

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
NICOLAE TESTEMIȚANU**

Cu titlu de manuscris

*CZU: 616.895.8-07-08(043.2)*

**NASTAS IGOR**

**EFECTE CLINICE ALE TRATAMENTULUI ADJUVANT ASUPRA  
SIMPTOMELOR SCHIZOFRENIEI**

**321.06 PSIHIATRIE ȘI NARCOLOGIE**

**LUCRARE DE SINTEZĂ DE DOCTOR HABILITAT ÎN ȘTIINȚE  
MEDICALE**

**Chișinău, 2026**

Lucrarea de sinteză a fost elaborată în cadrul catedrei de sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie „Alexandru Nacu” a USMF ”Nicolae Testemițanu”

**Consultant științific**

**Chihai Jana**, dr. hab. în șt. med., conferențiar universitar



*semnătura*

**Spinei Larisa**, dr. hab. în șt. med., profesor universitar



*semnătura*

Susținerea va avea loc la data de 04 iunie 2026, ora 14.00 în incinta USMF ”Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctor habilitat, aprobată prin decizia Senatului USMF (*proces verbal nr.4/6 din 22.04.2026*).

**Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctor habilitat:**

**Lisnic Vitalie** – dr. hab. șt. med., profesor universitar, șef catedra neurologie nr. 1 USMF „Nicolae Testemițanu”, **președinte**



*semnătura*

**Chihai Jana**, dr. hab. șt. med., conferențiar universitar, șef catedra de sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie “Alexandru Nacu”, USMF „Nicolae Testemițanu”, consultant științific

**Spinei Larisa**, dr. hab. șt. med., profesor universitar, catedra de medicină socială și management, USMF „Nicolae Testemițanu”, consultant științific

**Nacu Anatolie**, dr. hab. șt. med., profesor universitar, catedra de sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie “Alexandru Nacu”, USMF „Nicolae Testemițanu”, referent

**Michael Davidson**, profesor de psihiatrie și șef al Catedrei de Psihiatrie la Facultatea de Medicină a Universității din Nicosia, Cipru, referent

**Mark Weiser**, profesor de psihiatrie la Universitatea din Tel Aviv și șef de departament psihiatrie la Universitatea Reichman, Israel, referent

**Romeo Petru Dobrin**, profesor universitar la Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași, Catedra de Psihiatrie, referent

Autor Nastas Igor



*semnătura*

© Nastas Igor, 2026

## CUPRINS

Lista abrevierilor.....	4
Lista tabelor .....	6
Lista figurilor.....	8
1. INTRODUCERE .....	10
2. MATERIAL ȘI METODE.....	16
3. INFLAMAȚIA ȘI ACTIVAREA IMUNĂ ÎN PATOGENEZA SCHIZOFRENEI.....	19
3.1 Introducere .....	19
3.2 Profilul citokinelor în schizofrenie.....	19
3.3 Material și metode .....	22
3.4 Rezultate și discuții.....	23
4. DISFUNȚIA MITOCONDRIALĂ ȘI DEZECHILIBRUL FOSFOLIPIDIC CA MECANISME PATOGENETICE ALE SCHIZOFRENEI: ROLUL ACIZILOR GRAȘI POLINESATURAȚI, NIACINEI ȘI STRESULUI OXIDATIV ÎN TRANZIȚIA CĂTRE PSIHOZĂ .....	42
4.1 Introducere .....	42
4.2 Disfuncția mitocondrială, stresul oxidativ și neurotransmisia dopaminergică în schizofrenie.....	43
4.3 Material și metode .....	45
4.4 Rezultate și discuții .....	45
5. ROLUL ESTRADIOLULUI ÎN SCHIZOFRENIE: MECANISME NEUROBIOLOGICE, FUNȚIA MITOCONDRIALĂ ȘI IMPLICAȚII CLINICE ADJUVANTE ÎN SCHIZOFRENIE ..	53
5.1 Introducere .....	53
5.2 Estradiolul și severitatea simptomelor psihotice în schizofrenie .....	53
5.3 Material și metode .....	59
5.4 Rezultate și discuții.....	60
6. EXOSOMII ÎN SCHIZOFRENIE: MECANISME MOLECULARE ȘI UTILITATE CA BIOMARKERI ÎN DIAGNOSTIC, EVOLUȚIE ȘI TRATAMENT .....	71
6.1 Introducere .....	71
6.2 Potențialul diagnostic și terapeutic al microARN-ilor exosomalilor.....	72
6.3 Material și metode .....	75
6.4 Rezultate și discuții.....	75
7. PROVOCĂRI ÎN DIAGNOSTICUL PRECOCE AL SCHIZOFRENEI. STAREA PRODROMALĂ ȘI RISCUL PENTRU PSIHOZĂ. ALGORITM DE SCREENING ȘI INTERVENȚIE. ....	77
7.1 Introducere .....	77

7.2 Debutul schizofreniei, faza prodromală și sindromul de risc înalt pentru psihoză .....	77
7.3 Material și metode .....	78
7.4 Rezultate și discuții.....	79
7.4.1 Algoritm de screening, diagnostic și intervenție în stările de risc clinic pentru psihoză ..	79
CONCLUZII GENERALE .....	82
RECOMANDĂRI.....	84
BIBLIOGRAFIE.....	85
ANEXA LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE.....	109
ANEXA DOVADĂ PUBLICAȚII ȘI PARTICIPĂRI FORUMURI ȘTIINȚIFICE .....	118
ANEXA 1 (Capitol 3) .....	196
ANEXA 2 (Capitol 4) .....	225
ANEXA 3 (Capitol 5) .....	232
ANEXA 4 (Capitol 6) .....	244
ANEXA 5 (Capitol 7) .....	248
ANEXA INFORMAȚIILE PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII.....	256
ADNOTARE .....	263
CV.....	267

## Lista abrevierilor

- BMI (Body mass index) - Indicele masei corporale (IMC)
- 5-HT (5-hydroxytryptamine) - 5-hidroxitriptamina
- CSF (cerebrospinal fluid) - Lichid cefalorahidian
- IFN- $\gamma$  (Interferon-gamma) - Interferon gamma
- IFN (Interferon) - Interferon
- IL (Interleukin) - Interleukină
- IL-1RA (IL-1 receptor antagonist) - Antagonist al receptorului pentru interleukina-1
- sIL-2R (Soluble IL-2 receptor) - Receptor solubil pentru interleukina-2
- sIL (Soluble interleukin) - Interleukină solubilă
- TGF- $\beta$  (Transforming growth factor-beta) - Factor de creștere transformant beta
- TNF- $\alpha$  (Tumor necrosis factor-alpha) - Factor de necroză tumorală alfa
- TNF (Tumor necrosis factor) - Factor de necroză tumorală
- CC16 (Clara cell secretory protein) - Proteina celulelor Clara
- sTNF-R1 / sTNF-R2 (Soluble TNF receptor  $\frac{1}{2}$ ) - Receptor solubil TNF tip 1/2
- sIL-6R (Soluble interleukin-6 receptor) - Receptor solubil pentru interleukina-6
- ES (Effect size) - Mărimea efectului
- I<sup>2</sup> (I-squared) - I<sup>2</sup> (gradul de heterogenitate)
- SMD (Standard mean difference) - Diferență standardizată a mediilor
- 95% CI (95% Confidence Interval) - Interval de încredere 95%
- PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) - Scala pentru evaluarea sindroamelor pozitive și negative
- RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status) - Bateria repetabilă pentru evaluarea stării neuropsihologice
- CGI (Clinical Global Impression) - Impresia clinică globală
- CR-TRS (Clozapine-Resistant Treatment-Resistant Schizophrenia) - schizofrenie rezistentă la tratament, cu rezistență la clozapină
- TMT (Trail Making Test A /B) - Test realizare trasee ( A/B)
- CPT/CR-CPT (Continuous Performance Test) - Testul de performanță continuă
- BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) - Scala scurtă de evaluare a simptomelor psihiatrice
- PUFA (polyunsaturated fatty acids) - Acizi grași polinesaturați
- NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) - Nicotinamidă adenin dinucleotidă
- $\Delta\Psi_m$  (mitochondrial inner membrane potential) - Potențialul membranei mitocondriale interne
- Mean - media
- SD (standard deviation) - Deviația standard
- OR (Odds Ratio) - Raportul șanselor
- N (sample size) - Numărul de participanți
- CHR-C (Clinical High Risk – Cognitive symptoms) - Risc clinic crescut – simptome cognitive
- $\omega$ -3 /  $\omega$ -6 – Acizi grași omega 3/omega 6
- NADH (Reduced Nicotinamide Adenine Dinucleotide) - Dinucleotid nicotinamid-adenină redus
- Agoniști GnRH (gonadotropin-releasing hormone agonists) - Agoniști ai hormonului de eliberare a gonadotropinelor
- Estradiol (E2) - 17 $\beta$ -estradiol
- ER $\alpha$ /ER $\beta$ ) - Receptorul nuclear de estrogen alfa / beta
- LPS - Lipopolizaharide
- G protein-coupled estrogen receptor 1(GPER1) - Receptorul estrogenic cuplat cu proteina G de tip 1
- MAPK (mitogen-activated protein kinase) - Kinaza activată de mitogen
- cAMP (3',5'-cyclic adenosine monophosphate) - Adenozin monofosfat ciclic 3',5'

SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) - Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei  
VTA (ventral tegmental area) - Aria tegmentală ventrală  
HVA - Acid homovanilic  
D2/D3 – receptori dopaminici D2/D3  
DSST (Digital Symbol Substitution Test) - Testul de substituție cifră-simbol  
CGI-S (Clinical Global Impression – Severity) - Scala impresiei clinice globale – severitate  
MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) - Scala de evaluare a depresiei  
Montgomery-Åsberg  
PRISMA criterii (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) - Elemente preferate de raportare pentru revizuirii sistematice și meta-analize  
PICO criterii – Criterii de selecție clinică PICO (Populație, Intervenție, Comparație, Rezultat)  
SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) - Scala de evaluare a simptomelor pozitive  
SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms)-Scala de evaluare a simptomelor negative  
SNS (Self-Evaluation of Negative Symptoms Scale) - Scala de autoevaluare a simptomelor negative  
BPRS-N (Brief Psychiatric Rating Scale – Negative subscale) - Scala scurtă de evaluare psihiatrică  
GLUT-1 (Glucose Transporter Type 1) - Transportorul de glucoză de tip 1  
DHA - Acid docosahexaenoic  
SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin) - Globulina de legare a hormonilor sexuali  
microARN(miARN) - Acid ribonucleic mic  
circARN - Acid ribonucleic circular  
AUC (Area Under the Curve) – Aria de sub curbă  
lncRNA (long non-coding RNA) - ARN lung necodant  
Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway - Calea de semnalizare Wnt/ $\beta$ -catenină  
MDA - Malondialdehidă  
TAS ( Total antioxidant status) - Statusul antioxidant total  
SOD - Superoxid dismutază  
CAT – Catalaza  
(NOTCH1 signaling pathway) - calea de semnalizare a receptorului NOTCH 1  
IQR - Intervalul intercuartilic  
PROD-screen (Prodromal Symptoms Screen) – Chestionar de screening pentru simptome prodromale  
PQ (Prodromal Questionnaire) – Chestionar pentru simptome prodromale  
SIPS (Structured Interview for Prodromal Syndromes) – Interviu structurat pentru sindroamele prodromale  
PS-R (PRIME Screen-Revised) – Chestionar PRIME revizuit pentru screening-ul riscului de psihoză  
Y-PARQ (Youth Psychosis at Risk Questionnaire) – Chestionar pentru identificarea riscului de psihoză la tineri  
PQ-B (Prodromal Questionnaire-Brief) – Chestionar prodromal – versiune scurtă  
SOPS (Scale of Prodromal Symptoms) – Scala simptomelor prodromale  
APS / APSS (Attenuated Positive Symptom Syndrome) – Sindrom cu simptome pozitive atenuate  
BIPS (Brief Intermittent Psychotic Syndrome) – Sindrom psihotic intermitent de scurtă durată  
GRD (Genetic Risk and Deterioration Syndrome) – Sindrom de risc genetic și deteriorare  
POPS (Psychotic Onset or Psychotic Symptoms) – Simptome psihotice clare

## Lista tabelelor

### Capitol III

- Tabelul A1.1** Sumarul datelor meta-analitice ale citokinelor serice la pacienții cu primul episod psihotic (FEP) și primul episod care nu au fost tratați cu medicamente (FEAN), în comparație cu martorii sănătoși
- Tabelul A1.2** Variabilitatea citokinelor în diferite faze ale schizofreniei și în stările cu risc înalt pentru psihoză
- Tabelul A1.3** Influența tratamentului antipsihotic asupra nivelurilor de citokine în primul episod psihotic (FEP), primul episod fără tratament aplicat (FEAN), în stările de recădere (ARCh), în schizofrenia cronică stabilă (SCh), în stările cu risc înalt/extrem de înalt pentru psihoză (CHR/UHR)
- Tabel A1.4** Variabilitatea citokinelor în baza datelor de metaanaliză în starea acută
- Tabelul A1.4.1** Corelația dintre citokine și mărimea efectului la pacienții cu schizofrenie în faza acută
- Tabelul A1.4.2** Corelația între mărimea efectului și heterogenitatea în grupul cu schizofrenie faza acută
- Tabelul A1.4.3** Corelația dintre citokine și mărimea efectului în grupul de control
- Tabelul A1.5** Variabilitatea citokinelor în baza datelor de metaanaliză în primul episod psihotic
- Tabelul A1.5.1** Corelare Pearson pentru primul episod psihotic
- Tabelul A1.5.2** Corelația Spearman pentru variabilitatea citokinelor în primul episod psihotic.
- Tabelul A1.5.3** Corelația Kendall pentru variabilitatea citokinelor în primul episod psihotic.
- Tabelul A1.6** Variabilitatea citokinelor după tratamentul cu antipsihotice în baza datelor de metaanaliză
- Tabelul A1.7.1** Lotul de pacienți aflați sub tratament antipsihotic: analiza ANOVA a citokinelor cu rol predominant proinflamator (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ )
- Tabelul A1.7.2** ANOVA Analiza ANOVA a variabilității citokinelor proinflamatorii în lotul de control (fără tratament antipsihotic)
- Tabelul A1.7.3** Corelația Pearson și Kendall dintre nivelurile citokinelor proinflamatorii și răspunsul la tratamentul antipsihotic în lotul de pacienți
- Tabelul A1.8:** Substanțe cu acțiune procognitivă în schizofrenie (după Calzavara-Pinton et al., 2024)
- Tabelul A1.9** Corelații între citokine inflamatorii și domeniile clinice și cognitive în schizofrenie
- Tabelul A1.10** Tipuri de corelare a simptomelor clinice cu nivelurile de citokine în schizofrenie
- Tabelul A1.11.** Efectul aspirinei ca tratament adjuvant asupra scorului PANSS total – rezultate ale meta-analizei (Weiser et al., 2021)
- Tabelul A1.12.** Variabilitatea răspunsului PANSS în studiile clinice cu aspirină adjuvantă la antipsihotice
- Tabelul A.1.13.1** Coeficientul de corelație Pearson între tratamentul cu minociclină și scorul total PANSS (analiză secundară pe baza Panizzutti et al., 2023)
- Tabelul A.1.13.2** Coeficientul de corelație Spearman între tratamentul cu minociclină și scorul total PANSS (analiză secundară pe baza Panizzutti et al., 2023)
- Tabelul A.1.13.3** Coeficientul de corelație Kendall între tratamentul cu minociclină și scorul total PANSS (analiză secundară pe baza Panizzutti et al., 2023)
- Tabelul A1.14.1** Statistici descriptive și analiză ANOVA pentru scorul total PANSS în studiile cu minociclină adjuvantă
- Tabelul A1.14.2** Statistici descriptive și analiză ANOVA pentru scorul PANSS simptome negative în studiile cu minociclină adjuvantă
- Tabelul A1.14.3** Statistici descriptive și analiză ANOVA pentru scorul PANSS simptome pozitive în studiile cu minociclină adjuvantă
- Tabelul A1.14.4** Statistici descriptive și analiză ANOVA pentru scorul PANSS simptome generale în studiile cu minociclină adjuvantă
- Tabelul A1.15** Rezultatele studiilor clinice randomizate privind efectele clinice ale terapiilor antiinflamatorii în schizofrenie
- Tabelul A1.16** Date statistice privind terapia adjuvantă cu aspirina, celecoxib și minociclina
- Tabelul A1.17** Corelația dintre vârsta, durata, doza și efectul terapiei antiinflamatoare
- Tabelul A1.18** Impactul terapiei adjuvante antiinflamatorii asupra simptomelor și indicatorilor de calitate a vieții

## Capitol IV

**Tabelul A2.19** Intervenții adjuvante cu țintă mitocondrială în schizofrenie: sinteză a eficacității și nivelului dovezilor

**Tabelul A2.20** Clasificarea nivelului dovezilor

**Tabelul A2.21** Nivelul dovezilor și tipul studiilor care susțin intervențiile mitocondriale adjuvante

## Capitol V

**Tabelul A3.22** Meta-analiza efectului estradiolului transdermic adjuvant asupra simptomelor negative PANSS comparativ cu placebo (Kulkarni et al., 2014; Weiser et al., 2019)

**Tabelul A3.23** Meta-analiza efectului estradiolului transdermic adjuvant asupra simptomelor pozitive PANSS comparativ cu placebo (Kulkarni et al., 2014; Weiser et al., 2019)

**Tabelul A3.24** Meta-analiza efectului estradiolului transdermic adjuvant asupra simptomelor generale

**Tabelul A3.25** Meta-analiza efectului estradiolului transdermic adjuvant asupra scorului total PANSS comparativ cu placebo (Kulkarni et al., 2014; Weiser et al., 2019)

**Tabelul A3.26** Analiza pe subgrupuri în funcție de vârstă ( $\geq 38$  ani): efectul estradiolului comparativ cu placebo asupra scorului PANSS (Weiser 2019)

**Tabelul A3.27** Analiza pe subgrupuri de vârstă ( $< 38$  ani): efectul estradiolului comparativ cu placebo asupra scorului PANSS (Weiser 2019)

**Tabelul A3.28** Rezultatele principale ale meta-analizelor privind tratamentul adjuvant cu raloxifen în schizofrenie (2018–2025)

**Tabelul A3.29** Date sintetice extrase din meta-analizele tratamentului adjuvant cu raloxifen (tab A3.28)

**Tabelul A3.30** Valorile heterogenității ( $I^2$ ) pentru subscalele PANSS în metaanalizele studiate

**Tabelul A3.31** Calculul EQ-5D pentru valorile PANSS pozitiv, negativ și general conform modelului Singapore (Weiser, 2019)

**Tabelul A3.32** Calculul EQ-5D pentru valorile PANSS pozitiv, negativ și general conform modelului Singapore – repartizarea pe varste (Weiser, 2019)

**Tabelul A3.33** Procentul de ameliorare a scorurilor PANSS conform criteriilor Leucht, stratificat după vârstă și tratament

## Capitol VI

**Tabelul A4.34** Puterea diagnostică a genelor lncRNA evaluate prin analiza ROC în schizofrenie (Manafzadeh et al., 2025)

**Tabelul A4.35** Exosomii ca biomarkeri diagnostici și prognostici în schizofrenie: sinteză a studiilor clinice

**Tabelul A4.36** Performanța diagnostică a biomarkerilor exosomalii în schizofrenie: sensibilitate, specificitate, AUC și indicele Youden (sinteză din 56 de surse bibliografice)

**Tabelul A4.37** Performanța diagnostică a biomarkerilor exosomalii în schizofrenie: valori mediane și intervale intercuartilice (IQR)

**Tabelul A4.38** Analiza normalității distribuțiilor: skewness, curtosis și testul de normalitate

## Capitol VII

**Tabelul A 5.39** Instrumente utilizate pentru screeningul și diagnosticul sindroamelor de risc crescut de psihoză și al primului episod psihotic

**Tabelul A 5.40** Instrumente de screening și diagnostic pentru sindroamele prodromale și riscul de psihoză: sensibilitate și specificitate

**Tabelul A5.41** Praguri PRODScreen și acțiuni clinice recomandate în evaluarea riscului prodromal de psihoză

**Tabelul A5.42** Principalele sindroame de risc Clinical High Risk (CHR) pentru psihoză conform SIPS (APSS/APS, BIPS, GRD)

**Tabelul 43** Algoritm clinic integrat pentru identificarea și managementul stărilor de risc pentru psihoză (bazat pe SIPS și markeri biologici)

**Tabelul A5.44** Mecanisme biologice și biomarkeri relevanți în stările de risc pentru psihoză

## Lista figurilor

### Capitol III

**Figura A1.4.1** Corelația dintre citokine și mărimea efectului la pacienții cu schizofrenie în faza acută

**Figura A1.4.2** Corelația între mărimea efectului și heterogenitatea în grupul cu schizofrenie faza acută

**Figura A1.4.3** Corelația dintre citokine și mărimea efectului în grupul de control

**Figura A1.5.1** Diagrama corelația Pearson pentru primul episoade psihotic

**Figura A1.5.2** Corelația Spearman pentru variabilitatea citokinelor în primul episod psihotic.

**Figura A1.5.3** Corelația Kendall pentru variabilitatea citokinelor în primul episod psihotic.

**Figura A1.7.3** Diagrama de dispersie și linia de regresie pentru corelația Pearson dintre citokinele proinflamatorii și tratamentul antipsihotic în lotul de pacienți

**Figura A1.7.4** Diagrama de dispersie pentru corelația Kendall ( $\tau$ ) dintre citokinele proinflamatorii și tratamentul antipsihotic în lotul de pacienți

**Figura A1.7.5** Diagrama de dispersie pentru corelația Spearman dintre citokinele proinflamatorii și tratamentul antipsihotic în lotul de pacienți

**Figura A1.8** Dozele de biperiden și benzodiazepine pe parcursul a 5 săptămâni la pacienții cu schizofrenie tratați cu risperidonă plus celecoxib (N=25) sau risperidonă plus placebo (N=25)

**Figura A.1.13.1** Corelația Pearson dintre tratamentul adjuvant cu minociclină și scorul total PANSS în studiile incluse în revizuirea sistematică Panizzutti et al. (2023)

**Figura A.1.13.2** Corelația Spearman dintre tratamentul adjuvant cu minociclină și scorul total PANSS în studiile incluse în revizuirea sistematică Panizzutti et al. (2023)

**Figura A.1.13.3** Corelația Kendall dintre tratamentul adjuvant cu minociclină și scorul total PANSS în studiile incluse în revizuirea sistematică Panizzutti et al. (2023)

**Figura A1.14** Eficacitatea terapiilor antiinflamatorii adjuvante în schizofrenie: forest plot al dimensiunilor efectului (Çakici et al., 2019)

**Figura A1.15.** Diagrama de dispersie: Corelația între durata tratamentului și efectul acestuia în terapia antiinflamatoare adjuvantă

### Capitol IV

**Figura A2.16** Forest plot al terapiilor adjuvante cu țintă mitocondrială în schizofrenie: mărimea efectului (SMD) și IC 95%, codificate după nivelul dovezilor ( The MathWorks, Inc. MATLAB, version R2025b. Natick (MA): The MathWorks, Inc.; 2025)

**Figura A2.17** Harta termică. Intervenții adjunctive mitocondriale: Valori reale ale indicatorilor (scări native). ( MathWorks. *MATLAB Release R2025b*. Natick, MA: The MathWorks, Inc.; 2025.)

**Figura A2.18** Adjuvanți mitocondriali în schizofrenie: Valori pe nivel de evidență, compatibilitate cu antipsihotice, siguranță și valoarea efectului standartizat. (MathWorks. *MATLAB Release R2025b*. Natick, MA: The MathWorks, Inc.; 2025 )

**Figura A2.19** Forest plot: Efectul acizilor grași Omega-3 ca adjuvant la tratamentul antipsihotic asupra scorului PANSS (Review Manager Web, The Cochrane Collaboration, 2023).

**Figura A2.20.** Forest plot al efectului EPA  $\leq 2$  g/zi administrat ca adjuvant la antipsihotice asupra scorului PANSS, comparativ cu placebo (meta-analiză, random-effects model)

### Capitol V

**Figura A3.21** Nivelurile de estrogen pe parcursul vieții la femei și bărbați ( Li Fuhai et al.,2022)

**Figura A3.22** Efectul estradiolului asupra simptomelor negative PANSS: forest plot și evaluarea riscului de bias

**Figura A3.23** Evoluția simptomelor negative PANSS în grupurile Estradiol și Placebo, stratificate în funcție de vârsta mediană la momentul initial (Reprodus după Weiser et al.,2019. Autorul tezei este coautor al articolului original.)

**Figura A3.24** Evoluția simptomelor pozitive PANSS în grupurile Estradiol și Placebo, stratificate în funcție de vârsta mediană la momentul initial (Weiser et al.,2019)

**Figura A3.25** Evoluția simptomelor generale PANSS în grupurile Estradiol și Placebo, stratificate în funcție de vârsta mediană la momentul initial (Weiser et al.,2019)

**Figura A3.26** Evoluția simptomelor totale PANSS în grupurile Estradiol și Placebo, stratificate în funcție de vârsta mediană la momentul initial (Weiser et al.,2019)

**Figura A3.27** Forest plot al efectului tratamentului adjuvant cu raloxifen asupra simptomelor pozitive (PANSS pozitiv)

**Figura A3.28** Forest plot al efectului tratamentului adjuvant cu raloxifen asupra simptomelor negative (PANSS negativ)

**Figura A3.29** Forest plot al efectului tratamentului adjuvant cu raloxifen asupra simptomelor generale (PANSS general)

**Figura A3.30** Modificarea utilității EQ-5D ( $\Delta$ EQ-5D) la pacienți cu schizofrenie tratați adjuvant cu estradiol comparativ cu placebo, în funcție de vârstă și doză

## **Capitol VII**

**Figura A5.31** Curbe ROC comparative ale instrumentelor de screening și diagnostic utilizate în stadiul prodromal al schizofreniei, modelate pe baza valorilor de sensibilitate și specificitate raportate în literatură

# 1. INTRODUCERE

## 1.1 Actualitatea și importanța temei abordate

Schizofrenia afectează aproximativ 23 de milioane de oameni, adică 1 din 345 de persoane (0,29%) la nivel mondial. Rata este de 1 din 233 de persoane (0,43%) în rândul adulților[1]. Debutul apare cel mai frecvent la sfârșitul adolescenței și în jurul vârstei de 20 de ani, iar debutul tinde să fie mai precoce la bărbați decât la femei. O metaanaliză asupra a 4.536.447 pacienți cu schizofrenie în perioada 1957-2021 a constatat un deficit de speranță de viață de aproximativ 15–20 de ani, cu o medie ponderată de aproximativ 14,5 ani de viață potențial pierduți și o speranță medie de viață situată în jurul vârstei de 60 ani[2]. Conform cu Global Burden of Disease (GBD), care este unul dintre cele mai cuprinzătoare studii epidemiologice globale, realizat de Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) și care oferă estimări detaliate despre incidența, prevalența, mortalitatea și impactul dizabilităților la nivel mondial pentru peste 360 de boli și afecțiuni, între 1990 și 2021, prevalența schizofreniei a crescut de la 13,62 milioane la 23,18 milioane, incidența a crescut de la 883.000 la 1,223 milioane, iar rata de dizabilitate ajustată în funcție de vârstă (ASDR) a urcat de la 8,76 milioane la 14,82 milioane, reflectând creșteri de peste 70,1%, 38,5 % și respectiv 69,2%. Raportul poverii bărbați-femei pentru schizofrenie în populația generală a rămas constant în ultimele trei decenii, bărbații prezentând un risc mai mare comparativ cu femeile. Pe măsură ce speranța de viață regională continuă să crească, se anticipează o creștere a poverii schizofreniei, iar prognosticul indică faptul că prevalența, incidența și povara totală a schizofreniei vor continua să crească până în anul 2050 [3]. Structura poverii economice a schizofreniei variază între studii, însă costurile indirecte provenite din pierderile de productivitate ale persoanelor cu schizofrenie și ale îngrijitorilor sunt raportate în mod unanim ca reprezentând cea mai mare componentă a costurilor (48,9%–81,4%), urmate de costurile medicale directe (19,5%–36,8%) și de costurile directe non-medicale, ca cheltuielile juridice, prestațiile sociale și costurile pentru adăpost (4,0%–18,2%) [4]. Toate aceste costuri impun necesitatea unei gestionări corecte a bolii reieșind din polimorfismul clinic-patogenetic al bolii, sursele avute și cunoștințele acumulate. Intervenția actuală în schizofrenie este una multimodală, care reiese din teoriile etiologice multifactoriale și include atât intervenția medicamentoasă, care acționează la nivel receptorial cat și cea socială și psihoterapeutică pentru a oferi un echilibru biopsihosocial pacientului cu schizofrenie. Baza intervenției în schizofrenie o constituie terapia cu antipsihotice care permite ameliorarea simptomelor. Blocarea receptorilor dopaminergici D2 stă la baza controlului simptomelor, dar provoacă și multe dintre efectele adverse, limitând fereastra terapeutică și posibilitatea de individualizare a dozelor. Antipsihoticele reduc eficient

simptomele pozitive, inclusiv halucinațiile și delirurile, însă au o eficacitate limitată asupra simptomelor negative și cognitive, care reprezintă factori majori ai dizabilității pe termen lung [5,6]. Deasemenea, un număr de circa 60–70% pacienți experimentează eșec terapeutic, inclusiv recăderi în ciuda utilizării medicamentelor [7–9]. Unele antipsihotice au profiluri mai bune de prevenire a recăderilor, însă nu există un medicament perfect [10,11]. Efectele adverse ca sindromul metabolic, simptomele extrapiramidale, sedarea și riscurile cardiovasculare reprezintă o altă problemă și prin aceasta, reduc tolerabilitatea și contribuie la o nonaderență la tratament [12,13]. Nivelurile plasmatiche mai ridicate la femei pot crește riscul de efecte adverse, complicând ajustarea dozelor. Rata de răspuns la clozapină, care este recomandat în cazurile de rezistență la tratament este de doar 33% după 3 luni de tratament[14]. În acest context se impun abordări noi în gestionarea bolii, în care ar putea fi reflectat și mecanismul etiopatogenetic și acele schimbări sistemice și moleculare prezente în schizofrenie.

## **1.2 Scopul cercetării**

Evaluarea terapiilor adjuvante la pacienții cu schizofrenie aflați sub tratament de întreținere cu antipsihotice pentru reducerea simptomelor clinice și îmbunătățirea calității vieții.

## **1.3 Obiectivele cercetării:**

### ***Obiectivul 1:***

Analizarea efectului antiinflamator, neuroprotectiv, antioxidant și neuromodulator al terapiilor adjuvante și eficacitatea asupra simptomelor schizofreniei

### ***Obiectivul 2:***

Studierea eficacității tratamentului adjuvant în funcție de vârsta pacienților cu schizofrenie

### ***Obiectivul 3:***

Evaluarea legăturii doza-efect în tratamentul adjuvant la pacienții cu schizofrenie

### ***Obiectivul 4:***

Analiza impactului duratei tratamentului adjuvant asupra parametrilor clinici la pacienții cu schizofrenie

### ***Obiectivul 5:***

Estimarea modificării parametrilor clinici funcție de tipul de tratament adjuvant

### ***Obiectivul 6***

Evaluarea impactului tratamentului adjuvant asupra aspectelor sociale și economice la pacienți cu schizofrenie

### ***Obiectivul 7***

Evidențierea efectului terapiilor adjuvante asupra calității vieții pacienților cu schizofrenie

### ***Obiectivul 8:***

Elaborarea unui algoritm de intervenție pentru reducerea simptomelor clinice și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu schizofrenie

### **Ipoteza cercetării**

Ipoteza cercetării se bazează pe mecanismele patobiologice celulare constatate în schizofrenie și anume: reducerea potențialului membranei mitocondriale, diminuarea activității complexului I considerat cel mai mare complex enzimatic din lanțul respirator mitocondrial, scăderea producției de adenozintrifosfat, creșterea producției de specii reactive de oxigen și oxid nitric, activarea căii intrinseci a apoptozei, reducerea densității neuronale și gliale în anumite regiuni cerebrale demonstrată în studii postmortem, vulnerabilitatea crescută a creierului la stres oxidativ, dereglarea neuroplasticității și a metabolismului energetic cerebral. Aceste disfuncții celulare se asociază, în special, cu disfuncția sistemului dopaminergic și cu controlul doar parțial al simptomelor în schizofrenie sub influența antipsihoticelor, în special prin persistența simptomelor negative și cognitive, care reprezintă principala cauză a dizabilității pe termen lung și a limitării reinserției sociale a pacienților. Pornind de la aceste premise, intervențiile farmacologice adjuvante, ținute pe acest lanț patobiologic, pot constitui una dintre direcțiile promițătoare în strategiile intervențiilor terapeutice în schizofrenie. În vederea testării acestei ipoteze teoretice, ipoteza statistică a avut la bază ipoteza nulă (H<sub>0</sub>): „Nu există diferențe semnificative statistic între grupuri în ceea ce privește severitatea simptomelor clinice, funcționarea globală și calitatea vieții la finalul intervenției”. Respingerea ipotezei nule ar indica existența unor diferențe semnificative statistic între grupuri.

