

ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ЛИЗОСФИНГОЛИПИДОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

© 2023 г. А. Э. Копытова^{1, 2, *}, Т. С. Усенко^{1, 2}, А. И. Безрукова², К. С. Башарова²,
Т. В. Андреева^{3, 4, 5}, Е. В. Волкова¹, А. Д. Манахов^{3, 4, 5}, Г. В. Байдакова⁶, Е. И. Пальчикова⁷,
Е. Ю. Захарова⁶, Н. М. Залуцкая⁷, Н. Г. Незнанов^{1, 7}, С. Н. Пчелина^{1, 2}

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, 197022 Россия

²Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра
“Курчатовский институт”, Санкт-Петербург, Гатчина, 188300 Россия

³Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

⁴Центр генетики и генетических технологий, Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова, Москва, 119234 Россия

⁵Центр генетики и наук о жизни, Научно-технологический университет “Сириус”,
Краснодарский край, пгт. Сириус, 354340 Россия

⁶Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, 115478 Россия

⁷Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, 192019 Россия

*e-mail: kopytovaalena@mail.ru

Поступила в редакцию 29.12.2022 г.

После доработки 23.01.2023 г.

Принята к публикации 24.01.2023 г.

Шизофрения представляет собой психическое расстройство и характеризуется нарушением передачи дофамина в нейронах. Последние данные показали, что лизосомные болезни накопления (ЛБН), сопровождающиеся снижением активности ферментов и соответствующим накоплением субстрата в лизосомах из-за мутаций в лизосомных генах, могут проявляться широким спектром клинических проявлений, включая психозы, аффективные расстройства, деменцию с ранним началом и шизофрению. Цель настоящего исследования заключалась в оценке уровня лизосфинголипидов у пациентов с шизофренией, болезнью Паркинсона (БП) и контроле. В исследование включены 52 пациента с шизофренией, 170 пациентов с БП и 166 неврологически здоровых лиц (контрольная группа). Концентрацию лизосомных субстратов (гексозилсфингозин (HexSph), глоботриаозилсфингозин (LysoGb3), лизосфингомиелин (LysoSM)) определяли высокоэффективной жидкостной хроматографией в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) в крови. Выявлено повышение концентрации LysoSM, LysoGb3, HexSph у пациентов с шизофренией по сравнению с контролем ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$ соответственно). Наши результаты подтверждают нарушение лизосфинголипидного состава крови у пациентов с шизофренией.

Ключевые слова: шизофрения, лизосфинголипиды, ВЭЖХ-МС/МС, кровь.

DOI: 10.31857/S0016675823060085, **EDN:** SSPQEG

Шизофрения, а точнее расстройства шизофренического спектра — одно из наиболее тяжелых по своим проявлениям и последствиям психических расстройств, характеризующееся дезинтеграцией психической деятельности, сочетанием позитивной (галлюцинации, бред, аффект и др.) и негативной (апатия, эмоциональная и социальная отгороженность и др.) симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений [1, 2]. В зависимости от принятых критериев и принципов регистрации распространенность шизофрении определяют в

пределах от 0.5 до 1.6% во всем мире (20–45 млн больных). На сегодняшний день расстройства шизофренического спектра являются болезнью с неизвестной этиологией, что стимулирует исследователей к созданию единой теории. В генетике психических заболеваний прочно утвердилось представление о полигенной и многофакторной природе шизофрении со сложным взаимодействием полиморфных вариантов генов и условий среды, включающих как пре-, так и постнатальные особенности развития организма.

Таблица 1. Демографические характеристики сравниваемых групп

Группа	Возраст $\pm$ SD, лет	Возраст начала $\pm$ SD, лет	Пол мужчины : женщины
Шизофреники ($N = 52$)	61.0 $\pm$ 11.1	51.1 $\pm$ 11.5	20 : 32
Пациенты с БП ($N = 170$)	63.5 $\pm$ 9.2	55.6 $\pm$ 8.1	73 : 97
Контроль ($N = 166$)	61.2 $\pm$ 6.9	—	70 : 96

