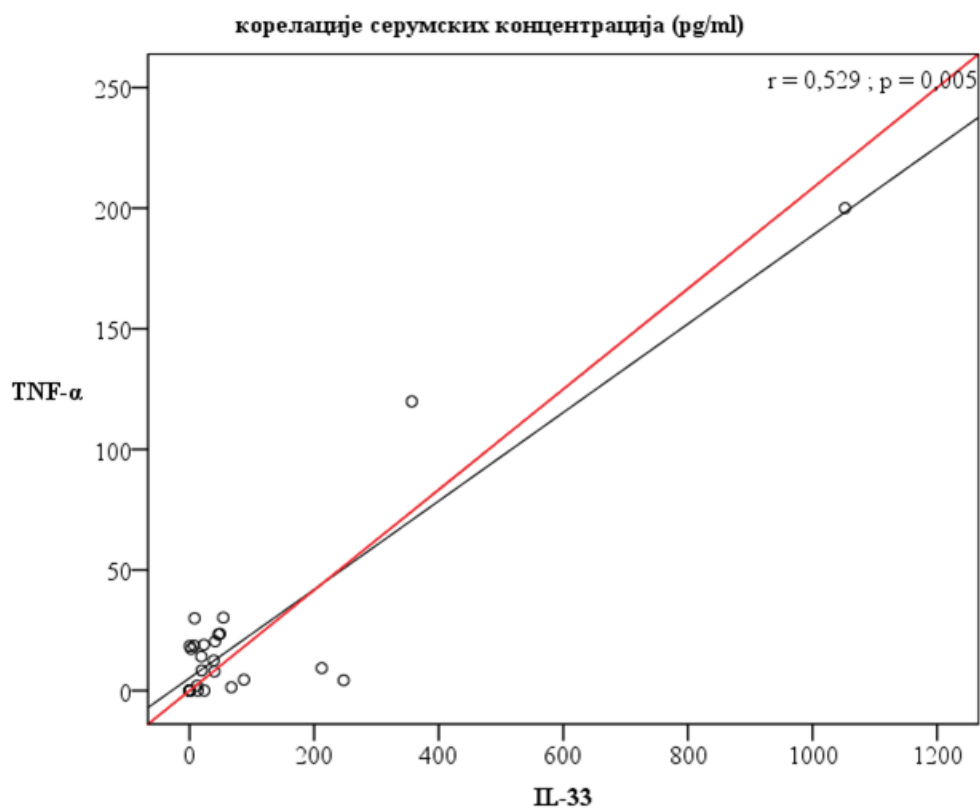
IL-33 – интерлеукин-33 (енгл. *Interleukin-33*); IL-6 – интерлеукин-6 (енгл. *Interleukin-6*).



**Фигура 9. Корелација серумских концентрација IL-33 и IL-23 у групи пацијената.**

Анализа обухвата 27 пацијената са шизофренијом у ремисији. Анализирана је међусобна корелација серумских концентрација IL-33 и IL-23 у групи пацијената. Серумске концентрације IL-33 и IL-23 су мерене ELISA тестом. Статистичка значајност везе је тестирана *Spearman*-овим коефицијентом корелације.

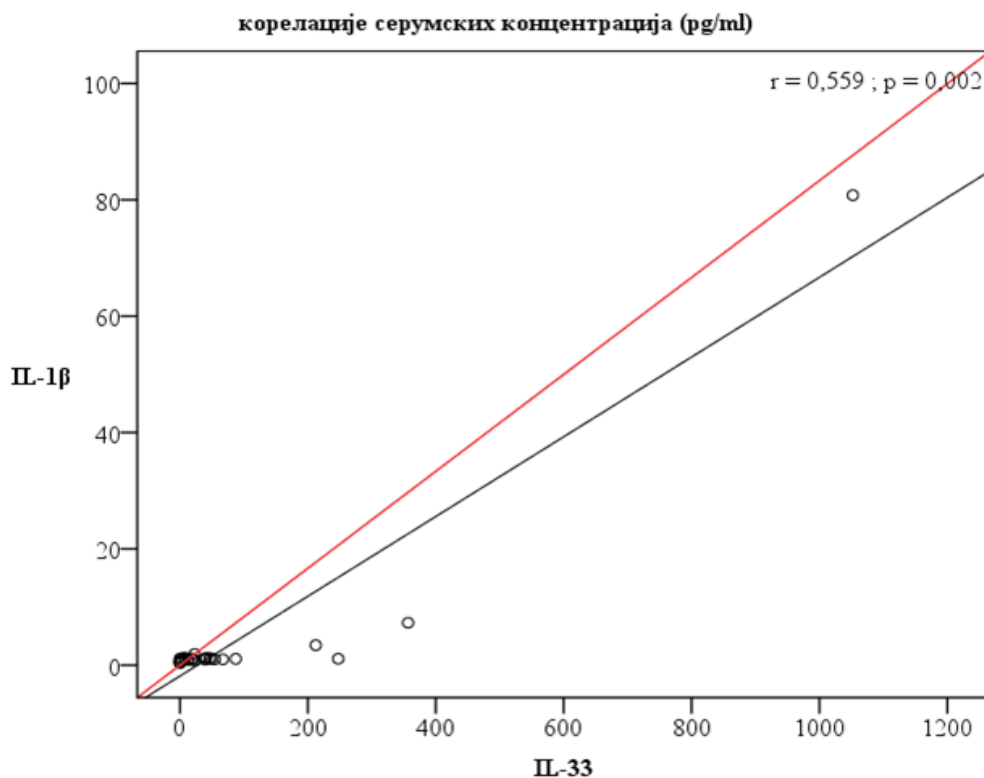
IL-33 – интерлеукин-33 (енгл. *Interleukin-33*); IL-23 – интерлеукин-23 (енгл. *Interleukin-23*).



**Фигура 10. Корелација серумских концентрација IL-33 и TNF- $\alpha$  у групи пацијената.**

Анализа обухвата 27 пацијената са шизофренијом у ремисији. Анализирана је међусобна корелација серумских концентрација IL-33 и TNF- $\alpha$  у групи пацијената. Серумске концентрације IL-33 и TNF- $\alpha$  су мерене ELISA тестом. Статистичка значајност везе је тестирана *Spearman*-овим коефицијентом корелације.

IL-33 – интерлеукин-33 (енгл. *Interleukin-33*); TNF- $\alpha$  – фактор некрозе тумора-алфа (енгл. *Tumor Necrosis Factor-alpha*).

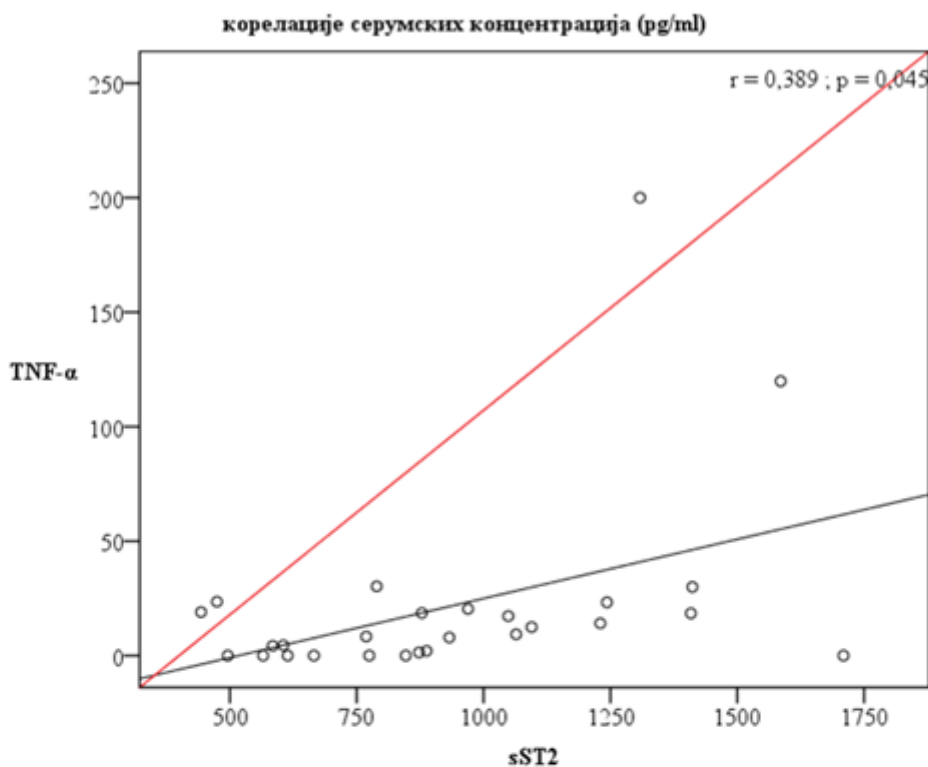


**Фигура 11. Корелација серумских концентрација IL-33 и IL-1 $\beta$  у групи пацијената.**

Анализа обухвата 27 пацијената са шизофренијом у ремисији. Анализирана је међусобна корелација серумских концентрација IL-33 и IL-1 $\beta$  у групи пацијената. Серумске концентрације IL-33 и IL-1 $\beta$  су мерене ELISA тестом. Статистичка значајност везе је тестирана *Spearman*-овим коефицијентом корелације.

IL-33 – интерлеукин-33 (енгл. *Interleukin-33*); IL-1 $\beta$  – интерлеукин-1бета (енгл. *Interleukin-1beta*).

Утврђене су следеће статистички значајне корелације умерене јачине sST2 са TNF- $\alpha$  ( $r = 0,389$ ;  $p = 0,045$ ) и IL-1 $\beta$  ( $r = 0,459$ ;  $p = 0,016$ ), што је приказано на Фигури 12 и 13.



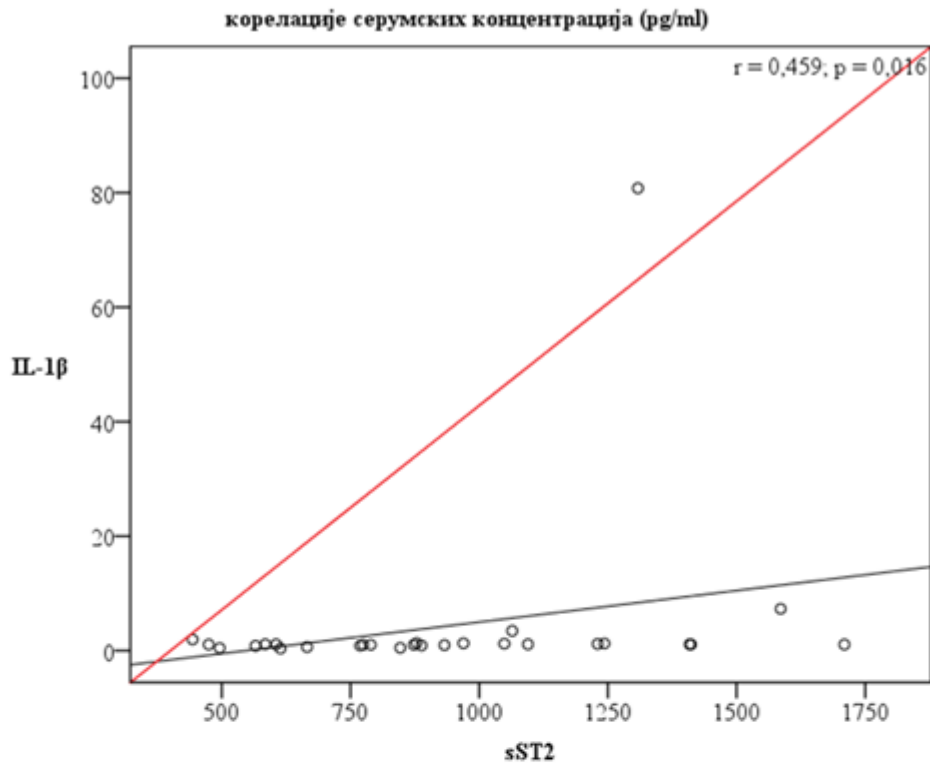
**Фигура 12. Корелација серумских концентрација sST2 и TNF- $\alpha$  у групи пацијената.**

Анализа обухвата 27 пацијената са шизофренијом у ремисији. Анализирана је међусобна корелација серумских концентрација sST2 и TNF- $\alpha$  у групи пацијената.

Серумске концентрације sST2 и TNF- $\alpha$  су мерене ELISA тестом. Статистичка значајност везе је тестирана *Spearman*-овим коефицијентом корелације.

sST2 – солубилни супресор туморогенезе 2 (енгл. *soluble Suppressor of Tumorigenicity 2*);  
TNF- $\alpha$  – фактор некрозе тумора-алфа (енгл. *Tumor Necrosis Factor-alpha*).





**Фигура 13. Корелација серумских концентрација sST2 и IL-1 $\beta$  у групи пацијената.**

Анализа обухвата 27 пацијената са шизофренијом у ремисији. Анализирана је међусобна корелација серумских концентрација sST2 и IL-1 $\beta$  у групи пацијената. Серумске концентрације sST2 и IL-1 $\beta$  су мерене ELISA тестом. Статистичка значајност везе је тестирана *Spearman*-овим коефицијентом корелације.

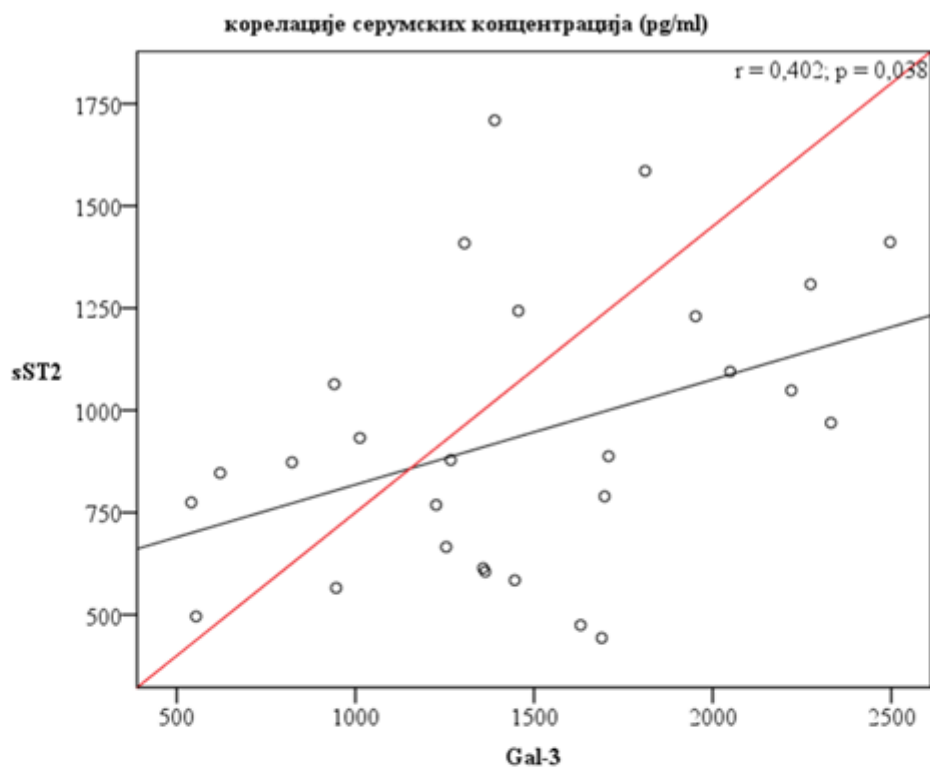
sST2 – солубилни супресор туморогенезе 2 (енгл. *soluble Suppressor of Tumorigenicity 2*); IL-1 $\beta$  – интерлеукин-1бета (енгл. *Interleukin-1beta*).