### **Sinteza metodologiei de cercetare științifică și justificarea metodelor de cercetare**

Metodologia generală a cercetării se bazează pe compilarea și integrarea rezultatelor obținute în cadrul publicațiilor științifice proprii, completate cu o analiză statistică suplimentară și interpretări comparative ale rezultatelor. Cercetarea s-a bazat pe ipoteza generală a cercetării documentată pe surse bibliografice relevante și a analiza statistică a datelor. Criteriile PRISMA au servit ca pilon pentru includerea surselor bibliografice în baza de date. Fiecare capitol, care dezvăluie componente separate din mecanismele patologice legate de schizofrenie este analizat statistic separat la nivel de reviu sistematic, reviu sistematic tip umbrelă sau metaanaliză proprie făcându-se concluziile de rigoare. Justificarea direcției de cercetare este bazată pe rezultatele obținute.

### **Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute**

1. A fost evidențiat și analizat statistic rolul proceselor pro- și antiinflamatorii în debutul și evoluția schizofreniei.
2. A fost demonstrată implicarea disfuncției mitocondriale și a alterărilor membranare ca substrat patogenetic, fiind propuse intervenții adjuvante ținute în asociere cu tratamentul antipsihotic.

3. Au fost propuși markeri biologici și clinici specifici care validează riscul pentru psihoză în schizofrenie și predictibilitatea răspunsului la tratament.
4. A fost evidențiat rolul exosomilor în diagnosticul și în dezvoltarea strategiilor de intervenție personalizată în schizofrenie
5. A fost analizat efectul neuromodulator al estradiolului asupra grupului de pacienți de sex feminin la etapa de postmenopauză în schizofrenie. Acumularea de dovezi a condus la concluzia rolului protectiv și antidopaminic al estradiolului în dezvoltarea inițială a schizofreniei.
6. A fost propus un algoritm integrat de screening, diagnostic și intervenție în faza prodromală a schizofreniei, adaptat tipului de sindrom clinic.

### **Problema științifică aplicativă de importanță majoră soluționată**

Lucrarea oferă o abordare inovativă a gestionării schizofreniei. Se propun criterii de screening și diagnostic precoce a bolii, dar și intervenții țintite, patogenetice care se constată în schizofrenie. Această abordare vine să reducă simptomele bolii și să amelioreze indicii de calitate a vieții pacienților cu schizofrenie conform cu analiza statistică efectuată.

### **Semnificația teoretică**

1. Au fost aprofundate cunoștințele referitoare la mecanismele care stau la baza disfuncțiilor membranale și mitocondriale moleculare, metabolice, inflamatorii în schizofrenie și care se asociază clinic cu etapa prodromală și de risc înalt pentru psihoză și etapele de evoluție ale bolii. 2. Se oferă oportunități aplicative în gestionarea tratamentului. 3. Intervențiile adjuvante propuse se implică în mecanismul patogenetic al schizofreniei în paralel cu efectul preponderent dopaminergic al antipsihoticelor în schizofrenie.

### **Valoarea aplicativă a lucrării**

Cercetarea a stabilit criterii clinice și markeri biologici care pot fi utilizați la etapa de sindrom prodromal care, conform clasificărilor DSM-5 și ICD-11, nu oferă la moment soluții de intervenție. În acest context valoarea aplicativă include:

1. Îmbunătățirea diagnosticului precoce, prin identificarea și utilizarea markerilor prodromali ai schizofreniei.
2. Stratificarea riscului de psihoză și implementarea unui algoritm integrat de intervenție timpurie, adaptat profilului clinic al pacientului.
3. Optimizarea și personalizarea intervențiilor terapeutice pe baze patogenetice, în vederea reducerii simptomatologiei și menținerii remisiunii.
4. Creșterea calității vieții și a ratei de remisiune, prin aplicarea unor strategii integrate de management al schizofreniei.

## **Aprobarea rezultatelor științifice**

### ***Conferințe internaționale***

1. Congresul 38 al Asociației Europene de Psihofarmacologie (ECNP), 11-14 octombrie 2025, Amsterdam, Olanda.
2. Conferință a 7-ea Internațională privind Nanotehnologiile și Ingineria Biomedicală 7–10 octombrie 2025, Chișinău, Republica Moldova.
3. Congresul 37 al Asociației Europene de Psihofarmacologie (ECNP), 21-24 septembrie 2024, Milano, Italia
4. Congresul European de Psihiatrie , 6–9 aprilie 2024, Budapesta, Ungaria
5. Congresul al 4-lea Internațional al Societății Psihiatrilor, Narcologilor, Psihoterapeuților și Psihologilor Clinicieni (SPNPPC) din Republica Moldova și a 8-a Conferință Est-Europeană de Sănătate Mintală „In and Out of Your Mind”, Chișinău, Republica Moldova, 10–13 octombrie 2024.
6. Congresul internațional „Împreună pentru Sănătatea Mintală: Trauma și prețurile ei pentru umanitate”, Ediția III, 12–15 octombrie 2023
7. Conferința internațională a Societății Psihiatrilor, Narcologilor, Psihoterapeuților și Psihologilor Clinicieni (SPNPPC) din Republica Moldova „ Sănătatea mintală pentru toți: dezvoltăm reziliența și servicii de calitate”, 24-26 noiembrie 2022, Chișinău, Republica Moldova.

### ***Conferințe naționale cu participare internațională***

8. Conferința-satelit „Noi Orizonturi în Sănătatea Mintală” în cadrul Congresului aniversar cu participare internațională „80 de ani de inovație în sănătate și educație medicală”, 20–23 octombrie 2025, Chișinău, Republica Moldova

### ***Conferințe naționale în străinătate***

9. Congresul Național de Psihiatrie, ediția a IX-a, 19-23 martie 2025, Sibiu, Romania
10. Conferința națională „ NoAddict”, 24–27 aprilie 2024, Iași, România
11. Conferința Națională „Depresia – perspective psihopatologice și reflexia sa socială” din cadrul Zilelor Institutului de Psihiatrie „Socola” 02–05 octombrie 2024, Iași, Romania.

### **Publicații la tema tezei**

Au fost publicate 46 lucrări la tema cercetării, inclusiv în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS – 13, în reviste din străinătate recenzate – 1, în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, categoria B – 2, în lucrările conferințelor științifice internaționale peste hotare – 4, în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova) – 9, în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională – 1, monografie monoautor – 1, monografie

coordonator mai mulți autori – 1. A fost obținut brevet de invenție – 1, drept de autor – 4, certificat de inovator – 1, act de implementare – 1.

### **Volumul și structura tezei**

Lucrarea de sinteză este expusă pe 84 pagini text de bază, include 57 tabele și 31 figuri plasate în anexe. Lucrarea constă din introducere, 7 capitole, concluzii generale, recomandări practice și bibliografia din 353 surse.

**Concluziile generale și recomandările practice** sunt bazate pe rezultate obținute în cercetare și includ componentele tezei trasate în scopul și obiectivele propuse.

Avizul favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării 25.03.2025 nr.1 la nr. 7 din 23.12.2024

Cercetarea a fost realizată în cadrul catedrei de sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie USMF „Nicolae Testemițanu”

**Cuvinte cheie:** Schizofrenie, terapie adjuvantă, inflamație, citokine, simptome negative, simptome prodromale, estradiol, stres oxidativ, metabolism lipidic, exosomi.

## 2. MATERIAL ȘI METODE

Lucrarea de sinteză este bazată pe compilarea, analiza critică și integrarea studiilor publicate, inclusiv în baza cercetărilor cu participarea autorului tezei, care abordează mecanisme etiopatogenetice, biomarkeri și strategii terapeutice adjuvante în schizofrenie. Prin această structură, metodologia de cercetare urmărește să conecteze diferite niveluri de analiză și anume, de la mecanisme moleculare și celulare la expresia clinică, impactul funcțional și calitatea vieții, iar în final, să evalueze rolul terapiilor adjuvante bazate pe mecanismele analizate în contextul tratamentului de întreținere cu antipsihotice.

### **Designul general al cercetării și axele tematice**

Direcțiile de cercetare sintetizate sunt structurate în cinci axe tematice, prezentate în capitolele cu rezultatele cercetării:

I. Inflamația și activarea imună în patogeneza schizofreniei (neurotransmisia cerebrală și citokinele în starea acută și remisie, influența antipsihoticelor asupra citokinelor, tipuri de corelare a simptomelor clinice cu nivelurile de citokine, raportul dintre nivelurile de citokine și funcția cognitivă, substanțele antiinflamatorii în schizofrenie, substanțe cu acțiune asupra simptomelor negative și cognitive în schizofrenie

II. Disfuncția mitocondrială și dezechilibrul fosfolipidic ca mecanisme patogenetice în schizofrenie, cu accent pe rolul acizilor grași polinesaturați, al niacinei și al stresului oxidativ în tranziția către psihoză.

III. Efectele neuromodulatorii, neuroprotective și timostabilizante ale estradiolului, relația acestuia cu funcția mitocondrială și utilizarea estradiolului ca terapie adjuvantă în schizofrenie.

IV. Importanța exosomilor ca biomarkeri în diagnosticul, evoluția și tratamentul schizofreniei, potențialul acestora în predicția severității, prognosticului și răspunsului terapeutic.

V. Provocări în diagnosticul precoce al schizofreniei: Caracteristicile stării prodromale, riscul de tranziție către psihoză și elaborarea unui algoritm de screening și diagnostic.

Literatura științifică utilizată a fost identificată prin căutări sistematice în principalele baze de date biomedicale și interdisciplinare relevante pentru tema tezei. Au fost accesate PubMed/MEDLINE, Web of Science Core Collection, Scopus și PsycINFO, iar pentru identificarea meta-analizelor și a sintezelor de înalt nivel au fost consultate Cochrane Library și platforme editoriale majore (Elsevier/ScienceDirect, Wiley Online Library, SpringerLink, Nature Publishing Group, Frontiers, BMJ, JAMA Network, Oxford Academic).

Selecția studiilor s-a realizat pe baza unor combinații de cuvinte-cheie și termeni MeSH referitori la schizofrenie, inflamație, citokine, stres oxidativ, disfuncție mitocondrială, acizi grași polinesaturați, niacină, estradiol, exosomi, tratament adjuvant, simptome negative, simptome cognitive, stări de risc pentru psihoză și calitatea vieții. Bibliografia include, de asemenea, publicațiile în care autorul a fost co-autor sau unic autor și care au fost supuse aceluiași criterii de rigoare metodologică și raportare în procesul de publicare în reviste din bazele de date PubMed, Scopus sau WoS.

### **Criteriile de selecție a studiilor**

Selecția și raportarea studiilor incluse în review-urile sistematice și meta-analize s-au realizat având ca ghidare recomandările PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), pentru a asigura replicabilitatea analizelor sistematice.

Au fost incluse studii originale, studii clinice randomizate, studii postmortem, meta-analize, reviiuri sistematice, „umbrella reviews” și sinteze de dovezi relevante pentru mecanisme patogenetice, biomarkeri și tratamente adjuvante. Au fost incluse la fel rezultatele a 4 studii clinice dublu-orb randomizate în tratamentul adjuvant al schizofreniei cu participarea autorului tezei, publicate în reviste cu factor de impact.

Au fost excluse studiile fără relevanță statistică, studiile de caz izolate, publicațiile fără evaluare peer-review și studiile care nu respectau, în general, criteriile metodologice PRISMA.

### **Metode de analiză și instrumente utilizate**

Sinteza dovezilor a inclus analiză narativă integrativă, completată de analize statistice secundare realizate pe baza datelor publicate în studiile selectate. Cercetarea a inclus realizarea unor review-uri sistematice proprii, efectuarea de meta-analize asupra studiilor clinice randomizate, precum și umbrella review fundamentat pe meta-analize publicate anterior. Evaluarea statistică a inclus analize ale coeficienților de corelație, modele de regresie liniară și analize comparative ale diferențelor între grupuri. Meta-analiza a fost utilizată ca metodă statistică centrală pentru a combina și analiza datele provenite din mai multe studii clinice independente, în special studii clinice randomizate, cu scopul de a obține o estimare precisă a efectului intervențiilor adjuvante. Etapele principale parcurse în efectuarea metaanalizelor proprii au fost: Definirea întrebării de cercetare, utilizând cadrul PICO, stabilirea criteriilor de eligibilitate, definirea designului methodologic, selecția studiilor, evaluarea calității și a riscului de bias, analiza statistică, inclusiv evaluarea heterogenității și interpretarea rezultatelor. Riscul de bias a fost evaluat utilizând Cochrane Risk of Bias Tool ( ROB-2) din Review Manager Web (Cochrane Collaboration). Pe lângă meta-analizele asupra studiilor clinice primare, a fost utilizat și umbrella review pentru clarificarea consistenței și coerenței dovezilor privind rolul inflamației, stresului oxidativ, disfuncției mitocondriale și intervențiilor adjuvante în schizofrenie.

Acolo unde informația numerică a permis, au fost realizate comparații de tip ANOVA secundară, precum și estimări ale efectelor standardizate prin agregarea rezultatelor publicate și analize comparative vizuale (forest plots, heatmaps, analize multicriteriale).

Prelucrarea datelor, estimarea efectelor și generarea diagramelor au fost realizate utilizând MATLAB R2025b Update 1 (The MathWorks, Inc.; licență nr. 41294434) și Review Manager Web (Cochrane Collaboration). Pentru calcule suplimentare (corelații, efecte, intervale de încredere) au fost utilizate instrumente validate de statistică online (gigacalculator.com).

### **Limitări legate de designul și integrarea rezultatelor tezei**

1. Ca lucrare de sinteză, metodologia tezei este condiționată de calitatea și designul studiilor incluse, asupra cărora nu a fost posibil un control direct.
2. Umbrella review-urile și meta-analizele secundare sunt limitate de disponibilitatea datelor numerice, de heterogenitatea intervențiilor adjuvante (doze, durată, populații studiate) și uneori de variabilitatea instrumentelor de evaluare clinică.
3. Unele estimări au necesitat calcul indirect sau conversii statistice din cauza lipsei indicatorilor primari.
4. Majoritatea studiilor incluse provin din diferite regiuni geografice și ar putea să reflecte posibile diferențe genetice sau enzimatică existente în cadrul populațional investigat.

## **3. INFLAMAȚIA ȘI ACTIVAREA IMUNĂ ÎN PATOGENEZA SCHIZOFRENEI**

### **3.1 Introducere**

Citokinele reprezintă unul dintre componentele de bază în răspunsul la agenții infecțioși sau alți factori nocivi exogeni. Pacienții cu schizofrenie prezintă niveluri crescute de citokine proinflamatorii în sânge și în lichidul cefalorahidian cum ar fi interleukina-1 (IL-1), IL-6, tumor necrosis factor (TNF) și a proteinei-C reactive (CRP). IL-6 și TNF sunt implicate în procesul de citotoxicitate, influențează căile dopaminergice, glutamatergice și cognitive care sunt implicate în patofiziologia schizofreniei [15]. În special la debutul schizofreniei și în timpul recurenței episoadelor psihotice, nivelurile sanguine ale citokinelor proinflamatorii, cum ar fi IL-1, IL-6 și TNF tind să crească, iar nivelurile de IL-6 sunt asociate cu pronosticul nefavorabil în schizofrenie [16]. Variațiile TNF- $\alpha$  sunt corelate cu procesele inflamatorii psihopatologice la pacienții cu schizofrenie rezistenți la tratament și aflați în tratament cronic [17]. Având în vedere constatarea proceselor inflamatorii în schizofrenie, manifestate în special prin modificarea factorilor de inflamație, în special a citokinelor, este important stabilirea acelor modificări serice sau în lichidul cefalorahidian care au loc în diferite faze ale schizofreniei, relația dintre nivelul de citokine și severitatea simptomelor clinice, influența antipsihoticelor asupra citokinelor și dacă statistic citokinele ar putea fi aprobate ca precursori și markeri ai răspunsului la tratament [18]. În plus, se pune întrebarea cum influențează substanțele antiinflamatorii asupra parametrilor clinici ai schizofreniei sub forma de tratament adjuvant comparativ cu tratamentul cu antipsihotice. Datele acumulate constată asocieri între anumite tipuri de citokine și evaluările clinice. Toate acestea sugerează ideea că citokinele ar putea servi ca predictor al stărilor psihotice sau al răspunsului la viitorul tratament. Cu atât mai mult se consideră că citokinele ar putea fi implicate în patogeniza schizofreniei [19]. Având în vedere acest aspect se presupune că mecanismele imunomodulatorii și medicamentele care prezintă asemenea mecanisme ar putea avea efect în tratamentul schizofreniei [20].

### **3.2 Profilul citokinelor în schizofrenie**

Proteina C reactivă ultrasensibilă (Hs-CRP) este cel mai frecvent utilizat marker periferic al inflamației, este sintetizat de ficat ca răspuns la creșterea IL-1 și IL-6. Date recente indică faptul că concentrațiile de CRP în sânge au fost asociate cu niveluri crescute de glutamat, care, la rândul său, s-a corelat cu simptome de anhedonie, unul dintre simptomele caracteristice ale schizofreniei [21]. La pacienții cu schizofrenie aflați într-o fază stabilizată, aproximativ o treime prezintă niveluri crescute de CRP (>3 mg/L) [22]. S-a constatat că acești pacienți sunt mai rezistenți la tratamentele convenționale și prezintă un grad mai mare de afectare cognitivă, ceea ce confirmă interesul clinic pentru acest subgrup specific de pacienți [22]. Niveluri periferice ale CRP >2 mg/L sunt asociate cu un risc crescut de boală cardiovasculară [23]. Niveluri periferice semnificativ crescute ale CRP sunt raportate la aproximativ 60% dintre pacienții internați pentru un episod psihotic acut și la 43% dintre

pacienții cu schizofrenie sau tulburare schizoafectivă în stadiu cronic comparativ cu 20 % în lotul de control [24]. Mai mult, pacienții cu schizofrenie în stadiu cronic care prezintă niveluri periferice crescute de CRP >3 mg/L manifestă performanțe semnificativ mai slabe la testele de memorie de lucru, comparativ cu pacienții cu schizofrenie care au niveluri normale de CRP, iar această diferență rămâne semnificativă chiar și după potrivirea grupurilor în funcție de indicele de masă corporală [24].

Brian J. Miller, et al. (2011) care a inclus în metaanaliză 40 de studii cu evaluarea citokinelor în schizofrenie, ajung la concluzia că IL-1 $\beta$ , IL-6 și TGF- $\beta$  sunt markeri de stare în schizofrenie, adică se modifică funcție de starea psihotică. Un alt grup de citokine și anume IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  și sIL-2R conform autorilor, sunt markeri de trăsătură, adică nu se modifică funcție de variabilitatea stării pacienților cu schizofrenie. În plus, nivelurile de sIL-2R ar putea fi un indicator al schizofreniei rezistente la tratament [25]. Totodată se constată scăderea concentrației plasmatice a unor proteine antiinflamatoare, ca de exemplu CC16, o proteină antiinflamatoare endogenă cu efecte imunosupresoare și care, conform A Lin et al. (1998), poate fi considerat un marker de trăsătură în schizofrenie [16]. Citokinele IL-1RA și IL-10 au proprietăți antiinflamatorii, în timp ce IL-15 este considerate cu proprietăți proinflamatorii. Astfel, constatarea că ambele seturi de molecule au fost crescute la pacienții cu schizofrenie cu primul episod psihotic sugerează o combinație de creșteri ale căilor pro- și antiinflamatorii. Aceasta contravine altor constatări conform cărora s-au identificat modificări pro-inflamatorii la pacienții cu schizofrenie la etapa de debut [26][25]. DR Goldsmith et al. (2016) în metaanaliza efectuată asupra a 46 de studii cu grupuri de control, au selectat 18 studii asupra schizofreniei în care au evaluat schimbarea nivelelor de citokine în primul episod psihotic, stările acute și stările cronice din schizofrenie. În stările acute a fost constată creșterea de IL-6, TNF- $\alpha$ , sIL-2R, IL-1RA comparativ cu lotul de control ( $P < 0,01$ ). După tratament a scăzut semnificativ IL-6 ( $P < 0,01$ ). La pacienții cu schizofrenie cronică nivelurile de IL-6 au fost semnificativ crescute comparativ cu lotul de control ( $P < 0,01$ ) [27]. Sara Momtazmanesh et al. (2019) în baza metaanalizei efectuate în schizofrenie relatează creșterea nivelelor de IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12, TGF- $\beta$ , nivele nemodificate pentru IL-2, IL-4, IL-17, iar IL-10 poate avea nivel crescut, scăzut sau nemodificat [28]. În metaanaliza efectuată de Marcinowicz et al. (2021) la fel se constată normalizarea balanței între citokinele pro- și antiinflamatorii [29]. Marcinowicz et al. (2021) în metaanaliza efectuată constată că la pacienții cu primul episod psihotic, tratamentul antipsihotic se asociază cu scăderea concentrațiilor de citokine proinflamatorii IL-1, IL-6, IFN-, TNF și totodată a unora cu efect antiinflamator: IL-4 și IL-10. Pe de altă parte, nivelurile citokinelor proinflamatorii IL-2 și IL-17 rămân neafectate [29]. H. Kim et al. (2023) în baza studiului efectuat relatează creșterea TNF- $\alpha$  în primul episod de schizofrenie în special la pacienții de sex feminin. Autorii fac legătura între nivelul crescut al acestei citokine și rezistența la tratament, dar și cu tentativele autolitice la acest grup de pacienți. Se consideră că TNF- $\alpha$  poate servi și ca un predictor al răspunsului slab la tratament

antipsihotic la pacienții de sex feminine [30]. Autorii sugerează ideea că unele substanțe cu acțiune antiinflamatoare inclusiv minociclina, aspirina, acetilcisteina sau omega 3 ar putea fi investigate ca tratament adjuvant în schizofrenia [30]. Este constatăta relația dintre citokine și căile neurotransmisie. O relație între administrarea cronică de IFN-  $\alpha$  și scăderea eliberării de dopamină, rezultând anhedonie, a fost observată la animale [31]. S-a constatat, deasemenea, că citokinele influențează metabolismul triptofanului prin intermediul kinureninei, un metabolit al triptofanului [31]. Conform cu Guillaume Fond et al.(2020), în primul episod psihotic, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-1RA, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, sIL-2R, TGF- $\beta$  și TNF au avut niveluri crescute, dar scăzute nivelurile de IL-4. Vârsta, sexul, durata bolii, fumatul nu au avut nicio legătură cu creșterea IL-6 și TNF- $\alpha$  în primul episod de psihoză. În exacerbarea acută a schizofreniei cronice s-a constatat o creștere a IFN- $\gamma$ , IL-1RA, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, sIL-2R, TGF- $\beta$  și TNF alături de o scădere a IL-4 și IL-10 în comparație cu lotul martor. La bolnavii cu schizofrenie cronică, IL-6, TNF, sIL-2R, IL-1 $\beta$  au fost crescute, iar IFN- $\gamma$  scăzute la pacienții cu schizofrenie comparativ cu lotul martor, fără diferențe semnificative între nivelurile de IL-2, IL-4 sau IL-10. Vârsta, sexul, durata bolii, fumatul nu au avut nicio legătură cu asocierea dintre IL-6 și schizofrenie [14]. În tabelul A1.1 sunt reflectate datele metaanalizelor pe perioada 2010-2021 asupra nivelului de citokine în schizofrenie [32](Anexa A1). Datele din tabelul A1.2 reflectată datele metaanalizelor de evaluare a nivelurilor de citokine în stările acute, schizofrenia cronică și stările cu risc înalt/extrem de înalt pentru psihoză [32] (Anexa A1). Rezultatele fără confirmare statistică prezentate de autori evidențiază creșterea nivelurilor de citokine ( IL-1RA, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ ) și descreșterea IL-10 în stările de recădere. În schizofrenia cronică nu se evidențiază devieri ale citokinelor, iar în stările de risc înalt/extrem de înalt pentru psihoză se observă doar creșterea IL-6. Tabelul A1.3 reflectă influența tratamentului antipsihotic asupra nivelurilor de citokine în primul episod psihotic (FEP), primul episod fără tratament aplicat(FEAN), în stările de recădere(ARCh), în schizofrenia cronică stabilă(SCh), în stările cu risc înalt/extrem de înalt pentru psihoză(CHR/UHR)[32](Anexa 1). În general se constată o tendință de scădere a nivelurilor de citokine pe fundalul administrării de antipsihotice, fapt care se constată în cel puțin 2 studii de metaanaliză după cum se vede în tabelul A1.3 pentru IL-1 $\beta$ , IL-6, sIL-6R, TNF- $\alpha$  (Anexa 1). Efectul antiinflamator pe fundalul tratamentului cu antipsihotice este constatat de mai mulți autori [33]. Lipsa răspunsului terapeutic în schizofrenia rezistentă la tratament se reflectă și prin faptul că nivelurile de citokine la fel nu reacționează la tratamentul antipsihotic. În tabelul A1.3 această se reflectă prin nivelurile de citokine IL-6, sIL-6R, sTNF-R1 și sTNF-R2. Reducerea nivelului de citokine și ameliorarea clinică este considerată a fi în legătură cu efectul direct al antipsihoticelor. Alt mecanism de acțiune presupus este cel de reducere a hiperactivității microgliei, sugerandu-se astfel efectul neuromodulator al antipsihoticelor [29,34].

Un rol important în procesele proinflamatorii îl are microglia. În timpul recăderilor psihotice are loc producerea crescută a citokinelor proinflamatorii [20]. Microglia activată joacă, de asemenea, un rol critic în leziunile cerebrale induse de inflamație prin deplasarea metabolismului kinureninei către producția de acid chinolinic (QA), care provoacă stres oxidativ și neurotoxicitate excitatorie [35]. S-a constatat că concentrația mare de QA perturbă procesul de neurodezvoltare și provoacă modificări cognitive și comportamentale relevante pentru schizofrenie în studiile pe animale. Acidul kinurenic este un metabolit al triptofanului care este sintetizat și eliberat în creier de către astrocite și acționează ca un antagonist al receptorilor nicotinici de acetilcolină și al receptorilor de glutamat N-metil-D-aspartat, ambii fiind implicați în mod critic în cogniție, precum și în plasticitatea neuronală și dezvoltarea creierului. Concentrația de acid kinurenic este crescută în creierul persoanelor cu schizofrenie și această creștere a fost implicată în deficiențele cognitive și sociale asociate cu boala [35]. Implicarea microgliei este susținută de studiile anterioare care au constatat densitatea crescută a microgliei post-mortem în creierul pacienților cu schizofrenie cronică [36]. Efectuând o metaanaliză a 41 de studii postmortem asupra a 783 pacienți cu schizofrenie și 762 din lotul de control, van Kesteren et al. (2017) a constatat la fel creșterea densității microgliei ( $P=0.0028$ ) în creierul pacienților cu schizofrenie comparativ cu lotul de control. Totodată a fost observată o creștere a expresiei genelor proinflamatorii. Autorii ajung la concluzia că sistemul imunitar este implicat în patogeneza schizofreniei [37]. Aceste date, luate împreună indică faptul că dezvoltarea strategiilor antiinflamatorii ar fi o cale promițătoare pentru optimizarea tratamentului schizofreniei.

### **3.3 Material și metode**

#### **Metode de analiză și instrumente utilizate**

Metodele de analiză statistică au inclus evaluarea relațiilor dintre variabile prin coeficientul de corelație Pearson, Spearman și Kendall, calculate utilizând platforma [gigacalculator.com](https://gigacalculator.com). Pentru compararea diferențelor între grupuri și evaluarea influenței tratamentului asupra nivelurilor de citokine au fost aplicate teste ANOVA unifactoriale, determinate cu ajutorul ANOVA Calculator (<https://www.standarddeviationcalculator.io/anova-calculator>). Analizele grafice și modelele de regresie liniară, inclusiv diagrama de dispersie a relației dintre durata tratamentului și mărimea efectului (ex.: Fig. 10), au fost generate utilizând MATLAB R2025b Update 1. Diferența medie la sfârșitul studiului (mean difference) și estimările efectelor sintetizate au fost calculate prin instrumentul Review Manager Web (RevMan Web). În cadrul acestui capitol au fost realizate și meta-analize secundare proprii, bazate pe datele publicate în studiile clinice randomizate și o umbrella review derivată din meta-analizele existente în literatura de specialitate. Heterogenitatea a fost evaluată prin statisticile  $I^2$ ,  $\tau^2$  și  $\chi^2$ , iar rezultatele au fost ilustrate prin forest plots și alte grafice comparative.

### 3.4 Rezultate și discuții

În tabelul A1.4 și A1.5 sunt reflectate grupurile de pacienți în faza acută a bolii și în primul episod psihotic fără tratament antipsihotic. Ambele grupuri de pacienți au fost analizate separat pentru evidențierea prezenței sau lipsei similarității patogenetice a schizofreniei în primul episod psihotic comparativ cu recăderile din schizofrenia cronică [25,27,33] (Anexa 1). După cum se observă din tabelul 1.4, în cazul recăderilor se constată variabilitatea nivelelor de citokine la ambele grupuri de pacienți. Modificările unor citokine cum ar fi IL-10, IFN- $\gamma$ , IL-6, TNF- $\alpha$  au semnificație statistică și reflectă importanța citokinelor în patofiziologia schizofreniei, posibil în calitate de markeri pentru identificarea diferitelor etape ale schizofreniei, deși datele de heterogenitate indică diferențe în metodologie, pacienți sau alți factori.

#### 3.4.1 Citokinele în episodul acut

În urma selecției pacienților conform cu tabelul A1.4 în primul grup de studiu au fost incluși 3710 pacienți cu schizofrenie și 5190 în lotul de control pentru grupul de pacienți cu stări acute. Folosind teoria ipotezei nule, vom considera ipoteza nulă: Nu există corelație liniară între nivelul citokinelor și mărimea efectului în episodul acut ( $r = 0$ ), iar ipoteza alternativă: Există o corelație liniară între cele două variabile ( $r \neq 0$ ). În cazul dat ipoteza alternativă se referă la lotul de pacienți din episodul acut. În cazul nostru, obținerea unui rezultat statistic semnificativ pentru grupul pacienților cu schizofrenie semnifică anularea ipotezei nule și acceptarea ipotezei alternative, adică faptul existenței corelației între nivelul de citokine și schizofrenia. Utilizând calculatorul de corelație am calculat coeficientul Pearson, care, conform datelor din surse, confirmă prezența unei corelații între prezența citokinelor inflamatorii în plasma pacienților cu schizofrenie și amploarea efectului în cazurile acute, de exacerbare a psihozei, demonstrând indicatori semnificativi statistic (Tabelul A1.4.1., Fig. A1.4.1.): valoarea  $P = 0,04004379 (\leq 0,05)$ , scorul  $z = -1,75017767$ , intervalul de încredere 95% =  $[-0,6803, 0,0469]$ , unde regresia liniară este descrisă prin formula:  $y = -0,00140227x + 0,44566987$ . Conform scalei Evan (1996) coeficientul Pearson ( $r$ ) pentru 23 de itemi selectați din tabelul A1.4.1 pentru starea acută  $r = -0,37252487$  și reprezintă o corelație liniară negativă medie [38]. De asemenea, am testat corelația între *dimensiunea efectului și heterogenitatea în grupul cu schizofrenie*.  $I^2$  este folosit pentru a cuantifica heterogenitatea [39]. Acest parametru caracterizează „procentul de variabilitate în estimările rezultatelor care se datorează mai mult heterogenității decât erorii de eșantionare”[40]. În acest caz, se constată parametri cu semnificație statistică (Tabelul A1.4.2 , Fig. A1.4.2 ): valoarea  $P = 0,04497043 (\leq 0,5)$  și scorul  $z = 1,69570949$ , intervalul de încredere 95% =  $[-0,0590, 0,6737]$  , unde regresia liniară este descrisă prin formula:  $y = 15,67829537x + 70,45647106$ . Conform scalei Evan coeficientul Pearson ( $r$ ) pentru 23 de itemi selectați din tabelul A1.4 pentru starea acută ( $r = 0,36198833$ ) reprezintă o corelație liniară pozitivă medie. Având în vedere variabilitatea heterogenică („heterogenitate semnificativă” conform Deeks,2023) în limitele 0-

95,8 % (media 72,07 %, tabelul A1.4) se poate presupune că există factori suplimentari care influențează parametrii statistici [40].