Ряд исследований показывает ассоциацию шизофрении с метаболическим синдромом. Так, метаболический синдром встречается среди пациентов с шизофренией в 2 раза чаще, чем в популяции [3]. Сфинголипиды являются основным компонентом клеточных мембран и превалируют в нервных клетках. Последние данные связывают уровень сфинголипидов с воспалением. Обсуждается, что воспаление, индуцированное повышенным уровнем церамида, может играть роль в патогенезе шизофрении [4]. Важно также отметить, что некоторые из врожденных заболеваний обмена веществ могут проявляться в виде острых приступов психоза или характеризоваться хроническим психозом. На основании обзора литературы известно не менее 40 таких заболеваний [5]. Несколько генов, ассоциированных с врожденными заболеваниями обмена веществ, были недавно связаны с шизофренией на основании сравнения данных экзоза между 2545 пациентами с шизофренией и 2545 контроля [5]. Среди 13 генов, ассоциированных с шизофренией, Y. Trakadis и соавт. выявили пять, мутации в которых приводят к развитию лизосомных болезней накопления (ЛБН), связаны с лизосомной дисфункцией и накоплением лизосфинголипидов [6].

Настоящее исследование посвящено оценке лизосфинголипидов крови, накапливающихся при наиболее распространенных сфинголипидозах, а именно, болезни Гоше, болезни Фабри и болезни Нимана-Пика типа А/В. Проведенная, соответственно, оценка концентрации лизосфинголипидов (гексозилсфингозина (HexSph) (глюкозилсфингозин (GlcSph) + галактозилсфингозин (GalSph)), глоботриаозилсфингозина (LysoGb3), лизосфингомиелина (LysoSM)) в крови пациентов с шизофренией методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) показала ассоциацию повышенного уровня лизосфинголипидов с развитием заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика групп, включенных в исследование

Для данного исследования была сформирована группа из 52 больных шизофренией с поздним началом. Также в настоящее исследование в качестве групп сравнения были включены группа из 170 пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и 166

человек без неврологических и психических расстройств (контроль). У всех пациентов, включенных в исследование, были исключены мажорные мутации в гене *GBA*. Скрининг мажорных мутаций в гене *GBA* (N370S, L444P) проводился согласно методике, описанной ранее [7]. Демографические характеристики исследуемых групп представлены в табл. 1.

Исследование одобрено локальными этическими комитетами указанных медицинских учреждений и проводилось при подписании информированного согласия пациента. Включенные в исследование группы пациентов с шизофренией и БП не отличались от контрольной группы по полу и возрасту ($p > 0.05$).

Определение концентрации лизосфинголипидов в крови

У каждого из участников исследования были взяты образцы венозной крови в пробирки с ЭДТА. Карточки сухих пятен крови готовили путем пипетирования 40 мкл цельной крови в каждое пятно. Пятна крови высушивали при комнатной температуре в течение двух часов, а затем хранили при 4°C до экстракции. Концентрацию субстратов (гексозилсфингозин (HexSph) (глюкозилсфингозин (GlcSph) + галактозилсфингозин (GalSph)), глоботриаозилсфингозин (LysoGb3), лизосфингомиелин (LysoSM)) оценивали методом ВЭЖХ-МС/МС в сухих пятнах крови, как описано ранее [8].

Статистическая обработка результатов

Полученные данные проверяли на соответствие нормальному распределению методом Шапиро–Уилка, сравнение вариационных рядов между исследуемыми группами — методом Крускала–Уоллиса. Сравнение вариационных рядов между двумя группами пациентов проводили с использованием критерия Манна–Уитни. Все расчеты были проведены с использованием встроенных пакетов R (версия 4.2.0). Использовалась поправка на множественную проверку гипотез — поправка Бонферрони. Значимыми считали различия при $p < 0.05$. Клинические характеристики представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение (SD), экспериментальные данные — медиана (мин–макс).

Таблица 2. Концентрация лизосфинголипидов в крови во всех исследуемых группах

Группа	Концентрация (нг/мл) лизосфинголипидов, медиана (мин–макс)		
	HexSph	LysoGb3	LysoSM
Пациенты с шизофренией ($N = 52$)	6.04 (1.68–15.40) $p = 4.8e-09^*$ $p = 1.7e-10^{**}$	1.21 (0.38–2.42) $p = 4.2e-10^*$ $p = 4.2e-08^{**}$	5.55 (2.35–24.29) $p = 3.9e-07^*$ $p = 3.3e-12^{**}$
Пациенты с БП ($N = 170$)	2.49 (0.86–3.23)	0.78 (0.04–3.73)	3.47 (0.72–7.91) $p = 0.00063^*$
Контроль ($N = 166$)	2.97 (0.57–15.36)	0.78 (0.03–2.31)	3.97 (0.59–11.60)

Примечание. * – по сравнению с контролем, ** – по сравнению с пациентами с БП.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Концентрацию лизосфинголипидов оценивали в сухих пятнах крови в группе пациентов с шизофренией, пациентов с БП и контроля (табл. 2). Выявлено повышение концентрации всех исследуемых лизосфинголипидов: LysoSM, LysoGb3, HexSph у пациентов с шизофренией по сравнению как с контролем, так и с пациентами с БП ($p < 0.0001$) (табл. 2, рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время широко обсуждается роль нарушения метаболизма сфинголипидов в нейродегенерации [9]. Хорошо известно, что липиды (в том числе церамиды) содержатся в нервных тканях и важны для функционирования клеток головного мозга [10].