**Табела 13. Корелације серумских концентрација Gal-3 и цитокина представника различитих типова имунског одговора у групи пацијената**

<i>Pearson</i> -ова корелација концентрација цитокина (pg/ml)	Gal-3	
	r	p
IL-33	0,297	0,133
sST2	<b>0,402</b>	<b>0,038*</b>
Gal-3	1,000	-
IL-4	0,316	0,108
IL-6	0,340	0,083
IL-17	0,233	0,242
IL-23	<b>0,417</b>	<b>0,031*</b>
TGF- $\beta$	0,056	0,780
TNF- $\alpha$	<b>0,476</b>	<b>0,012*</b>
IL-1 $\beta$	0,314	0,111

IL-33 – интерлеукин-33 (енгл. *Interleukin-33*); sST2 – солубилни супресор туморогенезе 2 (енгл. *soluble Suppressor of Tumorigenicity 2*); Gal-3 – галектин-3 (енгл. *Galectin-3*); IL-4 – интерлеукин-4 (енгл. *Interleukin-4*); IL-6 – интерлеукин-6 (енгл. *Interleukin-6*); IL-17 – интерлеукин-17 (енгл. *Interleukin-17*); IL-23 – интерлеукин-23 (енгл. *Interleukin-23*); TGF- $\beta$  – фактор трансформације раста-бета (енгл. *Transforming Growth Factor-beta*); TNF- $\alpha$  – фактор некрозе тумора-алфа (енгл. *Tumor Necrosis Factor alpha*); IL-1 $\beta$  – интерлеукин-1бета (енгл. *Interleukin-1beta*); \*  $p < 0,05$ .

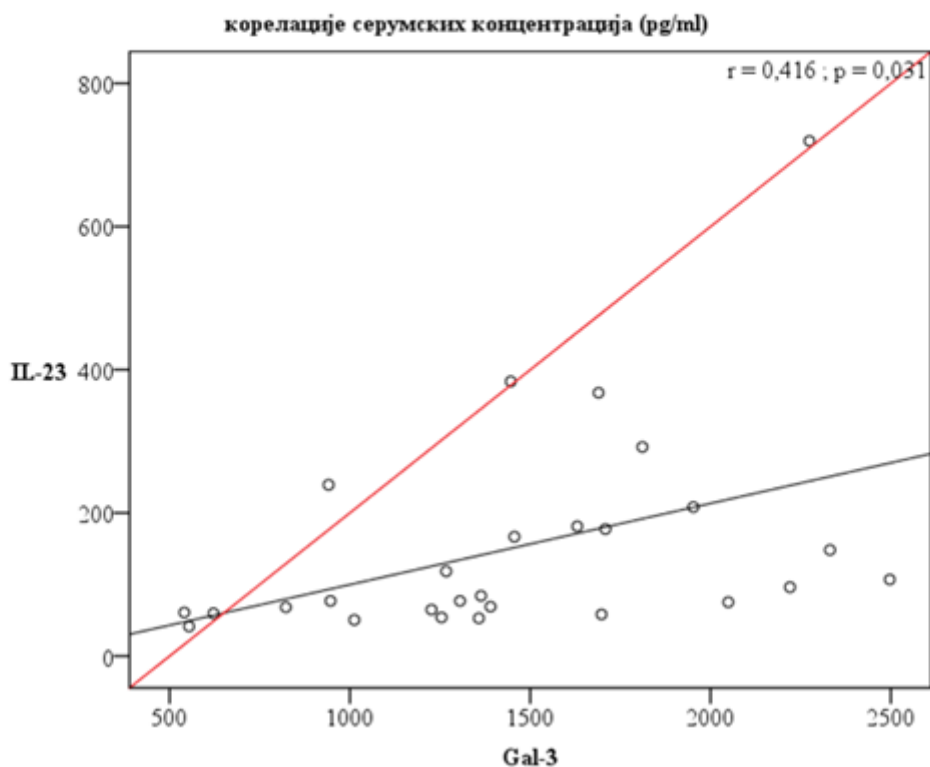
Статистички су значајне следеће умерене позитивне корелације Gal-3 са испитиваним цитокинима: sST2 ( $r = 0,402$ ;  $p = 0,038$ ), IL-23 ( $r = 0,417$ ;  $p = 0,031$ ) и TNF- $\alpha$  ( $r = 0,476$ ;  $p = 0,012$ ), што је приказано на Фигурама 14, 15 и 16.



**Фигура 14. Корелација серумских концентрација Gal-3 и sST2 у групи пацијената.**

Анализа обухвата 27 пацијената са шизофренијом у ремисији. Анализирана је међусобна корелација серумских концентрација Gal-3 и sST2 у групи пацијената. Серумске концентрације Gal-3 и sST2 су мерене ELISA тестом. Статистичка значајност везе је тестирана *Pearson*-овим коефицијентом корелације.

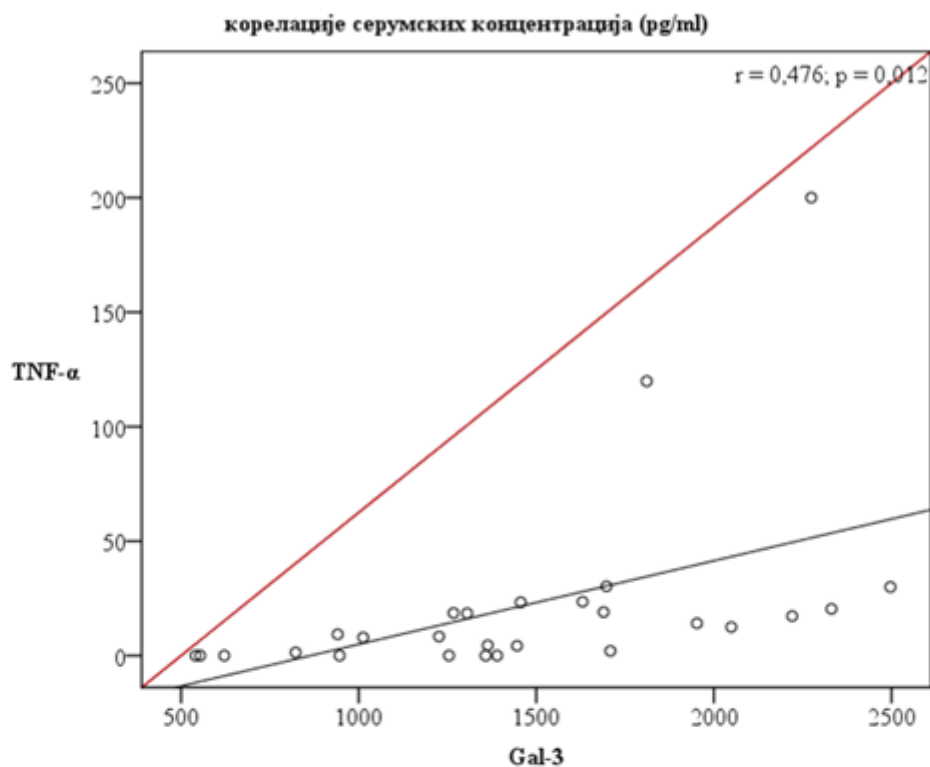
Gal-3 – галектин-3 (енгл. *Galectin-3*); sST2 – солубилни супресор туморогенезе 2 (енгл. *soluble Suppressor of Tumorigenicity 2*).



**Фигура 15. Корелација серумских концентрација Gal-3 и IL-23 у групи пацијената.**

Анализа обухвата 27 пацијената са шизофренијом у ремисији. Анализирана је међусобна корелација серумских концентрација Gal-3 и IL-23 у групи пацијената. Серумске концентрације Gal-3 и IL-23 су мерене ELISA тестом. Статистичка значајност везе је тестирана *Pearson*-овим коефицијентом корелације.

Gal-3 – галектин-3 (енгл. *Galectin-3*); IL-23 – интерлеукин-23 (енгл. *Interleukin-23*).



**Фигура 16. Корелација серумских концентрација Gal-3 и TNF- $\alpha$  у групи пацијената.**

Анализа обухвата 27 пацијената са шизофренијом у ремисији. Анализирана је међусобна корелација серумских концентрација Gal-3 и IL-23 у групи пацијената. Серумске концентрације Gal-3 и TNF- $\alpha$  су мерене ELISA тестом. Статистичка значајност везе је тестирана *Pearson*-овим коефицијентом корелације.

Gal-3 – галектин-3 (енгл. *Galectin-3*); TNF- $\alpha$  – фактор некрозе тумора-алфа (енгл. *Tumor Necrosis Factor-alpha*).

#### 4.9. Корелације серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 са скоровима клиничких скала процене пацијената

Испитивана је корелација серумских концентрација алармина и скорова скала процене пацијената са шизофренијом у ремисији, и то скале позитивног и негативног синдрома шизофреније, теста когниције, скале за процену екстрапирамидних нежељених дејстава примењене терапије, теста зависности од никотина и скале процене здравственог стања и квалитета живота пацијената.

**Табела 14. Корелације серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 са скором позитивне подскале Скале за процену позитивног и негативног синдрома шизофреније пацијената**

Pearson-ова корелација	IL-33		sST2		Gal-3	
	(pg/ml)					
PANSS позитивна скала	г	р	г	р	г	р
P1 Суманутости	0,275	0,166	0,248	0,213	0,197	0,326
P2 Појмовна дезорганизација	0,059	0,770	0,256	0,197	-0,003	0,988
P3 Халуцинаторно понашање	-0,017	0,932	0,353	0,071	0,183	0,362
P4 Узнемиреност	<b>0,570</b>	<b>0,002**</b>	0,141	0,483	0,127	0,528
P5 Грандиозност	0,122	0,545	0,252	0,205	-0,057	0,776
P6 Сумњичавост	<b>0,486</b>	<b>0,010*</b>	0,269	0,176	0,295	0,135
P7 Хостилност	<b>0,664</b>	<b>0,000**</b>	<b>0,413</b>	<b>0,032*</b>	0,261	0,188
P укупан скор	0,334	0,088	0,371	0,057	0,187	0,350

IL-33 – интерлеукин-33 (енгл. *Interleukin-33*); sST2 – солубилни супресор туморогенезе 2 (енгл. *Soluble Suppressor of Tumorigenicity 2*); Gal-3 – галектин-3 (енгл. *Galectin-3*); PANSS – Скала за процену позитивног и негативног синдрома шизофреније (енгл. *Positive and Negative Syndrom Scale*); \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

Серумске вредности IL-33 код пацијената са шизофренијом у ремисији су у значајној корелацији са PANSS ставкама позитивних симптома: узнемиреност – P4 ( $r = 0,570$ ;  $p = 0,002$ ), сумњичавост – P6 ( $r = 0,486$ ;  $p = 0,010$ ) и хостилност – P7 ( $r = 0,664$ ;  $p = 0,000$ ). Серумске концентрације sST2 код пацијената са шизофренијом у ремисији су биле у позитивној корелацији са PANSS позитивним симптомом хостилности – P7 ( $r = 0,413$ ;  $p = 0,032$ ).

Табела 15. Корелације серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 са скором негативне подскеале Скале за процену позитивног и негативног синдрома шизофреније пацијената

Pearson-ова корелација	IL-33		sST2		Gal-3	
	(pg/ml)					
PANSS негативна скала	r	p	r	p	r	p
N1 Заравњен афекат	-0,216	0,279	0,011	0,955	0,002	0,990
N2 Емоционално повлачење	-0,129	0,521	0,295	0,135	-0,053	0,792
N3 Дефект емоционалне резонанце	-0,015	0,943	0,233	0,242	-0,142	0,479
N4 Пасивно/апатично социјално повлачење	-0,136	0,500	0,127	0,527	0,083	0,680
N5 Тешкоће у апстрактном мишљењу	0,017	0,932	0,158	0,431	0,113	0,575
N6 Недостатак спонтаности и флуентности конверзације	-0,132	0,511	0,308	0,118	0,073	0,718
N7 Стереотипно мишљење	0,145	0,471	<b>0,384</b>	<b>0,048*</b>	0,034	0,868
N укупан скор	-0,078	0,700	0,266	0,179	0,031	0,879

IL-33 – интерлеукин-33 (енгл. *Interleukin-33*); sST2 – солубилни супресор туморогенезе 2 (енгл. *soluble Suppressor of Tumorigenicity 2*); Gal-3 – галектин-3 (енгл. *Galectin-3*); PANSS – Скала за процену позитивног и негативног синдрома шизофреније (енгл. *Positive and Negative Syndrom Scale*); \*  $p < 0,05$ .

Серумске концентрације sST2 код пацијената са шизофренијом у ремисији су биле у позитивној корелацији са негативним симптомом стереотипно мишљење – N7 ( $r = 0,384$ ;  $p = 0,048$ ).

**Табела 16. Корелације серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 са скором подскеале опште психопатологије Скале за процену позитивног и негативног синдрома шизофреније пацијената**

Pearson-ова корелација	IL-33		sST2		Gal-3	
	(pg/ml)					
PANSS општа психопатологија	r	p	r	p	r	p
G1 Брига за телесно здравље	0,175	0,383	0,011	0,958	-0,190	0,342
G2 Анксиозност	<b>0,424</b>	<b>0,028*</b>	0,161	0,422	0,070	0,730
G3 Осећање кривице	0,041	0,839	0,100	0,618	0,201	0,314
G4 Напетост	<b>0,435</b>	<b>0,023*</b>	0,349	0,074	0,288	0,145
G5 Маниризми и држање	0,145	0,472	0,224	0,262	0,107	0,595
G6 Депресија	-0,213	0,286	0,074	0,713	0,173	0,388
G7 Моторна успореност	-0,359	0,066	-0,118	0,558	-0,125	0,534
G8 Некооперативност	<b>0,396</b>	<b>0,041*</b>	0,214	0,284	-0,025	0,902
G9 Необичан мисаони садржај	0,062	0,757	0,124	0,537	0,141	0,482
G10 Дезоријентација	0,059	0,771	0,185	0,355	-0,117	0,562
G11 Слабост пажње	0,063	0,753	0,137	0,496	0,027	0,894
G12 Недостатак расуђивања и увида	0,071	0,725	0,042	0,837	-0,276	0,164
G13 Поремећај воље	-0,007	0,970	0,172	0,392	0,155	0,440
G14 Слабост контроле импулса	0,226	0,256	0,274	0,167	0,255	0,200
G15 Преокупација (аутизам, опседнутост собом)	-0,037	0,056	0,185	0,358	0,165	0,410
G16 Активно избегавање социјалних контаката	0,057	0,777	0,179	0,372	0,213	0,286
G укупан скор	-0,164	0,113	0,274	0,187	0,066	0,743
PANSS укупан скор	0,154	0,443	0,328	0,095	0,100	0,620
PANSS когнитивни фактор (P2 + N5 + G11)	0,009	0,797	0,199	0,321	0,065	0,748

IL-33 – интерлеукин-33 (енгл. *Interleukin-33*); sST2 – солубилни супресор туморогенезе 2 (енгл. *soluble Suppressor of Tumorigenicity 2*); Gal-3 – галектин-3 (енгл. *Galectin-3*); PANSS – Скала за процену позитивног и негативног синдрома шизофреније (енгл. *Positive and Negative Syndrom Scale*); \*  $p < 0,05$ .

Серумске концентрације IL-33 код пацијената са шизофренијом у ремисији су биле у позитивној корелацији са општим симптомима: анксиозност – G2 ( $r = 0,424$ ;  $p = 0,028$ ), напетост – G4 ( $r = 0,435$ ;  $p = 0,023$ ) и некооперативност – G8 ( $r = 0,396$ ;  $p = 0,041$ ).