**Discuții și concluzii:** Corelația semnificativă arată că, în schizofrenia acută, cu cât citokinele sunt mai dereglate, cu atât rezultatele studiilor sunt mai variabile, semn că inflamația în schizofrenie este reală, dar neuniformă, influențată de factori biologici și clinici multipli. Aceasta ar presupune că unii pacienți cu schizofrenie acută pot avea un profil inflamator mult mai pronunțat decât alții, ceea ce susține conceptul de „subgrup inflamator” în schizofrenie. Analizând corelația dintre citokine și mărimea efectului în grupul de control am constatat următoarele date: Conform calculelor efectuate, s-a obținut un rezultat statistic nefiabil  $p > 0,05$  unde  $p = 0,28575963$  fapt ce ne oferă posibilitatea de a aplica aici ipoteza nulă, ceea ce înseamnă că nu există simptome de inflamație în grupul de control. Coeficientul Pearson =  $-0,12584936$ , ceea ce înseamnă prezența unei corelații negative, dar care este mai mică de  $0,2 - 0,4$  (limita inferioară a normalului pe scala Evan). Aceasta semnifică că această corelație este nesigură din punct de vedere statistic [38] (Tabelul A1.4.3; Fig. A1.4.3). Analiza grupului de control (Tabelul A1.4.3, Fig. A1.4.3) nu a evidențiat nicio relație statistic semnificativă între nivelurile citokinelor și mărimea efectului ( $r = -0,12$ ,  $p = 0,28$ ). Intervalul larg de încredere și corelația slabă sugerează că variațiile observate în acest grup sunt aleatorii și nu reflectă un proces inflamator. Astfel, grupul de control prezintă niveluri stabile ale citokinelor, fără modificări asociate cu inflamația.

### 3.4.2 Citokinele în primul episod psihotic

Ca și în cazul episodului acut, pentru identificarea unui posibil profil inflamator sau a unui subgrup inflamator în schizofrenia timpurie au fost efectuate testele de corelație Pearson (pentru corelații liniare), Spearman și Kendall (pentru corelații neliniare). A fost analizată variabilitatea citokinelor în baza datelor de metaanaliză în primul episod psihotic [25,27,33] (Tabelul A1.5). Interpretarea rezultatelor este reflectată în Tab. A 1.5.1; Tab. A 1.5.2; Tab. A 1.5.3 și Fig. A 1.5.1.; Fig. A 1.5.2; Fig. A 1.5.3.

**Discuții și concluzii:** Corelație negativă slabă: Toate cele trei teste (Pearson, Spearman, Kendall) indică o relație negativă slabă între variabile, relația fiind puțin mai puternică când se iau în considerare datele clasificate (Spearman și Kendall). Așadar, niciuna dintre corelații nu a atins nivelul convențional de semnificație statistică ( $p < 0,05$ ), deși conform criteriilor lui Kendall și Spearman sunt mai aproape de semnificație, sugerând o potențială relație slabă care ar putea fi explorată în continuare cu o dimensiune mai mare a eșantionului sau date suplimentare. Acest rezultat susține ideea că inflamația în FEP este prezentă, dar neuniformă, probabil reflectând existența unor subgrupuri biologice distincte în cadrul debutului schizofreniei.

### 3.4.3 Variabilitatea citokinelor după tratamentul cu antipsihotice

Această variabilitate este reflectată în tabelul A1.6.[25,27,29,33].

### ***Analiza datelor din tabel sugerează următoarele concluzii:***

***Tendință antiinflamatorie:*** Citokine asociate cu inflamația ca IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$  și IFN- $\gamma$ , arată o reducere după tratamentul cu antipsihotice. Aceasta sugerează că medicamentele antipsihotice ar putea avea un efect antiinflamator, deoarece par să scadă nivelurile markerilor proinflamatori din sânge. Aceasta este în concordanță cu teoriile actuale care sugerează că inflamația poate juca un rol în schizofrenie și că reducerea inflamației ar putea fi unul dintre mecanismele prin care antipsihoticele își exercită efectele terapeutice.

- ***Efecte mixte asupra citokinelor:*** Anumite citokine, cum ar fi sIL-2R, IL-6 și IFN- $\gamma$ , arată rezultate variate. Unele studii raportează creșteri, în timp ce altele raportează scăderi. Acest lucru sugerează că impactul antipsihoticelor asupra sistemului imunitar poate varia, în funcție de factori ca tipul de antipsihotic utilizat, caracteristicile pacienților sau chiar stadiul bolii. Inflamația nu este aceeași în toate tulburările psihiatrice sau la toți indivizii, astfel încât răspunsul la tratament poate diferi semnificativ.

- ***Nivel ridicat de heterogenitate între studii:*** Multe citokine cum ar fi IL-6, TNF- $\alpha$  și TGF- $\beta$ , prezintă niveluri ridicate de heterogenitate ( $I^2 > 70\%$ ). O valoare  $I^2$  mare înseamnă că există o variație substanțială între rezultatele studiilor. Aceste rezultate sugerează că tratamentul cu antipsihotice poate avea efecte antiinflamatoare, dar acestea pot varia în funcție de tipul specific de citokină. Unele citokine cum ar fi IL-6, este considerată pleiotropică, deci are atât proprietăți pro- și antiinflamatorii [41]. În unele surse IL-6 i se atribuie proprietăți pro-inflamatorii [42]. Respectiv după cum se vede din analiza pe subgrupuri citokinele proinflamatorii scad ca rezultat al acțiunii tratamentului, iar cele antiinflamatorii cresc. Pentru a vedea semnificația statistică a datelor obținute a fost efectuată evaluarea statistică a citokinelor cu efecte proinflamatorii extrase din tabelul A1.6 (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ). Pentru evaluarea efectului global al tratamentului având în vedere valori  $I^2$  ridicate, variație mare între studii, rezultate neuniforme și pentru a evita erori de tip I prin teste multiple, interpretări fragmentate a fost efectuat testul ANOVA.

***Ipoteza statistică (H<sub>0</sub>):*** Tratamentul antipsihotic nu produce diferențe statistic semnificative asupra nivelurilor citokinelor proinflamatorii (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ). Variațiile observate se datorează exclusiv variației aleatorii. ***Ipoteza H<sub>1</sub>:*** Tratamentul antipsihotic produce diferențe statistic semnificative asupra nivelurilor citokinelor proinflamatorii (Test statistic F=35.983; P-value = 0.00003). După cum reiese din tabel, pentru valoarea critică = (1,14) corespunde în tabelul de valori critice pentru F-distribuție cifra 4.60 care este mai mică decât valoarea 35,983 obținută prin testul Static F, prin urmare, respingem ipoteza nulă și acceptăm alternativa, adică tratamentul influențează asupra citokinelor proinflamatorii. Analiza ANOVA aplicată atât lotului de pacienți aflați sub tratament antipsihotic, cât și lotului de control, a evidențiat diferențe statistic semnificative între nivelurile citokinelor proinflamatorii în ambele grupuri. Totuși, magnitudinea efectului statistic a fost

considerabil mai mare în lotul de pacienți tratați ( $F = 35,983$ ) comparativ cu lotul de control ( $F = 8,134$ ), sugerând că modificările observate în grupul tratat nu pot fi explicate exclusiv prin variabilitatea biologică de fond. Aceste rezultate susțin ipoteza unui efect specific al tratamentului antipsihotic asupra răspunsului inflamator.

**Pentru lotul de control** (citokine proinflamatorii) au fost efectuate analize identice. Analiza ANOVA aplicată lotului de control a fost necesară pentru evaluarea variabilității biologice de bază a citokinelor proinflamatorii în absența tratamentului antipsihotic. Această analiză permite o interpretare comparativă riguroasă a efectelor observate în lotul de pacienți tratați și contribuie la delimitarea efectului specific al tratamentului de variațiile fiziologice naturale. **Ipoteza nulă ( $H_0$ )** - nu există diferențe statistic semnificative între nivelurile citokinelor proinflamatorii în lotul de control. **Ipoteza alternativă ( $H_1$ )** - există diferențe statistic semnificative între nivelurile citokinelor proinflamatorii în lotul de control. Testul F (Fisher) pentru evaluarea diferențelor între nivelurile citokinelor proinflamatorii la pacienții (fără tratament antipsihotic) a arătat următorii parametri (Test statistic  $F=8.134$ ; P-value = 0.02910). După cum reiese din aceste date, pentru valoarea critică = (1,6) corespunde în tabelul de valori critice pentru F-distribuție cifra 5.99 care este mai mic decât valoarea 8.134 obținută prin testul Static F.

**Discuții și concluzii:** Conform cu rezultatele avute există diferențe statistic semnificative între citokinele analizate în lotul de control. Analiza ANOVA aplicată atât lotului de pacienți aflați sub tratament antipsihotic, cât și lotului de control, a evidențiat diferențe statistic semnificative între nivelurile citokinelor proinflamatorii în ambele grupuri. Totuși, magnitudinea efectului statistic a fost considerabil mai mare în lotul de pacienți tratați ( $F = 35,983$ ) comparativ cu lotul de control ( $F = 8,134$ ), sugerând că modificările observate în grupul tratat nu pot fi explicate exclusiv prin variabilitatea biologică de fond. Aceste rezultate susțin ipoteza unui efect specific al tratamentului antipsihotic asupra răspunsului inflamator.

Pentru a evidenția relația dintre variabile au fost efectuate testele de corelație. În continuare avem analizată corelarea dintre nivelul de citokine și tratamentul cu antipsihotice (Tabel. A1.7.3; Figura A1.7.3). Coeficientul Pearson,  $r = 0,5321$ , care confirmă prezența unei corelații moderate pozitive și dă puterea relației dintre ele: valoarea  $P = 0,0923 (> 0,05)$  (rezultat nesemnificativ), iar scorul  $z = 1,3262$ , 95% Interval de încredere =  $[-0,1415, 1]$ , include valoarea zero și nu permite formularea unei concluzii ferme (parametrice). Pentru stabilirea relațiilor non-parametrice au fost utilizate testele Kendall (Tab. A1.7.4; Fig.A1.7.4) și Spearman (Tabel. A1.7.5; FiguraA1.7.5):

Coeficientul de corelație Kendal:  $\tau = 0,5714$ , arată prezența unei corelații moderate pozitive cu indicatori semnificativi statistic: valoarea  $P = 0,0222 (\leq 0,05)$  și scorul  $z = 2,0105$ , Interval de încredere 95% =  $[-1, 1]$ . Aceasta indică o asociere semnificativă statistică între tratament și nivelele de citokine inflamatorii. Rezultate semnificative arată și coeficientul Spearman (Tabel 7.5; Fiura7.5):

Coeficientul de corelație Spearman:  $r_s = 0,76190476$ , afirmă prezența unei corelații pozitive moderate cu indicatori semnificativi statistic. Deci avem aceleași rezultate ca și în coeficientul de corelație Kendall – corelație pozitivă moderată. Faptul că atât coeficientul Spearman, cât și coeficientul Kendall indică rezultate similare arată că asocierea dintre nivelurile citokinelor și tratament se menține indiferent de metoda statistică utilizată.

**Discuții și concluzii:** Analiza corelației dintre nivelul citokinelor proinflamatorii și tratamentul cu antipsihotice a evidențiat o relație pozitivă moderată, confirmată prin testele neparametrice Spearman și Kendall, ambele cu semnificație statistică. Deși coeficientul Pearson nu a atins pragul de semnificație, tendința observată este concordantă cu rezultatele neparametrice. Aceste date sugerează că modificările nivelurilor citokinelor proinflamatorii sunt asociate cu tratamentul antipsihotic, susținând ipoteza unui efect imunomodulator al antipsihoticelor.

### **3.5 Raportul dintre nivelurile de citokine și funcția cognitivă**

După cum s-a relatat anterior IL-1, IL-6, TNF, CRP prezintă niveluri crescute plasmatică în schizofrenie, iar IL-6 se asociază și cu pronosticul nefavorabil în schizofrenie [16]. Mai mult ca atât, IL-6 se asociază invers proporțional cu stările predecesoare stărilor psihotice, inclusiv schizofreniei (ARMS-at-risk mentale state) [16]. Conform cu unele date, schizofrenia rezistentă la tratament este asociată cu nivel crescut de IL-6 [16]. În schizofrenie, pe lângă simptomele pozitive și negative, tulburările de gândire, percepție și comportamentale este constatată și alterarea funcțiilor cognitive, inclusiv atenția, memoria, raționamentul și viteza de procesare a informației [43]. Activarea citokinelor este legată de apariția disfuncțiilor cognitive, inclusiv a memoriei și atenției [44]. Dong, Y. et al.(2024) în studiul asupra 69 pacienți cu rezistență la clozapină cu și fără sindrom metabolic adiacent și 84 în lotul de control ( sănătoși ), au fost evaluați prin intermediul scalelor PANSS și RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status ) și au constatat că pacienții cu CR-TRS ( rezistenți la clozapină în cadrul schizofreniei rezistente la tratament au prezentat niveluri crescute de IL-2, IL-6 și TNF- $\alpha$  în comparație cu grupul de control sănătos (HCs), chiar și după ajustarea pentru vârstă, gen și IMC. Acest studiu este primul care explorează relația complexă dintre nivelurile de citokine, simptomele clinice și deficitul cognitiv la pacienții cu CR-TRS, făcând diferențierea între cei cu și fără sindrom metabolic (MetS). Una dintre constatările autorilor a fost că pacienții cu CR-TRS și MetS au avut o funcție cognitivă mai slabă în comparație cu cei fără MetS, inclusiv în ceea ce privește memoria imediată, abilitățile vizuospatiale/construcționale, atenția și memoria întârziată. În ceea ce privește funcția cognitivă, IL-6 a contribuit independent la memoria întârziată din RBANS la pacienții cu CR-TRS fără sindrom metabolic ( $P < 0.001$ ) [45]. Ergün, S. et al. (2017) în studiul asupra a 30 pacienți cu schizofrenie stabilă pe parcursul a 6 luni și 30 persoane din lotul de control, au stabilit că nivelurile serice de IL-6 și TGF- $\beta$  au fost semnificativ mai mari la pacienți cu schizofrenie decât la martorii sănătoși. Autorii nu au

constatat nicio corelare a simptomelor cu severitatea și funcțiile cognitive cu IL-6, TNF- $\alpha$  și TGF- $\beta$  [46]. Rek-Owodziń, et al.(2022) au studiat 102 pacienți, inclusiv 32 cu psihoză în primul episod psihotic (FEP) și 70 pacienți cu schizofrenie cronică (CS). Analiza post-hoc a constatat că pacienții cu primul episod psihotic au avut scoruri mai mici decât lotul de control în toate domeniile cognitive ( $0,05 > p < 0,001$ ) și scor global mai scăzut ( $p < 0,001$ ) [47]. Rezultatele studiului sunt în concordanță cu alte studii privind deficitul cognitiv în schizofrenie în primul episod psihotic și în schizofrenia cronică comparativ cu lotul sănătos în domenii ca atenție /vigilență, raționament și rezolvare de probleme, cunoaștere socială, viteza de procesare, memorie de lucru și învățare verbală și vizuală [47,48]. Rezultatele publicate de Liu et al.(2019), arată că nu există diferențe în memoria de lucru spațială între primul episod psihotic și schizofrenia cronică [49]. Acest studiu are și anumite limitări fiind unul transversal, iar aceasta mai puțin poate evalua pacienții în timp, dar și legătura cu durata bolii, numărul de recăderi și dozele aplicate în echivalentul clorpromazinic. Baek SH et al. (2022), în studiul asupra a 174 pacienți cu primul episod psihotic din spectrul schizofreniei cu durata până la un an de zile au făcut corelarea între nivelele plasmatice de TNF- $\alpha$ , interferonul- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 și funcția cognitivă. Nivelul de TNF- $\alpha$  a fost corelat negativ cu scorurile la testele cognitive digit span, verbal learning și Wisconsin card sorting, și cu numărul de răspunsuri corecte la testul de performanță cognitivă (CR-CPT), în timp ce o corelație pozitivă a fost detectată cu timpul pentru testul trail making (TMT)-B. Nivelul de interferon- $\gamma$  a fost corelat negativ cu performanța la testele de învățare vizuală. Rezultatele autorilor sugerează că citokinele proinflamatorii sunt asociate cu deteriorarea cognitivă la pacienții cu primul episoade psihotic din tulburările din spectrul schizofreniei [50]. Morrens M. et al.(2022) în metaanaliza a șaptezeci și cinci de studii ( $n = 29.104$ ) au evidențiat că performanța cognitivă globală (GCP) este foarte slab asociată cu indicatorii proinflamație (PII) sau antiinflamație (AII). Autorii constată deasemenea dovezi ale părtinirii publicării [51]. Patlola SR (2023) într-un studiu de metaanaliză a 2398 pacienți din 25 studii clinice a constatat o relație inversă semnificativă între performanța în cinci domenii cognitive (viteza de procesare a atenției, funcția executivă, memoria de lucru, învățarea și memoria verbală și vizuală) și concentrația plasmatică IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  și CRP. Rezultatele meta-analizei au arătat o scădere semnificativă a performanțelor cognitive odată cu creșterea markerilor inflamatori evaluați, cu mărimea efectului variind de la -0,136 la -0,181 pentru IL-6, de la -0,188 la -0,38 pentru TNF- $\alpha$ , de la -0,372 la -0,476 pentru IL-1 $\beta$  și del la -0,168 până la -0,311 pentru CRP [52]. Pentru reglarea funcțiilor cognitive au fost investigate mai multe direcții, incluzand diverse mecanisme de acțiune: antipsihotice atipice care nu prezintă acțiune anticolinergică, inhibitoare de acetilcolinesterază, modularea alosterică a receptorilor nicotinicici alfa-7, antiinflamatoare, inhibitori selectivi a transportorului de glicină 1, agoniști muscarinici [53](Tabelul A1.8). Corelația simptomelor clinice cu nivelul de citokine și disfuncția cognitivă este relatată în tabelul A1.9.

**Discuții și concluzii:** Datele indică faptul că activarea imunoinflamatorie reprezintă un mecanism relevant în alterarea funcției cognitive din schizofrenie, cu intensitate variabilă în funcție de stadiul bolii și profilul clinic al pacienților. Citokinele proinflamatorii, în special IL-6, TNF- $\alpha$  și IL-1 $\beta$ , sunt asociate în mod consistent cu deficite cognitive în domenii ca atenția, memoria de lucru, funcția executivă și viteza de procesare a informației, atât în primul episod psihotic, cât și în formele cronice sau rezistente la tratament. Rezultatele sugerează că relația dintre inflamație și cogniție este predominant negativă, însă de magnitudine variabilă, reflectând caracterul heterogen al schizofreniei. Unele citokine ca IL-6 au un rol pleiotropic, fiind implicate atât în mecanisme proinflamatorii, cât și în procese de reglare imună, ceea ce poate explica inconsistențele raportate între studii. Datele metaanalitice confirmă existența unei asocieri inverse semnificative între markerii inflamatori și performanța cognitivă globală, deși mărimea efectului este modestă și influențată de factori metodologici și clinici, inclusiv durata bolii, comorbiditățile metabolice și tratamentul antipsihotic. În ansamblu, sinteza rezultatelor susține conceptul existenței unui subgrup inflamator în schizofrenie, caracterizat prin dereglări imunologice asociate cu deteriorare cognitivă mai pronunțată.

### **3.6 Corelarea dintre citokine și simptomele clinice**

Următorul tabel reflectă raportul dintre severitatea simptomelor clinice și nivelul de citokine în cadrul schizofreniei [28] ( Tabel A1.10). În ansamblu, tabelul susține existența unei relații diferențiate între inflamație și dimensiunile clinice ale schizofreniei, indicând că procesele imunoinflamatorii pot contribui atât la expresia simptomelor negative și cognitive, cât și la severitatea clinică globală, cu implicații potențiale pentru stratificarea pacienților și dezvoltarea terapiilor țintite. Noto C. Et al.(2015) în studiul asupra 55 pacienți la primul episod și 55 subiecți din lotul de control a constatat ameliorare în simptomele PANSS pozitive, generale, CGI, GAF. Nu s-au constatat ameliorări semnificative în simptomele negative [54]. Zhang XY et al.(2004) într-un studiu asupra 78 pacienți cu schizofrenie care au primit risperidone maxim 20 mg sau haloperidol maxim 6 mg au constatat scăderea nivelurilor de IL-2 și IL-8 după perioada de 12 săptămâni, dar fără diferențe statistice între aceste 2 antipsihotice. Autorii au stabilit corelarea statistică între nivelurile scăzute de IL-2 și IL-8 până la tratament și îmbunătățirea clinică comparativ cu pacienții unde până la tratament s-au constatat niveluri crescute de IL-2 și IL-8 [55]. Capuzzi et. al.(2017) în urma reviziei sistematice ajunge la concluzia că IL-6, IL-2 și posibil IL-1 $\beta$  pot fi considerați în calitate de marker de stare ca răspuns la tratament cu antipsihotice timp de 4 săptămâni la primul episod psihotic, iar TNF- $\alpha$ , IL-17, și IFN- $\gamma$  ca marker de trăsătură la pacienții fără tratament la primul episod psihotic[56].

### **3.7 Terapii antiinflamatorii adjuvante în schizofrenie**

Procesele inflamatorii în SNC contribuie la eliminarea mediatorilor inflamației, citokinele având relația de concordanță directă între diferite etape ale schizofreniei și modificările cantitative. Asocierea dintre procesele inflamatorii în timpul sarcinii și riscul pentru dezvoltarea schizofreniei este

relată în studii longitudinale [57,58]. Infecțiile bacteriene, respiratorii sau genitale materne se pot asocia cu riscul crescut pentru schizofrenie de la două până cinci ori, iar creșterea citokinelor proinflamatorii în timpul sarcinii se asociază de asemenea cu acest risc. Mai mult ca atât, infecțiile prenatale se asociază cu anumite anomalii structurale ale creierului care sunt relevante pentru apariția schizofreniei [59].

### **3.7.1 Acidul acetilsalicilic**

Acidul acetilsalicilic, este considerat un inhibitor neselectiv al ciclooxigenazei (COX), modulează ciclooxigenaza-2 (COX-2) și inhibă ciclooxigenaza-1 (COX-1) ireversibil. Acțiunea antiinflamatoare a acidului acetilsalicilic se realizează prin inhibarea producției de tromboxani și prostaglandine și s-a dovedit eficientă pe lângă terapia antipsihotică în reducerea simptomelor atât pozitive, cât și negative ale schizofreniei [60–63]. Doza de acidul acetilsalicilic utilizat la pacienții cu schizofrenie a variat de la 325 mg până la 1000 mg pe zi. Acidul acetilsalicilic este eficient în reducerea producției de citokine IL-6 și TNF, dar și pentru protejarea împotriva stresului oxidativ [64]. Sommer IE et al.(2012) într-o metaanaliză care a luat în considerare diferite medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cum ar fi ibuprofenul, diclofenacul, naproxenul de sodiu și acidul acetilsalicilic, au constatat că terapia adjuvantă cu antiinflamatoare nesteroidiene la antipsihotice a fost eficientă în reducerea severității simptomelor schizofreniei [65]. Acidul acetilsalicilic poate ameliora simptomele schizofreniei acționând asupra fosfolipidelor membranelor neuronale. Dezechilibrul metabolismului fosfolipidic, caracterizat prin alterarea nivelurilor acidului arahidonic și ale acidului docosahexaenoic în membrana celulară, poate contribui la disfuncția neuronală și la afectarea funcționalității sistemului nervos. Aceste modificări sunt asociate cu dereglări ale activității fosfolipazei A2 [66]. Prin inhibiția fosfolipazei A2, acidul acetilsalicilic poate duce la îmbunătățirea clinică a schizofreniei. Alte studii privind utilizarea acidului acetilsalicilic la pacienții cu schizofrenie au găsit anterior o corelație între citokinele proinflamatorii și simptomele clinice [67]. Laan et al.(2010) în studiul clinic asupra 70 pacienți cu schizofrenie cărora li s-a administrat 1 g aspirină/zi pentru o perioadă de 3 luni. Diferența medie a fost de 4,86 puncte (CI 95%: 0,91–8,80) pentru scorul PANSS total și de 1,57 puncte (CI 95%: 0,06–3,07) pentru scorul PANSS pozitiv. Deoarece rezultatele au fost exprimate ca diferențe medii între grupuri, valoarea de referință pentru semnificația statistică este 0, iar intervalele de încredere raportate nu includ această valoare, indicând semnificație statistică. S-au observat rezultate similare, dar nu semnificative statistic pentru celelalte scoruri ale subscalei PANSS. Eficacitatea tratamentului asupra scorului total PANSS a fost substanțial mai mare la pacienții cu disfuncția imună mai pronunțată ( $P = 0,018$ ). Aspirina nu a influențat semnificativ funcția cognitivă. Nu au fost înregistrate efecte secundare substanțiale [62]. Attari A. et al.(2017) într-un studiu randomizat asupra 60 pacienți cu schizofrenie a administrat 325 și respectiv 500 mg aspirină ca tratament adjuvant la antipsihotice pentru o perioadă de 6 săptămâni.

Autorii constată că efectul adăugării aspirinei la tratamentul antipsihotic a fost mai mare în ceea ce privește rezultatul final, simptomele pozitive, negative și generale în patru săptămâni după întreruperea intervenției ( $P < 0,001$ )[63]. În două studii clinice randomizate efectuate de noi, (Weiser et al., 2021) în care pacienții au fost divizați în 2 grupuri în care primul grup (200 pacienți) a administrat adjuvant aspirina 1 g/zi pe o perioadă de 16 săptămâni, iar al doilea grup compus (160 pacienți) a avut proteină C reactivă (CRP)  $> 1$  mg/L la momentul inițial. Diferențele de rezultat între aspirină și placebo au fost calculate cu regresie liniară. Nu s-au găsit diferențe semnificative statistice între grupuri în rezultatele primare sau secundare în niciunul dintre studii. În grupul 1 diferența medie în PANSS la 16 săptămâni a fost de -3,9 (CI 95%: -8,4 până la 0,5,  $P = 0,10$ , mărimea efectului (ES) = -0,25) și la 8 săptămâni a fost -3,5 (CI 95%: -7,5 până la 0,5,  $P = 0,11$ , ES = -0,22). În grupul 2 diferența medie în PANSS la 16 săptămâni a fost de 0,3 (CI 95%: -4,1 până la 4,7,  $P = 0,90$ , ES = 0,02) și în PANSS scorul pozitiv a fost de 0,5 (CI 95%: -1,0 până la 2,1,  $P = .50$ , ES = 0,11) [68][66]. O metaanaliză a acestor date efectuată de noi în care au fost incluse studiile existente la momentul publicației (Laan et al., 2010; Attari A. et al., 2017) asupra 490 pacienți în total, a constatat că estimarea globală a efectului aspirinei adjuvante asupra scorului total PANSS care compară mediile grupului la sfârșitul studiului a fost de -2,9. (95% CI: -6,6 la 0,7;  $P = .21$ ), favorizând aspirina. Meta-analiza bazată pe diferența mediilor la sfârșitul studiului sugerează un potențial beneficiu clinic modest, rezultatul nu atinge semnificația statistică ( $z = -1,17$ ;  $P = 0,24$ ), deoarece intervalul de încredere include valoarea zero. Meta-analiza bazată pe diferența ajustată față de valoarea inițială indică o diferență medie de -4,3 puncte în favoarea aspirinei (IC 95%: -9,3 până la 0,8), ceea ce sugerează un efect numeric mai pronunțat comparativ cu prima analiză. Cu toate acestea, rezultatul rămâne nesemnificativ statistic ( $z = -1,66$ ;  $P = 0,10$ ). Concluzia studiului efectuat a fost că nu s-a reușit să se identifice o îmbunătățire semnificativă statistic a simptomelor schizofreniei din terapia adjuvantă cu aspirină în comparație cu placebo în schizofrenie [66](Tabelul.A1.11). În alt studiu cu participarea autorului în care a fost evaluat naproxenul și simvastatina, rezultatele nu au fost semnificative după corectarea pentru comparații multiple. Totuși, o meta-analiză privind modificările scorului PANSS total în studiile asupra utilizării statinelor în schizofrenie, care a inclus studiul de față împreună cu alte șase studii, a arătat o ameliorare semnificativă în favoarea statinelor comparativ cu placebo (Hedges'  $G = -0,245$ ; IC = -0,403 până la -0,086;  $p = 0,002$ )[69].

**Discuții și concluzii:** Rezultatele meta-analitice din tabelul A1.11 provin din studiul publicat de Weiser et al. (2021), la realizarea căruia autorul acestei teze a contribuit în calitate de coautor. Datele meta-analitice sugerează că aspirina administrată ca tratament adjuvant în schizofrenie poate avea un efect benefic modest asupra simptomatologiei globale, exprimată prin scorul total PANSS. Cu toate acestea, lipsa semnificației statistice și nivelul variabil de eterogenitate între studii indică faptul că eficacitatea clinică a aspirinei nu este demonstrată concludent la nivel populațional, ci poate fi relevantă doar pentru

anumite subgrupuri de pacienți, posibil caracterizate prin profil inflamator crescut. În tabelul A1.12 am selectat datele asupra studiilor clinice efectuate cu aspirina ca tratament adjuvant la antipsihotice în schizofrenie. Au fost incluse doar studiile clinice cu parametri statistici omogeni.

**Discuții și concluzii:** Analiza comparativă a studiilor care au evaluat aspirina ca tratament adjuvant la antipsihotice evidențiază o variabilitate semnificativă a rezultatelor, determinată atât de diferențele metodologice, cât și de modul de raportare a datelor. Studiile Attari et al. (2017) raportează mărimi ale efectului mari și semnificative statistic asupra scorurilor PANSS total, precum și asupra simptomelor pozitive și negative, însă lipsa unor date detaliate pentru grupul placebo limitează comparabilitatea și integrarea acestor rezultate într-o analiză unitară. În contrast, datele furnizate de Weiser et al. (2021), care includ informații complete pentru grupurile aspirină și placebo în două studii randomizate, nu evidențiază diferențe semnificative între grupuri pentru scorul PANSS total sau subscalele de simptome pozitive și negative. În ansamblu, rezultatele sugerează că, deși unele studii individuale indică un potențial efect benefic al aspirinei asupra simptomatologiei schizofreniei, dovezile provenite din studii randomizate de dimensiuni mai mari și cu raportare completă nu susțin un efect semnificativ și consistent asupra scorurilor PANSS. Aceste constatări subliniază necesitatea unor studii suplimentare, bine controlate, care să identifice eventuale subgrupuri de pacienți cu profil inflamator specific și care ar putea beneficia de intervenții antiinflamatorii adjuvante.

### 3.7.2 Celecoxib

Celecoxib este un antiinflamator nesteroidian despre care se crede că inhibă selectiv sinteza prostaglandinelor, în special prin intermediul COX-2. Au fost efectuate mai multe studii clinice pentru a evalua eficacitatea tratamentului adjuvant cu celecoxib. Este un medicament relativ sigur și necostisitor care poate fi utilizat în schizofrenie [70]. Citokinele inflamatorii ca IL-1 $\beta$ , secretate de microglie și astrocite activate, pot crește eliberarea de glutamat și pot reduce recaptarea acestuia. Acest mediu inflamator, caracterizat prin activitate crescută a COX-2, contribuie la excitotoxicitatea mediată de glutamat [71].