Предыдущие данные показали, что ЛБН, такие как болезнь Санфилиппо подтипов А, В, С, D, мукополисахаридоз (МПС типа 3 А–D), болезнь Хантера (МПС типа 2), альфа-маннозидоз и β -маннозидоз и болезнь Ниманна–Пика типа С1, С2, болезнь Фабри, метахроматическая лейкодистрофия, ганглиозидоз GM2 (болезни Тея-Сакса и Сандхоффа) характеризуются рядом различных психических проявлений [11]. Следует отметить, что все обсуждаемые ЛБН являются аутомно-рецессивными заболеваниями. Мы можем предположить, что в сочетании с другими неизвестными факторами эти варианты могут нарушать работу лизосом и таким образом влиять на функцию нейронов. Это предположение может быть подтверждено примером роли дисфункции лизосомного фермента глюкоцереброзидазы (GCase) в патогенезе БП. Мутации в гене *GBA*, кодирующем этот фермент, приводят к наиболее частой форме ЛБН – болезни Гоше и в то же время мутации в гене *GBA* увеличивают риск БП в 7–8 раз во всех популяциях [7, 12]. Носительство мутаций в гене *GBA* приводит к снижению активности GCase и накоплению субстрата HexSph при БП [13]. В настоящем исследовании нами показано повышение концентрации HexSph в крови

только у пациентов с шизофренией, но не у пациентов с БП. Следует отметить, что в настоящее исследование была включена группа пациентов с БП, с отсутствием мажорных мутаций (N370S, L444P) в гене *GBA*.

Следует отметить, что ранее нарушения активности лизосомных ферментов, участвующих в метаболизме церамидов, были продемонстрированы при спорадической форме БП, а также у пациентов с другими синуклеинопатиями (деменция с тельцами Леви, мультисистемная атрофия) [14, 15]. Интересно отметить, что синуклеинопатии в некоторых случаях могут рассматриваться как сопутствующее заболевание у пациентов с шизофренией [2, 16–18]. Исследования аутоптов мозга пациентов с шизофренией продемонстрировали увеличение содержания церамидов в виде гидроксицерамидов, фитоцерамидов, гексозилцерамидов, лактозилцерамидов и церамидфосфоэтаноламинов и других в белом веществе и лобной коре мозга [19, 20]. Кроме того, недавние исследования показали, что в плазме крови были повышены концентрации Cer (d18 : 1/16 : 0), Cer (d18 : 1/18 : 0) и Cer (d18 : 1/24 : 1) у пациентов с шизофренией по сравнению с контрольной группой [9]. Ранее сообщалось, что нарушения метаболизма церамидов могут быть связаны с когнитивными нарушениями у пациентов с шизофренией [21]. Церамиды участвуют в различных физиологических и патологических клеточных процессах [22] и могут быть частью патогенеза шизофрении, в частности из-за нарушения миелинизации и дисфункции олигодендроцитов и нейровоспаления [23–25].

Болезнь Нимана–Пика является редкой аутомно-рецессивной ЛБН, характеризующейся дефицитом сфингомиелиназы (ASMase), приводящим к накоплению сфингомиелина (LysoSM), может характеризоваться психотическим поведением, соматическими галлюцинациями, приводящими к диагнозу шизофрениеподобного психоза [26]. С. Zhuo с соавт. предположили, что нормализация аберрантной системы ASMase/церамид или снижение уровня церамида путем использования