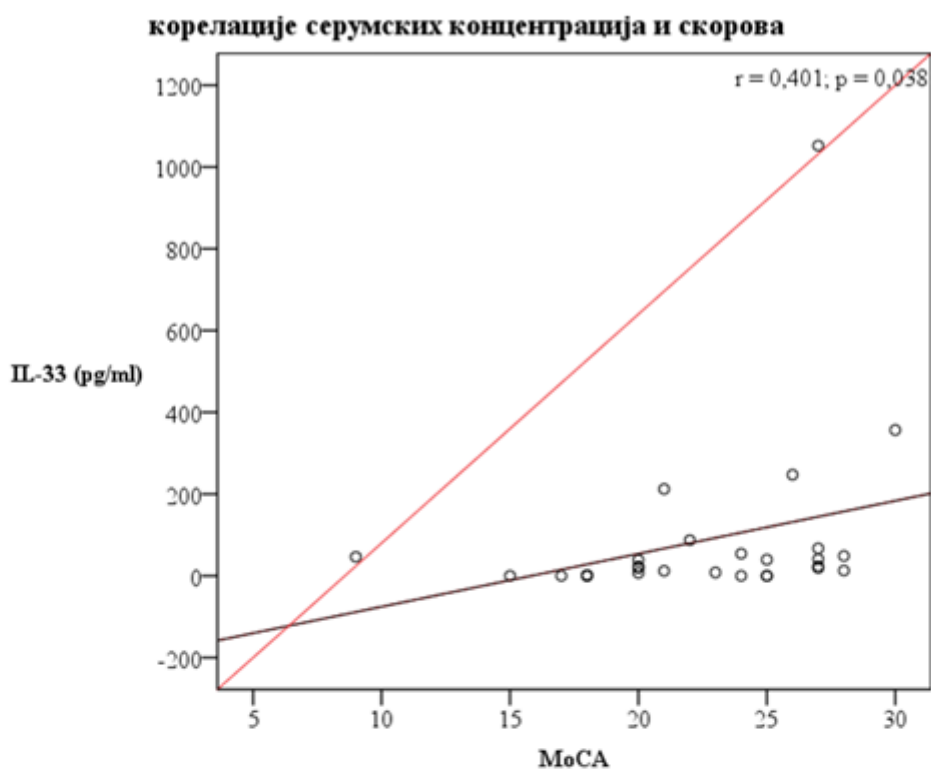
Нису установљене корелације између серумске концентрације IL-33 и скорa негативних симптома, укупног PANSS скорa и PANSS когнитивног фактора. Затим, нису установљене корелације између серумске концентрације sST2 са скором општих симптома, укупним PANSS скором и PANSS когнитивним фактором. Нису установљене корелације између серумске концентрације Gal-3 са скоровима позитивних, негативних и општих симптома, укупним PANSS скором и PANSS когнитивним фактором.

**Табела 17. Корелације серумских концентрација IL-33 и sST2 са скоровима Монреалске процене когниције пацијената**

Spearman-ова корелација	IL-33		sST2	
	pg/ml			
MoCA	r	p	r	p
MoCA укупни скор	<b>0,401</b>	<b>0,038*</b>	-0,075	0,709
MoCA визуелнопросторне/извршне функције	<b>0,437</b>	<b>0,023*</b>	-0,006	0,978
MoCA именоване	0,129	0,520	-0,030	0,883
MoCA пажња 1	0,015	0,940	-0,045	0,822
MoCA пажња 2	0,272	0,170	0,174	0,386
MoCA пажња 3	<b>0,428</b>	<b>0,026*</b>	0,089	0,659
MoCA језик 1	-0,071	0,724	-0,340	0,083
MoCA језик 2	<b>0,392</b>	<b>0,043*</b>	0,098	0,627
MoCA апстрактно мишљење	0,067	0,741	-0,319	0,105
MoCA одложено присећање	0,258	0,195	-0,101	0,617
MoCA оријентација	-0,139	0,490	-0,312	0,114

IL-33 – интерлеукин-33 (енгл. *Interleukin-33*); sST2 – солубилни супресор туморогенезе 2 (енгл. *soluble Suppressor of Tumorigenicity 2*); MoCA – Монреалска процена когниције (енгл. *Montreal Cognitive Assessment*); \*  $p < 0,05$ .

Постоји статистички значајна умерена позитивна корелација IL-33 са укупним MoCA скором ( $r = 0,401$ ;  $p = 0,038$ ), што се може видети на Фигури 17.



**Фигура 17. Корелација серумске концентрације IL-33 са укупним MoCA скором.**

Анализа обухвата 27 пацијената са шизофренијом у ремисији. Анализирана је међусобна корелација серумских концентрација IL-33 и MoCA скорa у групи пацијената.

Серумске концентрације IL-33 су мерене ELISA тестом. MoCA скор је одређиван од стране обученог процењивача. Статистичка значајност везе је тестирана *Spearman*-овим коефицијентом корелације.

IL-33 – интерлеукин-33 (енгл. *Interleukin-33*); MoCA – Монреалска процена когниције (енгл. *Montreal Cognitive Assessment*).

Постоје и следеће статистички значајне позитивне корелације умерене јачине серумских концентрација IL-33 са МоСА субскоровима: МоСА визуелнопросторним/извршним функцијама ( $r = 0,437$ ;  $p = 0,023$ ), МоСА серијским одузимањем ( $r = 0,428$ ;  $p = 0,026$ ) и МоСА флуентност ( $r = 0,392$ ;  $p = 0,043$ ).

Нису установљене корелације између серумских концентрација sST2 са скором и субскоровима Монреалске процене когниције пацијената.

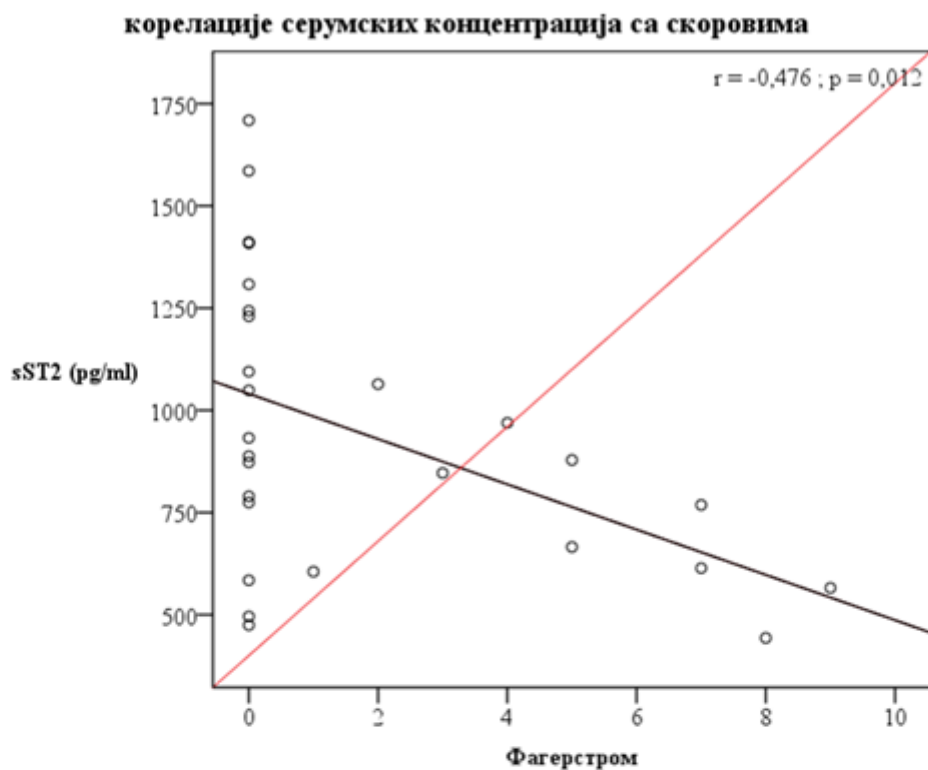
**Табела 18. Корелације серумских концентрација Gal-3 са скоровима Монтералске процене когниције пацијената**

<i>Pearson</i> -ова корелација	Gal-3	
	pg/ml	
МоСА	r	p
МоСА укупни скор	0,029	0,885
МоСА визуелнопросторне/извршне функције	-0,119	0,553
МоСА именоване	0,194	0,333
МоСА пажња 1	0,132	0,511
МоСА пажња 2	0,240	0,229
МоСА пажња 3	0,037	0,856
МоСА језик 1	-0,008	0,970
МоСА језик 2	0,232	0,244
МоСА апстрактно мишљење	-0,130	0,517
МоСА одложено присећање	-0,034	0,868
МоСА оријентација	-0,072	0,720

Gal-3 – галектин-3 (енгл. *Galectin-3*); МоСА – Монреалска процена когниције (енгл. *Montreal Cognitive Assessment*); \*  $p < 0,05$ .

Није установљено постојање корелације између серумских концентрација Gal-3 са скором и субскоровима Монреалске процене когниције.

Постоји статистички значајна умерена негативна корелација између серумских концентрација sST2 и скорана Фагерстром скали ( $r = -0,476$ ;  $p = 0,012$ ) (Фигура 18).



**Фигура 18. Корелација серумских концентрација sST2 и скорa на Фагерстром скали.**

Анализа обухвата 27 пацијената са шизофренијом у ремисији. Анализирана је међусобна корелација серумских концентрација sST2 и скорa на Фагерстром скали у групи пацијената.

Серумске концентрације sST2 су мерене ELISA тестом. Скор на Фагерстром скали је одређиван од стране обученог процењивача. Статистичка значајност везе је тестирана *Spearman*-овим коефицијентом корелације.

sST2 – солубилни супресор туморогенезе 2 (енгл. *soluble Suppressor of Tumorigenicity 2*).

Није показана статистички значајна корелација sST2 са скалом за процену когниције, скалом за процену екстрапирамидалних нежељених дејстава примењене терапије, као ни са скалом процене здравственог стања и квалитета живота пацијената.

Није показана статистички значајна корелација IL-33 и Gal-3 са скоровима теста зависности од никотина.

Није показана статистички значајна корелација IL-33, sST2 и Gal-3 са скоровима скале процене екстрапирамидних нежељених дејстава примењене терапије и скале процене здравственог стања и квалитета живота пацијената.

#### **4.10. Корелације серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 са вредностима лабораторијских параметара крви пацијената**

Нема статистички значајне корелације серумских концентрација IL-33 са вредностима параметара крвне слике пацијената са шизофренијом у ремисији. Постоји статистички значајна умерена негативна корелација између броја леукоцита и серумских концентрација Gal-3 ( $r = -0,449$ ;  $p < 0,019$ ) и броја леукоцита и серумских концентрација sST2 ( $r = -0,407$ ;  $p = 0,039$ ).

#### **4.11. Корелације серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 са вредностима биомаркера кардиометаболичког ризика по пацијента**

Није утврђена статистички значајна корелација серумских концентрација IL-33 са измереним вредностима биомаркера кардиометаболичког ризика у групи испитиваних пацијената.

Постоје следеће статистички значајне корелације серумских концентрација sST2 са вредностима биомаркера кардиометаболичког ризика: негативна корелација између серумске концентрације sST2 и нивоа холестерола ( $r = -0,434$ ;  $p = 0,024$ ) и LDL ( $r = -0,479$ ;  $p = 0,011$ ), као и позитивна корелација са СК-МВ ( $r = 0,460$ ;  $p = 0,016$ ) и серумским нивоом калцијума ( $r = 0,454$ ;  $p = 0,020$ ).

Није утврђена статистички значајна корелација серумских концентрација Gal-3 у групи пацијената са вредностима биомаркера кардиометаболичког ризика у групи испитиваних пацијената.

#### **4.12. Корелација примењених доза антипсихотика са серумским концентрацијама испитиваних цитокина у групи пацијената**

Испитивали смо корелацију примењених доза антипсихотика рисперидона и палиперидона у групи пацијената са серумским концентрацијама свих испитиваних цитокина и није утврђена статистички значајна корелација. Додатна линеарна регресиона анализа је показала позитивну корелацију Gal-3 и дозе рисперидона ( $F: 4,467$ ;  $p < 0,045$ ;  $r^2 = 0,396$ ).

## 5. ДИСКУСИЈА

### 5.1. Значај истраживања

Неуроинфламација, било да је хронична или акутна, њена локализација и обим, као и њена повезаност са симптомима, нису до краја испитани у схизофренији. Ипак, ако је неуроинфламација заиста ранија патологија која може довести до неуродегенерације и ако може поуздано да се открије, онда се потенцијално може и превенирати, чинећи проучавање неуроинфламације у схизофренији важним и активним пољем истраживања (197). Према постављеној хипотези благог локализованог енцефалитиса у основи схизофреније, смањена запремина мозга пацијената са схизофренијом може бити и последица благих поновљених инфламацијских стања, која су узрокована траумом или различитим токсинима, што је све модулирано генетским и еколошким факторима и специфичним имунским одговором (198). Повишен ниво проинфламаторних цитокина јесте у корелацији са губитком волумена мозга (198, 199), тако да све више доказа поткрепљује хипотезу благог локализованог енцефалитиса, стога, и са научне и са етичке тачке гледишта, неопходна су даља истраживања о улози инфламације у етиологији схизофреније и других неуропсихијатријских болести (200). На основу свега наведеног можемо говорити о издвајању подгрупе пацијената коју би карактерисале и измене имунских маркера у психози (201).

Догма о мозгу, као имунски привилегованом органу, ревидирана је и интензиван је напор да се већ дуго познати налази имунопсихијатријских истраживања искористе у клиничкој пракси (202). Рефлексије дешавања у ЦНС-у свакако јесу и вредности концентрација биомаркера на периферији, у системској циркулацији, и обрнуто, утицаји на ЦНС са периферије су бројни. Недавно увођење термина имунопсихијатрија сугерише да наш мозак не интерагује искључиво са имунским системом и тако управља понашањем, већ да нашим понашањем и емоцијама управљају и периферни имунски механизми, а то доводи до новог приступа лечења психијатријских поремећаја, укључујући и имунски систем као циљно место (203).

Проучавањем два сигнална пута урођене имуности у схизофренији показали смо да је концентрација алармина Gal-3 повећана у серуму пацијената са схизофренијом у ремисији и да он има улогу у стабилизацији ове болести. Иако је концентрација серумског IL-33 и његовог солубилног рецептора била неизмењена у овој фази болести, показана је значајна повезаност са позитивним симптомима схизофреније. Показали смо да је IL-33 у спреси и са когнитивним функционисањем, док Gal-3 пре може да има индиректне имунометаболичке ефекте на когнитивне процесе у схизофренији. Показали смо и да су IL-33/ST2 сигнални пут и Gal-3 у позитивној корелацији са проинфламаторним цитокинима, као и да је sST2 у корелацији са повећањем нивоа срчаног ензима и калцијума, а корелира и са смањењем нивоа холестерола, што се повезује са значајним кардиометаболичким ризиком у схизофренији.

## 5.2. Социодемографске, антропометријске и клиничке карактеристике пацијената

Социодемографске карактеристике, које су ноуиране у овом истраживању, указале су да између групе пацијената са схизофренијом у ремисији и групе здравих субјеката нема статистички значајне разлике у старости и полу. Пацијенти су у мало већем броју мушкарци, средње животне доби, већином из урбане средине, средњег образовања, незапослени, нису у браку и немају потомство (Табела 1).

На основу измерених телесних маса и висина пацијената, добијена је вредност ВМІ (средња вредност  $\pm$  SD)  $25,38 \pm 5,38 \text{ kg/m}^2$ , која указује да испитивани пацијенти имају прекомерну телесну масу. Измерен је и већи обим струка код пацијената, у вредности  $97,3 \pm 16,80 \text{ cm}$  (Табела 2). Оба измерена параметра су значајни фактори за настанак метаболичког синдрома (204). Недавно је указано на значај односа обима струка и телесне висине, као бољег индикатора болести срца и дијабетеса, него што је то ВМІ (205).

Разматрајући клиничке карактеристике пацијената, трајање болести је било  $9,95 \pm 7,71$  година, уз број хоспитализација од  $2,18 \pm 1,92$ . Податак о хередиету менталних поремећаја је имало 10 пацијената, а соматских поремећаја њих 19 (Табела 3). Резултати потврђене ремисије болести, према селективним PANSS ставкама, указали су да од 27 пацијената свега њих четворо испуњава услове за ремисију схизофреније према наведеним критеријумима. Пацијенти су били у клиничкој ремисији по процени специјалисте психијатрије и лечени су дугодолујућом инјекционом формом антипсихотика минимум три месеца, у стабилним одређеним дозама, и то респеридоном њих двадесет двоје и палиперидоном њих петоро (Табела 4).