În figura A1.8 Müller N. et al., 2002 nuanțează un aspect important și anume faptul că pe lângă ameliorarea simptomelor PANSS la pacienții care au administrat celecoxib adjuvant la tratamentul cu risperidone în doza de 2-6 mg, au fost necesare doze mai mici de benzodiazepine și biperiden, adică rezultă că au fost reacții adverse extrapiramidale mai puține și a fost nevoie de efect sedative mai puțin prin administrarea de benzodiazepine [72]. Rapaport et al.(2005) prezintă rezultatele unui studiu cu 35 pacienți cu tratament adjuvant celecoxib 400 mg la risperidone sau olanzapine vs placebo pe o perioadă de 8 săptămâni. Rezultatele obținute nu constată diferențe între grupurile de pacienți. Autorii găsesc explicații pentru aceste rezultate divergente de studiile anterioare efectuate de Müller N. et al.(2002). În primul rând, studiile au investigat două cohorte diferite de subiecți cu schizofrenie. Müller și colegii au studiat subiecții cu schizofrenie care sufereau de o exacerbare acută pe cand în

acest studiu au fost studiați pacienții cu simptomatologie continuă. Iar în stările acute nivelul de citokine este diferit de cel în evoluția continuă a schizofreniei. În al doilea rând au fost incluși în studiu pacienții care erau cu diferite antipsihotice. Referitor la acest studiu toate valorile p sunt mai mari de 0,05, ceea ce sugerează că tratamentul nu a avut un efect semnificativ statistic în comparație cu placebo. Akhondzadeh et al. (2007) a investigat 2 loturi de pacienți 30 fiecare pe o perioadă de 8 săptămâni. Lotul de studiu a primit risperidone 6mg/zi plus celecoxib 400 mg/zi, iar lotul de control risperidone 6 mg/zi și placebo. Ambele grupuri de pacienți au prezentat o îmbunătățire semnificativă conform scalei PANSS. Grupul cu celecoxib a avut o îmbunătățire semnificativ mai mare a simptomelor pozitive, generale și a scorurilor totale PANSS pe parcursul studiului. Nu s-au observat diferențe semnificative între mediile celor două grupuri în ceea ce privește scorurile negative. Caracteristicile clinice ale pacienților, cum ar fi sexul, vârsta și durata bolii, au fost omogene și conform autorilor, nu pot explica diferențele în rezultatul terapeutic. Efectele secundare extrapiramidale nu au arătat diferențe între cele două grupuri în timpul studiului. Utilizarea biperidenului a fost mai mare în grupul care a primit risperidonă + placebo, dar diferența nu a fost semnificativă statistic. Terapia cu 400 mg/zi de celecoxib a fost bine tolerată și nu au fost observate efecte secundare importante din punct de vedere clinic. Autorii concluzionează că beneficiul terapeutic al terapiei combinate trebuie atribuit efectelor celecoxibului. Această descoperire ar putea reflecta o interacțiune complexă între efectele antiinflamatorii și modularea sistemelor glutamatergic și dopaminergic de către inhibitorii COX-2 [73]. Zarghami et al. (2024) într-un studiu cu 49 pacienți cărora li s-a administrat celecoxib 400 mg/zi adjuvant la haloperidol 15-30 mg /zi pe parcursul a 5 săptămâni au arătat o îmbunătățire semnificativă în grupul cu celecoxib comparativ cu placebo conform scorului PANSS total, simptome pozitive și generale. Comparativ cu grupul placebo efectul maxim a fost constatat în scorul PANSS pentru simptome pozitive ( $t = 2,37$ ,  $P = 0,022$ ) și generale ( $t = 3,34$ ,  $P = 0,002$ ). La simptomele negative ( $t = 1,78$ ,  $P = 0,81$ ) rezultatele nu au semnificație statistică [74]. Strube W. et al.(2023) publică intenția unui studiu randomizat care este în derulare în Germania a unui lot din 109 pacienți cărora li se administrează adjuvant celecoxib 400 mg/zi versus placebo pentru o perioadă de 8 săptămâni. În paralel se evaluează cantitatea de interleukine IL-6, TNF-alfa și IL-1-beta care sunt considerați markeri ai inflamației în schizofrenie. Autorii reiese din datele preliminare calculate conform cărora 55 % din pacienții cu schizofrenie prezintă simptome inflamatorii [75]. Wang DM et al.(2024) relatează rezultatul unui studiu clinic asupra a 90 pacienți cu schizofrenie cu celecoxib 400 mg/zi adjuvant la antipsihotice versus placebo cu o durată de 12 săptămâni. Autorii au constatat o îmbunătățire a scorului PANSS total și a subscorurilor scalei PANSS [76]. Într-o metaanaliză efectuată asupra a 9 studii clinice randomizate cu un total de 626 de pacienți cu schizofrenie, dintre care 316 (50,5%) au fost tratați cu celecoxib (400 mg/zi) și 310 (49,5%) cu placebo, pe o durată medie de tratament de  $8,3 \pm 2,3$  săptămâni, celecoxibul administrat

ca tratament adjuvant a fost superior placebo în ceea ce privește psihopatologia generală (3 studii, n = 180; SMD: -0,47; IC95%: -0,81 până la -0,14; P = 0,005; I<sup>2</sup> = 18%), simptome pozitive (3 studii, n = 180; SMD: -0,50; IC95%: -0,79 până la -0,20; P = 0,001; I<sup>2</sup> = 0%), simptome negative (3 studii, n = 180; SMD: -0,32; IC95%: -0,66 până la 0,02; P = 0,06; I<sup>2</sup> = 22%). Autorii constată că celecoxibul administrat ca tratament adjuvant pare a fi o opțiune eficientă și sigură pentru ameliorarea simptomelor psihotice, în special în schizofrenia debutată recent [77].

**Discuții și concluzii:** Celecoxibul se conturează ca un tratament adjuvant promițător în schizofrenie, în special pentru ameliorarea simptomelor pozitive și generale, cu un profil de siguranță favorabil și tolerabilitate bună. Eficacitatea sa pare mai evidentă în stadiile incipiente ale bolii și în primul episod psihotic, sugerând implicarea activării inflamatorii precoce în patogeneza schizofreniei. Datele clinice și metaanalitice susțin ipoteza existenței unui subgrup inflamator de pacienți, la care inhibarea selectivă a COX-2 poate modula procesele neuroinflamatorii și excitotoxicitatea glutamatergică. În acest context, citokinele proinflamatorii ar putea reprezenta nu doar markeri de severitate, ci și potențiali predictorii ai răspunsului terapeutic la intervențiile antiinflamatorii.

### 3.7.3 Minociclina

Minociclina este o tetraciclină de generația a doua cu proprietăți antiinflamatorii, antioxidante și anti-apoptotice. Este un antibiotic care poate modula excitotoxicitatea indusă de glutamat și are efecte antioxidante, antiinflamatorii și neuroprotectoare. Aceasta explică interesul pentru utilizarea sa ca tratament adjuvant pentru mai mult tulburări mintale, inclusiv schizofrenia [78]. Unul dintre mecanismele atribuite minociclinei este scăderea activării excesive a microgliei care este constatată la pacienții cu schizofrenie [37]. Se consideră că hipocampul este una dintre țintele minociclinei, care stimulează neurogeneza și reduce activarea microgliei [79]. La fel se consideră că minociclina inhibă neurotoxicitatea glutamatului care joacă un rol cheie în patogeneza schizofreniei [79].

Panizzutti B. et al. (2023) a efectuat un reviu sistematic asupra a 10 studii cu minociclină 200 mg ca tratament adjuvant, efectuate până în 2022 și care a inclus 415 pacienți cu schizofrenie pe o perioadă de la 8 săptămâni până la 12 luni. Participanții care au luat tratament adjuvant minociclină pentru tratarea schizofreniei au avut reduse simptomele PANSS totale (-0,36 [-0,65, -0,07], I<sup>2</sup> = 71%), negative (-0,69 [-1,05, -0,33], I<sup>2</sup> = 85%), și simptome generale (-0,33 [-0,64, -0,02], I<sup>2</sup> = 63%). Cu toate acestea, nu a fost raportată o îmbunătățire semnificativă pentru simptomele pozitive (0,12 [0,28, 0,04], I<sup>2</sup> = 8%) sau orice domeniu cognitiv [78]. Deși revizuirea sistematică și meta-analiza oferă estimări globale ale eficacității minociclinei ca tratament adjuvant, acestea nu permit evaluarea directă a relației dintre administrarea intervenției și magnitudinea modificării scorurilor clinice între studii. În acest context, analiza de corelație a fost efectuată pentru a stabili puterea relației dintre tratamentul cu minociclină și scorul total PANSS, în ciuda heterogenității raportate de Panizzutti et al. (2022). Pentru a cuprinde atât relația liniară posibilă dintre parametri, cât și relațiile neliniare, au fost efectuate

testele Pearson, Spearman și Kendall. În baza analizei corelației acestor 10 studii clinice randomizate în care pacienții au fost tratați adjuvant cu minociclina am obținut următoarele rezultate: (Tabelul A.1.13.1 ; Tabelul A.1.13.2; Tabelul A.1.13.3; Figura A.1.13.1; Figura A.1.13.2; Figura A.1.13.3). Conform corelațiilor obținute, există o legătură pozitivă puternică între tratamentul cu minociclină la pacienții cu schizofrenie și scorul total ale scalei PANSS în comparație cu grupul de control (coeficientul Pearson  $r=0.76359297$  ( $P=0.00392580$ ,  $z=2.65838931$ , CI [0.2580, 0.9409], ceea ce reprezintă un rezultat statistic semnificativ. Coeficienții Spearman și Kendall sunt, de asemenea, exprimați prin ecuația  $y = 0.75757576 \cdot x + 1.33333333$ , care demonstrează o legătură pozitivă puternică între tratamentul pacienților cu minociclină în comparație cu grupul de control (pacienții cu schizofrenie fără minociclină). Coeficientul Kendall  $\tau=0.55555556$  ( $P=0.01209257$ ,  $z=2.25417409$ , CI [0.0725, 1]) demonstrează o semnificație statistică. Coeficientul Spearman  $r_s=0.75757576$  arată o corelație pozitivă puternică între tratamentul cu minociclină în grupul cu schizofrenie în comparație cu grupul de control, însă acest rezultat nu este statistic semnificativ, deși este aproape de semnificație ( $P=0.00545813$ ,  $z=2.54536981$ , CI [0.2239, 0.9417]).

**Discuții și concluzii:** Analizele de corelație efectuate evidențiază o asociere pozitivă consistentă între tratamentul adjuvant cu minociclină și scorul total PANSS în studiile incluse în revizuirea sistematică realizată de Panizzutti et al. (2023). Coeficientul de corelație Pearson ( $r = 0,764$ ;  $P = 0,0039$ ) indică o relație liniară pozitivă puternică, statistic semnificativă, sugerând că administrarea minociclinei se asociază cu o modificare favorabilă a scorului total PANSS la nivel de studii. Intervalul de încredere larg, dar integral pozitiv (95% CI: 0,258–0,941), susține consistența acestei corelații. Rezultatele sunt susținute și de coeficientul de corelație Spearman ( $\rho = 0,758$ ;  $P = 0,0055$ ), care indică o corelație pozitivă puternică, cu o valoare foarte apropiată de cea obținută prin coeficientul Pearson. Această concordanță demonstrează că relația dintre tratamentul adjuvant cu minociclină și scorul total PANSS este una stabilă, fiind confirmată indiferent de ipotezele statistice utilizate pentru analiză. Coeficientul Kendall ( $\tau = 0,556$ ;  $P = 0,0121$ ) indică o corelație pozitivă moderată spre puternică, statistic semnificativă, confirmând consistența relației între tratamentul cu minociclină și scorul total PANSS. Similaritatea rezultatelor obținute prin cele trei metode de corelație (parametrică și neparametrice) sugerează că asocierea observată este stabilă și nu este determinată de ipoteze statistice restrictive. Astfel, relația dintre tratamentul adjuvant cu minociclină și ameliorarea scorului total PANSS pare a reflecta o tendință consistentă la nivel de studii, chiar în contextul heterogenității clinice și metodologice raportate în meta-analiza de referință. Totuși, aceste rezultate trebuie interpretate cu prudență, întrucât analiza reprezintă o analiză secundară exploratorie.

Pentru a constata că diferențele observate în scorurile PANSS între grupurile analizate (tratament adjuvant cu minociclină vs. control) sunt semnificative din punct de vedere statistic și nu pot fi explicate prin variația aleatorie a fost efectuat testul ANOVA. Pornim de la ipoteza Ipoteza nulă

(H<sub>0</sub>): Nu există diferențe semnificative statistic între scorurile totale PANSS ale pacienților tratați adjuvant cu minociclină și ale pacienților din grupul de control și Ipoteza alternativă (H<sub>1</sub>): Există diferențe semnificative statistic între scorurile totale PANSS ale pacienților tratați adjuvant cu minociclină și ale pacienților din grupul de control. Conform calculelor, valoarea statisticii F a fost 4,173 ( $p = 0,018$ ), depășind valoarea critică  $F = 3,36$  pentru gradele de libertate (1,9). În aceste condiții, ipoteza nulă a fost respinsă, iar ipoteza alternativă acceptată, indicând existența unor diferențe semnificative statistic între grupuri. Rezultatele sugerează că tratamentul adjuvant cu minociclină este asociat cu o ameliorare semnificativă a scorului total PANSS comparativ cu grupul de control ( Tabelul A1.14.1).

**Concluzie pe simptome totale:** Analizele statistice au evidențiat diferențe semnificative ale scorului total PANSS între grupurile analizate, precum și o asociere pozitivă puternică între administrarea adjuvantă a minociclinei și ameliorarea simptomatologiei la pacienții cu schizofrenie, comparativ cu lotul de control. Pentru scorurile PANSS negative avem următorul tabel integrat (Tabelul A1.14.2):

**Concluzie pe simptome negative:** Analiza ANOVA efectuată pentru scorurile PANSS negative nu a evidențiat diferențe semnificative statistic între grupurile analizate ( $F = 2,085$ ;  $P = 0,147$ ). Aceste rezultate sugerează că tratamentul adjuvant cu minociclină nu determină o ameliorare semnificativă a simptomelor negative comparativ cu lotul de control, în cadrul datelor analizate. Pentru simptomele PANSS pozitive, pornind de la aceleași ipoteze, am obținut următorul tabel integrat (Tabelul A1.14.3):

**Concluzie pe simptome pozitive :** Analiza ANOVA a evidențiat diferențe semnificative statistic ale scorurilor PANSS pentru simptomele pozitive între grupurile analizate ( $F = 10,877$ ;  $P = 0,00083$ ). Aceste rezultate indică faptul că tratamentul adjuvant cu minociclină este asociat cu o ameliorare semnificativă a simptomelor pozitive la pacienții cu schizofrenie comparativ cu lotul de control. Semnificația statistică ridicată sugerează că minociclina exercită un efect benefic asupra simptomelor pozitive, posibil prin mecanisme antiinflamatorii și modularea activării microgliale, susținând ipoteza implicării proceselor imunoinflamatorii în expresia simptomelor pozitive ale schizofreniei. Pentru simptomele PANSS generale, a fost obținut următorul tabel integrat (Tabelul A1.14.4):

**Concluzie pe simptome generale:** Analiza ANOVA a demonstrat existența unor diferențe semnificative statistic ale scorurilor PANSS pentru simptomele generale între grupurile analizate ( $F = 5,276$ ;  $P = 0,016$ ). Aceste date sugerează că tratamentul adjuvant cu minociclină este asociat cu o ameliorare semnificativă a simptomelor generale ale schizofreniei comparativ cu grupurile de control. În ansamblu, datele susțin faptul că minociclina administrată ca tratament adjuvant are un efect benefic semnificativ asupra simptomelor totale, pozitive și generale ale schizofreniei, în timp ce impactul asupra simptomelor negative rămâne limitat, subliniind necesitatea unor strategii terapeutice diferențiate și a unor studii suplimentare orientate specific asupra acestui domeniu simptomatic.

Următoarele studii clinice, din cauza heterogenității datelor nu au fost incluse în tabel, însă reflectă rezultatele obținute după analiza efectuată: Weiser et al.(2018) într-un studiu efectuat asupra 200 pacienți cu schizofrenie(100 lotul de studiu și 100 placebo)pe o perioadă de 16 săptămâni cu doza de minociclină 200 mg/zi nu a constatat diferențe semnificative între ambele grupuri conform scalei PANSS(  $p=0.862$ ), CGI sau BAGS [80]. Deakin B. et al.(2019) în studiul care a întrunit 207 pacienți tratați cu minociclina 300 mg/zi pe o perioadă de 2,6,9,12 luni post-tratament În comparație cu placebo, ajustarea cu minociclină nu a avut niciun efect asupra severității simptomelor negative [diferența efectului tratamentului  $-0,186$ , interval de încredere (CI) 95%  $-1,225$  până la  $0,854$ ] pe parcursul a 2, 6, 9 și 12 luni. Autorii concluzionează că nu au existat efecte semnificative statistic ale tratamentului [81]. Herniman SE,(2023) în studiul asupra a 194 pacienți selectați, cu CRP<10mg/L și care au fost tratați cu minociclina anterior și evaluați la un interval de 6 luni au constatat că IL-6, TNF- $\alpha$  și IFN- $\gamma$  au cea mai mare influență asupra nivelurilor de citokine la pacienții cu schizofrenie. S-a constatat conexiunea acestor citokine cu simptomele depresive și suspiciozitatea decat cu simptomele pozitive sau negative din schizofrenie. Autorii consideră că aceste citokine pot fi considerate markeri de țintă sau endofenotip ai inflamației în schizofrenie cu răspuns predictiv pentru terapii antiinflamatorii [82]. Quarishi I. et al.(2023) într-un studiu placebo-controlat la persoane cu risc pentru psihoză în baza chestionarului de simptome prodromale – 16 și care au primit minociclină 200 mg/zi sau omega-3 1200 mg/zi nu au constatat diferențe terapeutice în grupurile studiate, rata de tranziție spre psihoză fiind maximă în grupul pacienților care au primit minociclină și omega-3 [83]. În acest studiu sub aspect de proiectare scala simptomelor prodromale nu captează toate simptomele clinice. La fel nu au fost măsurate nivelurile de markeri inflamatori care ar concorda cu acuitatea simptomelor. Datele avute vin în favoarea faptului că efectul maxim al terapiei antiinflamatorii este corelat cu acuitatea simptomelor clinice și nivelului crescut de citokine. Long, Y et al.(2023) au activat celulele microgliei cu lipopolizaharide (LPS) și tratate în continuare cu minociclină, haloperidol și risperidonă. Studiul a constatat că minociclina, risperidona și haloperidolul au inhibat semnificativ modificările morfologice și au redus expresia proteinei OX-42 indusă de LPS. În metaanaliza efectuată de Xiang YQ et al.(2017) a 8 studii clinice cu minociclina ( 548 pacienți cu schizofrenie) care au administrat minociclina (  $171.9 \pm 31.2$  mg/zi ) în proporția 52.2 % minociclina versus 47.8% placebo, evaluarea PANSS/BPRS a scorurilor totale [SMD:  $-0,64$ , (95%CI:  $-1,02$ ,  $-0,27$ ),  $P=0,0008$ ;  $I^2=74\%$ ], scorurilor simptomelor pozitive, negative și generale [SMD:  $-0,69$  până la  $-0,22$  (95%CI:  $-0,98$ ,  $-0,03$ ),  $P=0,02-0,00001$ ;  $I^2=7-63\%$ ] au constatat o superioritate semnificativă a tratamentului adjuvant cu minociclină față de placebo. Nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește funcția neurocognitivă, rata de întrerupere și reacțiile adverse între cele două grupuri. Această meta-analiză a arătat că minociclina adjuvantă pare a fi eficientă și sigură pentru schizofrenie [84].

**Concluzii asupra eficacității minociclinei:** Datele disponibile din studii clinice randomizate, revizuirii sistematice și meta-analize indică faptul că minociclina, administrată ca tratament adjuvant la terapia antipsihotică standard, exercită un efect benefic moderat asupra simptomatologiei globale a schizofreniei, în special asupra scorului total PANSS și a domeniilor simptomelor pozitive și generale. În același timp, studiile negative sau neutre, inclusiv cele desfășurate la pacienți cronici sau la populații cu risc pentru psihoză, sugerează că eficacitatea minociclinei este dependentă de contextul clinic, de acuitatea simptomelor și, probabil, de statusul inflamator de bază.

### **3.7.4 Analiza integrată a terapiilor antiinflamatorii adjuvante în schizofrenie**

M.Cho et al.(2019) a efectuat o metaanaliză asupra a 2914 pacienți cu schizofrenie supuși tratamentului adjuvant cu medicamente antiinflamatorii fiind evaluate schimbările în scala PANSS, funcționarea globală, cogniție și simptomele extrapiramidale adverse. Datele au evidențiat eficacitatea superioară a agenților antiinflamatori în reducerea scorului total PANSS ( $g = 0,41$ , interval de încredere 95% (CI) = [0,26, 0,56]), a simptomelor pozitive ( $g = 0,31$ , 95% CI, [0, =1,56] 0,48]) și simptomelor negative ( $g = 0,38$ , 95% CI = [0,23, 0,52])[85]. Strube W. prezintă o metaanaliză asupra medicamentelor antiinflamatorii utilizate în schizofrenie în baza a 70 de studii controlate randomizate cu 4104 participanți și a arătat că adăugarea unui agent antiinflamator la tratamentul antipsihotic a fost superioară adăugării placebo (SMD = -0,29; 95% CI = -0,40 la -0,19) [75]. Çakici N. et al.(2019) a efectuat metaanaliza a 57 studii clinice cu substanțe antiinflamatorii. Conform cu rezultatele obținute pentru aspirină [dimensiunea medie ponderată a efectului (ES): 0,30;  $n = 270$ ; 95% CI (CI) 0,06–0,54], estrogeni (ES: 0,78;  $n = 723$ ; CI 0,36–1,19), minociclină (ES: 0,40;  $n = 946$ ; CI 0,11–0,68) și N-acetylcisteină (ES: 1,00;  $n = 442$ ; CI 0,60–1,41) datele au fost semnificative în meta-analiză a cel puțin două studii. Valorile  $I^2$  indică niveluri variabile de heterogenitate între studii. De exemplu, estrogenii și minociclina prezintă heterogenitate moderată spre ridicată ( $I^2 = 84,15\%$  și  $76,97\%$ , respectiv), sugerând că rezultatele pot varia între studii din cauza variațiilor în designul studiului sau în populațiile de pacienți [61] (Fig.A1.14). În ansamblu, rezultatele oferite de Çakici N. et al.(2019), indică faptul că doar o parte dintre agenții antiinflamatori evaluați demonstrează un beneficiu clinic semnificativ și reproductibil, susținut de cel puțin două studii clinice independente. Dintre aceștia, aspirina, estrogenii, minociclina și N-acetylcisteina prezintă dimensiuni ale efectului pozitive și semnificative statistic, sugerând un impact favorabil asupra simptomatologiei schizofreniei atunci când sunt utilizați adjuvant terapiei antipsihotice standard. În tabelul A1.15 sunt prezentate datele mai multor studii cu referință la medicamentele antiinflamatorii în schizofrenie[20,62,90–98,63,67,76,84,86–89]. Pentru a stabili raportul dintre între două variabile și anume durata și efectul tratamentului cu antiinflamatoare au fost selectate studiile în care au fost relatate durata și mărimea efectului (Tabelul A1.16). În baza acestor date prin intermediul programei statscharts a fost alcătuită diagrama de dispersie (scatter plot)(StatsCharts. Online statistical charts and data visualization tool. Available from:

<https://www.statscharts.com> )(Figura A1.15). Din diagramă se poate constata că aspirina poate fi foarte eficientă la început, dar efectul nu se menține pe termen lung. Celecoxib oferă beneficii în primele săptămâni, dar eficiența scade ulterior, iar minociclina are un efect modest, dar stabil, posibil mai potrivită pentru tratament pe termen lung.

### **3.8 Corelația dintre durata, doza și efectul terapiei antiinflamatoare**

Pentru evidențierea raportului dintre durata, doza și efectul terapiei adjuvante cu 3 substanțe antiinflamatorii în care se constată efecte clinice valide în majoritatea studiilor, au fost selectate acele studii în care au fost prezentați acești 3 parametri. Datele de metaanaliză și revizuirile sistematice au fost excluse din cauza lipsei acestor parametri. După cum reiese din tabelul de mai jos, tratamentul adjuvant cu aspirina a fost administrat în mediu la grupul populațional în limitele vârstei de 20-45 ani în limitele de timp între 3 și 8 săptămâni, iar doza variind între 325 și 1000 mg/zi. Studiul efectuat de M. Weiser (2021) cu durata de administrare de 16 săptămâni și doza de 1000 mg nu a fost inclus în tabel nefiind specificat tipul de tratament antipsihotic. S-a constatat că doza de 325-500 mg oferă mai puține reacții adverse și conform datelor oferă rezultate pozitive. Celecoxibul a fost utilizat în doza de 400 mg/zi pe o perioadă de la 5 până la 8 săptămâni având o limită de vârstă 19-47,3 ani. Minociclina a fost administrată în doza de 200 mg cu vârsta între 24.7-27.7 ani, dar cu o perioadă mai îndelungată între 8 și 48 săptămâni.

Așadar, pacienții mai tineri, în limitele de 25–30 ani, au tendința de a răspunde mai bine la tratamentele adjuvante. Se constată o corelație slab pozitivă între vârstă mai mică și răspuns terapeutic superior, în special pentru tratamente ca minociclina sau celecoxib în fazele incipiente ale schizofreniei.

**Discuții:** Astfel, media vârstei pentru aspirină a fost 33.5 ( limitele 20-45 ani), celecoxib 35 ani (limitele 19-47), minocicline 31 ( limitele 25-41). Astfel media generală este de 33 ani (limitele 19-47 ani). Durata medie a tratamentului adjuvant cu aspirina a durat 8 săptămâni (limitele 6-12 săptămâni), celecoxib 7 săptămâni ( limitele 5-8 săptămâni), iar minocicline a avut o durată medie de 21 săptămâni (limitele 4-48 săptămâni). Astfel rata de răspuns generală pentru cele trei antiinflamatoare comparativ cu lotul de control a fost de 83 % din totalul de 12 studii evaluate.

**Astfel,** răspunsul terapeutic ramane ridicat indiferent de variația vârstei. Vârstele pacienților au variat între 19 și 47,3 ani, însă răspunsul clinic a fost pozitiv în peste 83% din studii, indicând că vârsta nu este un limitator major al eficienței tratamentului adjuvant antiinflamator. Substanțe ca minociclina și aspirina au arătat eficiență atât în tineri (20–30 ani), cât și la pacienți mai în vârstă (40+ ani).

Durata tratamentului mai lungă nu garantează un răspuns mai bun. Tratamente scurte cu aspirină (6–8 săptămâni) sau celecoxib (5–8 săptămâni) au generat răspunsuri clinice pozitive. Durata optimă poate depinde mai mult de profilul pacientului și selecția biomarkerilor inflamatori decât de lungimea tratamentului în sine. Cele mai bune rate de răspuns au fost în terapii combinate. Atât pentru aspirină

cât și pentru minociclină, combinația cu un antipsihotic a dus la rate de răspuns clinic semnificativ mai bune decât monoterapia. Acest lucru sugerează că mecanismele antiinflamatorii pot potența efectul antipsihoticelor, în special în forme cu simptomatologie negativă rezistentă.

### **3.9 Impactul terapiei adjuvante antiinflamatorii cu indicatorii de calitate a vieții în schizofrenie**

Domenii esențiale ale calității vieții în schizofrenie include sănătatea fizică (percepțiile generale asupra sănătății și durerea corporală), domeniul psihologic (sănătatea mentală, starea emoțională și funcționarea cognitivă), relațiile sociale (relațiile interpersonale, sprijinul social și activitățile sociale) și mediul extern care include condițiile de viață, resursele financiare, siguranța și accesul la informații și servicii. Parametrii calității vieții sunt măsurabili deasemenea prin indicatorii subiectivi (satisfacția personală și percepția propriei stări de bine) și cei obiectivi reprezentați prin indicatori ca locuința, angajarea, implicarea socială. Evaluarea calității vieții în schizofrenie necesită o abordare multidimensională care să ia în considerare atât experiențele subiective, cât și funcționarea obiectivă în domeniile fizic, psihologic, social și de mediu. Cea mai eficientă evaluare combină multiple instrumente de măsurare, având în vedere faptul că diferitele metode surprind aspecte distincte ale calității vieții. Cercetările constată relații bidirecționale semnificative între interleukinele proinflamatorii și indicatorii calității vieții în schizofrenie. Nivelurile crescute ale citokinelor proinflamatorii, în special IL-6, TNF- $\alpha$  și IL-1 $\beta$ , sunt asociate în mod constant cu o calitate a vieții mai scăzută, o severitate crescută a simptomelor și rezultate funcționale mai slabe. Pe de altă parte, reducerea acestor markeri inflamatori prin diverse intervenții se corelează cu îmbunătățirea calității vieții, un răspuns terapeutic mai bun și o recuperare funcțională îmbunătățită.

#### **3.9.1 Markeri inflamatori centrali și relațiile acestora cu calitatea vieții**

*Interleukina-6 (IL-6) și calitatea vieții:* IL-6 este cel mai constant marker proinflamator în schizofrenie și prezintă asocieri solide cu indicatorii calității vieții. Nivelurile crescute de IL-6 sunt legate de o stare de bine fizică și psihică mai scăzută la pacienții cu schizofrenie. Studiile demonstrează că IL-6 se corelează semnificativ cu o stare de bine mintală și fizică mai redusă [99]. Relația dintre IL-6 și calitatea vieții pare să fie mediată de mai multe căi, inclusiv disfuncția metabolică, afectarea cognitivă și severitatea simptomelor. *Factorul de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ) și starea de funcționalitate :* Nivelurile de TNF- $\alpha$  prezintă corelații negative puternice cu nivelul de calitate a vieții în schizofrenie. Nivelurile periferice inițiale de TNF- $\alpha$  sunt asociate negativ cu remisia la 6 luni la pacientele de sex feminin, sugerând că TNF- $\alpha$  crescut poate împiedica recuperarea și îmbunătățirea funcțională [30]. TNF- $\alpha$  se corelează pozitiv cu simptomele adverse și negativ cu mai multe funcții cognitive, inclusiv atenția, memoria verbală și funcția executivă [30].

*Proteina C-reactivă (CRP) și calitatea vieții :* CRP este un marker de screening util pentru detectarea inflamației la pacienții cu schizofrenie și prezintă asocieri consistente cu calitatea vieții. Pacienții cu niveluri crescute de CRP (>3,0 mg/l) au o calitate a vieții mai redusă comparativ cu cei cu niveluri

normale[100]. După ajustarea pentru variabile sociodemografice și clinice, persoanele cu CRP crescut au demonstrat o calitate a vieții semnificativ mai scăzută decât cei cu CRP normal (OR = 0,57, IC 95% = 0,46–0,68)[101]. Nivelurile crescute de CRP sunt asociate cu simptome mai severe și cu rezultate mai slabe privind calitatea vieții. Studiile arată că pacienții cu CRP crescut prezintă scoruri mai mari în diferite categorii PANSS, inclusiv scorul total, scorurile pentru simptome pozitive, negative și de psihopatologie generală. CRP este invers corelat cu grosimea corticală în regiunile frontale, insulare și temporale ale creierului, sugerând existența unor mecanisme neurobiologice care stau la baza relației dintre inflamație și calitatea vieții[24]. În continuare, din 50 de surse am selectat 8 cu rezultate care au avut un design de cercetare bine structurat și definit pentru evaluarea directă sau indirectă a indicatorilor de calitate a vieții (Tabelul A1.18 ).

**Discuții:** Inflamația sistemică reprezintă un determinant biologic relevant al calității vieții în schizofrenie. Terapia antiinflamatorie adjuvantă are potențial de a îmbunătăți calitatea vieții prin mecanisme indirecte. Efectul asupra calității vieții pare a fi mediat în principal prin reducerea simptomelor negative, îmbunătățirea funcționării cognitive și a adaptării sociale, mai degrabă decât printr-o influență directă asupra percepției subiective a stării de bine. Datele analizate susțin existența unor relații consistente și bidirecționale între markerii inflamatori proinflamatori (IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP) și indicatorii calității vieții. Nivelurile crescute ale acestor markeri sunt asociate cu o stare de bine fizică și psihologică mai scăzută, funcționare socială deficitară, afectare cognitivă și severitate clinică mai mare, ceea ce justifică abordarea inflamației ca țintă terapeutică adjuvantă. Terapia adjuvantă cu antiinflamatoare, în special cu aspirină, N-acetilcisteină, poate contribui la îmbunătățirea stării funcționale și cognitive, două dimensiuni esențiale ale calității vieții la pacienții cu schizofrenie.

**În ansamblu,** aceste rezultate susțin concluzia că terapia antiinflamatorie adjuvantă nu reprezintă o strategie uniform eficientă în schizofrenie, ci una care necesită selecția atentă a pacienților, pe baza caracteristicilor clinice și biologice. Identificarea subgrupurilor cu inflamație relevantă și utilizarea markerilor inflamatori ca instrumente de stratificare terapeutică reprezintă direcții esențiale pentru optimizarea intervențiilor antiinflamatorii adjuvante și pentru dezvoltarea unor abordări personalizate în tratamentul schizofreniei. Există o necesitate urgentă de abordări terapeutice personalizate, care să se concentreze asupra pacienților ce prezintă inflamație periferică relevantă, mai degrabă decât adăugarea unui antiinflamator nesteroidian (AINS) la fiecare pacient cu schizofrenie și simptomatologie persistentă.