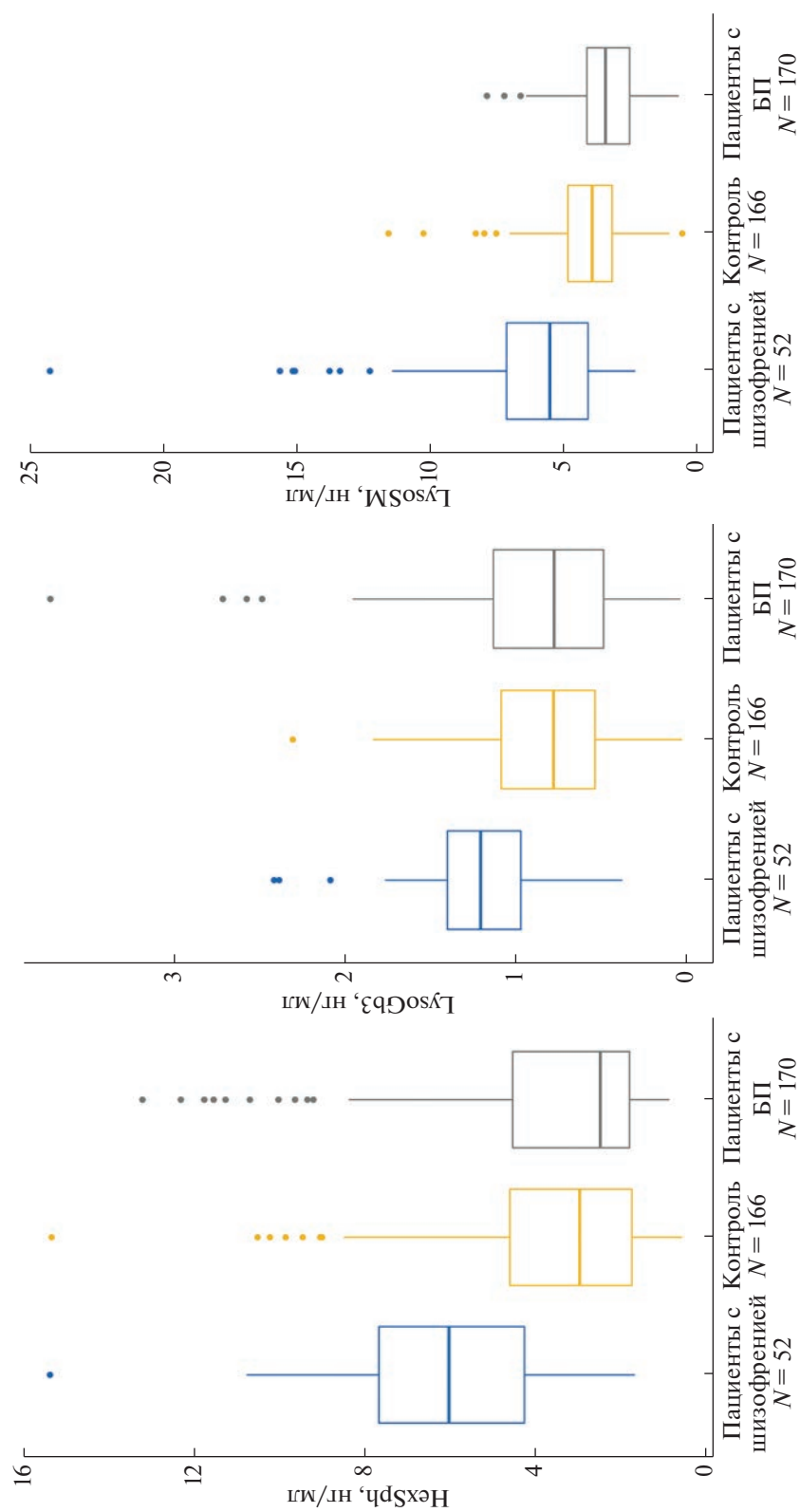


Рис. 1. Концентрация лизосфинголипидов в исследуемых группах в крови.

одобренных функциональных ингибиторов ASMase, таких как флувоксамин и розувастатин, могут улучшить клиническое течение у пациентов с шизофренией [27]. Дефицит другого лизосомного фермента альфа-галактозидазы (GLA) из-за мутации в гене *GLA* вызывает болезнь Фабри и приводит к накоплению нейтральных гликофинголипидов (LysoGb3) в лизосомах в различных тканях, включая нервную систему [28]. В предыдущем исследовании нами впервые показано снижение активности ASMase в крови пациентов с шизофренией [29]. В настоящем исследовании мы наблюдали повышение концентрации субстрата данного фермента LysoSM в крови пациентов с шизофренией, но не при БП.

Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают селективное накопление лизосфинголипидов в крови пациентов с шизофренией, предполагая вовлечение в патогенез шизофрении как сигнального пути ASMase-церамид, так и GLA-церамид, и находятся в соответствии с гипотезой церамид-опосредованного воспаления в патогенезе шизофрении [4].