Клиничка процена стања пацијената је учињена валидираним скалама. На основу вредности укупног PANSS скорa пацијенти спадају у категорију тешко болестан (Табела 5). За вредност PANSS когнитивног фактора се може рећи да је снижен, у односу на максимални могући скор 21 (Табела 5), али се мора узети у обзир да он пре одражава вербалне вештине, а не когнитивне домене за које се зна да су посебно погођени схизофренијом и релевантни за прогнозу болести (206). Вредност МоСА укупног скорa за процену когниције пацијената указује на когнитивни пад и може се сврстати у категорију благо когнитивно оштећење (Табела 6). Укупан скор Фагерстром теста зависности од никотина код пацијената указује на ниску до умерену зависност од никотина, а SAS скале процене екстрапирамидних нежељених дејстава примењене терапије код пацијената указује да нема значајнијих одступања.

Негативни симптоми у стабилној схизофренији снажно корелирају са нижим квалитетом живота, у односу на акутну егзацербацију схизофреније (207). Циљеви лечења у схизофренији су се значајно променили у последње време. Првобитно су то били скромна контрола психотичних симптома и евентуално функционални опоравак. Доступни докази указују на то да ће један од седам пацијената са схизофренијом постићи функционални опоравак, што подразумева улазак у ремисију болести и да то није крајњи циљ лечења већ само основа за боље друштвено и когнитивно функционисање које прераста у бољи квалитет живота (208). Наша евалуација тестом EQ-5D и по његовом индексу и VAS указује да је квалитет живота пацијената на горњој граници (Табела 7). Овај резултат је очекиван, јер је реч о селектованој групи млађих пацијената са краћим трајањем болести.

### 5.3. Серумске концентрације алармина IL-33, sST2 и Gal-3 и цитокина представника различитих типова имунског одговора пацијената

При одређивању и поређењу вредности цитокина у серуму обе групе испитаника показано је да нема статистички значајног одступања серумских концентрација IL-33 и sST2 (Табела 10). IL-33 повезивањем са ST2 рецептором промовише активацију и пролиферацију микроглије и поспешује производњу различитих цитокина, што доводи до акутног запаљењског одговора (125). Наведено може указати да су серумске концентрације IL-33 и sST2 више код пацијената са схизофренијом у погоршању болести и да је могуће дејство IL-33 и sST2 као алармина у акутизацији психотичног процеса, док у ремисији болести долази до стабилизације. Међутим, још једна група истраживача је испитивала серумске концентрације ова два алармина у хроничној схизофренији и они су као резултат добили повишене серумске концентрације IL-33 и sST2 код пацијената са хроничном схизофренијом у односу на контролну групу здравих (209), што није у складу са нашим резултатима и изискује детаљнија истраживања.

Паралелно смо добили и резултат да је серумска концентрација Gal-3 статистички значајно виша код пацијената са схизофренијом у ремисији у односу на контролну групу (Фигура 7). Осим наше студије, Кајитани (*Kosuke Kajitani*) и сар. (2017) су такође измерили повишен серумски ниво Gal-3 у стабилној фази схизофреније и ови налази би могли да поткрепе инфламаторну хипотезу схизофреније (137). Повишен серумски ниво Gal-3 детектован код пацијената са схизофренијом може условити поремећај крвно-мождане баријере и допринети перзистирању благе хроничне неуроинфламације суспектне у схизофренији.

Резултати овог истраживања указују да је вредност серумског TGF- $\beta$  снижена код пацијената у односу на контролну групу здравих (Табела 10). Претходни подаци указују на то да је ниво серумског TGF- $\beta$  значајно повећан код пацијената са схизофренијом у релапсу и првој психотичној епизоди у односу на здраве субјекте (96). У контексту инфламације, TGF- $\beta$  испољава снажну антиинфламаторну и имunosупресивну активност спречавањем синтезе проинфламаторних цитокина, али може имати и проинфламаторну улогу, стимулацијом инфламаторних Th17-лимфоцита. Указано је и на могућност да TGF- $\beta$  буде маркер погоршања схизофреније и да хиперактивност TGF- $\beta$  сигналних путева у схизофренији може бити неуропротективни механизам и потенцијални терапијски циљ (210). Међутим, у овој студији су измерени знатно нижи нивои TGF- $\beta$  код пацијената са схизофренијом у стабилној фази у поређењу са групом контролних здравих субјеката, сугеришући да се нивои TGF- $\beta$  разликују током трајања схизофреније и да у овој фази можда постоји мања потреба за протекцијом.

Није било статистички значајних разлика у поређењу вредности осталих мерених цитокина у групи пацијената са схизофренијом и групи здравих испитаника (Табела 10). Међутим, бинарни логистички модел, који је подразумевао присуство болести као зависну променљиву и измерене серумске нивое свих цитокина као коваријаблу у *Backward-Wald* методи, истакао је одређену улогу Gal-3 и TGF- $\beta$  у схизофренији. Оба имају утицај на презентацију болести са односом шанси за Gal-3: 1,002 (95%CI: 1,000–1,004;  $p = 0,022$ ) и TGF- $\beta$ : 0,982 (95%CI: 0,968–0,997;  $p = 0,015$ ), сугеришући да су виши нивои Gal-3 повезани са стабилизацијом у каснијим фазама схизофреније (Табела 11).



#### **5.4. Корелације серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 и цитокина представника различитих типова имунског одговора пацијената**

При испитивању међусобне повезаности серумских концентрација алармина и цитокина представника различитих типова имунског одговора код пацијената са схизофренијом у ремисији, ово истраживање је указало на још неколико нових и занимљивих имунских интеракција (Табела 12 и 13). Што се тиче повезаности серумских концентрација алармина IL-33 и sST2 и осталих мерених цитокина, у овој студији су по први пут приказане значајне корелације, и то позитивна корелација IL-33 са IL-6, IL-23, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  (Фигуре 8, 9, 10 и 11), као и позитивна корелација sST2 са TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  (Фигура 12 и 13).

Све је више доказа да IL-33/ST2 сигнални пут има разноврсне, али и кључне улоге у хомеостази ЦНС-а и патогенези болести ЦНС-а, укључујући неуродегенеративне и цереброваскуларне болести, инфекцију, трауму и исхемијски мождани удар (211). Такође, IL-33 је експримиран у различитим органима, као што су нпр. црева, кожа, плућа, и игра улогу у хомеостази ткива, повредама и запаљењу, као и регулацији микробиоте црева (212, 213). С обзиром да осовина микробиота-црева-мозак постаје циљно место нових терапијских стратегија за неуропсихијатријске болести (214), у будућности би могле да се појаве студије и о улози IL-33 у овој осовини.

Код пацијената са инфекцијом коже и у ткиву плућних бронхија такође је показана повезаност између IL-33 и проинфламаторних цитокина, и то тако да IFN- $\gamma$ , IL-4 и IL-13 повећавају експресију IL-33 (215, 216). Раније је показана висока учесталост астме и схизофреније и да је астма, као инфламаторна болест, повезана са повећаним ризиком за настанак схизофреније (217, 218). Коегзистенција астме и психотичних поремећаја је већ детаљно елаборирана, па је од значаја продискутовати улогу ових мерених алармина у контексту тип-2 имунског одговора обе болести. Указано је на то да IL-33 стимулише урођене лимфоидне ћелије које производе IL-13 и на тај начин учествује у индукцији контракције дисајних путева код астме (219). IL-33 модулира миграцију хематопоетских прогениторних ћелија у склопу алергијског инфламаторног одговора код пацијената са алергијском астмом (220). Повишени нивои IL-33 су измерени код пацијената са астмом, у односу на здраве субјекте (221). И за Gal-3 је познато да је укључен у многе аспекте астме, као што је регрутовање еозинофила, ремоделирање дисајних путева, развој Th2 фенотипа, као и повећану експресију инфламаторних медијатора (222, 223).

Виши серумски нивои Gal-3 у схизофренији нису до сада истражени у интеракцији са другим периферним биомаркерима који одражавају могуће запаљењске промене. У овој докторској дисертацији показана је значајна корелација између серумског нивоа Gal-3 и нивоа проинфламаторних цитокина. Серумски ниво Gal-3 је у позитивној корелацији са TNF- $\alpha$ , IL-23 и sST2 у ремисији схизофреније (Фигура 14, 15 и 16) и повезан је са снижењем контрарегулаторног цитокина TGF- $\beta$  (Табела 11).

Раније је приказано да Gal-3 активира дендритске ћелије и да индукује активацију проинфламаторних цитокина TNF- $\alpha$  и IL-6 (224). Претклинички модел интрацеребралног крварења је показао повећану експресију Gal-3 у делу око самог хематома и ослобађање IL-6 под дејством Gal-3, сугеришући улогу Gal-3 у

запаљењском одговору (225). Ови налази указују да неуронско оштећење може бити праћено запаљењем у које је укључен Gal-3. Указали смо да Gal-3 може да допринесе и периферном системском запаљењу и трајању болести код пацијената са шизофренијом, па је потребно истражити његов утицај на крвно-мождану баријеру и последичну неуроинфламацију у шизофренији.

## **5.5 Корелације серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 са скоровима клиничких скала процене пацијената**

У овој студији смо установили да је код пацијената у ремисији успостављена позитивна корелација серумског нивоа IL-33 са скоровима позитивних симптома (узнемиреност, сумњичавост и хостилност) (Табела 14), али и са општим симптомима (анксиозност, напетост и некооперативност) (Табела 16). Серумски ниво sST2 у ремисији је у позитивној корелацији са скором позитивног симптома хостилности (Табела 14) и негативним симптомом стереотипног мишљења (Табела 15). Позитивна корелација, коју смо утврдили за измерену серумску концентрацију IL-33 са скоровима PANSS позитивне и опште скале у ремисији, сугерише његову потенцијалну улогу у механизмима почетка психозе са израженим симптомима стреса и несарадњом пацијената. sST2 би могао да има неутралишућа својства у контексту прекомерне секреције IL-33 и такође да учествује у настанку негативних симптома. Наспрам наших резултата, у студији Корићанац и сар. (2022), код пацијената који су лечени rispеридоном је показана статистички значајна корелација IL-33 са укупним скором и субскором негативне симптоматологије (226).

Показано је да код пацијената у ремисији постоји позитивна корелација серумског нивоа IL-33 и МоСА скорa (Фигура 17), као и субскорова визуопросторне/извршне функције, серијског одузимања и флуентности. Истраживања на анималним моделима указују на то да IL-33 побољшава когницију инхибирајући запаљењски одговор у хипокампусу и регулишући број ексцитаторних синапси (227). Може се онда дискутовати да је IL-33 потенцијално делотворан у одложеном неурокогнитивном опоравку, што је од великог значаја за свакодневно функционисање и ресоцијализацију пацијената.

Постоји статистички значајна умерена негативна корелација између серумских концентрација sST2 и скорa на Фагерстром скали, скале за процену зависности од никотина (Фигура 18). Овај механизам може бити у основи коморбидитета соматских стања у шизофренији, пошто су ови пацијенти често зависни од никотина, а пушење дувана је снажно повезано са васкуларним оштећењима, која доприносе развоју хипертензије, атеросклерозе, као и повећању ризика за неуродегенерацију (228).

Није било корелација између серумског нивоа Gal-3 са позитивним, негативним, општим и укупним PANSS скором (Табела 14, 15 и 16), као ни са другим клиничким скалама процене које смо користили у овом истраживању, док је у студији турских истраживача, у којој су коришћене скале за процену позитивних симптома SAPS и скале за процену негативних симптома SANS код пацијената са шизофренијом, постојала значајна позитивна корелација између концентрације серумског Gal-3 и SANS скорa (138). Ми смо први пут кроз ову студију истражили могући однос између Gal-3 и когнитивног функционисања код пацијената са шизофренијом. Пошто није

пронађена корелација између серумског нивоа Gal-3 и когнитивних перформанси, то сугерише индиректнију, могуће имунометаболичку регулацију когниције у схизофренији, као што је недавно дискутовано од стране Боровчанин и сар. (2021) (130). Указано је да би проинфламацијски цитокини и медијатори оксидативног стреса могли да утичу на серумски ниво Gal-3, а реципрочна улога Gal-3 у овим каскадама се не може искључити (229). Недавно су Дал Лин (*Carlo Dal Lin*) и сар. (2020) указали на блиски однос и регулаторни ефекат когнитивног функционисања на неке молекуларне процесе у људском телу, укључујући акутну атенуацију оксидативног стреса и запаљења, који опет инверзно утичу на ниво Gal-3 (230). На основу ових налаза, Gal-3 се може разматрати као потенцијална терапеутска мета и у схизофренији.

## **5.6. Корелације серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 са вредностима измерених параметара крвне слике и биомаркера кардиометаболичког ризика по пацијента**

Животни век пацијената са схизофренијом је 10–25 година краћи у односу на општу популацију (231) и разлог за 40–50 % преурањених смрти јесу кардиоваскуларне болести (232). Показано је и да је код пацијената са схизофренијом три пута већа вероватноћа да ће доживети изненадну срчану смрт (233). Хоу (*Ping Yi Hou*) и сар. су показали да је историја агресивног понашања снажно повезана са изненадним срчаним ударом и смрћу код пацијената са схизофренијом (234). Истраживања у области имунометаболизма менталних поремећаја су открила повезаност схизофреније и метаболичких абнормалности, укључујући гојазност, поремећену толеранцију на глукозу, тип-2 дијабетес и кардиоваскуларне болести, и да се оне могу тумачити специфичним имунолошким дисбалансом (235, 236). Потврђено је у бројним студијама да и метаболички синдром и схизофренија имају хроничну инфламацију ниског степена, са повишеним цитокинима који су битни за искоришћење глукозе и осетљивост на инсулин. Подаци сугеришу да снижени нивои IL-6 након терапије антипсихотицима могу предиспонирати гојазност код схизофреније (237).

IL-33 и Gal-3 су укључени у терапијске смернице Америчког удружења за срце и показали су се корисним у прогнози једногодишњег морталитета пацијената са акутном срчаном инсуфицијенцијом (238). Повезаност Gal-3 и sST2 и њихове промене прате прогресију срчаног пропадања код пацијената са инфарктом миокарда са елевацијом ST-сегмента и показано је да су нивои Gal-3 и sST2 значајно повишени током једногодишњег праћења (239). И sST2 и Gal-3 имају прогностичку вредност код готово свих пацијената са хроничним и акутним срчаним застојем и у срчаном попуштању (240).

У овој докторској дисертацији је мерен серумски ниво СК-МВ у стабилној фази схизофреније и показана је позитивна корелација са серумским нивоом sST2. Истовремено је утврђено повећање нивоа sST2 са повећањем скорова на ставкама еквивалентним агресивном понашању, као и ниже вредности код пушача цигарета. Упознавање сумарно са свим овим механизмима доприноси бољем разумевању повезаности sST2 и узрочних фактора срчаних обољења и метаболичког синдрома.

У овој докторској дисертацији није утврђена значајна корелација серумског IL-33 са мереним биомаркерима кардиометаболичког ризика, док је у другој студији приказана позитивна корелација IL-33 и вредности серумске глукозе код пацијената са стабилном схизофренијом који су лечени рисперидоном (226). У овом истраживању је измерена повишена вредност укупног холестерола, триглицерида, индекса атеросклерозе и утврђеног фактора ризика код пацијената са схизофренијом у ремисији. Показано је и да постоји негативна корелација између концентрације sST2 у серуму и нивоа холестерола и LDL, као и позитивна корелација са серумским нивоом калцијума ( $\text{Ca}^{2+}$ ) и СК-МВ. Недавно је у ревијалном раду дискутовано да дисфункција интрацелуларне концентрације циркулишућег  $\text{Ca}^{2+}$ , који се ослобађа из ендоплазматског ретикулума, може бити слично стимулирана цикличним аденозин монофосфатом (енгл. *cyclic Adenosine MonoPhosphate* – cAMP) и у схизофренији, дијабетесу и астми (241). Такође је истакнуто да дисрегулација  $\text{Ca}^{2+}$  сигнализације, у виду повећања интрацелуларне концентрације, може претходити дисрегулацији допаминског система, хиперконтрактилности глатких мишића дисајних путева и смањеном ослобађању инсулина.