## **4. DISFUNȚIA MITOCONDRIALĂ ȘI DEZECHILIBRUL FOSFOLIPIDIC CA MECANISME PATOGENETICE ALE SCHIZOFRENIEI: ROLUL ACIZILOR GRAȘI POLINESATURAȚI, NIACINEI ȘI STRESULUI OXIDATIV ÎN TRANZIȚIA CĂTRE PSIHOZĂ**

### **4.1 Introducere**

Mitocondriile sunt parte componentă a celulelor eucariote și joacă un rol esențial în producerea de energie. Mitocondriile produc aproximativ 95% din adenzin trifosfat (ATP) celular prin fosforilare oxidativă [102]. De asemenea, mitocondriile sunt esențiale pentru funcții celulare ca captarea și eliberarea controlată a ionilor de calciu [103], modularea activității sinaptice [104], reglarea apoptozei [105] și producerea speciilor reactive de oxigen [106]. Anomaliile acestor procese pot duce la scăderea metabolismului și la o activitate sinaptică defectuoasă. În modelele animale de schizofrenie au fost demonstrate afectarea arborizării dendritice, a sinaptogenezei și a potențării pe termen lung și a memoriei. Pe lângă aceasta, la pacienții cu schizofrenie au fost observate de mult timp modificări ale metabolismului cerebral și ale funcției mitocondriale [107]. Patologia mitocondrială este o constatare frecventă în schizofrenie, evidențiată prin diverse tehnici la pacienți, în probe post-mortem, în linii celulare și în modele animale [108]. Astfel, schizofrenia nu este doar o boală cu tulburări ale transmiterii sinaptice, ci și o afecțiune însoțită de disfuncții sistemice și celulare ale metabolismului energetic [109]. Deficite în exprimarea diferitelor gene mitocondriale au fost identificate în multiple cohorte cu schizofrenie. Majoritatea regiunilor cerebrale investigate au fost regiuni corticale sau hipocampul [110–112]. În condiții de stres oxidativ cronic, nivelurile de proteine oxidate cresc, ceea ce poate provoca disfuncții celulare și, în final, moarte celulară. Studiile postmortem indică o scădere a densității neuronale și gliale în anumite regiuni cerebrale, sugerând implicarea apoptozei în patogeneza schizofreniei. Ca răspuns la semnalele intracelulare generate de stresul celular și disfuncția mitocondrială, se poate activa calea intrinsecă a apoptozei, prin eliberarea din mitocondrii a factorilor proapoptotici [113]. Datele actuale indică un rol important al mecanismelor mitocondriale în patogeneza schizofreniei. În prezent lipsește o înțelegere complexă a modului în care dezechilibrul acestor procese poate contribui la apariția simptomelor psihopatologice. Funcția mitocondriilor depinde de mai multe procese legate de mitocondrii, inclusiv procesele de fisiune, fuziune și transport. Fisiunea mitocondrială este un proces în mai multe etape prin care o mitocondrie se divizează în două mitocondrii mai mici. Acest proces duce la formarea de noi mitocondrii, aspect esențial pentru celulele care se divid și cresc rapid, asigurându-le un număr adecvat de mitocondrii [114]. Fisiunea mitocondrială permite, de asemenea, redistribuirea mitocondriilor. Prin formarea mitocondriilor mai

mici, acest proces facilitează o redistribuire mai eficientă a acestor organite de dimensiuni reduse către regiunile celulare cu cerințe energetice crescute. Fuziunea mitocondrială permite celulelor să formeze rețele mitocondriale interconectate, prin generarea unor mitocondrii tubulare sau alungite. Aceste rețele funcționează ca sisteme unite, favorizând fosforilarea oxidativă și conducând la o eficientizare a energiei în cellule [115].

#### **4.2 Disfuncția mitocondrială, stresul oxidativ și neurotransmisia dopaminergică în schizofrenie**

Metabolismul dopaminergic reprezintă o sursă importantă de stres oxidativ mitocondrial în schizofrenie și are următorul mecanism patogenetic: În condiții fiziologice, dopamina (DA) este metabolizată cu participarea enzimelor mitocondriale - monoaminoxidaza (MAO) și catecol-O-metiltransferaza (COMT). Acest proces care duce la formarea peroxidului de hidrogen ( $H_2O_2$ ) și a altor forme reactive de oxigen (ROS) [116]. În condițiile unui exces de dopamină sau ale unei utilizări deficitare a acesteia similar schizofreniei, are loc o creștere a nivelului de specii reactive de oxigen, fapt care deteriorează membrana mitocondrială, reduce diferența de potențial electric între cele două fețe ale membranei interne mitocondriale ( $\Delta\Psi_m$ ) și activitatea complexului I (NADH-dehidrogenază) [116–118]. Potențialul membranei mitocondriale interne ( $\Delta\Psi_m$ ) este considerat motorul sintezei de ATP și este esențial pentru funcțiile mitocondriale: transportul proteinelor, homeostazia calciului, menținerea integrității mitocondriale. Scăderea diferenței de potențial electric în schizofrenie se asociază cu stresul oxidativ și activarea mecanismelor de apoptoză. Mitocondriile disfuncționale au o capacitate redusă de degradare a dopaminei, ceea ce duce la acumularea acesteia în citosol și, ca urmare, la oxidarea accentuată și deteriorarea neuronilor [118]. Toxicitatea dopaminei asupra mitocondriilor în culturile de neuroni și oligodendrocite se manifestată prin reducerea potențialului membranei mitocondriale ( $\Delta\Psi_m$ ), reducerea activității complexului I (cel mai mare complex enzimatic din lanțul respirator mitocondrial), scăderea producției de adenzin trifosfat (ATP), creșterea nivelului de specii reactive de oxigen (ROS), activarea apoptozei [119,120]. Genele mitocondriale în schizofrenie pot prezenta anomalii, mutații și polimorfisme. În special, DISC1 (Disrupted-in-Schizophrenia 1 - Genul perturbat în schizofrenie 1) participă la procesele de fuziune și fuziune mitocondrială, precum și la transportul mitocondriilor în dendrite, iar dereglarea sa perturbă dezvoltarea rețelelor neuronale și funcția sinaptică [121,122]. Numele „Disrupted-in-Schizophrenia” vine din faptul că în acea familie s-a observat o ruptură (translocăție) în acest gen, corelată cu tulburările psihiatrice [116,123–126]. Sub aspect clinic, hiperactivitatea dopaminergică striatală este asociată cu simptomele pozitive ca halucinații sau delir, iar hipoactivitatea dopaminergică prefrontală este asociată cu simptomele negative și tulburările cognitive [124–126]. Nu este încă clar dacă

disfuncția mitocondrială anticipează debutul schizofreniei sau dacă apare ulterior, ca efect al terapiei antipsihotice. O parte dintre studiile care au examinat creierul persoanelor cu schizofrenie au constatat disfuncții mitocondriale care nu au fost legate de terapia cu antipsihotice [127]. Investigațiile asupra pacienților aflați la primul episod psihotic au identificat anomalii mitocondriale apărute înainte de tratamentul antipsihotic [128]. Deși atât antipsihoticele tipice, cât și cele atipice pot altera funcția mitocondrială, modul de acțiune diferă între ele. În general, medicamentele tipice exercită o inhibiție mai pronunțată asupra funcției mitocondriale și induc stres oxidativ mai mare decât cele atipice. Aceasta a fost evidențiată prin modificări ale potențialului membranei mitocondriale [129,130]. Astfel, se sugerează idea stabilirii efectului antipsihoticelor funcție de relația cu activitatea mitocondrială [131]. În procesul terapeutic antipsihoticele tipice par să modifice mai ales expresia genelor legate de proteine nucleare, de răspunsul la stres și de fosforilare, în timp ce antipsihoticele atipice influențează predominant gene asociate cu aparatul Golgi, reticulul endoplasmatic și transportul citoplasmatic [132]. În consecință, atipicele tind să aibă un efect global mai puțin nociv asupra funcțiilor celulare esențiale, deoarece intervin în compartimente implicate în procesare și transport, nu direct asupra nucleului. Pentru că țintele afectate de antipsihoticele tipice sunt mai vulnerabile și mai cruciale pentru integritatea celulară, impactul lor negativ potențial este mai mare comparativ cu al atipicelor. Huhn M. et al. (2019) în metaanaliza asupra a 402 studii care au inclus 53 463 de participanți repartizați aleator la 32 de antipsihotice de primă și a doua generație sau placebo, au constatat că toate antipsihoticele au redus simptomele globale mai mult decât placebo (diferența nu a fost semnificativă pentru șase medicamente), cu mărimi medii ale efectului între  $-0,89$  și  $-0,03$  (mediana  $-0,42$ ). Autorii sugerează idea că antipsihoticele scad intensitatea simptomelor psihotice, iar pentru simptomele negative și cognitive efectul este adeseori mic [133]. Alt grup de medicamente utilizat additional în stările psihotice, benzodiazepinele, par să posede un efect antiapoptotic. Liganzii receptorului periferic al benzodiazepinelor au contracarat efectele induse de lipopolizaharidă și anume creșterea producției de specii reactive de oxigen (ROS), intensificarea apoptozei, scăderea potențialului membranei mitocondriale și alterarea ultrastructurii mitocondriale. Totodată, acești liganzi au stimulat expresia proteinelor și genelor cu rol antiapoptotic și au inhibat expresia celor cu rol proapoptotic [134,135]. La pacienți cu schizofrenie tulburările structurale și funcționale ale aparatului mitocondrial duc la creșterea stresului oxidativ, la perturbarea reglării transducerii dopaminergice și glutamatergice și, în consecință, la formarea tabloului clinic al bolii, cu simptome negative și cognitive pronunțate. Pe această bază s-a conturat ipoteza utilității strategiilor adjuvante orientate spre mitocondrii în tratamentul schizofreniei.

### 4.3 Material și metode

În acest capitol au fost analizate intervențiile adjunctive cu potențial de țintire mitocondrială în schizofrenie și rolul acizilor grași polinesaturați (omega-3/omega-6) și al niacinei în patogeneză și în tranziția către psihoză. Abordarea metodologică a inclus: (1) sinteza dovezilor din surse secundare (umbrella review, meta-analize, review-uri sistematice) pentru intervențiile mitocondriale; (2) o meta-analiză proprie pentru efectul omega-3 asupra PANSS total, pe baza studiilor clinice randomizate care au raportat date omogene (Mean, SD, N) pentru grupul omega-3 și placebo; (3) o revizuire a literaturii privind testul cu niacină și mecanismele sale (flushing/axă prostaglandine–fosfolipide–PUFA/NAD). Căutarea bibliografică pentru componenta niacină/PUFA și tranziția către psihoză a fost realizată în bazele PubMed, MEDLINE, Scopus, Cochrane Library și Research4Life, pentru literatura publicată până în anul 2024 inclusiv. Analiza statistică și programe utilizate: Meta-analiza PANSS (omega-3) a fost realizată în RevMan Web (The Cochrane Collaboration, 2023), utilizând datele (Mean/SD/N) introduse pentru fiecare studiu și generând forest plot. Vizualizările (forest plot pentru terapiile mitocondriale, harta termică, grafice comparative) au fost realizate în MATLAB (The MathWorks, Inc., MATLAB R2025b, Natick, MA, 2025). Pentru clasificarea nivelului dovezilor, compușii au fost grupați într-un sistem standardizat operational A-C. Rezultatele au fost sintetizate sub formă de tabele și figuri.

### 4.4 Rezultate și discuții

În vederea unei evaluări comparative a dovezilor, a fost realizată o sinteză sub formă de tabel a intervențiilor adjuvante cu potențial mitocondrial în schizofrenie (Tabelul A2.19). În baza acestor date am vizualizat mărimea efectului (Diferența Medie Standardizată, DMS) și intervalele de încredere 95% pentru fiecare intervenție utilizând un forest plot. Axa verticală listează intervențiile, iar axa orizontală reprezintă DMS. Valoarea 0 indică lipsa diferenței. Semnul negativ al DMS corespunde unei îmbunătățiri în favoarea intervenției (scădere a scorului simptomelor)(Figura A2.16).

**Astfel**, figura forestieră susține utilitatea N-acetilcisteinei (NAC) ca intervenție adjuvantă cu cea mai bună combinație între mărimea și consistența efectului, în timp ce sarcosina, citicolina, L-lizina, EGb și omega-3 rămân opțiuni promițătoare, dar cu limitări în metodologia studiilor. Heterogenitatea ridicată între studii, posibila influență a biasului de publicare și diferențele de design (stadiul bolii, doze, durată, criteriile de includere) limitează generalizarea concluziilor. Nivelul dovezilor este redat în tabelul A2.20.

În continuare, au fost evaluați separat 4 parametri dintre substanțele adjunctive cu acțiune mitocondrială în schizofrenie: Nivelul de evidență, diferența medie standardizată (SMD), compatibilitatea cu antipsihoticele și siguranța. Ca rezultat au fost selectate 10 surse bibliografice (o

sursă a fost exclusă datorită dublurii datelor) care au prezentat acești parametri, iar substanțele fiind administrate ca adjuvanți în schizofrenie. Design-ul studiului, analiza statistică prezentă, biasuri și limitări menționate au fost criterii adiționale de selecție. Studiul a inclus umbrella review (care a integrat 29 metaanalize și 63 studii clinic randomizate, în total 4219 participanți), o metaanaliză ( 7 studii clinice cu 440 participanți), 4 reviiuri sistematice cu 3783 participanți ( 2 reviiuri sistematice număr participanți nespecificat), 2 studii clinice cu 145 participanți. Datele studiilor incluse sunt reflectate în tabelul A2.21.

Pentru a facilita o comparație integrată între intervențiile adjuvante cu potențial mitocondrial, a fost construită o hartă termică (heatmap) care sintetizează simultan patru dimensiuni relevante: nivelul dovezilor (codificat ordinal), magnitudinea efectului (SMD), compatibilitatea cu tratamentul antipsihotic și profilul de siguranță. Această reprezentare vizuală permite identificarea rapidă a intervențiilor cu profil global favorabil și evidențiază zonele cu lipsă de date (celule 'missing'), contribuind la interpretarea comparativă a rezultatelor din sintezele existente. Figura a fost generată în MATLAB (MathWorks, MATLAB R2025b), utilizând valorile SMD și nivelurile de evidență extrase din tabelele anterioare. Pentru a permite o comparație vizuală directă între intervenții, valorile SMD au fost exprimate ca mărime a efectului (valoare absolută), fără a lua în considerare semnul acestora (Figura A2.17).

**Discuții:** Citicolina are cea mai mare valoare a efectului standardizat (SMD ), nivel de evidență moderată (B), siguranță ridicată și compatibilitate bună. NAC rămâne cel mai sus la nivelul dovezii (A = 3), cu SMD moderat-mare și profil foarte bun de siguranță și compatibilitate. Omega-3 prezintă eficacitate moderată și profil de siguranță excellent, compatibilitate bună cu antipsihotice. Sarcosină are eficacitate mai mică și siguranță moderată (2), dar compatibilă cu antipsihotice. Ginkgo biloba are siguranță excelentă, compatibilă și nivel de evidență B. dar are lipsă date SMD. În continuare sunt redate valorile adjuvanților pe fiecare parametru. Figura A2.18 permite o comparație detaliată, evidențiind diferențele specifice între adjuvanți pentru fiecare criteriu evaluat. (Material primar 3-cod matlab). Componentele figurii relectă nivelul de dovezi, diferența medie standardizată, siguranța și compatibilitatea cu antipsihotice per studiu a adjuvanților mitocondriali în schizofrenie. În figură, mărimea efectului este reprezentată prin valoarea absolută a SMD pentru comparabilitate vizuală.

**Discuții:** Analiză comparativă a adjuvanților mitocondriali (Figura A2.18)

#### ***Compuși cu nivel ridicat de dovezi: N-acetilcisteină (NAC)***

**Eficacitate:** Dovezi consecvente privind ameliorarea simptomelor negative, generale și totale, la fel și a domeniilor cognitive, în mai multe reviiuri sistematice și meta-analize. **Mărimea efectului:** Moderată (SMD între -0,41 și -0,92, acolo unde este raportată). **Siguranță:** Ridicăta. Nu s-au raportat

evenimente adverse semnificative sau interacțiuni medicamentoase în studiile disponibile privind siguranța. *Compatibilitate:* Excelentă. Raportată ca fiind compatibilă cu antipsihotice, inclusiv clozapină, olanzapină și risperidonă. *Nivelul dovezilor:* Ridicat (A), deși unele meta-analize evaluează calitatea dovezilor ca fiind scăzută sau foarte scăzută din cauza heterogenității și a dimensiunilor mici ale eșantioanelor.

***Compuși cu nivel moderat de dovezi: Citicolină***

*Eficacitate:* Eficacitate ridicată (SMD aproximativ -1,05) în meta-analizele de tip rețea. *Calitatea dovezilor:* Scăzută, din cauza numărului limitat de studii și a heterogenității ridicate. *Siguranță și compatibilitate:* Bună. Nu s-au raportat evenimente adverse sau interacțiuni medicamentoase semnificative.

***Sarcozină:***

*Eficacitate:* Moderată, în special pentru simptomele negative la pacienții stabili, non-refractari (SMD între -0,36 și -1,26). *Siguranță:* Moderată spre ridicată. S-a raportat tolerabilitate bună. *Compatibilitate:* În general bună, dar eficacitatea poate fi redusă în combinație cu clozapină.

***Acizi grași Omega-3:***

*Eficacitate:* Eficienți în fazele acute (SMD -0,83), cu variații ale dimensiunilor efectului și ale calității dovezilor. *Siguranță și compatibilitate:* Ridicată. Profil de siguranță favorabil și compatibilitate bună raportate. *Nivelul dovezilor:* Moderat (B).

***Extract de Ginkgo biloba (EGb 761):***

*Eficacitate, siguranță și compatibilitate:* Nu au fost evaluate direct în aceste 10 studii, însă meta-analizele anterioare susțin un efect moderat asupra simptomelor negative, o siguranță ridicată și o compatibilitate bună.

**Astfel**, dintre studiile incluse, N-acetilcisteina (NAC) se remarcă drept adjuvantul mitocondrial cu cel mai echilibrat și consistent profil în schizofrenie, susținut de o eficacitate constantă, o siguranță ridicată și o compatibilitate excelentă cu antipsihoticele. Citicolină, sarcozină și acizii grași omega-3 reprezintă alternative promițătoare, având dovezi moderate privind eficacitatea și profiluri de siguranță favorabile. Extractul de Ginkgo biloba este susținut de dovezi anterioare care indică o eficacitate moderată și o siguranță ridicată.

**4.4.1 Acizii grași polinesaturați, niacina și tranziția către psihoză**

Analizând efectul acizilor grași omega-3 asupra factorilor implicați în patofiziologia inflamației care este asociată schizofreniei, s-a constatat un efect antiinflamator în 10 din 12 cazuri studiate. Acizii grași omega-3 acționează asupra metabolismului interleukinelor, reducând nivelurile IL-1 $\beta$  și IL-6, care sunt mediatori inflamatori[136][137]. Alt studiu care a inclus 33 de studii clinice cu un total de

2068 de participanți, au concluzionat că un aport zilnic de 1 g de acizi grași omega-3 a redus semnificativ nivelurile de IL-6 (SMD = -1,17 pg/mL; IC95%: -1,78 - -0,55; p < 0,001; GRADE = moderat) și TNF- $\alpha$  (SMD = -2,15 pg/mL; IC95%: -3,14 - -1,16; p < 0,001) [138]. Creșterea nivelurilor acizilor grași polinesaturați omega-6 (PUFA) la persoanele care au progresat către psihoză (CHR-C) poate reflecta activarea cascadei prostaglandinelor și a răspunsului inflamator indus de citokine la nivel cerebral. Aceste procese au fost descrise ca mecanisme potențiale ale neuroinflamației în schizofrenie și tulburările din spectrul psihotic [136,137,139]. Tulburările structurii fosfolipidelor membranare, conform teoriei membranei propuse de Horrobin [140,141], pot duce la modificarea sensibilității receptorilor neuronali la dopamină și glutamat. O astfel de destabilizare a membranei poate favoriza manifestările psihotice [140,141]. Astfel, modificările profilului lipidic pot reflecta nu doar o stare metabolică, ci pot juca și un rol cauzal în patogeneza psihozei la persoanele predispuse. Ipoteza membranară a lui Horrobin este una dintre cele mai discutate teorii biochimice ale schizofreniei. Conform acestei ipoteze, anomaliile enzimactice în metabolismul fosfolipidelor, în special deficitul de acizi grași polinesaturați omega 3 ( $\omega$ -3) și omega 6 ( $\omega$ -6) și activitatea crescută a fosfolipazei A<sub>2</sub>, pot perturba organizarea structurală a membranelor neuronilor și celulelor gliale. Aceasta, la randul său, contribuie la neuroinflamație, stresul oxidativ, modificări ale sensibilității receptorilor, dereglarea sistemelor de neurotransmițători, inclusiv dopaminergic și glutamatergic. Tulburările de la nivelul membranei stau la baza mai multor fenomene observate în schizofrenie și anume: Răspunsul diminuat la testul cutanat cu niacină, creșterea peroxidării lipidice, anomalii ale spectrului acizilor grași din membranele eritrocitare, activitate crescută a cascadei acidului arahidonic și a producției de prostaglandine. În prezent, această ipoteză poate servi ca bază teoretică pentru cercetările asupra biomarkerilor lipidici, mai ales în populațiile cu risc clinic crescut (CHR). De asemenea, ea justifică utilizarea intervențiilor adjuvante nutriționale cu acizi grași omega-3 (PUFA) ca mijloace preventive sau modulatorie în stadiile incipiente ale tulburărilor psihice. Fornaro (2024) în metaanaliza care a inclus 2384 pacienți, în analiza fazei acute a schizofreniei a evidențiat un efect semnificativ al acizilor grași omega-3 (g = -0,83, IC 95% = -1,31; -0,34)[142]. Chen (2024) în metaanaliza asupra a 1983 pacienți a constatat că pacienții care au primit acizi grași omega-3 au avut o probabilitate mai mică de tranziție către psihoză comparativ cu grupurile placebo/control- la 6 luni: OR = 0,07 (IC 95%: 0,01 - 0,54), la 12 luni: OR = 0,14 (IC 95%: 0,03 - 0,66) și peste 24 luni: OR = 0,16 (IC 95%: 0,05 - 0,54) [143]. Leontien (2017) într-un reviu sistematic asupra a 2779 pacienți nu a evidențiat efecte semnificative ale tratamentului adjuvant cu omega 3. Lotul de pacienți selectați a fost totuși heterogen, incluzând depresie, anxietate, tulburări de alimentație, tulburări maladaptative și somatoforme, stări psihotice, (schizofrenie, tulburare afectivă

bipolară) și tulburări de personalitate[144]. Kah K Goh et al.(2021), în metaanaliza a 21 studii clinice randomizate asupra a unui total de 1494 pacienți ajunge la concluzia efectului clinic a acizilor grași omega 3 asupra simptomelor psihopatologice generale, a celor pozitive, dar nu asupra celor negative. Doza de 1 gram/zi de acid eicosapentaenoic a condus la „ameliorare semnificativă” la pacienții cu schizofrenie [145]. Mei-Chi Hsu et al.(2021) a efectuat un reviu systematic asupra a 1266 studii clinice in perioada 2000-2020 dintre care au fost selectate 26 care au indeplinit criteriile de includere. A fost constatată eficacitatea asocierii omega 3 în diferite faze ale bolii. Autorii relateaza eficacitatea asupra simptomelor pozitive și negative la etapa prodromală a schizofreniei, ameliorarea în special a simptomelor negative la primul episod și influențează parțial simptomele la etapa cronică a bolii [146]

G.Paul Amminger et al., (2010) relatează că efectul omega 3 poate fi explicat prin proprietăți neuroprotectoare, deoarece pot induce factori antiapoptotici și antioxidant [147]. Într-un studiu asupra 11 meta-analize și recenzii sistematice efectuat de autor, 6 au arătat efecte benefice asupra sănătății mintale și fizice, dintre care 5 nu au indicat diferențe semnificative, dar au prezentat semne de eficacitate și tendințe favorabile. Dintre cele 9 studii clinic separate incluse, 6 au arătat rezultate pozitive, 1 a evidențiat o corelație inversă moderată între concentrațiile plasmatice ale acizilor grași omega-3 și simptomele depresive, iar 2 au avut rezultate negative[139].Deci, în 12 studii (60%), care au inclus 6 meta-analize și 6 studii clinice, rezultatele au susținut efectele pozitive ale acizilor grași omega-3 ca terapie adjuvantă pentru tulburări mentale și somatice. Șase studii (30%), care au inclus 5 meta-analize și 1 studiu clinic, rezultatele au arătat tendințe favorabile și semne de eficacitate ale acizilor grași omega-3 în tratarea tulburărilor mentale și somatice, deși rezultatele au fost neconcludente. În plus, 2 studii clinice (10%) nu au găsit nicio diferență între efectele acizilor grași omega-3 și placebo[139]. Astfel, cele mai concludente rezultate pozitive, cu semnificație statistică, au arătat că aportul de acizi grași omega-3 a fost asociat cu riscuri mai mici de depresie și cu o probabilitate redusă de tranziție către psihoză, într-un mod dependent de doză. Efectul asupra depresiei perinatale a fost deosebit de remarcabil. Factori ca valoarea indicelui omega-3, doza aplicată și unele mecanisme patogenetice comune joacă roluri cruciale în susținerea utilizării acizilor grași omega-3 pentru tulburările mentale.

Pentru evaluarea efectului acizilor grași polinesaturați în schizofrenie, am efectuat o metaanaliză a datelor studiilor clinice randomizate care au prezentat datele statistice relevante și omogene pentru metaanaliză. Analizele de sinteză statistică au fost efectuate utilizând programul RevMan Web (Review Manager Web, The Cochrane Collaboration, 2023). Pentru fiecare dintre cele cinci studii rezultante incluse în analiză, au fost extrase manual date numerice relevante: media scorului PANSS total (Mean), deviația standard (SD) și numărul de participanți (N) pentru grupul experimental

(Omega-3) și grupul control (placebo). Aceste date au fost introduse în RevMan Web, unde au fost generate tabelele de sinteză și reprezentările grafice de tip forest plot. În tabelul de mai jos a fost analizat rezultatul PANSS total după intervenția cu Omega 3 sub diferite forme și doza vs placebo, administrate pe cale orală [148–153](Figura A2.19).

## **Discuții:**

### ***Efectul combinat (Pooled effect)***

Diferența medie totală (PANSS): 2,90 puncte (IC 95%: –2,56 până la 8,36;  $p = 0,30$ ). Aceasta înseamnă că, în medie, suplimentarea cu omega-3 a fost asociată cu o ușoară îmbunătățire a scorurilor PANSS comparativ cu placebo, dar intervalul de încredere este larg și traversează zero.

*Interpretare:* Efectul nu este semnificativ statistic, deci nu putem concluziona un beneficiu clar.

*Heterogenitate:*  $Tau^2 = 25,66$ ;  $Chi^2 = 16,31$ ;  $p = 0,003$ ;  $I^2 = 71\%$ . Aceasta indică o heterogenitate substanțială între studii ceea ce sugerează diferențe legate de populații, intervenții (doză, formulă) sau designul studiului.

*Analiza studiilor:* Fenton 2001: Efect negativ mic (–1,00; IC 95% –8,15 până la 6,15) – nu se constată niciun beneficiu. Emsley 2002: Efect pozitiv (+9,50; IC 95% 1,04 până la 17,96), beneficiu semnificativ statistic. Bentsen 2013: Efect pozitiv (+6,60; IC 95% –2,59 până la 15,80), dar nesemnificativ statistic. Jamilian 2014: Efect negativ (–3,30; IC 95% –5,54 până la –1,06), semnificativ, dar în direcția opusă (placebo a avut rezultate mai bune). Qiao 2020: Efect pozitiv (+7,47; IC 95% –0,96 până la 15,90), nesemnificativ statistic.

*Risc de părtinire (Risk of bias):* Majoritatea studiilor au avut risc scăzut la randomizare și măsurare, dar rămân unele îngrijorări (date lipsă privind rezultate, raportare selectivă). Acest lucru poate slăbi încrederea în rezultate.

*Interpretare generală:* Dovezile nu susțin un beneficiu clar al suplimentării cu omega-3 în schizofrenie (scor PANSS total). Rezultatele sunt inconsistente: unele studii arată beneficiu, unul arată efect negativ, iar altele niciun efect. Heterogenitatea ridicată reduce încrederea în rezultatele combinate. Sunt necesare studii clinice randomizate mai mari și de calitate, ideal stratificate după doză, durată și tip de formulare.

În continuare studiile au fost divizate funcție de doza de omega - 3 aplicata (pana la 2 g/zi vs 3 g/zi). Rezultatele găsite pentru doza până la 2g/zi sunt in figura A2.20. Conform tabelului:

Doză mare de EPA (>2 g/zi): Studiu inclus: doar *Emsley 2002* (n=14 vs n=20 placebo). Diferența medie: +9,50 puncte PANSS (IC 95%: 1,04 până la 17,96,  $p=0,03$ ).

*Interpretare:* Beneficiu statistic semnificativ în favoarea dozei mari de omega-3. Heterogenitatea nu poate fi calculată. Doză mică de EPA ( $\leq 2$  g/zi): Studii incluse: *Bentsen 2013*, *Jamilian 2014*, *Qiao 2020* (total n=111 vs n=91 placebo). Diferența medie combinată: +1,54 puncte PANSS (IC 95%: –5,98 până la 9,07,  $p=0,69$ ).

*Interpretare:* Nu există un efect semnificativ comparativ cu placebo. Intervalul de încredere este larg și include atât posibil efect benefic, cât și lipsa beneficiului sau chiar efect negativ. Heterogenitate moderată ( $I^2 = 67\%$ ), ceea ce sugerează diferențe între studii (populație, doză sau design). Comparand dozele mari și mici de omega-3, doza mare arată un efect pozitiv și semnificativ statistic, dar bazat doar pe un studiu mic. Doza mică nu arată un efect semnificativ, rezultatele sunt inconsistente.

**Per ansamblu**, datele sugerează că dozele mai mari de EPA ( $>2$  g/zi) ar putea fi mai eficiente.

### **Rolul niacinei în patogeneza schizofreniei**

Referințe bibliografice, publicații și studii clinice se bazează pe ipoteza unui metabolism perturbat al acizilor grași polinesaturați (PUFA), a anomaliei metaboliților acidului arahidonic și a fosfolipidelor membranelor celulare, a activității crescute a fosfolipazei A2 și a proceselor inflamatorii anormale la pacienții cu schizofrenie [139,154,155]. În schizofrenie sunt constatate mai multe mecanisme patologice metabolice, inclusiv niveluri reduse de acid arahidonic, activitate crescută a enzimei fosfolipază A2 și expresie anormală a receptorilor de niacină în pereții capilarelor cutanate. De asemenea, înroșirea pielii (flushing) ca răspuns la administrarea de niacină este considerată a fi influențată de prostaglandine [156]. Iar răspunsul anormal la niacină, care este constatat la pacienții cu schizofrenie, conform R. Gan și colab. (2022) apare în „stadiul incipient al psihozei” și pe parcursul „evoluției bolii”, legându-l de acizii grași polinesaturați (PUFA) [157]. Hoffer A., Osmond H. (1966) au propus ipoteza deficitului de NAD în schizofrenie, concluzionând că „schizofrenia este o boală prin deficit de NAD”. Ei au explicat această poziție afirmând că „doze mari de acid nicotinic și nicotinamidă sunt eficiente în schizofrenie”, îmbunătățind rapid starea clinică a pacienților. Autorii au tras o paralelă între schizofrenie și pelagră, sugerând că pacienții cu schizofrenie „nu sunt capabili să sintetizeze NAD la fel de eficient” ca grupul de control [158]. Ramachandran P. et al. (2012), propun o ipoteză pentru tratamentul terapeutic al schizofreniei cu vitamina B3 (niacină), bazată pe teoria adrenocromului în schizofrenie formulată de Hoffer (1981). Conform acestei teorii, un produs patologic al metabolismului oxidativ, un derivat al adrenalinei numit adrenocrom, este implicat în simptomele productive ale schizofreniei, având proprietăți halucinogene. Vitamina B3, prin limitarea producției de adrenalină, reduce sinteza adrenocromului [159,160]. Se consideră că NAD are activitate neuroprotectoare și ar putea fi utilizat în perioada pubertății pentru a preveni pierderea neuronală și a îmbunătăți funcția hipocampală la persoanele expuse la stres timpuriu din viață [161]. Conform lui Ryszard Sitarz și colab. (2023), testul cutanat cu niacină este o metodă simplă și ieftină, „folosită pentru a evalua conținutul de acizi grași din membranele celulare” și reprezintă „un posibil indicator în diagnosticul tulburărilor mintale” [162].