Авторы выражают благодарность за руководство и критику рукописи Евгению Ивановичу Рогаеву.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта № 19-75-30039.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Howrigan D.P., Rose S.A., Samocha K.E. et al. Exome sequencing in schizophrenia-affected parent-offspring trios reveals risk conferred by protein-coding de novo mutations // *Nat. Neurosci.* 2020. V. 23. P. 185–193. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0564-3>
- Oh J., Shen G., Nan G. et al. Comorbid schizophrenia and Parkinson's disease: A case series and brief review // *Neurol. Asia.* 2017. V. 22. P. 139–142.
- Papanastasiou E. The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia: a review // *Theor. Adv. Psychopharmacol.* 2013. V. 3. № 1. P. 33–51. <https://doi.org/10.1177/2045125312464385>
- Castillo R.I., Rojo L.E., Henriquez-Henriquez M. et al. From molecules to the clinic: Linking schizophrenia and metabolic syndrome through sphingolipids metabolism // *Front. Neurosci.* 2016. V. 10. P. 488–503. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00488>
- Pardiñas A.F., Holmans P., Pocklington A.J. et al. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection // *Nat. Genet.* 2018. V. 50. P. 381–389.
- Trakadis Y.J., Fulginiti V., Walterfang M. Inborn errors of metabolism associated with psychosis: Literature review and case-control study using exome data from 5090 adult individuals // *J. Inher. Metab. Dis.* 2018. V. 41. № 4. P. 613–621. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0023-9>
- Emelyanov A.K., Usenko T.S., Tesson C. et al. Mutation analysis of Parkinson's disease genes in a Russian data set // *Neurobiol. Aging.* 2018. V. 71. P. 267.e7–267.e10. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.06.027>
- Polo G., Burlina A.P., Ranieri E. et al. Plasma and dried blood spot lysosphingolipids for the diagnosis of different sphingolipidoses: a comparative study // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2019. V. 57. № 12. P. 1863–1874.
- Czubowicz K., Jęško H., Wencel P. et al. The role of ceramide and sphingosine-1-phosphate in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders // *Mol. Neurobiol.* 2019. V. 56. P. 5436–5455.
- Tkachev A.I., Stekolshchikova E.A., Morozova A.Y. et al. Ceramides: Shared lipid biomarkers of cardiovascular disease and schizophrenia // *Consort. Psychiatr.* 2021. V. 2. P. 35–43. <https://doi.org/10.17816/CP101>
- Cox T.M. Lysosomal diseases and neuropsychiatry: Opportunities to rebalance the mind // *Front. Mol. Biosci.* 2020. V. 7. P. 177–185. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00177>
- Sidransky E., Nalls M.A., Aasly J.O. et al. Multi-center analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson disease // *N. Engl. J. Med.* 2009. V. 361. P. 1651–1661. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA0901281>
- Kopytova A.E., Usenko T.S., Baydakova G.V. et al. Could blood hexosylsphingosine be a marker for Parkinson's disease linked with *GBA1* mutations? // *Mov. Disord.* 2022. V. 37. № 8. P. 1779–1781. <https://doi.org/10.1002/mds.29132>
- Moors T.E., Paciotti S., Ingrassia A. et al. Characterization of brain lysosomal activities in GBA-related and sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies // *Mol. Neurobiol.* 2019. V. 56. P. 1344–1355.
- Usenko T.S., Senkevich K.A., Bezrukova A.I. et al. Impaired sphingolipid hydrolase activities in dementia with Lewy bodies and multiple system atrophy // *Mol. Neurobiol.* 2022. V. 59. P. 2277–2787.
- Kuusimäki T., Al-Abdulrasul H., Kurki S. et al. Increased risk of Parkinson's disease in patients with schizophrenia spectrum disorders // *Mov. Disord.* 2021. V. 36. P. 1353–1361.
- De Vries P.J., Honer W.G., Kemp P.M., McKenna P.J. Dementia as a complication of schizophrenia // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2001. V. 70. P. 588–596.
- Komatsu H., Kato M., Kinpara T. et al. Possible multiple system atrophy with predominant parkinsonism in a patient with chronic schizophrenia: A case report // *BMC Psychiatry.* 2018. V. 18. P. 1–9.