Нивои Gal-3 у серуму су били повишени у ремисији схизофреније и сугерисана је његова заштитна функција код гојазности и дијабетеса (242, 243). Gal-3 је у позитивној корелацији са гојазношћу и запаљењем, које прати повећање IL-6 и CRP (244). Значајно више вредности Gal-3, као и односа Gal-3/TNF- $\alpha$  и Gal-3/IL-17 у фецесу пацијената са улцерозним колитисом и метаболичким синдромом, указују на изражену локалну доминацију над проинфламаторним медијаторима (245). То нас је, између осталог, и подстакло да истражимо овај имунски биомаркер код пацијената са схизофренијом. Ови налази сугеришу потенцијална системска запаљењска својства Gal-3 кроз његове интеракције са проинфламаторним маркерима у схизофренији, који доприносе патолошким имунометаболичким процесима у наведеној болести.

Постоји статистички значајна умерена негативна корелација између серумских концентрација sST2 и броја леукоцита, док IL-33 нема значајне асоцијације са популацијом леукоцита. Већ је и раније приказана негативна корелација између серумских концентрација sST2 и броја леукоцита (246), али је приказано и супротно, позитивна корелација, код пацијената са срчаним болестима (247, 248). У хроничној схизофренији је овде показано да је и Gal-3 у негативној корелацији са бројем леукоцита. Нижи број леукоцита приказан у овом истраживању може бити повезан са специфичним имунским одговором пацијената са схизофренијом, са падом имунитета у каснијој резидуалној фази и њиховој већој подложности инфекцији, а услед одређеног стила живота и смањене физичке активности, или као последица дуготрајне терапије антипсихотицима.

## 5.7. Утицај терапије антипсихотика на серумске концентрације IL-33, sST2 и Gal-3

Мета-анализа студија, које процењују утицај антипсихотика на цитокине и њихове рецепторе, показује промене у нивоима запаљењских маркера под утицајем антипсихотика (249). Показан је значајан утицај третмана антипсихотицима у првој психотичној епизоди на смањење проинфламаторних цитокина IL-1 $\beta$  и IL-6, док није било утицаја на концентрације TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  у плазми (250). Други су открили да антипсихотици имају антиинфламаторне ефекте, са смањењем нивоа проинфламаторних цитокина, као што су IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , и повећањем нивоа антиинфламаторних цитокина, као што су солубилни TNF рецептор 2 (енгл. *soluble TNF receptor 2* – sTNF-R2) и sIL-2R (251). Такође је утврђено да терапија антипсихотика утиче на повећање нивоа IL-12 и sIL-2R у плазми, на смањење IL-1 $\beta$  и IFN- $\gamma$ , а да је без утицаја на нивое IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-1RA, солубилног IL-6 рецептора (енгл. *soluble IL-6 receptor* – sIL-6R), TGF- $\beta$ 1 и TNF- $\alpha$  (252). Прелиминарни докази две студије сугеришу да је лечење антипсихотицима повећало нивое sTNF-R2 у плазми и смањило нивое IL-13 у плазми, док за утицај антипсихотика на IL-8 нису пријављени јасни докази (252). Антипсихотици су у првој психотичној епизоди и егзацербацији схизофреније после 4 недеље примене значајно снизили серумске концентрације цитокина IL-4, IL-6 и IL-27 (253).

Милер (*Miller*) и сар. ипак сугеришу да асоцијација између одступања нивоа цитокина и акутних погоршања схизофреније може бити независна од антипсихотика (98). Антиинфламаторно дејство антипсихотика може се објаснити као директно дејство лекова кроз смањење проинфламаторних, а повећања нивоа антиинфламаторних цитокина или инхибицијом микроглијалне активације (254). Овај ефекат се може јавити и индиректно, кроз разрешење акутног психичког стреса, што би могло да доведе до смањења проинфламаторних цитокина као што су IL-6, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  (255).

Недавно је показано да је палиперидон повећао серумски ниво TGF- $\beta$  и IL-10 током акутног стреса и у продуженом хроничном стресу (256). Студија у *in vitro* условима је показала да атипични антипсихотик рисперидон смањује секрецију проинфламаторних цитокина и то преко глијалних ћелија које су стимулисане липополисахаридом, али није било утицаја на IL-10 (257). У групи пацијената са стабилном схизофренијом, лечених рисперидоном, приказана је статистички значајно виша вредност концентрације TNF- $\alpha$  и нижа вредност TGF- $\beta$  у поређењу са испитаницима у контролној групи здравих (226). У истој студији је испитиван и однос TGF- $\beta$ /IL-33 и TGF- $\beta$ /TNF- $\alpha$ , у групи пацијената лечених рисперидоном у поређењу са здравом контролном групом, и указано је на статистички значајну разлику у оба испитивана односа цитокина (226). Према резултатима линеарне регресионе анализе примењене у овом истраживању, утврђено је да веће дозе прописане дугodelујуће инјекционе форме рисперидона могу довести до израженијег повећања нивоа Gal-3, док на IL-33 и sST2 немају значајног утицаја.

Укупни протеини у серуму показују повећану гликозилацију након примене антипсихотика, што указује на корисност ових процеса за разумевање патогенезе и праћење лечења пацијената са схизофренијом (134, 258). Пошто Gal-3 има улогу у гликозилационим процесима, на тај начин би могла да се унапреди ефикасност антипсихотика и ублаже њихови придружени неповољни ефекти. Ови налази пружају

образложење за даље стратегије, које за циљ имају Gal-3 у развоју допунских терапијских протокола у шизофренији.

### **5.8. Предности и ограничења истраживања**

Предност овог истраживања је хомогенизовани узорак и истовремено мерење десет различитих периферних биомаркера имунског одговора. Приступ и резултати представљају наставак досадашњих истраживања, али дају значајан искорак и допринос теми. Испитаници су били у клиничкој ремисији и 3 месеца на стабилној терапији дугоделујућом инјекционом формом атипичних антипсихотика. Контролној групи здравих нису урађене лабораторијске анализе крви, већ се сматрало да су те вредности у оквиру референтног опсега.

Код ограничења у смислу когнитивне процене, морамо узети у обзир да су процењени само одређени домени когнитивног функционисања, користећи доступне валидиране и кратке инструменте за откривање когнитивног оштећења у шизофренији у нашој популацији.

Иако смо покушали да искључимо сва придружена соматска стања, сигурно је да коморбидност и психотропни лекови могу да утичу на резултате како когнитивног функционисања тако и на измерене вредности одређених биомаркера у серуму. Додатна истраживања ових сложених имунских интеракција у већем узорку специфичне субпопулације са много темељнијом анализом збуњујућих варијабли су могућности за будућа истраживања.

## 6. ЗАКЉУЧАК

На основу добијених резултата и дискусије изводимо следеће закључке:

1. Серумска концентрација Gal-3 је повећана, TGF- $\beta$  снижена, IL-33 и његовог солубилног рецептора без значајних одступања у фази стабилизације шизофреније.
2. Серумске концентрације IL-33, sST2 и Gal-3 су у позитивној корелацији са проинфламацијским цитокинима, а sST2 и Gal-3 у негативној корелацији са бројем леукоцита у фази стабилизације шизофреније.
3. Серумске концентрације IL-33 су у позитивној корелацији са скоровима позитивних и општих симптома и когнитивним функционисањем у фази стабилизације шизофреније.
4. Серумске концентрације sST2 су у позитивној корелацији са скоровима позитивних и негативних симптома и негативној корелацији са скором Фагерстром скале у стабилизацији шизофреније. Серумске концентрације sST2 су у позитивној корелацији са измереним нивоима срчаног ензима и калцијума, а у негативној корелацији са вредностима холестерола и LDL.
5. Утврђена је позитивна корелација серумских концентрација Gal-3 и дозе рисперидона.

## 7. ЛІТЕРАТУРА

1. Sutherland WD. Charaka Samhita. *Ind Med Gaz.* 1919; 54 (2): 41–50.
2. Porter R. 2002. *Madness: A Brief History.* Oxford: Oxford University Press.
3. Scull A. 2014. *Cultural Sociology of Mental Illness: An A-To-Z Guide.* Thousand Oaks: SAGE Reference.
4. Elkes A, Thorpe JG. 1967. *A Summary of Psychiatry [by] Alexander Elkes and J.g. Thorpe.* London: Faber & Faber.
5. Westhoff MLS, Ladwig J, Heck J, Schülke R, Groh A, Deest M, et al. Early Detection and Prevention of Schizophrenic Psychosis-A Review. *Brain Sci.* 2021; 12 (1): 11.
6. Karlović D. 2019. *Psihijatrija.* Jastrebarsko: Naklada Slap.
7. Kraepelin E. 1976. *Psychiatrie : Ein Lehrbuch Für Studi[e]Rende Und Aerzte.* New York: Arno Press.
8. Mondimore FM. Kraepelin and manic-depressive insanity: an historical perspective. *Int Rev Psychiatry.* 2005; 17 (1): 49–52.
9. Bleuler E. 1950. *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias.* New York, USA: International Universities Press.
10. Moskowitz A, Heim G. Eugen Bleuler's Dementia praecox or the group of schizophrenias (1911): a centenary appreciation and reconsideration. *Schizophr Bull.* 2011; 37 (3): 471–479.
11. Schneider Kurt. 1959. *Clinical Psychopathology.* New York: Grune & Stratton.
12. Lavretsky H. History of schizophrenia as a psychiatric disorder. In: Mueser KT, Jeste DV, editors. *Clinical handbook of schizophrenia,* New York: Guilford; 2008, p. 3–13.
13. Kendler KS, Mishara A. The prehistory of Schneider's first-rank symptoms: texts from 1810 to 1932. *Schizophr Bull.* 2019; 45 (5): 971–990.
14. Puri BK, Treasaden IH. 2014. *Psychiatria (1st ed.).* Wroclaw: Elsevier Urban & Partner.
15. Soares-Weiser K, Maayan N, Bergman H, Davenport C, Kirkham AJ, Grabowski S, et al. First rank symptoms for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 1 (1): CD010653.
16. Wójciak P, Rybakowski J. Clinical picture, pathogenesis and psychometric assessment of negative symptoms of schizophrenia. *Psychiatr Pol.* 2018; 52 (2): 185–197.
17. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: More than one disease process? *Br Med. J.* 1980; 280 (6207): 66–69.
18. Crow TJ. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry.* 1980; 137: 383–386.
19. Crow TJ. A current view of the type II syndrome: age of onset, intellectual impairment, and the meaning of structural changes in the brain. *Br J Psychiatry Suppl.* 1989; (7): 15–20.
20. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry.* 1982; 39 (7): 789–794.
21. Andreasen NC. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry.* 1982; 39 (7): 784–788.
22. Stahl S. 2008. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications (3th ed.).* New York: Cambridge University.



23. Carpenter WT Jr. How the Diagnosis of Schizophrenia Impeded the Advance of Knowledge (and What to Do About It). In: Silverstein SM, Moghaddam B, Wykes T, editors. *Schizophrenia: Evolution and Synthesis* [Internet]. Chapter 3. Cambridge (MA): MIT Press; 2013.
24. Carpenter WT, Rowland LM, Shepard PD. Major Announcement: Schizophrenia Bulletin Open. *Schizophr Bull.* 2019; 45 (6): 1161–1162.
25. World Health Organization. 1992. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision*, Geneva: World Health Organization.
26. World Health Organization. 2019. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (accessed in Nov 2023 at <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>).
27. Marić NP, Andrić Petrović S. Poremećaji iz spektra shizofrenije i drugi primarni psihotični poremećaji. U: Latas M, Ivković M, Janjić V, urednici. *Psihopatologija u okvirima MKB – 11*, Beograd: CEDUP, 2022, str. 57–86.
28. American Psychiatric Association. 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
29. Gaebel W, Zielasek J. Schizophrenia in 2020: Trends in diagnosis and therapy. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015; 69 (11): 661–673.
30. Markon KE. Epistemological pluralism and scientific development: An argument against authoritative nosologies. *J Pers Disord.* 2013; 27 (5): 554–579.
31. Falkai P, Schmitt A. Failed regeneration and inflammation in schizophrenia: two sides of the same coin? *J Neural Transm (Vienna).* 2022; 129 (5-6): 611–615.
32. Debnath M, Venkatasubramanian G, Berk M. Fetal programming of schizophrenia: select mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015; 49: 90–104.
33. Wilkinson LS, Davies W, Isles AR. Genomic imprinting effects on brain development and function. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8 (11): 832–843.
34. Fagiolini M, Jensen CL, Champagne FA. Epigenetic influences on brain development and plasticity. *Curr Opin Neurobiol.* 2009; 19 (2): 207–212.
35. Petanjek Z, Kostovic I. Epigenetic regulation of fetal brain development and neurocognitive outcome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109 (28): 11062–11063.
36. Modai S, Shomron N. Molecular risk factors for schizophrenia. *Trends Mol Med.* 2016; 22 (3): 242–253.
37. Maynard TM, Sikich L, Lieberman JA, LaMantia AS. Neural development, cell-cell signaling, and the “two-hit” hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2001; 27 (3): 457–476.
38. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature.* 2014; 511 (7510): 421–427.
39. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry.* 2002; 159 (7): 1080–1092.
40. Kotlicka-Antczak M, Pawełczyk A, Rabe-Jabłońska J, Smigielski J, Pawełczyk T. Obstetrical complications and Apgar score in subjects at risk of psychosis. *J Psychiatr Res.* 2014; 48 (1): 79–85.

41. Mittal VA, Ellman LM, Cannon TD. Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia: the role of obstetric complications. *Schizophr Bull.* 2008; 34 (6): 1083–1094.
42. al Haddad BJS, Oler E, Armistead B, Elsayed NA, Weinberger DR, Bernier R, et al. The fetal origins of mental illness. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 221 (6): 549–562.
43. Cattane N, Richetto J, Cattaneo A. Prenatal exposure to environmental insults and enhanced risk of developing Schizophrenia and Autism Spectrum disorder: focus on biological pathways and epigenetic mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020; 117: 253–278.
44. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med (Paris).* 2013; 43 (2): 239–257.
45. Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Bernstein D, Yolken RH. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch Gen Psychiatry.* 2001; 58 (11): 1032–1037.
46. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry.* 2010; 167 (3): 261–280.
47. Babulas V, Factor-Litvak P, Goetz R, Schaefer CA, Brown AS. Prenatal exposure to maternal genital and reproductive infections and adult schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2006; 163 (5): 927–929.
48. Meyer U, Feldon J. Prenatal exposure to infection: a primary mechanism for abnormal dopaminergic development in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* 2009; 206 (4): 587–602.
49. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieverse R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull.* 2012; 38 (4): 661–671.
50. Jaaro-Peled H, Sawa A. Neurodevelopmental Factors in Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 2020; 43 (2): 263–274.
51. Benoit LJ, Canetta S, Kellendonk C. Thalamocortical Development: A Neurodevelopmental Framework for Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2022; 92 (6): 491–500.
52. Sara GE, Large MM, Matheson SL, Burgess PM, Malhi GS, Whiteford HA, et al. Stimulant use disorders in people with psychosis: a meta-analysis of rate and factors affecting variation. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015; 49 (2): 106–117.
53. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ.* 2002; 325 (7374): 1199.
54. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ.* 2002; 325 (7374): 1212–1213.
55. Monteleone P, Di Filippo C, Fabrazzo M, Milano W, Martiadis V, Corrivetti G, et al. Flattened cortisol awakening response in chronic patients with schizophrenia onset after cannabis exposure. *Psychiatry Res.* 2014; 215 (2): 263–267.