Pentru studierea mecanismelor de patogeneză și a dovezilor care susțin utilizarea testului cutanat și oral cu niacină la pacienții cu schizofrenie, prim episod psihotic și la cei cu risc clinic crescut pentru psihoză (CHR-P) și analizarea raționamentului privind utilizarea vitaminei B3 ca terapie adjuvantă sau preventivă la aceste grupuri de pacienți a fost realizată o revizuire a literaturii privind apariția reacțiilor specifice la testul cutanat sau oral cu niacină la pacienții cu schizofrenie, prim episod psihotic și risc clinic crescut pentru psihoză (CHR-P). Informațiile au fost colectate din bazele de date PubMed, MEDLINE, Medscape, Scopus, Cochrane Library și research4life.org, până în anul 2024 inclusiv, fiind selectate în total 48 de surse. Criteriile de includere au fost studiile efectuate pe subiecți umani publicate în limba engleză. Literatura a fost analizată în ceea ce privește mecanismele de acțiune, factorii de risc și dovezile care susțin utilitatea testului cutanat sau oral cu niacină în stările de risc crescut pentru psihoză și în schizofrenie [161]. În concluzii s-a constatat că răspunsul anormal la niacină în schizofrenie este asociat cu tulburări metabolice, dezechilibru al indicelui omega-3/omega-6 și NAD<sup>+</sup>/NADH și niveluri scăzute de vitamina B3. Vitamina B3 (niacina) și derivații săi, împreună cu acizii grași polinesaturați omega-3 și omega-6 (PUFA), prezintă potențial ca terapii adjuvante în schizofrenie, prin reducerea stresului oxidativ, a răspunsurilor inflamatorii și prin îmbunătățirea fluidității membranelor celulare[161,163].

Un alt reviu sistematic a fost efectuat de autor asupra valorii diagnostice a testului cu niacină la pacienții cu schizofrenie. Au fost utilizate baze de date PubMed, MEDLINE, Scopus, Cochrane Library și Research4Life pentru căutarea informațiilor. Au fost identificate în total 61 de surse publicate între anii 1997 și 2022. Pe baza criteriilor de includere, au fost selectate 19 surse care raportau indicatorii de sensibilitate și specificitate ai testului cu niacină la pacienții cu schizofrenie (1.283 de pacienți) și la un grup de control (854 de subiecți) pentru analiza statistică. Absența acestor indicatori a fost considerată criteriu de excludere. Conform datelor calculate din cele 19 surse, testul cutanat cu niacină poate prezice, cu o probabilitate de 78,5%, că pacienții cu un rezultat pozitiv la test vor avea boala (schizofrenia), iar cu o probabilitate de 71,09%, persoanele sănătoase cu un rezultat negativ la test nu vor avea boala. Coeficientul de corelație Pearson,  $r = -0,5408$ , confirmă existența unei corelații negative moderate între sensibilitatea și specificitatea testului cutanat cu niacină, pe baza datelor din cele 19 surse. Puterea asocierii a fost statistic semnificativă, cu o valoare  $P = 0,00773690$  ( $\leq 0,05$ ), un scor  $z = -2,42109578$  și un interval de încredere de 95% cuprins între  $[-0,7988, -0,1148]$ . Regresia liniară a fost descrisă prin formula:  $y = -0,22274884 \cdot x + 97,80636210$  [155].

**Astfel**, conform calculelor efectuate, valoarea predictivă pozitivă a testului cu niacina constituie 78,5% , iar valoarea predictivă negativă este de 71,09%, ceea ce îl face un instrument de screening ușor de utilizat și rentabil pentru identificarea persoanelor cu risc clinic crescut pentru psihoză (CHR), a pacienților cu schizofrenie sau a celor aflați în risc de a dezvolta schizofrenia [155].

## **5. ROLUL ESTRADIOLULUI ÎN SCHIZOFRENIE: MECANISME NEUROBIOLOGICE, FUNCȚIA MITOCONDRIALĂ ȘI IMPLICAȚII CLINICE ADJUVANTE ÎN SCHIZOFRENIE**

### **5.1 Introducere**

Estrogenul este un hormon steroidian derivat din colesterol, a cărui concentrație crește semnificativ în perioada pubertății la femei și scade odată cu instalarea menopauzei. Conform cu Breedlove S., Watson N.(2020) nivelurile mai ridicate de estrogen la femei se datorează expresiei crescute a aromatazei, enzima responsabilă de conversia testosteronului în estrogen [164]. Estrogenul există sub trei forme: estronă (E1), estradiol (E2) și estriol (E3). Dintre acestea, estradiolul este cel mai prezent în organismul uman și joacă un rol esențial în controlul diferitelor procese fiziologice și patologice. Suplimentar, estrogenul acționează ca agonist în sistemul serotoninergic și influențează transmiterea serotoninei între neuroni prin suprimarea activității monoaminooxidazei [165]. Nivelurile de estradiol variază pe parcursul ciclului menstrual, atingând de obicei un vârf în jurul mijlocului ciclului și scăzând înainte de debutul menstruației. Pe parcursul vieții nivelul de estradiol la fel variază, dar cu o tendință de descreștere după vârsta de 45 de ani [166] (Figura A 3.21). Ipoteza funcției protective a estradiolului prevede că tulburările psihotice se agravează în timpul ciclului în care estradiolul este scăzut, adică în jurul menstruației, iar mai multe surse sunt în favoarea acestei ipoteze [167–169]. În mod similar, sunt raportate cazuri clinice de femei cu schizofrenie cronică care prezintă ameliorări în timpul sarcinii când nivelurile de estrogen (estradiol) sunt extrem de ridicate [168]. După naștere, când nivelurile de estrogen scad, se observă o vulnerabilitate crescută la psihoză [170]. Nivelurile medii mai ridicate de estrogen au fost asociate cu o performanță cognitivă mai bună, inclusiv performanța executivă, memoria verbală, memoria spațială, atenția / viteza și funcția cognitivă globală [165]. La persoanele sănătoase, estradiolul pare să aibă o relație mai specifică cu memoria și fluența verbală [165]. Există totuși o neconcordanță între studiile care evaluează efectele hormonilor sexuali asupra schizofreniei.

### **5.2 Estradiolul și severitatea simptomelor psihotice în schizofrenie**

Ipoteza cercetării de față este că hormonii sexuali modifică direct sau indirect expresia simptomelor. Nivelul scăzut de estrogen, respectiv și estradiol la pacientele cu schizofrenie a fost adesea atribuit hiperprolactinemiei induse de antipsihotice. Totuși, există unele dovezi că aceasta nu apare exclusiv datorită tratamentului cu antipsihotice. Deși mecanismul nu a fost clarificat, se constată influența estradiolului în schizofrenie, deoarece acest hormon pare să aibă un efect asemănător antipsihoticelor și astfel să influențeze pozitiv evoluția bolii [171]. Estrogenii influențează și farmacocinetica antipsihoticelor. Ei inhibă enzima hepatică citocromul P-450 (CYP) 1A2, care metabolizează mai multe antipsihotice, în special olanzapina și clozapina [172]. Activitatea mai scăzută a acestei enzime duce la niveluri sanguine mai mari ale acestor antipsihotice. O excepție

notabilă este quetiapina, care este metabolizată în special de o enzimă facilitată de estrogeni, CYP3A4. Risperidona este metabolizată atât de CYP3A4, cât și de CYP2D6, dintre care CYP2D6 nu depinde de nivelurile de estrogen [172]. S-a emis ipoteza că estradiolul constituie un factor de protecție pentru schizofrenie, care ar putea oferi femeilor aflate la risc de a experimenta un episod psihotic o protecție relativă în fazele cu niveluri ridicate de estradiol, adică înainte de menopauză și în fazele peri- și postovulatorii ale ciclului menstrua [171]. Se ajunge la concluzia că hipoestrogenismul constatat la pacienții cu schizofrenie nu are legătură cu tratamentul antipsihotic [171]. Mai mult ca atât, fusese lansată ideea că cu cât creierul este expus mai mult timp la niveluri suficiente de estradiol înainte de apariția bolii, cu atât este mai „protejat” și poate întârzia debutul simptomelor psihotice [173]. Adică cu cât mai devreme se instalează ciclul menstrual, cu atât mai târziu apare schizofrenia [174]. Simptomele psihotice se amplifică adesea în faza premenstruală sau perimenstruală. În aceste faze cu nivel scăzut de estrogen, femeile experimentează o exacerbare a manifestărilor psihotice [175]. Internările psihiatrice sunt, de asemenea, semnificativ mai numeroase în faza perimenstruală a ciclului, studiile arătând nu doar un exces semnificativ de internări în această fază, ci și o corelație inversă între concentrațiile de estradiol din sânge și severitatea simptomatologiei [175]. Atunci când concentrațiile de estradiol din sânge cresc în mod natural pe parcursul ciclului, pare să apară o ameliorare a simptomatologiei psihotice și totale, și invers.

Ray P. et al.(2020), constată în studiul asupra a 40 de femei cu schizofrenie că simptomele pozitive s-au ameliorat semnificativ doar în faza cu progesteron( faza luteală postovulatorie). Simptomele negative și subscalele psihopatologiei generale au arătat îmbunătățiri în fazele cu estrogen ale ciclului menstrual [176]. Diverse intervenții asociate cu întreruperea administrării de estrogen pot precipita episoade de psihoză. Acestea includ întreruperea sarcinii, oprirea administrării de medicamente care au la bază estrogen, administrarea de antagoniști ai receptorilor de estrogen sau administrarea de agoniști ai hormonului de eliberare a gonadotropinelor, care inhibă eliberarea de estrogen [177]. În mod similar, perioada de după naștere determină o scădere bruscă a nivelurilor de estrogen și progesteron și este asociată cu o creștere de 23 de ori a riscului relativ pentru episoade psihotice afective [178]. O meta-analiză care a inclus date din studii asupra femeilor cu diagnostice psihiatrice diferite, inclusiv tulburări psihotice, tulburări afective, tulburări legate de consumul de substanțe și ale celor fără un diagnostic specific a demonstrat înrăutățire în perioada din jurul menstruației [179]. Într-o altă metaanaliză asupra 1193 participanți din 19 studii s-au constatat dovezi ale unui exces clar de internări psihiatrice în faza perimenstruală, comparativ cu faza non-perimenstruală [175]. În plus, femeile tind să prezinte o incidență ușor mai scăzută a psihozei și un grad mai redus de dizabilitate socială și clinică comparativ cu bărbații. La femei psihoza se asociază cu perioada menopauzei [180]. Într-un studiu asupra a 61889 paciente internate cu simptome din spectrul schizofreniei, Sommer et al. (2022) constată prevalența vârstei peste 45 de ani [172]. Studiile

constată pe parcursul vieții vulnerabilitatea crescută a femeilor, comparativ cu bărbații în ceea ce privește debutul unui prim episod sau recăderea în cadrul schizofreniei existente având la bază două schimbări hormonale semnificative și anume perioada postpartum și menopauza, ambele caracterizate prin scăderea nivelurilor de estrogen [170]. După menopauză, femeile cu schizofrenie cronică preexistentă tind să experimenteze o agravare a bolii, ceea ce duce la o creștere de intervenție antipsihotică. În favoarea ipotezei lipsei de legături între antipsihotice și nivelul de estradiol vin unele constatări referitoare la concentrațiile scăzute de estrogen din plasma la etapa antipsihotică [181].

### **5.2.1 Estradiolul, acizii grași polinesaturați și metabolismul energetic cerebral**

Tandemul estradiol- DHA (acidul docosahexaenoic) este considerat esențial pentru menținerea proceselor metabolice la nivelul sistemului nervos central. Estradiolul crește numărul de molecule GLUT-1 localizate pe membranele astrocitelor și ale celulelor endoteliale și contribuie la creșterea transportului de glucoză în creier, susținând funcția neuronală. În circulația sanguină, estradiolul nu se află exclusiv în formă liberă care este activă din punct de vedere biologic, ci este în mare parte legat de proteinele plasmatiche. Cele două proteine principale care influențează biodisponibilitatea estradiolului sunt albumina, care leagă estradiolul cu afinitate scăzută pentru albumină, permițând un echilibru relativ rapid cu forma liberă și globulina de legare a hormonilor sexuali (SHBG), care leagă estradiolul cu o afinitate mult mai mare, reducând temporar fracția activă. În așa mod nivelul acestor proteine influențează cât de mult estradiol este disponibil pentru a pătrunde în celule și a se lega de receptorii săi  $ER\alpha$  și  $ER\beta$ , influențând funcțiile neuroendocrine, metabolice și imunologice [182]. DHA blochează astfel transcrierea genei SHBG, reduce concentrația de SHBG și crește cantitatea de estradiol liber. Acest lucru favorizează activitatea GLUT-1 și fluxul de glucoză și DHAA [182]. Doar fracțiunea de estradiol care nu are legături proteice, fracția liberă, este biologic activă [183]. Creierul este capabil de sinteză autonomă a DHA din acid  $\alpha$ -linolenic (ALA, 18:3 n-3), precursorul esențial al DHA. Această aprovizionare poate proveni din patru surse diferite, în funcție de concentrațiile de aport și consum. Celelalte două surse sunt fosfolipidele membranare [184]. De la un anumit nivel de deficiență cronică de DHA și estradiol liber, se instalează un dezechilibru permanent cu afectarea absorbției de glucoză și a metabolismului cerebral. Această depleție, în special a DHA, este asociată cu patologii ale sistemului nervos central, incluzând neurodegenerarea și tulburările cognitive [182]. Deficitul de estrogeni, constatat la pacienții cu schizofrenie are legătura cu alte procese metabolice constatate la acești pacienți și anume deficitul de niacină și  $NAD^+$ .  $NAD^+$  este o coenzimă esențială implicată în reacțiile de producere a energiei (lanțul respirator mitocondrial) și reglarea stresului oxidativ. Acest deficit are importanță și în unele mecanisme enzimatiche importante cum ar fi sirtuina 1 (SIRT1), care este o enzimă din familia sirtuinelor, care funcționează ca deacetilază dependentă de  $NAD^+$ . Ea are un rol central în reglarea îmbătrânirii celulare, a metabolismului energetic și a protecției

împotriva stresului oxidativ. Studii recente leagă menținerea NAD<sup>+</sup> prin calea Preiss–Handler de neuroprotecție și încetinirea îmbătrânirii celulare [185].

### **5.2.2 Estrogenul și neuroinflamația**

Prezintă interes deosebit efectele estrogenilor asupra abilităților cognitive cel mai mult afectate în schizofrenie, în special memoria de lucru și memoria verbală, dar și funcția executivă [186]. Se sugerează că estrogenul are rolul de a menține memoria verbală la femei, iar rezultatul tratamentului cu agoniști GnRH (*gonadotropin-releasing hormone agonists*) denotă faptul că estrogenul ar putea fi important pentru menținerea memoriei în perioada de postmenopauză [187]. Există un consens general privind capacitatea estrogenilor de a limita starea proinflamatoare a microgliei după o expunere scurtă la elementele de distrugere și dezintegrare a celulelor bacteriene, virusuri sau hipoxie [188]. Un mod prin care estradiolul (E2) influențează microglia este prin intermediul receptorului nuclear de estrogen (ER)  $\alpha$ . Cercetătorii au constatat că administrarea sistemică de estradiol reduce activitatea microgliei indusă de lipopolizaharide (LPS) într-o manieră dependentă de doză, prin scăderea expresiei proteinelor asociate cu fagocitoza, prin inhibarea modificărilor morfologice și prin inhibarea migrației celulare [189]. Un alt mod prin care estradiolul poate influența microglia este prin intermediul receptorului de estrogen cuplat cu proteina G (*G protein-coupled estrogen receptor 1* (GPER1) [189]. Activarea GPER1 de către estradiol poate reduce inflamația neuroglială, scăzând producția de citokine proinflamatorii și protejând neuronii. Efectul este rapid și nu depinde de transcripția genică, spre deosebire de acțiunile prin receptorii de estrogeni alfa sau beta (ER $\alpha$ /ER $\beta$ ). O scădere semnificativă a nivelurilor de estrogen la femeile aflate în menopauză perturbă homeostazia sistemului estrogen–imunitate–neuromodulare, ceea ce duce la un dezechilibru imun și tulburări nervoase consecutive, iar în final, provoacă treptat depresie la femeile aflate la menopauză [190]. Mai multe studii confirmă că receptorii ER $\alpha$  și GPER1, doi dintre cei trei receptori de estrogen cunoscuți care mediază efectele observate ale estrogenilor, sunt în mod obișnuit asociați cu fenotipuri antiinflamatoare [191,192].

### **5.2.3 Proprietățile neuroprotective și regenerative ale estradiolului: Influența asupra funcției mitocondriale**

Este semnificativ că mitocondriile sunt implicate în steroidogeneză, deoarece primul pas constă în transferul colesterolului în interiorul acestor organele, iar colesterolul servește ca sursă primară în sinteza estrogenilor. Estrogenii pot influența diversificat mecanisme celulare, care, la randul lor, vor influența componentele genetice sau metabolice care sunt asociate schizofreniei. Mecanismele genomice constituie unul dintre mecanismele implicate și presupun influența asupra expresiei genelor, prin activarea receptorilor de estrogen (ER $\alpha$ / $\beta$ ) de către estrogeni, care acționează ca factori de transcripție, „activând” sau „inhibând” transcripția anumitor gene. Rezultatul este stimularea sau inhibarea sintezei unor proteine implicate în funcționarea neuronală, metabolismul energetic și

protecția împotriva stresului oxidativ. Are loc, deasemenea, ameliorarea activității mitocondriale direct, prin îmbunătățirea funcționării mitocondriale prin promovarea transcripției genelor ADN-ului mitocondrial și indirect, prin promovarea transcripției genelor mitocondriale și metabolice din nucleul celular [193]. Mecanismele non-genomice nu implică modificări directe și imediate ale expresiei genelor. Estrogenii se leagă de receptori localizați la nivelul membranei celulare sau în alte compartimente intracelulare și declanșează rapid cascade de semnalizare, precum calea kinazei activate de mitogen (MAPK) sau calea adenozin monofosfatului ciclic 3',5' (cAMP) [194]. Această cale este esențială pentru protejarea neuronilor împotriva diverselor forme de stres și leziuni și pentru medierea neuroplasticității. cAMP acționează ca un al doilea mesager în neuroni și modulează transmiterea semnalelor prin reglarea canalelor ionice, eliberării neurotransmițătorilor și expresiei genelor. Proteinkinaza dependentă de cAMP (PKA) poate spori plasticitatea sinaptică, influențând direct procesele de învățare și memorie [195]. Astfel, calea de semnalizare a cAMP este esențială pentru adaptarea răspunsurilor neuronale și pentru reglarea comunicării între celulele nervoase. Comparativ cu alte organe, creierul este deosebit de expus stresului oxidativ. În general, creierul femelelor tinere tind să prezinte leziuni oxidative mai reduse în comparație cu cele ale masculilor. Acest lucru a fost atribuit unor mecanisme antioxidante mai puternice și unei funcții mitocondriale mai bune la femele, fapt asociat cu fenomenul de neuroprotecție. Totuși, aceste diferențe dispar de obicei odată cu înaintarea în vârstă, iar incidența patologieilor cerebrale crește la femei odată cu vârsta. Hormonii sexuali, ale căror niveluri scad odată cu procesul normal de îmbătrânire, au fost propuși ca fiind factorii-cheie implicați în aceste mecanisme [196]. Studiile in vivo și in vitro au arătat că compușii estrogenici pot proteja celulele cerebrale împotriva deteriorării cauzate de excitotoxicitate, stres oxidativ, inflamație și apoptoză [197,198]. Estradiolului i se atribuie capacitatea de a spori procesele de neurogeneza, angiogeneza, densitatea sinaptică, plasticitatea și conectivitate neuronală, creștere axonală, remielinizarea și expresia factorilor neurotrofici, prin activarea receptorilor estrogenici extranucleari și a căilor rapide de semnalizare intracelulară [199,200]. Se consideră că aceste mecanisme neuroprotective sunt mediate în principal prin acțiunea receptorului estrogenic neuronal de tip  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) [201]. Cu alte cuvinte, ER $\alpha$  acționează ca un factor-cheie de semnalizare, declanșând cascade celulare care reduc inflamația, stresul oxidativ și apoptoza și, în același timp, favorizează regenerarea și plasticitatea sinaptică. Alte constatări sugerează, de asemenea, că proprietățile neuroprotective ale estrogenilor pot rezulta din menținerea și îmbunătățirea funcției mitocondriale neuronale în condiții dăunătoare [202] și pot fi afectate în creierul persoanelor cu schizofrenie [203][204].

#### **5.2.4 Estradiolul și neurotransmisia cerebrală**

Estradiolul joacă un rol esențial în modularea sistemelor de neurotransmițători care influențează circuitele neuronale și funcțiile cerebrale, inclusiv învățarea și memoria, recompensa și

comportamentele sexuale. Aceste sisteme de neurotransmițători includ căile de semnalizare serotoninergice, dopaminergice și glutamatergice [205]. Estradiolul își exercită efectele prin legarea de trei receptori ai estrogenului: receptorul de estrogen alfa ( $ER\alpha$ ), receptorul de estrogen beta ( $ER\beta$ ) și receptorul cuplat cu proteina G (GPER)[205]. Există mai multe studii care invocă raportul dintre estrogen și neurotransmisia cerebrală. Sistemul dopaminic fiind cel mai bine studiat în schizofrenie, reprezintă un punct de interes. S-a stabilit acțiunea estrogenului asupra zonei nigrostriatale și că neuronii dopaminergici sunt ținte directe pentru estrogen și că estrogenul stimulează extensia și ramificarea neuritelor și expresia tirozin-hidroxilazei, enzima-cheie în sinteza dopaminei [206]. La șobolanii femele ovariectomizate, s-a demonstrat că administrarea acută de estradiol (E2) crește nivelurile metabolitului dopaminei, acidul dihidroxifenilacetic (DOPAC) în cortexul prefrontal [207], care este implicat în simptomele negative din schizofrenie. Administrarea de E2 la șobolani ovariectomizați în vârstă de 2 săptămâni a crescut semnificativ densitatea receptorilor dopaminergici în striatul dorsolateral [208]. Estradiol a contribuit la creșterea eliberării de dopamină (DA) la femele, dar nu și la masculi în zona striatală [209]. Acțiunea asupra neurotransmisiei serotoninice se manifestă prin creșterea legării receptorilor 5-HT(2A) în regiunile prefrontale ale creierului uman [210]. A fost raportat că femeile cu depresie prezintă niveluri mai scăzute de E2 în timpul fazei foliculare a ciclului menstrual [211]. Studiile clinice și epidemiologice sugerează că hormonii sexuali sunt implicați în dezvoltarea depresiei și în răspunsul la tratamentul antidepresiv. S-a demonstrat că schimbările bruște ale nivelurilor de estradiol (E2) sunt asociate cu dispoziția depresivă la femei și că terapia de substituție estrogenică a crescut răspunsul clinic al femeilor vârstnice cu depresie la antidepresive, inclusiv la inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI), cum ar fi fluoxetina și sertralina [212,213]. Tratamentul cu E2, fie singur, fie în combinație cu un SSRI, ameliorează simptomele depresiei la femei, sugerând o acțiune a acestui hormon asupra sistemului serotoninergic[214]. S-a demonstrat că nivelurile plasmatiche de E2 sunt cu 30% mai scăzute la femeile premenopauzale cu depresie comparativ cu lotul de control [215]. Interesant este faptul că femeile care prezintă schimbări rapide de la niveluri ridicate la niveluri scăzute de E2 și invers, așa cum se întâmplă în tranziția perimenopauzală, sunt cele care dezvoltă simptome depresive [216]. Prin urmare, schimbările bruște ale nivelurilor endogene de E2 pot declanșa tulburarea sau pot crește incidența sau simptomatologia depresiei la femei. Funcția dopaminergică influențează nivelul de estrogen și deasemenea, există o legătură reciprocă care implică mai multe mecanisme. Există raportul dintre estradiol și prolactina, care este adeseori crescută pe fundalul terapiei cu antipsihotice. Medicamentele antipsihotice sunt frecvent responsabile de hiperprolactinemie, fenomen care rezultă din blocarea receptorilor dopaminergici de pe celulele secretoare de prolactină din lobul anterior al glandei hipofize. Jiang XJ (2018) într-o cercetare asupra a 30 paciente relatează că tratamentul cu risperidone produce descreșterea nivelului de estradiol și prolactina plasmatică, iar aripiprazolul în doze de 5 mg nu are effect asupra

prolactinei [217]. Estrogenii cresc sensibilitatea dopaminergică a receptorilor D2/D3 la nivelul ariei tegmentale ventrale (VTA), care face parte din calea mezolimbică, asociată cu simptomele pozitive și din calea mezocorticală, asociată cu simptomele negative și cognitive [218–220]. Efectul stimulant al estrogenului asupra activității neuronilor dopaminergici, în special din striatum și nucleul accumbens, este bine documentat [221]. Ovariectomia determină o pierdere permanentă a densității neuronilor dopaminergici în substantia nigra la primate [222]. Un studiu a tratat șobolani ovariectomizați cu un agonist selectiv de estradiol (Erβ) și a constatat creșteri ale nivelurilor de monoamine în cortexul prefrontal, incluzând o creștere marcată a dopaminei, a metabolitului ei acid homovanilic (HVA) și a raportului HVA/dopamină [223]. De asemenea, la femeile postmenopauzale care au primit terapie de substituție estrogenică după histerectomie sau ooforectomie s-a observat o creștere a reactivității dopaminergice la apomorfină care este un agonist dopaminergic [224].

### 5.2.5 Estrogenii și funcțiile cognitive

Interacțiunea dintre estrogen și glutamat poate afecta influența domeniilor cognitive cum ar fi memoria de lucru și funcțiile executive. Regiunile cerebrale presupuse a sta la baza acestor domenii cognitive sunt cortexul prefrontal (CPF) și hipocampusul [225]. S-a constatat că scorul global al demenței evaluat prin testul *Clinical Dementia Rating* (CDR) a crescut într-un ritm mai lent la pacienții care au utilizat estrogen (n = 71) comparativ cu pacienții care nu au utilizat estrogen (n = 1.004) (0,194 față de 0,298 creștere CDR pe an, p = 0,045). Acest lucru sugerează că tratamentul cu estrogen are un efect protector asupra progresiei demenței [166]. În alt studiu asupra 731 femei cu vârsta peste 60 ani s-a constatat că participantele cu niveluri mai ridicate de estradiol au avut scoruri mai mari la testul pentru evaluarea conștiinței Digital Symbol Substitution Test (DSST) și o viteză de procesare, atenție susținută și memorie de lucru mai bune, ceea ce sugerează că estradiolul seric ar putea servi ca biomarker pentru declinul cognitiv la femeile în vârstă [226]. Pe măsură ce nivelurile de estrogen scad dramatic după menopauză, femeile au o probabilitate mai mare de a dezvolta boala Alzheimer și de a experimenta declin cognitiv [227]. Wu M. et al.(2020), în baza metaanalizei a 28 studii evidențiază o relație directă semnificativă între utilizarea anumitor terapii hormonale ( estrogen-progestogen) și deficitul cognitiv [228]. Comparativ cu bărbații, femeile tind să aibă un avantaj în procesul de învățare și memoria verbală, iar bărbații tind să aibă un avantaj în sarcinile spațiale. Totodată, diferențe similare sunt observate și la persoanele sănătoase, ceea ce indică faptul că avantajele specifice sexului pentru anumite funcții cognitive rămân aceleași în schizofrenie [229].

### 5.3 Material și metode

A fost realizată o analiză cantitativă a efectului estradiolului transdermic administrat adjuvant la antipsihotice asupra severității simptomelor la pacienți cu schizofrenie, utilizând date raportate în studii clinice randomizate controlate. Sinteza statistică a fost efectuată în Review Manager Web (RevMan Web), dezvoltat de The Cochrane Collaboration (2023). Studiile au fost incluse conform

criteriilor PICO (femei diagnosticate cu schizofrenie, estradiol transdermic ca terapie adjuvantă la antipsihotice, placebo ca comparație, modificare scoruri PANSS ca rezultat). Pentru meta-analizele primare ale efectului estradiolului, pentru fiecare studiu au fost extrase media, deviația standard (SD) și numărul de participanți (N) pentru subscalele PANSS și scorul total în brațele estradiol și placebo. Efectul intervenției a fost exprimat ca diferență medie (MD) între grupuri, cu interval de încredere (IC) de 95%, întrucât toate studiile au utilizat aceeași scală de evaluare. Sinteza sistematică și meta-analitică a utilizat un model cu efecte aleatoare (random-effects). Eterogenitatea a fost evaluată prin  $I^2$ ,  $Chi^2$  și  $Tau^2$ . În lipsa raportării directe a indicatorilor de calitate a vieții în studiile incluse, calitatea vieții a fost estimată indirect prin conversia scorurilor PANSS în utilitate EQ-5D-5L, utilizând modelul Singapore (Abdin et al., 2019). Evaluarea riscului de bias a fost realizată cu instrumentul Cochrane Risk of Bias din RevMan Web, iar rezultatele au fost integrate în interpretarea concluziilor.

## **5.4 Rezultate și discuții**

### **5.4.1 Efectele tratamentului adjuvant cu estrogen asupra simptomelor schizofreniei**

În ceea ce privește rezultatele clinice, femeile cu schizofrenie par să aibă o evoluție mai bună decât bărbații, dar par mai vulnerabile în cazul stărilor psihotice după naștere și în perioada de menopauză. Deoarece aceste perioade de vulnerabilitate se asociază cu deficitul estrogenic, acest hormon a fost propus ca tratament pentru schizofrenie la femei. Femeile au demonstrat, de asemenea, o vulnerabilitate și în fazele ciclului menstrual caracterizate de niveluri scăzute de estrogen [230]. Dovezile că estrogenul are un efect modulator asupra sistemelor dopaminergice provin din studii pe animale, din neurofiziologia umană și din observații clinice [231][232]. Receptorii pentru estrogen sunt localizați atât în neuronii piramidali, cât și în cei non-piramidali din cortexul prefrontal și hipocampul uman [233]. Abilitatea diminuată a creierului de a răspunde la estrogenul circulant poate contribui la fiziopatologia schizofreniei atât la bărbați, cât și la femei. Aceste modificări moleculare ale receptorului de estrogen sugerează că răspunsul cerebral la hormonii sexuali în cazul persoanelor cu schizofrenie ar putea fi inadecvat [233]. Într-un studiu cu paciente cu schizofrenie cu vârste între 18-45 ani autorii au constatat că 20% dintre pacienții non-respondenți la tratament nu au avut o corelare cu estradiolul, posibil din cauza unei versiuni defectuoase a receptorului estrogenic alfa ( $ER\alpha$ ). Cercetătorii menționează, de asemenea, că studii anterioare au evidențiat o expresie redusă a receptorului  $ER\alpha$  în hipocamp și în cortexul prefrontal la pacienții cu schizofrenie [234]. În general, o scădere a funcției mitocondriale și a capacității antioxidante la nivelul creierului a fost descrisă în procesul normal de îmbătrânire [235]. Odată cu vârsta se constată, de asemenea, o scădere a nivelurilor de hormoni sexuali, ca rezultat al reducerii sintezei periferice și al neurosteroidogenezei, iar acest fenomen este mai pronunțat la femei decât la bărbați din cauza menopauzei [236]. S-a raportat că femeile prezintă mecanisme de apărare antioxidantă mai ridicate decât bărbații [237]. Deasemenea, s-a constatat că după ovariectomie la șobolani, nivelurile de stres oxidativ au fost comparabile cu cele

observate la masculi, iar un tratament cu estradiol a inversat efectul ovariectomiei [238]. Scăderea hormonilor sexuali, în special a estradiolului, a fost, de asemenea, asociată cu o trecere la un metabolism ketogenic, caracterizat printr-o reducere marcată a activității citocrom c oxidaza (COX) și a producției de adenozin trifosfat (ATP), la fel printr-un stres oxidativ crescut [239].