19. Schwarz E., Prabakaran S., Whitfield P. et al. High throughput lipidomic profiling of schizophrenia and bipolar disorder brain tissue reveals alterations of free fatty acids, phosphatidylcholines, and ceramides // *J. Proteome Res.* 2008. V. 7. P. 4266–4277.
20. Wood P.L. Targeted lipidomics and metabolomics evaluations of cortical neuronal stress in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2019. V. 212. P. 107–112.
21. Tessier C., Sweers K., Frajerman A. et al. Membrane lipidomics in schizophrenia patients: A correlational study with clinical and cognitive manifestations // *Transl. Psychiatry.* 2016. V. 6. P. e906–e914.
22. Paciotti S., Albi E., Parnetti L., Beccari T. Lysosomal ceramide metabolism disorders: Implications in Parkinson's disease // *J. Clin. Med.* 2020. V. 9. P. 594–614.
23. Takahashi N., Sakurai T., Davis K.L., Buxbaum J.D. Linking oligodendrocyte and myelin dysfunction to neurocircuitry abnormalities in schizophrenia // *Prog. Neurobiol.* 2011. V. 93. P. 13–24.
24. Vallée A. Neuroinflammation in schizophrenia: The key role of the WNT/ β -catenin pathway // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. P. 2810–2825.
25. Gouvêa-Junqueira D., Falvella A.C.B., Antunes A.S.L.M. et al. Novel treatment strategies targeting myelin and oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia // *Front. Psychiatry.* 2020. V. 11. P. 379–395.
26. Mihaylova V., Hantke J., Sinigerska I. et al. Highly variable neural involvement in sphingomyelinase-deficient Niemann–Pick disease caused by an ancestral Gypsy mutation // *Brain.* 2007. V. 130. P. 1050–1061. <https://doi.org/10.1093/brain/awm026>
27. Zhuo C., Zhao F., Tian H. et al. Acid sphingomyelinase/ceramide system in schizophrenia: Implications for therapeutic intervention as a potential novel target // *Transl. Psychiatry.* 2022. V. 12. P. 260–266. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01999-7>
28. Akhtar M.M., Elliott P.M. Anderson–Fabry disease in heart failure // *Biophys. Rev.* 2018. V. 10. P. 1107–1119.
29. Usenko T.S., Bezrukova A.I., Basharova K.S. et al. Link between schizophrenia and lysosomal storage disorders based on NGS and LC-MS/MS analyses // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2023. Submitted to journal.

Elevated Level of Blood Lysosphingolipids in Patients with Schizophrenia

A. E. Kopytova^{a, b, *}, T. S. Usenko^{a, b}, A. I. Bezrukova^b, K. S. Basharova^b, T. V. Andreeva^{c, d, e},
E. V. Volkova^a, A. D. Manakhov^{c, d, e}, G. V. Baydakova^f, E. I. Palchikova^g, E. Yu. Zakharova^f,
N. M. Zalutskaya^g, N. G. Neznanov^{a, g}, and S. N. Pchelina^{a, b}

^aPavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, 197022 Russia

^bKonstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Saint-Petersburg, Gatchina, 188300 Russia

^cVavilov Institute of General Genetics Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

^dCenter of Genetics and Genetic Technologies, Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119234 Russia

^eSirius University of Science and Technology, Krasnodarski Krai, Sirius, 354340 Russia

^fResearch Center for Medical Genetics, Moscow, 115478 Russia

^gBekhterev National Medical Research Center Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, 192019 Russia

*e-mail: kopytovaalena@mail.ru

Schizophrenia is a mental disorder with a prevalence of 0.7–1% of the general population and is characterized by impaired dopamine transmission in neurons. Recent data have shown that lysosomal storage disorders (LSD), characterized by a decrease in enzyme activity and a corresponding accumulation of substrate in lysosomes due to mutations in lysosomal genes, can manifest a wide range of clinical symptoms including psychosis, affective disorders, early onset dementia and schizophrenia. The purpose of this study was to assess the level of lysosphingolipids in patients with schizophrenia, Parkinson's disease (PD) and control. The study included 52 patients with schizophrenia, 170 patients with PD patients and 166 neurologically healthy individuals (control group). Concentration of lysosomal substrates (hexosylsphingosine (HexSph), globotriaosylsphingosine (LysoGb3), lysosphingomyelin (LysoSM)) were measured by high-liquid chromatography with tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) in blood. An increase in the concentration of LysoSM, LysoGb3, HexSph was detected in patients with schizophrenia compared to control ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$, respectively). Our results confirm a violation of the lysosphingolipid composition of the blood in patients with schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, lysosphingolipids, HPLC-MS/MS, blood.