56. Manrique-Garcia E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Andreasson S, Allebeck P. Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort. *Psychol Med.* 2012; 42 (6): 1321–1328.
57. Davis J, Eyre H, Jacka FN, Dodd S, Dean O, McEwen S, et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; 65: 185–194.
58. Ouellette J, Lacoste B. From Neurodevelopmental to Neurodegenerative Disorders: The Vascular Continuum. *Front Aging Neurosci.* 2021; 13: 749026.
59. Crockett AM, Ryan SK, Vasquez AH, Canning C, Kanyuch N, Kebir H, et al. Disruption of the blood-brain barrier in 22q11.2 deletion syndrome. *Brain.* 2021; 144 (5): 1351–1360.
60. Casas BS, Vitoria G, do Costa MN, Madeiro da Costa R, Trindade P, Maciel R, et al. hiPSC-derived neural stem cells from patients with schizophrenia induce an impaired angiogenesis. *Transl Psychiatry.* 2018; 8 (1): 48.
61. Drazanova E, Ruda-Kucerova J, Kratka L, Stark T, Kuchar M, Maryska M, et al. Different effects of prenatal MAM vs. perinatal THC exposure on regional cerebral blood perfusion detected by Arterial Spin Labelling MRI in rats. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 6062.
62. Yang AC, Tsai SJ. New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (8): 1689.
63. Kantrowitz JT, Epstein ML, Lee M, Lehrfeld N, Nolan KA, Shope C, et al. Improvement in mismatch negativity generation during d-serine treatment in schizophrenia: Correlation with symptoms. *Schizophr Res.* 2018; 191: 70–79.
64. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry.* 1991; 148 (11): 1474–1486.
65. Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2001; 158 (9): 1367–1377.
66. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr.* 2018; 23 (3): 187–191.
67. Benes FM, Lim B, Matzilevich D, Walsh JP, Subburaju S, Minns M. Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104 (24): 10164–10169.
68. Abbas A, Lichtman A. 2008. Osnovna imunologija: funkcije i poremećaji imunskog sistema (3. izdanje). Beograd: Data Status.
69. Müller N, Schwarz MJ. Immune System and Schizophrenia. *Curr Immunol Rev.* 2010; 6 (3): 213–220.
70. Thion MS, Ginhoux F, Garel S. Microglia and early brain development: an intimate journey. *Science.* 2018; 362 (6411): 185–189.
71. Dietz AG, Goldman SA, Nedergaard M. Glial cells in schizophrenia: a unified hypothesis. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7 (3): 272–281.
72. Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophr Bull.* 2018; 44 (5): 973–982.
73. Frank MG, Baratta MV, Sprunger DB, Watkins LR, Maier SF. Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain Behav Immun.* 2007; 21 (1): 47–59.

74. Bilbo SD, Smith SH, Schwarz JM. A lifespan approach to neuroinflammatory and cognitive disorders: a critical role for glia. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2012; 7 (1): 24–41.
75. Najjar S, Pearlman DM. Neuroinflammation and White Matter Pathology in Schizophrenia: Systematic Review. *Schizophr Res.* 2015; 161 (1): 102–112.
76. Murphy CE, Walker AK, Weickert CS. Neuroinflammation in schizophrenia: the role of nuclear factor kappa B. *Transl Psychiatry.* 2021; 11 (1): 528.
77. Feigenson KA, Kusnecov AW, Silverstein SM. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014; 38: 72–93.
78. Marques TR, Ashok AH, Pillinger T, Veronese M, Turkheimer FE, Dazzan P, et al. Neuroinflammation in schizophrenia: meta-analysis of in vivo microglial imaging studies. *Psychol Med.* 2019; 49 (13): 2186–2196.
79. Benros ME, Eaton WW, Mortensen PB. The epidemiologic evidence linking autoimmune diseases and psychosis. *Biol Psychiatry.* 2014; 75 (4): 300–306.
80. Miller BJ, Graham KL, Bodenheimer CM, Culpepper NH, Waller JL, Buckley PF. A prevalence study of urinary tract infections in acute relapse of schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2013; 74 (3): 271–277.
81. Müller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJ. The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci.* 2015; 9: 372.
82. Korn T, Anderson AC, Bettelli E, Oukka M. The dynamics of effector T cells and Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells in the promotion and regulation of autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 2007; 191 (1–2): 51–60.
83. Abbas A, Lichtman AH, Pillai S. 2007. *Cellular and Molecular Immunology* (6th ed.). Philadelphia, USA: Saunders, Elsevier.
84. Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, Palace J, Newcombe J, Esiri MM, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol.* 2008; 172 (1): 146–155.
85. Steinman L. A brief history of TH17, the first major revision in the TH1/TH2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med.* 2007; 13 (2): 139–145.
86. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity.* 2006; 24 (2): 179–189.
87. Stojanovic A, Martorell L, Montalvo I, Ortega L, Monseny R, Vilella E, et al. Increased serum interleukin-6 levels in early stages of psychosis: associations with at-risk mental states and the severity of psychotic symptoms. *Psychoneuroendocrinology.* 2014; 41: 23–32.
88. Griffiths SL, Upthegrove R, Corsi-Zuelli F, Deakin B. Rethinking Immunity and Cognition in Clinical High Risk for Psychosis. *Curr Top Behav Neurosci.* 2023; 63: 475–497.
89. Ouyang L, Li D, Li Z, Ma X, Yuan L, Fan L, et al. IL-17 and TNF-β: Predictive biomarkers for transition to psychosis in ultra-high risk individuals. *Front Psychiatry.* 2022; 13: 1072380.
90. Zhang T, Zeng J, Wei Y, Ye J, Tang X, Xu L, et al. Changes in inflammatory balance correlates with conversion to psychosis among individuals at clinical high-risk: A prospective cohort study. *Psychiatry Res.* 2022; 318: 114938.

91. Eupták M, Michaličková D, Fišar Z, Kitzlerová E, Hroudová J. Novel approaches in schizophrenia-from risk factors and hypotheses to novel drug targets. *World J Psychiatry*. 2021; 11 (7): 277–296.
92. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Schroeder J, Katsafanas E, Schweinfurth L, et al. Inflammatory markers in recent onset psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2016; 42 (1): 134–141.
93. Upthegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM. Cytokine function in medication-naive first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Research*. 2014; 155 (1-3): 101–108.
94. Fond G, Lançon C, Korchia T, Auquier P, Boyer L. The role of inflammation in the treatment of schizophrenia. *Front Psychiatry*, 2020; 11: 160.
95. Jacomb I, Stanton C, Vasudevan R, Powell H, O'Donnell M, Lenroot R, et al. C-reactive protein: higher during acute psychotic episodes and related to cortical thickness in schizophrenia and healthy controls. *Front Immunol*. 2018; 9: 2230.
96. Borovcanin M, Jovanovic I, Radosavljevic G, Djukic Dejanovic S, Bankovic D, Arsenijevic N, et al. Elevated serum level of type-2 cytokine and low IL-17 in first episode psychosis and schizophrenia in relapse. *J Psychiatr Res*. 2012; 46 (11): 1421–1426.
97. Borovcanin M, Jovanovic I, Dejanovic SD, Radosavljevic G, Arsenijevic N, Lukic ML. Increase systemic levels of IL-23 as a possible constitutive marker in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 56: 143–147.
98. 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; 70 (7): 663–671.
99. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. 2016; 21 (12): 1696–1709.
100. Boitard C, Cavaroc A, Sauviant J, Aubert A, Castanon N, Layé S, et al. Impairment of hippocampal-dependent memory induced by juvenile high-fat diet intake is associated with enhanced hippocampal inflammation in rats. *Brain Behav Immun*. 2014; 40: 9–17.
101. Ransohoff RM. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science*. 2016; 353 (6301): 777–783.
102. Stone WS, Phillips MR, Yang LH, Kegeles LS, Susser ES, Lieberman JA. Neurodegenerative model of schizophrenia: Growing evidence to support a revisit. *Schizophr Res*. 2022; 243: 154–162.
103. Hardy J, Gwinn-Hardy K. Genetic classification of primary neurodegenerative disease. *Science*. 1998; 282 (5391): 1075–1079.
104. Pino O, Guilera G, Gómez-Benito J, Najas-García A, Rufián S, Rojo E. Neurodevelopment or neurodegeneration: review of theories of schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr*. 2014; 42 (4): 185–195.
105. Rund BR. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? *Nord J Psychiatry*. 2009; 63 (3): 196–201.
106. Kochunov P, Hong LE. Neurodevelopmental and neurodegenerative models of schizophrenia: White matter at the center stage. *Schizophr Bull*. 2014; 40 (4): 721–728.

107. Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, Thelen SM, Robinson JL, Lancaster JL, et al. MetaAnalysis of Gray Matter Anomalies in Schizophrenia: Application of Anatomic Likelihood Estimation and Network Analysis. *Biol Psychiatry*. 2008; 64 (9): 774–781.
108. Grande I, Kapczinski F, Camino S, Vázquez G, Vieta E. Allostasis and neuroprogression in major psychiatric disorders. In: Kapczinski F, Berk M, da Silva Magalhães PV, editors. *Neuroprogression in Psychiatry*, Oxford University Press; 2019, p. 5–20.
109. Andreatza AC, Kale RP, Duong A, Molina F, Tye SJ. Mitochondrial function and inflammation pathways in the neuroprogression of mental disorders. In: Kapczinski F, Berk M, da Silva Magalhães PV, editors. *Neuroprogression in Psychiatry*, Oxford University Press; 2019, p. 35–62.
110. Brietzke E, Yamagata AS, Cerqueira R, Rizzo LB, McIntyre RS, Mansur RB. The role of immuno-inflammatory abnormalities in neuroprogression. In: Kapczinski F, Berk M, da Silva Magalhães PV, editors. *Neuroprogression in Psychiatry*, Oxford University Press; 2019, p. 63–76.
111. Sarhadi VK, Armengol G. Molecular Biomarkers in Cancer. *Biomolecules*. 2022; 12 (8): 1021.
112. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers-A General Review. *Curr Protoc Pharmacol*. 2017; 76: 9.23.1-9.23.17.
113. Lozupone M, Seripa D, Stella E, La Montagna M, Solfrizzi V, Quaranta N, et al. Innovative biomarkers in psychiatric disorders: a major clinical challenge in psychiatry. *Expert Rev Proteomics*. 2017; 14 (9): 809–824.
114. McGorry P, Keshavan M, Goldstone S, Amminger P, Allott K, Berk M, et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry*. 2014; 13 (3): 211–223.
115. Klegeris A. Regulation of neuroimmune processes by damage- and resolution-associated molecular patterns. *Neural Regen Res*. 2021; 16 (3): 423–429.
116. Pandolfo G, Genovese G, Casciaro M, Muscatello MRA, Bruno A, Pioggia G, et al. IL-33 in Mental Disorders. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57 (4): 315.
117. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27: 519–550.
118. Haraldsen G, Balogh J, Pollheimer J, Sponheim J, Küchler AM. Interleukin-33 - cytokine of dual function or novel alarmin? *Trends Immunol*. 2009; 30 (5): 227–233.
119. Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, Riccardi R, Di Nunzio D, Moncelli M, et al. A novel cardiac bio-marker: ST2: a review. *Molecules*. 2013; 18 (12): 15314–15328.
120. Dudek M, Kałużna-Oleksy M, Migaj J, Straburzyńska-Migaj E. Clinical value of soluble ST2 in cardiology. *Adv Clin Exp Med*. 2020; 29 (10): 1205–1210.
121. Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunol Rev*. 2018; 281 (1): 154–168.
122. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005; 23 (5): 479–490.
123. Miller AM. Role of IL-33 in inflammation and disease. *J Inflamm (Lond)*. 2011; 8 (1): 22.
124. Guo H, Bossila EA, Ma X, Zhao C, Zhao Y. Dual Immune Regulatory Roles of Interleukin-33 in Pathological Conditions. *Cells*. 2022; 11 (20): 3237.

125. Yasuoka S, Kawanokuchi J, Parajuli B, Jin S, Doi Y, Noda M, et al. Production and functions of IL-33 in the central nervous system. *Brain Res.* 2011; 1385: 8–17.
126. Wicher G, Husic E, Nilsson G, Forsberg-Nilsson K. Developmental expression of IL-33 in the mouse brain. *Neurosci Lett.* 2013; 555: 171–176.
127. Reverchon F, de Concini V, Larrigaldie V, Benmerzoug S, Briault S, Togbé D, et al. Hippocampal interleukin-33 mediates neuroinflammation-induced cognitive impairments. *J Neuroinflammation.* 2020; 17 (1): 268.
128. De Campos-Carli SM, Miranda AS, Dias IC, de Oliveira A, Cruz BF, Vieira ÉL, et al. Serum levels of interleukin-33 and its soluble form receptor (sST2) are associated with cognitive performance in patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 2017; 74: 96–101.
129. Srejovic I, Selakovic D, Jovicic N, Jakovljević V, Lukic ML, Rosic G. Galectin-3: Roles in Neurodevelopment, Neuroinflammation, and Behavior. *Biomolecules.* 2020; 10 (5): 798.
130. Borovcanin MM, Radosavljevic GD, Pantic J, Milovanovic J, Mijailovic NR, Arsenijevic AN, et al. Contrasting Roles of the Galectin-3 in the Schizophrenia Onset, Clinical Presentation and Somatic Comorbidity. *Curr Top Med Chem.* 2021; 21 (16): 1471–1487.
131. Doverhag C, Hedtjärn M, Poirier F, Mallard C, Hagberg H, Karlsson A, et al. Galectin-3 contributes to neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Neurobiol Dis.* 2010; 38 (1): 36–46.
132. Trompet S, Jukema W, Mooijaart SP, Ford I, Stott DJ, Westendorp RG, et al. Genetic variation in galectin-3 gene associates with cognitive function at old age. *Neurobiol Aging.* 2012; 33 (9): 2232.
133. Wang X, Zhang S, Lin F, Chu W, Yue S. Elevated Galectin-3 Levels in the Serum of Patients With Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2015; 30 (8): 729–732.
134. Borovcanin MM, Vesic K, Jovanovic M, Mijailovic NR. Galectin-3 possible involvement in antipsychotic-induced metabolic changes of schizophrenia: A minireview. *World J Diabetes.* 2021; 12 (10): 1731–1739.
135. Wu L, Zhao Q, Zhu X, Peng M, Jia C, Wu W, et al. A novel function of MicroRNA Let-7d in regulation of galectin-3 expression in attention deficit hyperactivity disorder rat brain. *Brain Pathol.* 2010; 20 (6): 1042–1054.
136. Stajic D, Selakovic D, Jovicic N, Joksimovic J, Arsenijevic N, Lukic ML, et al. The role of galectin-3 in modulation of anxiety state level in mice. *Brain Behav Immun.* 2019; 78: 177–187.
137. Kajitani K, Yanagimoto K, Nakabeppu Y. Serum galectin-3, but not galectin-1, levels are elevated in schizophrenia: implications for the role of inflammation. *Psychopharmacology (Berl).* 2017; 234 (19): 2919–2927.
138. Kiliç F, Işik Ü, Demirdaş A, Usta A. Serum galectin-3 levels are decreased in schizophrenia. *Braz J Psychiatry.* 2020; 42 (4): 398–402.
139. Hotamisligil GS. Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease. *Immunity.* 2017; 47 (3): 406–420.
140. Makowski L, Chaib M, Rathmell JC. Immunometabolism: From basic mechanisms to translation. *Immunol Rev.* 2020; 295 (1): 5–14.