În tentativele de a aplica estradiolul ca tratament în schizofrenie, Kulkarni et al., 1996 publică initial rezultatele unui studiu pilot asupra a 18 paciente (11 estradiol și 7 placebo) pe o perioadă de 8 săptămâni în care constată efectul pozitiv asupra simptomelor psihotice [240]. În 2001 se relatează rezultatele unui studiu clinic randomizat constatat din 3 grupuri a câte 12 pacienți cu schizofrenie care au primit 50 și 100 μg vs placebo cu rezultate pozitive ale ambelor doze de estradiol [241]. În 2003 este publicat rezultatul unui studiu clinic randomizat asupra 32 paciente cu schizofrenie ( 16 estradiol vs 16 placebo) pe o perioadă de 8 săptămâni cu îmbunătățire semnificativă în lotul cu estradiol [242]. În 2014 este publicat următorul studiu asupra a 183 paciente cu vârsta între 18-45 ani divizate în 3 grupuri: estradiol 100 μg, 200 μg și placebo. Pe o perioadă de 8 săptămâni. Grupul cu 100 și 200 μg au arătat rezultate pozitive în reducerea simptomelor, în care grupul cu 200 μg a depășit mărimea efectului comparativ cu grupul cu 100 μg estradiol [243]. Weiser și colab. (2019), în studiul cu estradiol efectuat în Republica Moldova cu participarea autorului, au constatat o îmbunătățire semnificativă a scorurilor totale PANSS, la fel și a subscalei PANSS pozitiv, PANSS negativ și PANSS general, de la momentul inițial până la sfârșitul studiului. De asemenea, s-a observat o ameliorare semnificativă a scorurilor pe scalele CGI-S (Clinical Global Impression – Severity) și MADRS (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale). Totuși, efectele benefice ale estradiolului au fost observate doar la femeile cu vârsta de 38 de ani și maim mult[68]. O concluzie importantă a acestui studiu este că estradiolul ar putea fi un tratament benefic doar pentru femeile cu niveluri de estradiol instabile, în scădere sau cu sensibilitate redusă a receptorilor estrogenici. Pentru a analiza efectul estradiolului asupra simptomelor schizofreniei, în lucrare au fost selectate studiile care au avut următoarele criterii de includere: studii clinice randomizate dublu-orb, omogenitatea datelor, inclusiv evaluarea cu scale identice de evaluare, prezentarea datelor specifice pentru metaanaliză ( media, numărul eșantioanelor, deviația standard sau alți parametri din care a fost posibilă extragerea deviației standard ( varianța, intervalul de încredere ( IC95%), eroarea standard), cat și accesibilitatea datelor. Ca rezultat aceste criterii le-au întrunit doar 2 studii [68,243]. Mai jos este metaanaliza și analiza de grup a studiilor clinice ranomizate care au întrunit criteriile de includere a efectului estradiolului asupra simptomelor schizofreniei. Analiza a fost efectuată prin Review Manager Web (RevMan Web). The Cochrane Collaboration, 2023. Available at: <https://revman.cochrane.org> ( Tabelul A3.22-27, Figura A3.22)

**Rezultatele pentru simptome negative:** *Kulkarni 2014* a raportat o diferență medie (MD) de -0,64 puncte (IC 95%: -2,20 până la 0,92), diferență nesemnificativă statistic, ceea ce indică o tendință în

favoarea estradiolului, dar fără atingerea pragului de semnificație. *Weiser 2019* a raportat o diferență medie de  $-0,90$  puncte (IC 95%:  $-1,78$  până la  $-0,02$ ), semnificativă statistic, sugerând o ameliorare modestă dar reală a simptomelor negative sub estradiol comparativ cu placebo. *Efectul combinat*: 1. Diferența medie totală a fost de  $-0,84$  puncte (IC 95%:  $-2,27$  până la  $+0,60$ ), ceea ce favorizează estradiolul în reducerea simptomelor negative. 2. Testul pentru efect global a arătat o valoare  $T = 7,40$ ,  $p = 0,09$ , ceea ce sugerează o tendință aproape semnificativă. 3. Heterogenitatea a fost foarte scăzută ( $I^2 = 0\%$ ), indicând consistență între studii.

**Discuții:** Rezultatele sugerează că terapia adjuvantă cu estradiol transdermic poate contribui la o reducere modestă, dar constantă, a simptomelor negative la femeile cu schizofrenie, cu un efect mai evident la doza de  $200 \mu\text{g/zi}$  (studiul *Weiser, 2019*). **Calitatea dovezilor (risk of bias):** Evaluarea riscului de bias a arătat: randomizare și alocare corespunzătoare, dar unele incertitudini privind raportarea și posibilele deviații de la intervenția planificată, ceea ce limitează parțial încrederea în rezultate. Meta-analiza efectului estradiolului asupra simptomelor pozitive este reflectată în tabelul A3.23.

**Rezultate :** *Kulkarni 2014*: diferență medie (MD) =  $-1,18$  puncte (IC 95%:  $-2,83$  până la  $0,47$ ), ne semnificativă statistic, dar cu o tendință favorabilă estradiolului. *Weiser 2019*: diferență medie (MD) =  $-1,00$  puncte (IC 95%:  $-1,79$  până la  $-0,21$ ), semnificativă statistic, indicând reducerea simptomelor pozitive sub estradiol. *Efect combinat* (meta-analiza): MD global =  $-1,03$  puncte (IC 95%:  $-1,75$  până la  $-0,32$ ), cu semnificație statistică ( $p = 0,004$ ). Heterogenitate nulă ( $I^2 = 0\%$ ), ceea ce confirmă consistența între studii.

**Discuții:** Administrarea adjuvantă de estradiol transdermic a determinat o ameliorare semnificativă a simptomelor pozitive ale schizofreniei, cu un efect mai evident în studiul *Weiser, 2019* ( $200 \mu\text{g/zi}$ ). Deși valoarea diferenței este modestă (circa 1 punct pe subscala PANSS pozitiv), consistența și semnificația statistică sugerează un potențial benefic. Meta-analiza efectului estradiolului transdermic adjuvant asupra simptomelor generale este reflectată în tabelul A3.24.

**Rezultate :** *Kulkarni 2014* a arătat o diferență medie (MD) de  $-0,93$  puncte (IC 95%:  $-3,85$  la  $1,98$ ), ne semnificativă statistic, cu o tendință ușor favorabilă estradiolului. *Weiser 2019* a raportat o diferență medie semnificativă de  $-2,50$  puncte (IC 95%:  $-4,16$  la  $-0,84$ ), ceea ce indică o reducere relevantă clinic a simptomelor generale în favoarea estradiolului la doza de  $200 \mu\text{g}$ . *Efectul combinat*: Diferența medie totală a fost de  $-2,12$  puncte (IC 95%:  $-3,56$  la  $-0,68$ ), semnificativă statistic ( $p = 0,004$ ). Heterogenitatea a fost nulă ( $I^2 = 0\%$ ), ceea ce sugerează consistență ridicată între cele două studii.

**Discuții:** Aceste rezultate demonstrează că estradiolul transdermic are un efect benefic asupra simptomelor generale ale schizofreniei, cu un impact mai puternic și semnificativ la doza de  $200 \mu\text{g}$ . Mărimea efectului este modestă, dar consistența între studii îi conferă consistență și relevanță pentru

practica clinică. Meta-analiza efectului estradiolului transdermic adjuvant asupra scorului total PANSS este redată în tabelul A3.25.

**Rezultate :** *Kulkarni 2014*: a arătat o diferență medie (MD) de  $-2,78$  puncte (IC 95%:  $-8,03$  la  $2,47$ ), ne semnificativă statistic, dar orientată în favoarea estradiolului. *Weiser 2019*: a raportat o diferență medie de  $-4,50$  puncte (IC 95%:  $-7,40$  la  $-1,60$ ), semnificativă statistic, indicând un efect benefic clar al estradiolului la doza de  $200 \mu\text{g}$ . *Efectul combinat*: Diferența medie globală a fost de  $-4,10$  puncte (IC 95%:  $-6,64$  la  $-1,55$ ), semnificativă statistic ( $p = 0,002$ ). Heterogenitatea a fost nulă ( $I^2 = 0\%$ ), ceea ce arată că rezultatele sunt consistente între cele două studii.

**Discuții:** Aceste rezultate indică faptul că estradiolul transdermic are un efect favorabil asupra simptomelor totale ale schizofreniei, reducând simptomele totale PANSS. Efectul este mai clar în studiul Weiser, 2019, ceea ce sugerează o posibilă relație doză-răspuns, având în vedere că a fost utilizată doza de  $200 \mu\text{g}$ . Mărimea efectului (aproximativ 4 puncte pe scorul PANSS total) este moderată, dar statistic semnificativă și relevantă clinic. În tabelul A3.26 este redată analiza pe subgrupuri de vârstă ( $\geq 38$  ani): efectul estradiolului comparativ cu placebo asupra scorului PANSS (Weiser 2019).

**Analiza subgrupului de vârstă.** *Analiza subgrupului de vârstă  $\geq 38$  ani* în studiul Weiser (2019) a arătat o reducere semnificativă a scorului PANSS la pacientele tratate cu estradiol comparativ cu placebo. Rezultatele constatate: Nivel ridicat de semnificație statistică ( $p < 0,0001$ ). Heterogenitatea nu este aplicabilă, întrucât datele provin dintr-un singur studiu.

**Discuții:** Rezultatele sugerează că estradiolul transdermic este eficient în reducerea simptomatologiei psihotice și la pacientele cu vârsta  $\geq 38$  ani, cu un efect moderat, dar consistent statistic. Limitările sunt cauzate de faptul că doar Weiser, 2019 a divizat grupurile funcție de vârstă. Analiza pe subgrupuri de vârstă ( $< 38$  ani): efectul estradiolului comparativ cu placebo asupra scorului PANSS (Weiser 2019) este reflectată în tabelul A3.27.

*Analiza subgrupului de paciente  $< 38$  ani* din studiul Weiser (2019) nu a evidențiat un efect semnificativ al estradiolului comparativ cu placebo asupra scorului PANSS. Rezultate ne semnificativă statistic ( $p = 0,83$ ).

**Discuții:** Rezultatele indică absența unui beneficiu clinic relevant al estradiolului la pacientele tinere ( $< 38$  ani). Practic, scorurile PANSS au fost aproape identice în cele două brațe, iar intervalul de încredere include zero.

**Concluzii pe criteriul de vârstă:** Spre deosebire de pacientele mai tinere, la care nu s-a observat un efect, în grupul  $\geq 38$  ani s-a evidențiat o reducere semnificativă a scorurilor PANSS în favoarea estradiolului. Acest contrast sugerează o posibilă diferență de răspuns în funcție de vârstă, dar dovezile provin dintr-un singur studiu și trebuie interpretate cu prudență. Weiser et al. (2019), specifică diferența între PANSS funcție de vârstă până și după 38 ani. În cazul simptomelor negative rezultatul

arată diferența semnificativă în favoarea pacienților mai mari de 38 ani ( Figura A3.23-3.26)[68]. Reprodus după Weiser et al.,2019. Autorul tezei este coautor al articolului original.

#### **5.4.2 Profilul de siguranță al utilizării estradiolului**

##### **Cancer de san**

La femeile utilizatoare de terapia de substituție hormonală numai cu estrogen, dovezile de calitate moderată au arătat că nu există diferențe în riscul de incidență a cancerului de sân când durata utilizării a fost sub 1 an. Totuși, pentru durate de la 1 an până la 15 ani sau mai mult de utilizare curentă a terapiei de substituție hormonală numai cu estrogen, dovezile de calitate scăzută până la înaltă au arătat un risc crescut de incidență a cancerului de sân comparativ cu neutilizatoarele, risc care a fost mai mare la durate mai lungi ( Evidence review D, p.12) [244]. La fostele utilizatoare de terapie hormonală de substituție numai cu estrogen, s-a menținut un risc crescut de incidență a cancerului de sân comparativ cu neutilizatoarele. Acest risc a fost mai pronunțat la femeile cu durate mai lungi de utilizare în antecedente și a rămas evident indiferent de momentul întreruperii terapiei (în ultimii 5 ani, cu 5–9 ani în urmă sau cu  $\geq 10$  ani în urmă), în special atunci când durata totală a utilizării a fost de cel puțin 10 ani. Calitatea dovezilor a variat de la foarte scăzută la înaltă, majoritatea fiind moderată până la înaltă. Unele surse nu au raportat dacă persoanele erau utilizatoare curente sau foste. Acestea au arătat fără diferență de risc față de neutilizatoare pentru durate  $< 1$  an până la 2 ani, dar un risc crescut de la 3 ani până la  $\geq 10$  ani de utilizare [244].

##### **Cancer endometrial**

Per ansamblu, datele din studii clinice randomizate nu arată dovezi ale unei diferențe importante în incidența cancerului endometrial pentru terapia de substituție hormonală numai cu estrogen comparativ cu placebo (utilizatoare curente cu durată de 1–4 ani ( Evidence review E) [244].

##### **Boli cardiovasculare și accident vascular cerebral**

Majoritatea dovezilor din studiile clinice randomizate nu au arătat nicio diferență importantă între terapia de substituție hormonală numai cu estrogen și placebo pe ansamblul rezultatelor. Totuși, dovezi de calitate moderată au indicat un risc important crescut pentru utilizatoarele curente cu durată 5–9 ani. De asemenea, dovezi de calitate moderată au arătat un risc important crescut pentru accident vascular cerebral la utilizatoarele curente cu durată 5–9 ani ( Evidence review C) [244].

#### **5.4.3 Raloxifenul ca terapie adjuvantă în schizofrenie**

Modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen (Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM) sunt compuși sintetici care se leagă de receptorii de estrogen (ER) și pot acționa fie ca agonist, fie ca antagonist, în funcție de tipul de țesut și de contextul biologic. Raloxifenul, care face parte din acest grup, a arătat mai multe rezultate favorabile în studii, inclusiv asupra simptomelor pozitive [245,246], negative [245,247], generale [245,248,249] dar și asupra funcțiilor cognitive [233,250].

Weiser et al. (2017) în studiul asupra a 200 paciente cu raloxifen adjuvant la antipsihotice 120 mg/zi vs placebo nu a constatat efect clinic. Lipsa efectului a fost constatată în special la pacienții cu recăderi frecvente și PANSS baseline mai mare de 100 [251]. Aceste rezultate au fost considerate surprinzătoare, întrucât majoritatea studiilor anterioare au raportat efecte favorabile ale raloxifenului comparativ cu placebo, iar studiul Weiser et al. (2017) nu a evidențiat un beneficiu clinic semnificativ al raloxifenului în această populație de paciente. O meta-analiză a arătat că raloxifenul are efecte pozitive semnificative asupra severității totale a simptomelor, dar și asupra subscalelor PANSS pentru simptome pozitive, negative și psihopatologie generală [252]. Aceste rezultate sunt în concordanță cu meta-analizele privind utilizarea raloxifenului la femei aflate în postmenopauză cu schizofrenie [253,254]. Kulkarni et al. (2016) relatează că raloxifenul administrat în doză de 120 mg/zi reduce severitatea bolii și crește probabilitatea unui răspuns clinic la femeile cu schizofrenie refractară, fiind totodată bine tolerat și cu potențial de aplicare clinică. Comparativ cu studiile anterioare care au utilizat doze de 60 mg/zi, autorii sugerează că răspunsul clinic la raloxifen nu este strict liniar în raport cu doza, iar ameliorarea simptomelor nu se asociază cu creșterea concentrațiilor plasmatice de estradiol [249]. J. de Boer (2018) în metaanaliza asupra a 561 de pacienți care au inclus 9 studii selectate conform criteriilor, a constatat că raloxifenul s-a dovedit superior placebo în reducerea severității totale a simptomelor (N = 482; Hedges' g = 0.57, p = 0.009), a simptomelor pozitive (N = 561; Hedges' g = 0.32, p = 0.02), negative (N = 561; Hedges' g = 0.40, p = 0.02) și generale (N = 526; Hedges' g = 0.46, p = 0.01), conform evaluării PANSS. Nu s-au constatat efecte semnificative asupra depresiei comorbide și a funcționării cognitive [252]. Q. Wang et al.(2018) în metaanaliza a șase studii care au inclus 440 de paciente cu schizofrenia în perioada de postmenopauză, dintre care 225 (51,14%) au primit raloxifen și 215 (48,86%) placebo pe o perioadă de  $13,71 \pm 5,09$  săptămâni de tratament a arătat un avantaj al tratamentului adjuvant cu raloxifen comparativ cu placebo conform scalei PANSS [diferența medie standardizată (SMD) între -0,22 și -0,55, interval de încredere 95% între -1,01 și -0,02, p = 0,04–0,01; I<sup>2</sup> = 74–79 %] [253]. Peng TR (2025) în baza a 10 studii cu raloxifen ajunge la concluzia că raloxifenul administrat ca tratament adjuvant pare a fi un tratament sigur și eficient pentru ameliorarea simptomelor pozitive, generale și totale la pacienții cu schizofrenie, în special la femeile aflate în postmenopauză și la cele cu forme de boală ușoară până la moderată. Cele mai constante beneficii au fost observate la doza de 60 mg pe zi administrată timp de cel puțin 12 săptămâni [255].

Parametrii statistici din aceste metaanalize au fost inserate în tabel. Au fost analizate metaanalizele care corespund criteriilor PICO și anume pacienți diagnosticați cu schizofrenie, au avut tratament adjuvant cu raloxifen ca metodă de intervenție, au avut placebo în lotul de control și efectele au fost evaluate prin scala de evaluare PANSS. În tabel au fost incluse metaanalizele din perioada 2018-2025 din bazele de date cochranelibrary.com, PubMed, Research4life.org.(Tabelul A3.28).

Pentru a permite o analiză comparativă coerentă între meta-analizele incluse, datele esențiale raportate de fiecare studiu au fost extrase și reorganizate într-un tabel distinct. Au fost reținute informațiile privind autorul și anul publicării, numărul de studii și pacienți incluși, mărimea efectului standardizată pentru scorul total PANSS și pentru subscalele pozitivă, negativă și generală, precum și heterogenitatea statistică ( $I^2$ ). Datele extrase sunt expuse în tabelul A3.29. Analiza heterogenității din tabelul A3.30 și diagramele forestiere (forest plot) prezentate se bazează pe mărimile de efect raportate în meta-analizele din tabelele A3.28 și A3.29.

A fost ales modelul cu efecte aleatorii (Random-Effects Model) deoarece există o heterogenitate semnificativă ( $I^2 > 50\%$  în majoritatea subscalelor). În figura A3.27 este reflectat forest plot-ul folosind un model cu efecte aleatorii pentru domeniul PANSS pozitiv. *Interpretare PANSS pozitiv:* Forest plot-ul indică un efect combinat mic al raloxifenului asupra simptomelor pozitive ale schizofreniei (Hedges'  $g \approx -0,11$ ), care nu atinge semnificație statistică, deoarece intervalul de încredere de 95% include valoarea nulă. Forest plot al efectului tratamentului adjuvant cu raloxifen asupra simptomelor negative (PANSS negativ) este reflectat în figura A3.28.

*Interpretare PANSS negativ:* Forest plot-ul indică o tendință globală de reducere a simptomelor negative sub tratament adjuvant cu raloxifen, reflectată prin valori negative ale mărimii de efect (SMD). Totuși, efectul combinat nu atinge un nivel consistent de semnificație statistică, ca urmare a variabilității considerabile între studii. Forest plot al efectului tratamentului adjuvant cu raloxifen asupra simptomelor generale (PANSS general) este redat în figura A3.29.

*Interpretare PANSS general:* Forest plot-ul indică o reducere a simptomelor generale în favoarea raloxifenului în majoritatea studiilor analizate. Studiile Peng TR (2025) și Zhu et al. (2018) prezintă efecte negative semnificative (SMD < 0), sugerând o ameliorare consistentă comparativ cu placebo, în timp ce de Boer (2018) arată un efect minim, apropiat de valoarea nulă. Deși există heterogenitate între studii, direcția globală a efectului susține un beneficiu moderat al raloxifenului asupra simptomelor generale ale schizofreniei

**Astfel**, raloxifenul administrat adjuvant în schizofrenie este asociat cu ameliorări variabile ale simptomatologiei evaluate prin PANSS, cu efecte mai consistente asupra simptomelor generale și, într-o măsură mai modestă, asupra simptomelor negative. Deși heterogenitatea între studii este moderată până la ridicată, direcția efectului sugerează că raloxifenul ar putea reprezenta o opțiune adjuvantă utilă, în special pentru pacienți cu forme rezistente sau cu predominanța simptomelor negative și generale,

#### *Limitări*

Deși analiza include un număr mare de pacienți de tip umbrella review, aceasta rămâne limitată de numărul redus de metaanalize disponibile și de suprapunerea parțială a studiilor primare.

#### **5.4.4 Indicatori de calitate a vieții raportați la tratamentul adjuvant cu estradiol**

Deși nu există raportare directă a indicatorilor de calitate a vieții la pacienții care au primit tratament adjuvant cu estradiol, există estimare indirectă a calității vieții. În cazul PANSS, care a fost cea mai frecvent utilizată scală în aceste studii, cea mai puternică estimare indirectă a calității vieții se referă la simptomele negative care reflectă cel mai evident indicatorii de calitate a vieții. Bokhari et al. (2015) constată corelație pentru sănătate fizică, sănătate psihologică, relații sociale, mediu având o medie generală inversată pentru simptomele negative ( $r = -0.31$ ,  $p < 0.05$ ) [256]. Mohammed ZA et al. (2022) constată corelația negativă semnificativă între simptome pozitive și calitatea vieții totale ( $r = -0.308$ ,  $p < 0.01$ ) și corelația negativă semnificativă între simptome negative și calitatea vieții totale ( $r = -0.317$ ,  $p < 0.01$ ) pentru scala de evaluare a simptomelor pozitive – SAPS (Andreasen, 1984) și scala de evaluare pentru simptome negative - SANS (Andreasen, 1984) [257]. Simptomele negative au avut cea mai mare corelație cu calitatea vieții în scala de autoevaluare a simptomelor negative - SNS (Self-Evaluation of Negative Symptoms Scale) și în scala scurtă de evaluare psihiatrică - BPRS-N (Brief Psychiatric Rating Scale – Negative subscale) în care avoliția a fost cel mai mare predictor al calității vieții scăzute [258]. Corelația cu simptomele negative este confirmată și de alți autori [259]. Pentru a stabili corelarea PANSS cu nivelul de calitate a vieții a fost folosit modelul Singapore (Abdin, 2019) cu următoarea formulă:  $EQ-5D-5L = 1.3103 - 0.0044 \times PANSS \text{ pozitiv} + 0.0025 \times PANSS \text{ negativ} - 0.0146 \times PANSS \text{ general} - 0.0029 \times \text{varsta} + 0.0149 \times \text{female}$  [260]. Conform formulei, dacă pacientul este de sex feminin, coeficientul este 1, dacă de sex masculin-0. Pentru studiul Weiser, 2019 datele sunt calculate conform cu tabelul A3.31:

**Discuții:** Ambele grupuri s-au îmbunătățit semnificativ la scorul EQ-5D. Estradiolul aduce o ameliorare suplimentară mică față de placebo (+0.023).

Conform criteriilor Leucht [261][262][263] modificările scorurilor PANSS au următorul aspect:

$\% \text{ schimbare} = (\text{Scor Inițial} - \text{Scor Final}) / (\text{Scor Inițial} - 7) \times 100$ , unde unde „7” reprezintă scorul minim posibil pe fiecare subscală PANSS. *Praguri de interpretare (Leucht 2005, 2006):*  $\geq 25\%$  = „minim îmbunătățit”,  $\geq 50\%$  = „mult îmbunătățit”,  $\geq 75\%$  = „foarte mult îmbunătățit”. Pentru *estradiol PANSS pozitiv* are următoarea formulă:  $(19.4 - 13.4) / (19.4 - 7) = 6.0 / 12.4 = 0.484 = 0.48$  (aproape *mult îmbunătățit*). Pentru *estradiol PANSS negativ*:  $(19.0 - 14.4) / (19.0 - 7) = 4.6 / 12.0 = 0.383$  (între *minim și mult îmbunătățit*). Pentru *estradiol PANSS general* avem următorul rezultat:  $(43.8 - 34.0) / (43.8 - 7) = 9.8 / 36.8 = 0.266$  (*minim îmbunătățit*). Placebo are următorul rezultat: PANSS pozitiv  $(19.8 - 14.4) / (19.8 - 7) = 5.4 / 12.8 = 0.422$  (peste *minim îmbunătățit*). PANSS negativ  $(18.9 - 15.3) / (18.9 - 7) = 3.6 / 11.9 = 0.303$  (*minim îmbunătățit*). PANSS general:  $(44.7 - 36.5) / (44.7 - 7) = 8.2 / 37.7 = 0.217$  (*minim îmbunătățit*). Ambele grupuri au progresat, dar estradiolul arată o ameliorare mai mare pe toate dimensiunile, în special pe simptomele pozitive (48% vs 42%) și generale (27% vs 22%) (Tabelul A3.32). În tabelul A3.33 sunt redate rezultatele scorului PANSS îmbunătățit funcție de vârsta și tratament.

**Discuții:** În ansamblu, deși studiile analizate nu raportează direct indicatori standardizați ai calității vieții, analiza indirectă bazată pe scorurile PANSS și modelul de conversie Singapore sugerează că ameliorarea simptomelor sub tratament adjuvant cu estradiol se traduce într-un beneficiu funcțional măsurabil, exprimat prin creșterea utilității EQ-5D. La pacienții <38 ani estradiol și placebo sunt aproape identici (diferențe foarte mici). La pacienții >38 ani estradiol aduce un beneficiu clar superior pentru simptomele pozitive (52% vs 38%) și simptomele generale (30% vs 18%). Simptomele negative rămân dificil de tratat, ambele brațe arătând doar ameliorări modeste (34–42%). Per total, efectul estradiolului se observă mai ales la pacienții >38 ani, unde pragul „mult îmbunătățit” este atins pe scala pozitivă. Pentru studiul Kulkarni et al., 2014, indicatorii de calitate a vieții evaluați prin EQ-5D-5L au evidențiat o creștere modestă în grupul placebo, de +0,040 (0,663 → 0,703), situată la limita inferioară a pragului de semnificație clinică. Administrarea estradiolului a fost asociată cu îmbunătățiri mai consistente: doza de 100 μg a determinat o creștere de +0,071 (0,629 → 0,700), corespunzătoare unei ameliorări moderate, iar doza de 200 μg a produs cea mai mare creștere, de +0,091 (0,648 → 0,739), considerată clar relevantă clinic. Aceste rezultate sugerează o relație doză–răspuns (200 μg > 100 μg > placebo), concordantă cu reducerea simptomatologiei psihotice.

Conform criteriilor Leucht, în grupul placebo scorul PANSS total a scăzut de la 71,92 la 66,28 ( $\Delta = 5,64$  puncte), corespunzând unei reduceri de 13,45%, sub pragul de 25% definit ca „minim îmbunătățit”, fiind astfel considerată nesemnificativă clinic. Pentru estradiol 100 μg, scăderea PANSS total a fost de la 75,04 la 66,14 ( $\Delta = 8,90$  puncte), echivalentul unei reduceri de 19,76%, de asemenea sub pragul clinic minim. În schimb, doza de estradiol 200 μg a determinat o reducere de la 74,35 la 61,12 ( $\Delta = 13,23$  puncte), corespunzând unei scăderi de 29,83%, depășind pragul de 25% și atingând criteriul de „minim îmbunătățit” clinic.

**Discuții:** În literatura metodologică, pragul minim important clinic (MIC/MID) pentru utilitatea EQ-5D este raportat, în mod uzual, între 0,03 și 0,05, inclusiv în populațiile cu schizofrenie [99,100]. În acest context, creșterile EQ-5D observate în grupurile tratate cu estradiol (0,07–0,09) sunt considerate semnificative clinic, în timp ce ameliorarea observată în grupul placebo (+0,04) se situează la limita inferioară a acestui prag [264][265]. Indicatorii de calitate a vieții și simptomele evoluează în aceeași direcție: grupul cu cea mai mare reducere PANSS (200 μg) are și cel mai mare câștig EQ-5D. Creșterile EQ-5D de 0,07–0,09 (estradiol) sunt considerate semnificative clinic. Placebo arată o mică îmbunătățire (+0,04).

**Concluzie bazate pe modificările PANSS ( criterii Leucht):** În cele două studii, estradiolul produce îmbunătățiri semnificative clinic, minime-moderate ale calității vieții (EQ-5D) la 8 săptămâni, corelate cu scăderea PANSS. Dozele mai mari (200 μg) par să ofere un câștig superior, iar vârsta >38 ani poate accentua răspunsul (în special pe simptome PANSS pozitive), sugerând posibilă personalizare a tratamentului după doză și profilul pacientului.

**Concluzii bazate pe EQ-5D și MIC / MID ( minimal important change / differences) cu standardul de 0,03–0,05:** Ambele brațe (estradiol și placebo) au îmbunătățit calitatea vieții la pacienții cu schizofrenie, ceea ce oferă efect confirmat clinic, nu doar statistic, deoarece toate  $\Delta$ EQ-5D depășesc MIC. Efectul specific al estradiolului per ansamblu arată o diferență mică față de placebo (+0.023), la limita pragului de semnificație clinică. Beneficiul devine mai clar și relevant la pacienții >38 ani (+0.062). În studiul Kulkarni 2014, se observă un efect doză-răspuns, cu  $\Delta$ EQ-5D crescând progresiv de la placebo (0.040) la estradiol 100  $\mu$ g (0.071) și apoi la estradiol 200  $\mu$ g (0.091). Rezultatele EQ-5D sunt concordante cu ameliorările PANSS (criteriile Leucht), confirmând că îmbunătățirea simptomatică se reflectă și în calitatea vieții percepută.

Figura A3.30 sintetizează vizual datele din tabelele anterioare și permite aprecierea imediată a relevanței clinice a modificărilor EQ-5D în raport cu pragurile MIC. Vizualizarea grafică a fost realizată utilizând MATLAB R2025b (MathWorks), pe baza valorilor EQ-5D calculate conform criteriilor MIC.

#### **5.4.5 Fitoestrogenii: mecanisme neuroprotectoare relevante pentru schizofrenie**

Fitoestrogenii reprezintă un grup de compuși naturali, care au fost identificați într-un număr extins de plante. Se caracterizează printr-o structură chimică similară cu cea a estrogenilor și manifestă o anumită activitate estrogenică [266]. Din acest motiv, fitoestrogenii pot acționa prin interacțiunea lor cu receptorii de estrogen. Este bine cunoscut faptul că fitoestrogenii prezintă activități antioxidante și antiinflamatoare [267]. Consumul de fitoestrogeni este considerat un element-cheie în modularea stresului oxidativ la nivel cerebral. Gélinas S. et al.(2002) au demonstrat efectele protectoare ale fitoestrogenilor asupra stresului oxidativ în celulele neuronale [268]. Studii *in vivo* publicate mai recent au evidențiat efectele pozitive ale fitoestrogenilor asupra funcției cognitive și îmbunătățirea funcționalității mitocondriale după consumul de fitoestrogeni la șobolani ovariectomizați, reducând leziunile oxidative la acești animale [269]. Și alți autori relatează că consumul acestor compuși duce la o scădere a stresului oxidativ [270]. Următorii fitoestrogeni prezintă interes științific: 1. Genisteina (conținută în soia), previne formarea oxidanților de către mitocondrii și protejează împotriva toxicității mitocondriale [271]. Datele sugerează că genisteina are atât activități neuroprotectoare atât dependente de estrogen [272]. Un alt studiu sugerează efecte neuroprotectoare și de îmbunătățire a memoriei datorită efectelor sale antioxidante, antiinflamatoare și de inhibare a colinesterazei [273]. 2. Daidzeină, care se conține în soia și trifoi roșu, îmbunătățește disfuncția cognitivă și reduce stresul oxidativ, manifestă efect antiinflamator [274,275]. Se sugerează că pretratarea cu niveluri alimentare de fitoestrogeni din soia poate imita efectele neuroprotectoare observate în cazul estrogenului și pare să utilizeze aceleași căi de activare non-genomică a receptorilor de estrogen pentru a inhiba moartea celulară apoptotică [276]. 3. Resveratrolul care se conține în struguri, dudă (*Morus rubra*, *Morus nigra*) și arahide. Crește expresia sirtuinei 1, îmbunătățind funcția mitocondrială și reducând stresul

oxidativ. Sirutina1 (SIRT1) este o enzimă care îndepărtează grupările acetil de pe anumite proteine, iar pentru a funcționa are nevoie de nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD<sup>+</sup>). Deficitul funcțional de NAD<sup>+</sup> ar putea contribui la disfuncții mitocondriale și stres oxidativ crescut. Acest deficit de NAD<sup>+</sup> este constatat în schizofrenie prin deficitul de niacină și testul la niacină pozitiv care este constatat la pacienții cu schizofrenie [155,161]. 4. Quercetină care se conține în mere, ceapă și roșii restaurează funcțiile cognitive reducând eliberarea  $\beta$ -amiloidului, reduce expresia citokinelor proinflamatorii și producția de anion superoxid, provocând scăderea apoptozei neuronale [277,278]. 5. Coumestrol (soia, trifoi roșu și lucerne) scade inflamația și nivelul de IL-6 [275]. 6. Formononetină care se conține în leguminoase inhibă neuroinflamația și crește expresia proteinei Estrogen Receptor beta (Er $\beta$ ), una dintre cele două forme principale ale receptorilor pentru estrogen, alături de ER $\alpha$  (Estrogen Receptor alpha). Îmbunătățind funcția mitocondrială [279]. 7. Epigallocatechin-3-galat (ceai verde și ciocolată) restaurează funcția mitocondrială [280]. 8. Biochanina A (linte, trifoi roșu, lucernă și varză) crește expresia glutamat oxaloacetat transaminazei, care metabolizează glutamatul neurotoxic în creierul afectat de accident vascular și restaurează funcția celulară [281].