141. Entringer S, Buss C, Home C. Early-life stress and vulnerability for disease in later life. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2016; 59 (10): 1255–1261.
142. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72 (12): 1–10.
143. Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A, Björkenstam C, Suvisaari J, Alexanderson K, et al. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2015; 41 (3): 656–663.
144. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003; 160 (2): 284–289.
145. Tang H, Liu N, Feng X, Yang Y, Fang Y, Zhuang S, et al. Circulating levels of IL-33 are elevated by obesity and positively correlated with metabolic disorders in Chinese adults. *J Transl Med*. 2021; 19 (1): 52.
146. Pencic-Popovic B, Sljivic A, Lopez-Andres N, Roy I, Escribano E, Beunza M, et al. Soluble ST2 levels and left ventricular structure and function in patients with metabolic syndrome. *Ann Lab Med*. 2016; 36 (6): 542–549.
147. Shakerian L, Kolahdooz H, Garousi M, Keyvani V, Kamal Kheder R, Abdulsattar Faraj T, et al. IL-33/ST2 axis in autoimmune disease. *Cytokine*. 2022; 158: 156015.
148. Gabryelska A, Kuna P, Antczak A, Bialasiewicz P, Panek M. IL-33 Mediated Inflammation in Chronic Respiratory Diseases-Understanding the Role of the Member of IL-1 Superfamily. *Front Immunol*. 2019; 10: 692.
149. Stanczak MA, Sanin DE, Apostolova P, Nerz G, Lampaki D, Hofmann M, et al. IL-33 expression in response to SARS-CoV-2 correlates with seropositivity in COVID-19 convalescent individuals. *Nat Commun*. 2021; 12 (1): 2133.
150. Markovic SS, Jovanovic M, Gajovic N, Jurisevic M, Arsenijevic N, Jovanovic M, et al. IL 33 Correlates With COVID-19 Severity, Radiographic and Clinical Finding. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 749569.
151. Ozturk D, Celik O, Satilmis S, Aslan S, Erturk M, Cakmak HA, et al. Association between serum galectin-3 levels and coronary atherosclerosis and plaque burden/structure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis*. 2015; 26 (5): 396–401.
152. Wang Z, Chen Z, Ma X, Yu H, Chen X. The predictive value of serum galectin 3 for abdominal aortic calcification in maintenance hemodialysis patients: A prospective cohort study. *Hemodial Int*. 2020; 24 (2): 212–220.
153. Rhodes DH, Pini M, Castellanos KJ, Montero-Melendez T, Cooper D, Perretti M, et al. Adipose tissue-specific modulation of galectin expression in lean and obese mice: evidence for regulatory function. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21 (2): 310–319.
154. Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, Bauer S, Farkas S, Scherer MN, et al. Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (3): 1404–1411.
155. Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, Darcin T, Akcay A. Increased levels of galectin-3 were associated with prediabetes and diabetes: new risk factor? *J Endocrinol Invest*. 2015; 38 (5): 527–533.
156. de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, Muller Kobold AC, van Gilst WH, Hillege HL, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med*. 2012; 272 (1): 55–64.



157. Gajovic N, Markovic SS, Jurisevic M, Jovanovic M, Arsenijevic N, Mijailovic Z, et al. Galectin-3 as an important prognostic marker for COVID-19 severity. *Sci Rep.* 2023; 13 (1): 1460.
158. Marić Bojović N, Miljević Č, Pavlović Z, Mihaljević M. Farmakološki tretman psihotičnih poremećaja. U: Latas M, Ivković M, Janjić V, urednici. *Farmakoterapija u psihijatriji*, Beograd: CEDUP, 2018, str. 77–100.
159. Mo Y, Yam FK. Rational Use of Second-Generation Antipsychotics for the Treatment of ICU Delirium. *J Pharm Pract.* 2017; 30 (1): 121–129.
160. Bjerre LM, Farrell B, Hogel M, Graham L, Lemay G, McCarthy L, et al. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician.* 2018; 64 (1): 17–27.
161. van Schalkwyk GI, Beyer C, Johnson J, Deal M, Bloch MH. Antipsychotics for aggression in adults: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018; 81: 452–458.
162. Shen WW. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry.* 1999; 40 (6): 407–414.
163. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: A meta-analysis. *Lancet.* 2009; 373 (9657): 31–41.
164. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013; 382 (9896): 951–962.
165. Jankovic S, Prostran M, Todorovic Z. 2007. *Farmakologija i toksikologija*. Kragujevac: Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu.
166. Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, Gajwani P, Xia G, Calabrese JR. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol.* 2008; 28 (2): 203–209.
167. Frei K. Tardive dyskinesia: Who gets it and why. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019; 59: 151–154.
168. De Hert MA, Van Winkel R, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia treated with antipsychotic medication. *Schizophr Res.* 2006; 83 (1): 87–93.
169. Yevtushenko OO, Cooper SJ, O'Neill R, Doherty JK, Woodside JV, Reynolds GP. Influence of 5-HT<sub>2C</sub> receptor and leptin gene polymorphisms, smoking and drug treatment on metabolic disturbances in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2008; 192 (6): 424–428.
170. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophr Res.* 2011; 131 (1–3): 101–104.
171. Zhang B, Deng L, Wu H, Lu X, Peng L, Wu R, et al. Relationship between long-term use of a typical antipsychotic medication by Chinese schizophrenia patients and the bone turnover markers serum osteocalcin and  $\beta$ -CrossLaps. *Schizophr Res.* 2016; 176 (2–3): 259–263.

172. Chen CY, Lane HY, Lin CH. Effects of Antipsychotics on Bone Mineral Density in Patients with Schizophrenia: Gender Differences. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016; 14 (3): 238–249.
173. Dickerson FB, Brown CH, Daumit GL, Lijuan F, Goldberg RW, Wohlheiter K, et al. Health status of individuals with serious mental illness. *Schizophr Bull*. 2006; 32 (3): 584–589.
174. Stahl S. 2008. Antipsychotics (Stahl's Neuroscience and Mental Health Pocketbook Series). NEI PRESS.
175. Correll CU, Citrome L, Haddad PM, Lauriello J, Olfson M, Calloway SM, et al. The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia: Evaluating the Evidence. *J Clin Psychiatry*. 2016; 77 (3): 1–24.
176. Spanarello S, La Ferla T. The pharmacokinetics of long-acting antipsychotic medications. *Curr Clin Pharmacol*. 2014; 9 (3): 310–317.
177. Национални водич добре kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje shizofrenije. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2013, p. 54 str.
178. Anderson AE, Reise SP, Marder SR, Mansolf M, Han C, Bilder RM. Disparity between General Symptom Relief and Remission Criteria in the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): A Post-treatment Bifactor Item Response Theory Model. *Innov Clin Neurosci*. 2017; 14 (11–12): 41–53.
179. Dang N, Khalil D, Sun J, Naveed A, Soumare F, Hamidovic A. Waist Circumference and Its Association With Premenstrual Food Craving: The PHASE Longitudinal Study. *Front Psychiatry*. 2022; 13: 784316.
180. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72 (3): 694–701.
181. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987; 13 (2): 261–276.
182. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? *Schizophr Res*. 2005; 79 (2–3): 231–238.
183. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*. 2005; 162 (3): 441–449.
184. Rodriguez-Jimenez R, Bagney A, Mezquita L, Martinez-Gras I, Sanchez-Morla EM, Mesa N, et al. Cognition and the five-factor model of the positive and negative syndrome scale in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013; 143 (1): 77–83.
185. Kljajevic V. Montreal Cognitive Assessment: Serb's Version. *Aktuelnosti iz neurologije, psihijatrije i granicnih podrucja*. 2009; 17 (3–4): 31–39.
186. Gil-Berrozpe GJ, Sánchez-Torres AM, García de Jalón E, Moreno-Izco L, Fañanás L, Peralta V, et al. Utility of the MoCA for cognitive impairment screening in long-term psychosis patients. *Schizophr Res*. 2020; 216: 429–434.
187. Meneses-Gaya IC, Zuardi AW, Loureiro SR, Crippa JA. Psychometric properties of the Fagerström Test for Nicotine Dependence. *J Bras Pneumol*. 2009; 35 (1): 73–82.
188. Storr CL, Reboussin BA, Anthony JC. The Fagerström test for nicotine dependence: a comparison of standard scoring and latent class analysis approaches. *Drug Alcohol Depend*. 2005; 80 (2): 241–250.

189. Hawley C, Fineberg N, Roberts A, Baldwin D, Sahadevan A, Sharman V. The use of the Simpson Angus Scale for the assessment of movement disorder: A training guide. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2003; 7 (4): 349–2257.
190. Blanchet PJ, Rompré PH. Clinimetric evaluation of the Simpson-Angus Scale in older adults with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2014; 34 (1): 36–39.
191. Balestroni G, Bertolotti G. L'EuroQol-5D (EQ-5D): uno strumento per la misura della qualità della vita [EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life]. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2012; 78 (3): 155–159.
192. Uputstvo za lek Rispolept Consta. ALIMS. CILAG AG, Švajcarska. 2019. (pristupljeno u novembru 2023. godine na [www.alims.gov.rs/doc\\_file/lekovi/pil/515-01-03715-18-001.pdf](http://www.alims.gov.rs/doc_file/lekovi/pil/515-01-03715-18-001.pdf)).
193. Sažetak karakteristika leka Xeplion. ALIMS. JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. – Belgija. 2018 (pristupljeno u novembru 2023. godine na [www.alims.gov.rs/doc\\_file/lekovi/smpc/515-01-03166-17-001.pdf](http://www.alims.gov.rs/doc_file/lekovi/smpc/515-01-03166-17-001.pdf)).
194. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007; 39 (2): 175–191.
195. Liu J, Xing Y, Gao Y, Zhou C. Changes in serum interleukin-33 levels in patients with acute cerebral infarction. *J Clin Neurosci.* 2014; 21 (2): 298–300.
196. IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows (Version 23.0) Armonk, NY: IBM Corp.
197. Pasternak O, Kubicki M, Shenton ME. In vivo imaging of neuroinflammation in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016; 173 (3): 200–212.
198. Bechter K. Updating the mild encephalitis hypothesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013; 42: 71–91.
199. Müller N, Bechter K. The mild encephalitis concept for psychiatric disorders revisited in the light of current psychoneuroimmunological findings. *Neurol Psychiatry Brain Res.* 2013; 19 (3): 87–101.
200. Riedmüller R, Müller S. Ethical Implications of the Mild Encephalitis Hypothesis of Schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2017; 8: 38.
201. Pillinger T, Osimo EF, Brugger S, Mondelli V, McCutcheon RA, Howes OD. A Meta-analysis of Immune Parameters, Variability, and Assessment of Modal Distribution in Psychosis and Test of the Immune Subgroup Hypothesis. *Schizophr Bull.* 2019; 45 (5): 1120–1133.
202. Negi N, Das BK. CNS: Not an immunoprivileged site anymore but a virtual secondary lymphoid organ. *Int Rev Immunol.* 2018; 37 (1): 57–68.
203. Pariante CM. Psychoneuroimmunology or immunopsychiatry? *Lancet Psychiatry.* 2015; 2 (3): 197–199.
204. Rocks T, Teasdale SB, Fehily C, Young C, Howland G, Kelly B, et al. Effectiveness of nutrition and dietary interventions for people with serious mental illness: systematic review and meta-analysis. *Med J Aust.* 2022; 217 (7): S7–S21.
205. Gibson S, Ashwell M. A simple cut-off for waist-to-height ratio (0.5) can act as an indicator for cardiometabolic risk: recent data from adults in the Health Survey for England. *Br J Nutr.* 2020; 123 (6): 681–690.

206. Nielsen RE, Lindström E, Telléus GK, Levander S. Is the PANSS cognitive scale measuring cognition? *Nord J Psychiatry*. 2014; 68 (8): 573–578.
207. Li Y, Rekhi G, Ang MS, Lee J. Impact of negative symptoms on health-related quality of life in schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2023; 14: 1252354.
208. Silva MA, Restrepo D. Functional Recovery in Schizophrenia. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed)*. 2019; 48 (4): 252–260.
209. Kozłowska E, Brzezińska-Błaszczuk E, Agier J, Wysokiński A, Żelechowska P. Alarmins (IL-33, sST2, HMGB1, and S100B) as potential biomarkers for schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2021; 138: 380–387.
210. Borovcanin M, Jovanovic I, Djukic Dejanovic S, Radosavljevic G, Arsenijevic N, Lukic ML. Possible role of TGF- $\beta$  pathways in schizophrenia. *Ser J Exp Clin Res*. 2016; 17 (1): 3–8.
211. Sun Y, Wen Y, Wang L, Wen L, You W, Wei S, et al. Therapeutic Opportunities of Interleukin-33 in the Central Nervous System. *Front Immunol*. 2021; 12: 654626.
212. Malik A, Sharma D, Zhu Q, Karki R, Guy CS, Vogel P, et al. IL-33 regulates the IgA-microbiota axis to restrain IL-1 $\alpha$ -dependent colitis and tumorigenesis. *J Clin Invest*. 2016; 126 (12): 4469–4481.
213. Xiao Y, Huang X, Zhao Y, Chen F, Sun M, Yang W, et al. Interleukin-33 Promotes REG3 $\gamma$  Expression in Intestinal Epithelial Cells and Regulates Gut Microbiota. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019; 8 (1): 21–36.
214. Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019; 99 (4): 1877–2013.
215. Seltmann J, Werfel T, Wittmann M. Evidence for a regulatory loop between IFN- $\gamma$  and IL-33 in skin inflammation. *Exp Dermatol*. 2013; 22 (2): 102–107.
216. Dahlgren MW, Jones SW, Cautivo KM, Dubinin A, Ortiz-Carpena JF, Farhat S, et al. Adventitial Stromal Cells Define Group 2 Innate Lymphoid Cell Tissue Niches. *Immunity*. 2019; 50 (3): 707–722.e6.
217. Pedersen MS, Benros ME, Agerbo E, Børglum AD, Mortensen PB. Schizophrenia in patients with atopic disorders with particular emphasis on asthma: A Danish population-based study. *Schizophr Res*. 2012; 138 (1): 58–62.
218. Wang WC, Lu ML, Chen VC, Ng MH, Huang KY, Hsieh MH, et al. Asthma, corticosteroid use and schizophrenia: A nationwide population-based study in Taiwan. *PLoS One*. 2017; 12 (3): e0173063.
219. Lu J, Kang J, Zhang C, Zhang X. The role of IL-33/ST2L signals in the immune cells. *Immunol Lett*. 2015; 164 (1): 11–17.
220. Smith SG, Gugilla A, Mukherjee M, Merim K, Irshad A, Tang W, et al. Thymic stromal lymphopoietin and IL-33 modulate migration of hematopoietic progenitor cells in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (6): 1594–1602.
221. Momen T, Ahanchian H, Reisi M, Shamsdin SA, Shahsanai A, Keivanfar M. Comparison of Interleukin-33 Serum Levels in Asthmatic Patients with a Control Group and Relation with the Severity of the Disease. *Int J Prev Med*. 2017; 8: 65.
222. Zuberi RI, Hsu DK, Kalayci O, Chen HY, Sheldon HK, Yu L, et al. Critical role for galectin-3 in airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Am J Pathol*. 2004; 165 (6): 2045–2053.

223. Ge XN, Bahaie NS, Kang BN, Hosseinkhani MR, Ha SG, Frenzel EM, et al. Allergen-induced airway remodeling is impaired in galectin-3-deficient mice. *J Immunol.* 2010; 185 (2): 1205–1214.
224. Adeosun AA, Bieneman AP. Epithelial Cell-Associated Galectin-3 Activates Human Dendritic Cell Subtypes for Pro-Inflammatory Cytokines. *Front Immunol* 2020; 11: 524826.
225. Sukumari-Ramesh S. Differential Cellular Expression of Galectin-1 and Galectin-3 After Intracerebral Hemorrhage. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 157.
226. Koricanac A, Tomic Lucic A, Veselinovic M, Bazic Sretenovic D, Bucic G, Azanjac A, et al. Influence of antipsychotics on metabolic syndrome risk in patients with schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2022; 13: 925757.
227. Li Q, Zhao Y, Shi C, Song X. IL-33 Alleviates Postoperative Cognitive Impairment by Inhibiting Hippocampal Inflammation and Upregulating Excitatory Synaptic Number in Aged Mice. *Brain Sci.* 2022; 12 (9): 1244.
228. Garza AP, Morton L, Pállinger É, Buzás EI, Schreiber S, Schott BH, et al. Initial and ongoing tobacco smoking elicits vascular damage and distinct inflammatory response linked to neurodegeneration. *Brain Behav Immun Health.* 2023; 28: 100597.
229. Kumric M, Ticinovic Kurir T, Borovac JA, Bozic J. Role of novel biomarkers in diabetic cardiomyopathy. *World J Diabetes.* 2021; 12 (6): 685–705.
230. Dal Lin C, Brugnolo L, Marinova M, Plebani M, Iliceto S, Tona F, et al. Toward a Unified View of Cognitive and Biochemical Activity: Meditation and Linguistic Self-Reconstructing May Lead to Inflammation and Oxidative Stress Improvement. *Entropy (Basel).* 2020; 22 (8): 818.
231. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry.* 2013; 170 (3): 324–333.
232. Sweeting J, Duflou J, Semsarian C. Postmortem analysis of cardiovascular deaths in schizophrenia: a 10-year review. *Schizophr Res.* 2013; 150 (2–3): 398–403.
233. Davidson M. Risk of cardiovascular disease and sudden death in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63 (9): 5–11.
234. Hou PY, Hung GC, Jhong JR, Tsai SY, Chen CC, Kuo CJ. Risk factors for sudden cardiac death among patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015; 168 (1–2): 395–401.
235. Greenhalgh AM, Gonzalez-Blanco L, Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Miller B, Arroyo MB, et al. Meta-analysis of glucose tolerance, insulin, and insulin resistance in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Res.* 2017; 179: 57–63.
236. Misiak B, Stanczykiewicz B, Łaczmanski Ł, Frydecka D. Lipid profile disturbances in antipsychotic-naïve patients with first-episode non-affective psychosis: Authors' reply. *Schizophr Res.* 2017; 192: 471–472.
237. Borovcanin MM, Jovanovic I, Radosavljevic G, Pantic J, Minic Janicijevic S, Arsenijevic N, et al. Interleukin-6 in Schizophrenia-Is There a Therapeutic Relevance? *Front Psychiatry.* 2017; 8: 221.

238. Naylor M, Wang N, Larson MG, Vasan RS, Levy D, Ho JE. Circulating galectin-3 is associated with cardiometabolic disease in the community. *J Am Heart Assoc.* 2015; 5 (1): e002347.
239. Tymińska A, Kapłon-Cieślicka A, Ozierański K, Budnik M, Wancerz A, Sypień P, et al. Association of Galectin-3 and Soluble ST2, and Their Changes, with Echocardiographic Parameters and Development of Heart Failure after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Dis Markers.* 2019; 2019: 9529053.
240. Meijers WC, van der Velde AR, de Boer RA. ST2 and Galectin-3: Ready for Prime Time? *EJIFCC.* 2016; 27 (3): 238–252.
241. Bergantin LB. A link among schizophrenia, diabetes, and asthma: Role of Ca<sup>2+</sup>/cAMP signaling. *Brain Circ.* 2020; 6 (3): 145–151.
242. Jin QH, Lou YF, Li TL, Chen HH, Liu Q, He XJ. Serum galectin-3: a risk factor for vascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl).* 2013; 126 (11): 2109–2115.
243. Pejnovic NN, Pantic JM, Jovanovic IP, Radosavljevic GD, Milovanovic MZ, Nikolic IG, et al. Galectin-3 deficiency accelerates high-fat diet-induced obesity and amplifies inflammation in adipose tissue and pancreatic islets. *Diabetes.* 2013; 62 (6): 1932–1944.
244. Nguyen VT, Rhodes DH, Sullivan ME, Braunschweig C, Fantuzzi G. Relationship of galectin-3 with obesity, IL-6, and CRP in women. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39 (12): 1435–1443.
245. Jovanovic M, Simovic Markovic B, Gajovic N, Jurisevic M, Djukic A, Jovanovic I, et al. Metabolic syndrome attenuates ulcerative colitis: Correlation with interleukin-10 and galectin-3 expression. *World J Gastroenterol.* 2019; 25 (43): 6465–6482.
246. Becerra A, Warke RV, de Bosch N, Rothman AL, Bosch I. Elevated levels of soluble ST2 protein in dengue virus infected patients. *Cytokine.* 2008; 41 (2): 114–120.
247. Morello F, Bartalucci A, Bironzo M, Santoro M, Pivetta E, Ianniello A, et al. Prospective diagnostic accuracy study of plasma soluble ST2 for diagnosis of acute aortic syndromes. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 3103.
248. Rezar R, Paar V, Seelmaier C, Pretsch I, Schwaiger P, Kopp K, et al. Soluble suppression of tumorigenicity 2 as outcome predictor after cardiopulmonary resuscitation: an observational prospective study. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 21756.
249. Marcinowicz P, Więdołcha M, Zborowska N, Dębowska W, Podwalski P, Misiak B, et al. A Meta-Analysis of the Influence of Antipsychotics on Cytokines Levels in First Episode Psychosis. *J Clin Med.* 2021; 10 (11): 2488.
250. Capuzzi E, Bartoli F, Crocamo C, Clerici M, Carrà G. Acute variations of cytokine levels after antipsychotic treatment in drug-naïve subjects with a first-episode psychosis: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 77: 122–128.
251. 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; 21 (9): 828–836.
252. Tourjman V, Kouassi É, Koué MÈ, Rocchetti M, Fortin-Fournier S, Fusar-Poli P, et al. Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2013; 151 (1–3): 43–47.

253. Borovcanin M, Jovanovic I, Radosavljevic G, Djukic Dejanovic S, Stefanovic V, Arsenijevic N, et al. Antipsychotics can modulate the cytokine profile in schizophrenia: attenuation of the type-2 inflammatory response. *Schizophr Res.* 2013; 147 (1): 103–109.
254. Kato TA, Monji A, Mizoguchi Y, Hashioka S, Horikawa H, Seki Y, et al. Anti-Inflammatory Properties of Antipsychotics Via Microglia Modulations: Are Antipsychotics a Fire Extinguisher in the Brain of Schizophrenia? *Mini Rev Med Chem.* 2011; 11 (7): 565–574.
255. Mondelli V, Ciufolini S, Murri MB, Bonaccorso S, Di Forti M, Giordano A, et al. Cortisol and Inflammatory Biomarkers Predict Poor Treatment Response in First Episode Psychosis. *Schizophr Bull.* 2015; 41 (5): 1162–1170.
256. MacDowell KS, Caso JR, Martín-Hernández D, Moreno BM, Madrigal JLM, Micó JA, et al. The Atypical Antipsychotic Paliperidone Regulates Endogenous Antioxidant/Anti-Inflammatory Pathways in Rat Models of Acute and Chronic Restraint Stress. *Neurotherapeutics.* 2016; 13 (4): 833–843.
257. Obuchowicz E, Bielecka-Wajdman AM, Paul-Samojedny M, Nowacka M. Different influence of antipsychotics on the balance between pro- and anti-inflammatory cytokines depends on glia activation: An in vitro study. *Cytokine.* 2017; 94: 37–44.
258. Telford JE, Bones J, McManus C, Saldova R, Manning G, Doherty M, et al. Antipsychotic treatment of acute paranoid schizophrenia patients with olanzapine results in altered glycosylation of serum glycoproteins. *J Proteome Res.* 2012; 11 (7): 3743–3752.

## СКРАЋЕНИЦЕ

<b>ARMS</b>	Ментално стање повећаног ризика (енгл. <i>At Risk Mental State</i> )
<b>AST</b>	Аспартат аминотрансфераза (енгл. <i>ASpartate AminoTransferase</i> )
<b>ALT</b>	Аланин аминотрансфераза (енгл. <i>ALanine AminoTransferase</i> )
<b>BMI</b>	Индекс телесне масе (енгл. <i>Body Mass Index</i> )
<b>cAMP</b>	Циклични аденозин монофосфат (енгл. <i>cyclic Adenosine MonoPhosphate</i> )
<b>CD</b>	Кластер диференцијације (енгл. <i>Cluster of Differentiation</i> )
<b>CHR</b>	Клинички висок ризик (енгл. <i>Clinical High Risk</i> )
<b>COVID-19</b>	Болест изазвана корона вирусом (енгл. <i>COrona VIrus Desease 2019</i> )
<b>CRD</b>	Карбохидратни препознавајући домен (енгл. <i>Carbohydrate-Recognition Domain</i> )
<b>CRP</b>	Ц-реактивни протеин (енгл. <i>C-Reactive Protein</i> )
<b>СК</b>	Креатин киназа (енгл. <i>Creatine Kinase</i> )
<b>СК-МВ</b>	Креатин киназа везана за миокард (енгл. <i>Creatine Kinase-Myocardial Band</i> )
<b>DSM-5</b>	Дијагностички и статистички приручник, 5. издање (енгл. <i>Diagnostic and Statistical Manual, 5th Edition</i> )
<b>DNA</b>	Дезоксирибонуклеинска киселина (енгл. <i>DeoxyriboNucleic Acid</i> )
<b>DAMP</b>	Молекулски обрасци оштећених ћелија (енгл. <i>Damaged Associated Molecular Pattern</i> )
<b>ELISA</b>	Ензимски повезани имуносорбентни тест (енгл. <i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i> )
<b>EQ-5D</b>	Скала за процену здравственог стања и квалитета живота (енгл. <i>EuroQol-5D</i> )
<b>FES</b>	Прва епизода шизофреније (енгл. <i>First-Episode Schizophrenia</i> )
<b>FTND</b>	Фагерстром тест зависности од никотина (енгл. <i>Fagerstrom Test for Nicotine Dependence</i> )
<b>GABA</b>	Гама-аминобутерна киселина (енгл. <i>Gamma-Aminobutyric Acid</i> )
<b>Gal-3</b>	Галектин-3 (енгл. <i>Galectin-3</i> )
<b>HDL</b>	Липопротеин високе густине (енгл. <i>High-Density Lipoprotein</i> )
<b>IL</b>	Интерлеукин (енгл. <i>Interleukin</i> )
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Интерферон-гама (енгл. <i>InterFeroN-gamma</i> )
<b>IL-1Ra</b>	IL-1 рецептор антагониста (енгл. <i>Interleukin-1 Receptor antagonist</i> )



<b>LDH</b>	Лактат дехидрогеназа (енгл. <i>Lactate Dehydrogenase</i> )
<b>LDL</b>	Липопротеин ниске густине (енгл. <i>Low-Density Lipoprotein</i> )
<b>MoCA</b>	Монтреалска процена когниције (енгл. <i>Montreal Cognitive Assessment</i> )
<b>NMDA</b>	N-метил D-аспартат (енгл. <i>N-Methyl-D-Aspartate</i> )
<b>PANSS</b>	Скала позитивног и негативног синдрома (енгл. <i>Positive and Negative Syndrom Scale</i> )
<b>SD</b>	Стандардна девијација (енгл. <i>Standard Deviation</i> )
<b>SE</b>	Стандардна грешка (енгл. <i>Standard Error</i> )
<b>SAPS</b>	Скала за процену позитивних симптома (енгл. <i>Scale for the Assessment of Possitive Symptoms</i> )
<b>SANS</b>	Скала за процену негативног симптома (енгл. <i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms</i> )
<b>SAS</b>	Симпсон-Ангусова скала (енгл. <i>Simpson-Angus Scale</i> )
<b>sIL-2R</b>	Солубилни интерлеукин-2 рецептор (енгл. <i>soluble IL-2 Receptor</i> )
<b>sIL-6R</b>	Солубилни интерлеукин-6 рецептор (енгл. <i>soluble IL-6 Receptor</i> )
<b>ST2</b>	Супресор туморогенезе 2 (енгл. <i>Suppressor of Tumorigenicity 2</i> )
<b>ST2L</b>	Трансмембрански супресор туморогенезе 2 (енгл. <i>transmembrane full-length form of Suppressor of Tumorigenicity 2</i> )
<b>sST2</b>	Солубилни супресор туморогенезе 2 (енгл. <i>soluble Suppressor of Tumorigenicity 2</i> )
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Фактор некрозе тумора-алфа (енгл. <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i> )
<b>sTNF-R2</b>	Солубилни фактор некрозе тумора-рецептор 2 (енгл. <i>Soluble Tumor Necrosis Factor-Receptor 2</i> )
<b>TNF-<math>\beta</math></b>	Фактор некрозе тумора-бета (енгл. <i>Tumor Necrosis Factor-beta</i> )
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Трансформишући фактор раста-бета (енгл. <i>Transforming Growth Factor-beta</i> )
<b>Th</b>	Помагачки Т-лимфоцити (енгл. <i>T helper cells</i> )
<b>Treg</b>	Регулаторни Т-лимфоцити (енгл. <i>T regulatory cells</i> )
<b>UHR</b>	Изразито повишен ризик (енгл. <i>Ultra High Risk</i> )
<b>VAS</b>	Визуелно-аналогна скала (енгл. <i>Visual Analogue Scale</i> )
<b>МКБ</b>	Међународна класификација болести
<b>ЦНС</b>	Централни нервни систем

## БИОГРАФИЈА

Славица Минић Јанићијевић, рођена је 1. 10. 1985. године у Марибору, Република Словенија. Место пребивалишта јој је Крагујевац, тренутно боравиште у Ковину, Улица Цара Лазара 93/5. Има српско држављанство. Завршила је ОШ "Мома Станојловић" у Крагујевцу, са Вуковом дипломом, затим Другу крагујевачку гимназију, такође са Вуковом дипломом. Основне студије Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2004/2005. године, које је успешно завршила у марту 2012. године, са просеком 9,06. Уписала је Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу 2012/2013. године, смер Неуронаука и положила је све предвиђене испите, као и усмени докторантски испит.

Завршила је обавезно лекарско стажирање у Дому здравља и Клиничком центру Крагујевац и положила државни испит. Била је ангажована на пројекту Министарства здравља ДИЛС (енг. *Delivery of Improved Local Services – DILS*) од 1. 07. 2013. године до 30. 6. 2014. године, у склопу кога се бавила превентивним радом у Дому здравља Крагујевац. Волонтирала је на Клиници за психијатрију Клиничког центра Крагујевац, од 3. 2. 2014. године до 1. 4. 2017. године. Учесник у јуниор пројекту Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, под називом: „Улога IL-33/ST2 сигналног пута у имунометаболизму психотичних поремећаја" (ЈП 05–15). Запослена је као доктор медицине у Специјалној болници за психијатријске болести „Ковин“ у Ковину, од 3. 2. 2020. године, тренутно на другој години специјализације Психијатрије.

## РЕПРЕЗЕНТАТИВНЕ РЕФЕРЕНЦЕ

1. **Minic Janicijevic S**, Jovanovic IP, Gajovic NM, Jurisevic MM, Debnath M, Arsenijevic NN, Borovcanin MM. Galectin-3 mediated risk of inflammation in stable schizophrenia, with only possible secondary consequences for cognition. *World J Psychiatry*. 2022; 12 (9): 1183–1193.
2. Borovcanin MM, **Minic Janicijevic S**, Jovanovic IP, Gajovic NM, Jurisevic MM, Arsenijevic NN. Type 17 Immune Response Facilitates Progression of Inflammation and Correlates with Cognition in Stable Schizophrenia. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10 (11): 926.
3. Borovcanin MM, **Janicijevic SM**, Jovanovic I, Gajovic N, Arsenijevic N, Lukic ML. IL-33/ST2 pathway and galectin-3 as a new analytes in pathogenesis and cardiometabolic risk evaluation in psychosis. *Front Psychiatry*. 2018; 9: 271.

**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

УТИЦАЈ IL-33/ST2 СИГНАЛНОГ ПУТА И ГАЛЕКТИНА-3 НА КЛИНИЧКЕ  
КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА СА СХИЗОФРЕНИЈОМ У РЕМИСИЈИ

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица.

У Крагујевцу, 11. 1. 2024 године,

Славко Милош Јанковић  
потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

УТИЦАЈ IL-33/ST2 СИГНАЛНОГ ПУТА И ГАЛЕКТИНА-3 НА КЛИНИЧКЕ  
КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА СА СХИЗОФРЕНИЈОМ У РЕМИСИЈИ

истоветне.

У Крагујевцу, 11. 1. 2024. године,

Славиша Мишић Јанковић  
потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Славица Минић Јанићијевић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

УТИЦАЈ IL-33/ST2 СИГНАЛНОГ ПУТА И ГАЛЕКТИНА-3 НА КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПАЦИЈЕНАТА СА СХИЗОФРЕНИЈОМ У РЕМИСИЈИ

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам<sup>1</sup>

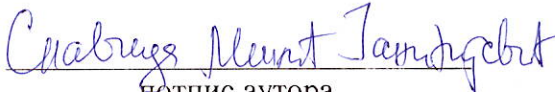
припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

---

<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

У Крагујевцу, 11.1.2024. године,

  
потпис аутора

---

<sup>2</sup> Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>