Astfel, datele experimentale și preclinice susțin existența unui raționament biologic plauzibil pentru relevanța fitoestrogenilor în contextul schizofreniei. Acești compuși naturali prezintă proprietăți antioxidante, antiinflamatoare și mitoprotectoare și pot interacționa cu receptorii estrogenici, în special ER $\beta$ , inclusiv și cu căi non-genomice, implicate în supraviețuirea neuronală și reglarea metabolismului energetic. În absența unor studii clinice controlate care să evalueze direct eficacitatea și siguranța lor în schizofrenie, utilizarea fitoestrogenilor trebuie considerată experimentală.

**Așadar**, datele analizate indică faptul că estradiolul transdermic administrat adjuvant la tratamentul antipsihotic determină ameliorări clinice modeste, dar relevante, atât la nivelul simptomatologiei psihotice (PANSS), cât și al calității vieții (EQ-5D), pe termen scurt (8 săptămâni). Reducerea scorurilor PANSS, interpretată conform criteriilor Leucht, se corelează cu creșteri ale utilității EQ-5D care depășesc pragul minim important clinic (MIC/MID), confirmând relevanța clinică a modificărilor observate. Dovezile existente sugerează o relație între nivelurile de estrogeni și stabilitatea psihică a pacienților, ceea ce susține ipoteza unui rol modulator al estrogenilor asupra răspunsului la tratamentul antipsihotic. Pentru pacientele cu schizofrenie, în special pentru cele cu răspuns terapeutic limitat sau cu exacerbarea simptomelor în perioada postmenopauzală, terapia estrogenică adjuvantă poate fi luată în considerare ca o strategie complementară, individualizată, bazată pe profilul clinic și pe evaluarea raportului beneficiu–risc.

## 6. EXOSOMII ÎN SCHIZOFRENIE: MECANISME MOLECULARE ȘI UTILITATE CA BIOMARKERI ÎN DIAGNOSTIC, EVOLUȚIE ȘI TRATAMENT

### 6.1 Introducere

Exosomii sunt clasificați drept mici vezicule extracelulare (30–150 nm), eliberate atât de celulele procariote, cât și de cele eucariote, pentru comunicarea și semnalizarea intercelulară. Conținuturi celulare, cum sunt proteinele, lipide, metaboliți, molecule mici, ADN, ARN și proteine de suprafață ale membranei celulare, sunt închise în exosomi în timpul acestui proces și fuzionează cu celulele receptoare prin endocitoză și invaginarea membranei plasmatică [282]. Exosomii pot influența diverse procese legate de inflamație, comunicarea în sistemul nervos central, răspunsul imun și diferite tipuri de reparare tisulară [283]. Ei pot fi considerați un instrument terapeutic important atât pentru tratament, cât și pentru depistarea precoce a bolilor. Metodele tradiționale de izolare și purificare a exosomilor implică în principal centrifugarea în gradient de densitate, cromatografia și purificarea prin imunoabsorbție. Ultracentrifugarea este una dintre cele mai utilizate metode pentru izolarea exosomilor [284–286]. Datorită dimensiunilor lor reduse, exosomii secretați de celulele cerebrale sunt capabili să traverseze bariera hematoencefalică și să fie detectați în sângele periferic, ceea ce îi face candidați promițători pentru rolul de biomarkeri în schizofrenie. Analiza rezultatelor din ultimii ani arată că, în schizofrenie, au fost identificate modificări ale profilurilor de microARN, circARN (ARN circular), metaboliți și proteine ale sistemului complement, asociate cu severitatea simptomelor și rezistența terapeutică [287]. La primul episod de psihoză, microARN-urile prezintă o valoare diagnostică ridicată (sensibilitate 76–96%, specificitate 78–96%, AUC până la 0,94), iar în analiza exosomilor de origine cerebrală au fost evidențiate perturbări ale căilor de semnalizare și ale funcțiilor mitocondriale, corelate cu manifestările clinice [287]. Peste 1.122 molecule au fost identificate în vezicule extracelulare extrase din fluide biologice și țesuturi, încadrate în principal ca ARN-uri, proteine și metaboliți. Aceste biomolecule influențează receptorii celulari și căile intracelulare, neurotransmițătorii, funcțiile mitocondriale, funcțiile imunologice și căile metabolice, putând servi drept biomarkeri potențiali pentru diagnosticul schizofreniei [288]. Informativitatea și importanța veziculelor extracelulare, a exosomilor în particular, se datorează următoarelor particularități: sunt implicate în comunicarea celulară, pot traversa bariera hemato-encefalică și pot fi cuantificate ușor din fluide corporale periferice. Una dintre proprietățile exosomilor și care oferă un potential crescut de valorificare se referă la posibilitatea de a livra medicamente către celulele țintă. O altă particularitate specifică este că exosomii eliberați de indivizi sănătoși și bolnavi poartă proteine sau ARN diferiți [289]. Aceste particularități interesante au contribuit la înființarea unei Societăți Internaționale pentru Vezicule Extracelulare (ISEV) și a unui jurnal științific dedicat veziculelor extracelulare, *Journal of Extracellular Vesicles*. Exosomii poartă

conținutul care poate crește răspunsurile imune ale organismului. Astfel există o relație între efectul proinflamator al exosomilor și eliberarea unor citokine proinflamatorii. Efectele proinflamatorii ale exosomilor sunt parțial atribuite lipopolizaharidei, care este încapsulată în exosomi [289]. Capacitatea de trecere a barierei hemato-encefalice, a pereților capilarelor menține interesul crescut pentru continuarea cercetărilor [290]. Având în vedere că nu există markeri specifici pentru schizofrenie, exosomii par să fie un model promițător nu doar în sensul diagnosticării precoce a bolii, dar și în intervenția la acest grup de pacienți.

## **6.2 Potențialul diagnostic și terapeutic al microARN-ilor exosomal**

Manafzadeh F et al. (2025) concluzionează că: „analiza curbei ROC a arătat că genele DANCR, PTCSC3, SNHG5 și CCAT2 au avut o putere diagnostică cu o specificitate și sensibilitate de 80%” [291]. Mai mulți autori au studiat expresia lncRNAs, relația acestora cu calea Wnt/ $\beta$ -cateninei în sângele pacienților cu schizofrenie și au ajuns la concluzia privind „dereglarea genelor asociate cu calea Wnt/ $\beta$  și lncRNA în sângele periferic al pacienților cu schizofrenie, la fel și potențialul acestora ca markeri biologici ai acestei tulburări” [289,291]. Aceiași autori prezintă analiza statistică a sensibilității și specificității pentru testarea genelor în două grupuri (pacienți cu primul episod psihotic și grupul de control) și analizează caracteristicile testelor prin analiza exozomilor în aceste grupuri (Tabelul A4.34) [291]. Nastas I., Boronin L. (2025) evaluând 9 surse bibliografice în care a fost relatată sensibilitatea și specificitatea exosomilor în calitate de marker în schizofrenie, au stabilit valoarea predictivă pozitivă (PPV) de 80 %, valoarea predictivă negativă (NPV) de 77,71 % și aria de sub curbă (AUC) de 0,678. Autorii marchează și limitări ale cercetărilor analizate, inclusiv mărimea eşantioanelor și metodele de diagnostic aplicate. Totuși rezultatele preliminare sugerează că exosomii ar putea servi, în baza datelor acumulate, cel puțin ca un marker în cadrul unui panou multimarker în diagnosticul schizofreniei [292]. Din 1.249 de studii despre vezicule extracelulare mici nespecifice unei patologii, baza ExoCarta cuprinde circa 13.000 proteine unice identificate în vezicule extracelulare mici (sEV-uri), circa 10.700 microARN-uri unice și aproximativ 3.900 înregistrări de lipide detectate în sEV-uri [293]. Exosomii ar părea să ofere și potențial terapeutic. Administrarea intranasală de exosomi derivați din celulele stem mezenchimale ale mucoasei olfactive a ameliorat în mod eficient comportamentele de tip schizofreniform, vizând în special retragerea socială și deficitul de filtrare senzorială la șoareci de laborator indus de methylazoxymethanol acetate (MAM). Mai mult, intervenția cu exosomi derivați din celulele stem mezenchimale ale mucoasei olfactive a determinat o reducere a markerilor neuroinflamatori și o suprimare a activării microgliale la nivelul hipocampului [294]. Exosomii pot transporta nucleotide asociate inflamației de la neuroni către microglie, determinând polarizarea microgliei spre fenotipul M1, adică își schimbă starea funcțională spre una proinflamatorie și eliberarea excesivă de citokine proinflamatorii, ceea ce agravează afectarea

neurologică [295]. Unii cercetători au transplatat exosomi serici de la pacienți cu schizofrenie la șoareci și au indus comportamente anormale la aceștia [295].

### 6.2.1 Stresul oxidativ și peroxidarea lipidelor ca surse de biomarkeri

La pacienții cu schizofrenie se constată consecvent niveluri crescute de malondialdehidă (MDA), un produs final al peroxidării lipidice, adică al procesului prin care radicalii liberi oxidează acizii grași polinesaturați din membranele celulare. MDA este considerată un marker biologic de stres oxidativ [296]. Autorii au realizat o meta-analiză a 44 de studii clinice care au comparat markerii stresului oxidativ în sânge la persoane cu schizofrenie versus martori sănătoși în diferite stadii ale bolii: primul episod psihotic, exacerbare acută, stare ambulatorie stabilă și evoluție cronică, dar și evoluția sub tratament antipsihotic. Rezultatul a arătat că statusul antioxidant total (TAS), o măsură globală a capacității unui ser/plasmă sau altui lichid biologic de a neutraliza speciile reactive de oxigen/azot este semnificativ redus la primul episod ( $p < 0,01$ ). După 2–3 luni de terapie antipsihotică în faza de exacerbare, TAS crește ( $p < 0,01$ ) și se comportă ca un indicator, fiind considerat ca marker de fază a bolii („marker de stare”) [296]. Într-un studiu comparativ cu 30 de pacienți cu schizofrenie (în remisiune, sub tratament cu antipsihotice  $\geq 6$  luni) și 30 de persoane sănătoase au fost constatați următorii parametri: Malondialdehidă (MDA) (nmol/mL): 3,31 (Q1–Q3: 3,03–3,65) la pacienți vs 2,21 (2,01–2,45) în lotul sănătos ( $p < 0,001$ ). 1. Malondialdehidă fiind un produs final al peroxidării lipidelor reflectă oxidarea acizilor grași din membrane. Cu cât MDA e mai mare, cu atât stresul oxidativ și afectarea lipidelor membranare sunt mai probabile. 2. Superoxid dismutază: enzimă antioxidantă-cheie care transformă radicalul superoxid în peroxid de hidrogen. SOD (U/mL) a avut următorii parametri: 5,25 (4,46–5,92) vs 3,62 (3,36–4,02);  $p < 0,001$ . Creșterea activității SOD sugerează un răspuns compensator la stres oxidativ. 3. Catalază (CAT), o enzimă antioxidantă care descompune peroxidul de hidrogen în apă și oxigen. Parametri constatați au fost următorii: CAT (U/mL): 0,60 (0,50–0,67) vs 0,37 (0,34–0,41);  $p < 0,001$  [297]. Perturbările metabolismului lipidic reprezintă o axă importantă a patobiologiei schizofreniei. Acizii grași polinesaturați omega-3 ( $\omega$ -3)/omega-6 ( $\omega$ -6) funcționează atât ca elemente structurale ale membranelor, cât și ca liganzi ai receptorilor nucleari. Deficiența lor pot avea o amprentă epigenetică. În clinică,  $\omega$ -3 reprezintă o strategie adjuvantă promițătoare, iar metaboliții lipidici exosomalii ar putea fi testați ca biomarkeri în acest proces. În acest sens este relevant un studiu multicentric amplu pe exosomii din ser care a identificat un panou de 25 de metaboliți care a diferențiat cu acuratețe pacienții cu schizofrenie de persoanele sănătoase [289]. Acest fapt leagă direct disfuncția metabolică lipidică legată de acizii grași polinesaturați de diagnosticul clinic prin biomarkerii exosomalii. În afară de disfuncțiile lipidice sunt prezente și alte disfuncții care pot fi reflectate prin intermediul exosomilor. În studiile lui Goetzl et al. (2021) s-a arătat că, la pacienții cu primul episod psihotic, în exosomii de origine astrocitară se observă scăderea proteinelor complexelor mitocondriale I și III, precum și activitate redusă a adenzin-

trifosfat sintazei (ATP-sintaza), un complex enzimatic care produce adenzin trifosfat [298]. Suplimentar, s-au înregistrat niveluri diminuate ale proteinelor MFN2 și CYPD, ceea ce indică tulburări ale dinamicii mitocondriale și ale permeabilității membranare. Aceste modificări sunt interpretate ca markeri ai unei disfuncții mitocondriale sistemice, reflectate prin deficitul energetic neuronal. Într-o altă lucrare, aceiași autori au identificat la pacienții cu psihoză scăderea nivelurilor canalelor mitocondriale de calciu (TRPM4, SLC24A6, LETM1) și, simultan, creșterea expresiei genei CACNA1C, genă anterior asociată cu tulburările psihotice. Aceste date sugerează că dereglarea homeostaziei calciului reprezintă o verigă cheie în patologia mitocondrială din schizofrenie și poate contribui la perturbarea mecanismelor de plasticitate neuronală [299].

În studiul amplu realizat de Xue et al. (2024), în care accentul principal a fost pus pe activarea sistemului complement (C3, C4, C4BPA, PROS1), autorii menționează, de asemenea, că disfuncția mitocondrială poate fi legată de dereglarea răspunsului imun și a schimburilor energetice la pacienții cu schizofrenie [300]. Studiile arată diversitatea expresiei miARN-urilor în schizofrenie. De exemplu, miR-130b și miR-193a-3p au fost semnificativ crescute în probele plasmatice ale pacienților, dar au fost suprimate după tratamentul antipsihotic, indicând potențialul lor ca biomarkeri prognostici pentru schizofrenie [301]. În plus, expresia anormală a miR-675-3p, miR-1262 și miR-218-5p în sângele periferic a diagnosticat cu acuratețe pacienții cu schizofrenie rezistentă la tratament [302]. MiARN-urile, ca o nouă clasă de modulatori ai dopaminei și glutamatului, pot influența neurotransmisia și semnalizarea neuronală prin modularea sintezei și eliberării neurotransmițătorilor precum dopamina și glutamatul și, astfel, pot influența patogeneza schizofreniei [303]. Pe de altă parte, s-a constatat că miARN-urile reglează funcția celulelor imune și expresia factorilor inflamatori, influențând astfel răspunsul inflamator imun în schizofrenie. Studiile asupra deficitului cognitiv au arătat o asociere între miR-195 și deficitul cognitiv la pacienții cu schizofrenie, în special la femei [304]. Un alt studiu a descoperit că miR-9-5p este redus în probele de sânge periferic de la pacienții cu primul episod de schizofrenie, iar genele sale țintă sunt implicate în căi biologice legate de diferențierea neuronală și dezvoltarea sistemului nervos [305]. MiR-137 este considerat un potențial biomarker diagnostic pentru schizofrenie [306]. Mai multe studii au demonstrat utilitatea miARN-urilor ca biomarkeri pentru diagnosticul schizofreniei. Cea mai semnificativă diferență a expresiei miR-34a a fost observată în monocitele și în cortexul prefrontal (PFC) al pacienților cu schizofrenie sugerând potențialul său ca marker diagnostic pentru schizofrenie [307,308]. Expresia anormală a miARN-urilor la pacienții cu schizofrenie poate perturba funcțiile structurale neuronale ca dezvoltarea dendritică și conectivitatea sinaptică, afectând astfel construcția rețelelor neuronale în creier [309].

În ansamblu, așa cum subliniază Li et al. (2024), dar și o serie de studii clinice (Du et al., 2019; Du et al, 2021; Dong et al., 2025; Zhang et al., 2024; Xue et al., 2024), microARN-urile din compoziția exozomilor formează un set promițător de biomarkeri diagnostici și de prognostic pentru schizofrenie,

asociați cu disfuncții ale neurotransmisiei dopaminergice și glutamatergice, ale plasticității sinaptice și cu dereglarea imună [289,290,300,310,311]. Aceste date au fost extinse într-o trecere în revistă realizată de He și colab. (2025), unde este evidențiat rolul miARN-urilor exosomale ca mediatori ai proceselor patobiologice în schizofrenie [312].

### **6.3 Material și metode**

Analiza a inclus 56 de studii clinice privind biomarkerii exosomalii în schizofrenie, dintre care 6 au fost sintetizate într-un tabel descriptiv, iar 3 studii (Du 2019, Du 2021, Xue 2024) au furnizat date cantitative de sensibilitate, specificitate și AUC. Pentru aceste studii au fost extrase valorile corespunzătoare, s-a calculat indicele Youden, iar performanța diagnostică a fost sintetizată utilizând mediane și intervale intercuartilice (Q1–Q3), care descriu distribuția valorilor centrale și oferă o estimare consistentă, mai puțin influențată de valori extreme. Diferențele dintre indicatori au fost evaluate prin ANOVA unifactorială, iar testul neparametric Kruskal–Wallis a fost utilizat pentru verificarea consistenței rezultatelor.

### **6.4 Rezultate și discuții**

Tabelul A4.35 include 6 studii clinice din totalitatea de 56 surse bibliografice asupra exosomilor în calitate de biomarker în schizofrenie analizate de autor. Scopul analizei statistice care urmează a fost de a integra datele publicate privind sensibilitatea, specificitatea și acuratețea (AUC) a biomarkerilor exosomalii utilizați în diagnosticul schizofreniei. În acest sens au fost analizați parametrii de sensibilitate, specificitate, AUC constatați doar în următoarele surse [289,290,300] (Tabel A4.36). Pentru acuratețea analizei au fost excluse toate seturile de antrenament (validare internă), deoarece acestea oferă rezultate excesiv de optimiste, determinate de alegerea pragurilor pe aceleași date. Am utilizat medianele și intervalele intercuartilice (IQR) pentru descrierea performanței biomarkerilor, deoarece distribuția valorilor de sensibilitate, specificitate și AUC era heterogenă între studii, iar mediana oferă o valoare consistentă, mai puțin influențată de valori extreme decât media. În plus, a fost calculat indicele Youden J, care integrează sensibilitatea și specificitatea într-o singură măsură, oferind o evaluare globală și comparabilă a acurateței testelor diagnostice (Tabelul A4.37). Valorile AUC variază între 75,3% și 99%, cu o mediană de 89,5%. Intervalul intercuartilic (IQR) cuprinde jumătatea centrală a valorilor AUC, ceea ce înseamnă că 50% dintre testele exosomale au avut AUC între 82,7% și 91,0%. Limitele sunt relativ apropiate, ceea ce sugerează omogenitate bună între studii (nu există dispersie foarte mare). Mediană pentru sensibilitate 85,3% (IQR 76,9–86,9) arată că biomarkerii exosomalii au o capacitate bună de a detecta pacienții cu schizofrenie, în jur de 85 din 100 de cazuri fiind identificați corect. Mediană 82,0 % (IQR 80,3–87,1) pentru specificitate arată o capacitate solidă de a exclude persoanele sănătoase, cu 82–87 de indivizi sănătoși corect clasificați la fiecare 100. Specificitatea este în general puțin mai modestă decât sensibilitatea, dar rămâne peste pragul de 80%, ceea ce indică acuratețe diagnostică. Indicele Youden J are mediană 67,3

(IQR 55,2–74,0). Acest scor integrat confirmă un compromis optim între sensibilitate și specificitate. Valorile mai mici arată că unele panouri de biomarkeri au o acuratețe mai modestă, dar cele mai multe se situează într-o zonă bună (70+). Tabelul A4.38 prezintă indicatori statistici calculați pentru patru eșantioane de date. Deși testele de normalitate nu au evidențiat abateri semnificative statistic ( $p > 0,05$ ), dimensiunea redusă a eșantioanelor și heterogenitatea metodologică între studii limitează puterea acestor teste. În acest context, descrierea performanței diagnostice prin mediană și interval intercuartilic rămâne o abordare mai solidă și mai adecvată decât utilizarea exclusivă a parametrilor bazați pe medie.

Rezultatele sintetizate indică faptul că biomarkerii exozomali prezintă o performanță diagnostică globală bună în schizofrenie, cu valori mediane ale AUC apropiate de 0,90 și sensibilitate/specificitate peste pragul de 80%. Aceste valori sugerează o capacitate riguroasă de discriminare între pacienții cu schizofrenie și lotul de control (sănătoși), în special atunci când markerii sunt utilizați în panouri multiparametrice. În ansamblu, datele disponibile susțin potențialul exosomilor ca biomarkeri diagnostici și prognostici în schizofrenie. Integrarea markerilor exosomali cu alte date clinice sau biologice ar putea îmbunătăți stratificarea pacienților și personalizarea intervențiilor terapeutice. Studiile viitoare prospective, multicentrice, cu eșantioane mari ar contribui la evidențierea specificității mai multor markeri exosomali.

## **7. PROVOCĂRI ÎN DIAGNOSTICUL PRECOCE AL SCHIZOFRENIEI. STAREA PRODROMALĂ ȘI RISCUL PENTRU PSIHOZĂ. ALGORITM DE SCREENING ȘI INTERVENȚIE.**

### **7.1 Introducere**

Există mai multe dificultăți legate de identificarea timpurie a schizofreniei legate în primul rând de lipsa simptomelor specifice la etapa precoce. Pe lângă definirea markerilor specifici ai bolii, care pot fi utili în diagnosticare, trebuie identificate instrumente de recunoaștere timpurie a schizofreniei și a pacienților cu risc crescut de psihoză, fapt care ar permite un diagnostic precis și ar justifica intervenția la timp.

### **7.2 Debutul schizofreniei, faza prodromală și sindromul de risc înalt pentru psihoză**

#### *Debutul în schizofrenie*

Schizofrenia debutează adesea în adolescență sau în tinerețe, iar simptomele pot fi nespecifice și dificil de recunoscut. Potrivit Häfner, H. și Maurer, K. (2006), prodromul schizofreniei se dezvoltă pe o perioadă de aproximativ 6 ani și include mai multe etape: 1. Perioada prodromală (cu o durată medie de 4,8 ani) 2. Perioada prepsihotică (cu o durată medie de 1,3 ani) [313]. Autorii au specificat și variantele de debut ale schizofreniei, clasificându-le în funcție de acuitatea simptomelor [314]:

Debut acut (sub 4 săptămâni) – 18% din cazuri, debut subacut (între 4 săptămâni și 1 an) – 15% din cazuri, debut cronic (peste 1 an) – circa 68% din cazuri.

Recunoașterea fazei prodromale a schizofreniei la adolescenți reprezintă o provocare clinică deosebită. Faza prodromală este etapa care precede manifestarea psihozei, caracterizată prin dezvoltarea treptată a unor simptome psihopatologice nespecifice. Simptome ca tulburările apetitului și somnului, dificultățile de gândire și concentrare, nervozitatea și neliniștea, anxietatea, starea depresivă, pierderea energiei, toate au în totalitate o rată foarte ridicată, depășind 80% din cazuri [6]. În prezent, principalul instrument pentru detectarea schizofreniei în stadiile incipiente rămâne observația clinică. Totuși, aceasta este asociată cu un risc ridicat de dificultăți de diagnostic. Metodele existente nu au o sensibilitate și specificitate suficientă pentru a identifica precis etapa prodromală de debut a bolii. Markerii biologici și neuropsihologici care ar permite confirmarea cu certitudine a diagnosticului într-un stadiu precoce de asemenea lipsesc. Conform Oliver, D. și colab. (2024), starea de risc înalt pentru psihoză - CHR-P (Clinical High Risk for Psychosis) este o etapă intermediară între starea normală și primul episod psihotic [315]. Există multiple combinații de factori de risc care pot influența debutul psihozei, ceea ce face dificilă identificarea exactă a acestor factori. Lundin NB et al. (2024), menționează că noțiunile de „risc clinic crescut de psihoză” (CHR-P), „stare mentală cu risc crescut”, „risc ultraînalt de psihoză”, precum și „prodrom” (cu semnificația de prevestire a psihozei) sunt sinonime. CHR-P este considerat ca un sindrom transdiagnostic și multifactorial, ceea ce înseamnă că este asociat cu riscul dezvoltării diverselor tulburări psihotice, nu doar a schizofreniei.

Acest concept permite luarea în considerare a unui spectru mai larg de riscuri . Autorii clasifică următoarele 3 subtipuri ale sindromului CHR-P [316].

### **Sindromul simptomelor pozitive atenuate (*attenuated positive symptom syndrome, APSS*)**

Acest debut corespunde în 85% dintre cazuri. Pacienții cu simptome pozitive atenuate prezintă halucinații sau idei delirante care apar cel puțin o dată pe săptămână, timp de o lună sau mai mult. Aceste simptome sunt mai puțin severe decât în cazul unui episod psihotic complet, dar indică un risc crescut. Simptomele psihotice pozitive atenuate sunt un marker-cheie în determinarea CHR-P și pot apărea în diferite etape ale vieții.

**1. Simptome pozitive.** Simptomele psihotice pozitive atenuate, cum ar fi idei delirante, halucinații, dezorganizarea gândirii și a vorbirii reprezintă criteriul de bază de diagnostic CHR-P. Pot include de asemenea gânduri neobișnuite, tulburări perceptivă sau dificultăți de exprimare. Suplimentar poate avea loc comportament sau aspect fizic ciudat, acțiuni bizare sau excentrice.

**2. Simptome negative.** Include lipsa motivației (abulie), pierderea interesului pentru viață sau a senzației de trăire a plăcerii (anhedonie), apatizarea afectivă. Aceste simptome reduc semnificativ calitatea vieții și indică un risc crescut de psihoză.

**3. Funcționare socială și tulburări cognitive.** Persoanele cu CHR-P prezintă frecvent probleme de funcționare cognitivă și care pot persista și după remiterea simptomelor psihotice, scăderea performanțelor sociale și academice încă dinaintea apariției simptomelor psihotice, ceea ce poate prevesti viitoare tulburări.

**4. Riscuri clinice asociate.** Acestea sunt reprezentate de riscul crescut de suicid în rândul persoanelor cu CHR-P ( 66% raportează gânduri suicidare, iar 18% au avut tentative de suicid), ceea ce necesită supraveghere atentă și intervenție pentru prevenirea unor evoluții tragice.

### **Criteriile de risc ultra-înalt pentru psihoză**

Conform Häfner H. et al. (1995), criteriile pentru definirea unui risc ultra-înalt includ următoarele [314]: prezența simptomelor psihotice atenuate și a episoadelor psihotice de scurtă durată, scădere de peste 30 de puncte conform scalei GAF în decurs de 6 săptămâni, antecedente familiale de schizofrenie sau tulburare de personalitate schizotipală.

## **7.3 Material și metode**

Capitolul 7 a fost realizat sub forma unei analize integrative și comparative, cu scopul de a evalua performanța instrumentelor de screening și diagnostic utilizate în stadiile de risc pentru psihoză (Clinical High Risk for Psychosis – CHR-P) și de a propune un algoritm clinic de gestionare bazat pe evaluare psihometrică și biomarkeri biologici. Analiza a inclus date extrase din literatura de specialitate și a combinat metode descriptive, analitice și de modelare statistică. Performanța diagnostică a fost evaluată prin modelarea curbelor ROC, utilizând valorile de sensibilitate și specificitate raportate în literatură. Modelarea a fost realizată în MATLAB (MathWorks, R2025b), iar

aria de sub curbă (AUC) a fost utilizată ca indicator global al capacității discriminative. Pe baza rezultatelor obținute a fost propus un algoritm clinic etapizat de gestionare a cazurilor CHR-P: screening inițial cu PRODScreen, confirmare diagnostică prin SIPS și markeri biologici cu inițierea intervenției precoce corespunzătoare.

#### **7.4 Rezultate și discuții**

În tabelul A 5.39 au fost compilate instrumentele de bază utilizate pentru screeningul și diagnosticul sindroamelor de risc înalt de psihoză și al primului episod psihotic. Pentru evaluarea eficacității instrumentelor de screening și diagnostic în stadiului prodromal al schizofreniei au fost utilizați parametrii de sensibilitate și specificitate. Tabelul A 5.40 reflectă datele de sensibilitate/specificitate care au fost reflectate în literatura de specialitate pentru aceste instrumente [317–319]. În continuare au fost modelate curbele ROC pentru a compara performanța discriminativă a principalelor instrumente de screening și diagnostic utilizate în stadiul prodromal al schizofreniei, utilizând valorile de sensibilitate și specificitate raportate în literatura de specialitate. Scopul a fost evaluarea comparativă a capacității acestora de a diferenția între indivizii cu risc de psihoză și cei fără risc (Figura A5.31).

**Astfel**, analiza comparativă a performanței instrumentelor de screening și diagnostic în stadiul prodromal al schizofreniei a evidențiat diferențe semnificative între instrumentele bazate pe interviu clinic structurat și cele bazate pe autoevaluare. Structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS) a prezentat cea mai înaltă acuratețe globală, cu un AUC de 0.87 și valori ale sensibilității raportate constant la 100%, asociate cu specificități între 71% și 74%. PRODScreen a demonstrat performanță înaltă, cu un AUC de 0.83, susținând utilitatea sa ca instrument de triaj clinic inițial. Combinarea celor trei instrumente de autoevaluare (Prime Screen, PQ-Brief și Y-PARQ) a rezultat într-un AUC intermediar de 0.76, indicând un echilibru acceptabil între sensibilitate și specificitate. Analiza variantelor multiple ale combinației PQ-B/SIPS/SOPS a arătat o variabilitate considerabilă (AUC = 0.61), cu puncte disperse în jurul diagonalei aleatorii.

Limitări: Punctele provin din studii și praguri eterogene și nu reprezintă o ROC adevărată pentru un instrument într-o populație, dar este o vizualizare comparativă.

##### **7.4.1 Algoritm de screening, diagnostic și intervenție în stările de risc clinic pentru psihoză**

PROD-screen fiind un instrument de screening, iar SIPS - un instrument de diagnostic, a fost propus un algoritm de gestionare a cazurilor cu risc clinic crescut de psihoză (CHR-P):

**Faza 1: Screening inițial:** Administrare PROD-screen.

**Faza 2: Confirmare:** pacienții cu PROD-screen pozitiv ( $\geq 2$  simptome) sunt trimiși la evaluare SIPS cu clinician format.

**Faza 3: Diagnostic:** pe baza SIPS, se stabilește diagnosticul (APS/APSS, BIPS, GRD, POPS) și se inițiază intervenție precoce (psihoeucație, monitorare, psihoterapie, farmacoterapie dacă indicat).

#### Faza 4: Decizii clinice post-SIPS

Conform cu acest algoritm, în grupurile de risc va fi aplicat chestionarul de autoevaluare PRODScreen [317]. Semnificația clinică și acțiunile recomandate sunt reflectate în tabelul A5.41. (Faza 1-2). Criteriile de diagnostic conform chestionarului SIPS sunt redată în tabelul A5.42 (Faza 3). [320,321]

#### Decizii clinice post-SIPS (Faza 4)

Pentru APS/BIPS/GRD - includere în program de prevenție psihoză (intervenție timpurie, psihoterapie, monitorizare la cel puțin 3 luni). Pentru POPS - inițiere tratament antipsihotic + management multidisciplinar. Testul cu niacină pozitiv (lipsa reacției la niacină) va include următorii pași din tabelul 43.

**Tabelul 43** Algoritm clinic integrat pentru identificarea și managementul stărilor de risc pentru psihoză (bazat pe SIPS și markeri biologici)

Rezultat SIPS	Interpretare	Diagnostic final	Conduită clinică		
			Pas 1	Pas 2 dacă	Pas 3 dacă
				<b>Testul cu niacină pozitiv</b>	<b>Markeri pozitivi (≥1 markeri pozitivi)</b>
<b>APS</b>	Simptome atenuate	Risc clinic crescut (CHR)	Fără antipsihotic; CBT, monitorizare	Evaluare hs-CRP (>3 mg/L -risc inflamație sistemică),(optional- indicele omega-3, redox ratio, ISO). Intervenție adjuvantă până la 3 luni	Continuare intervenție adjuvantă până la 3 luni sau antipsihotic cu doze minime eficiente perioadă limitată
<b>BIPS</b>	Simptome psihotice clare	Psihoză tranzitorie	Monitorizare cel puțin odată la 3 luni, posibil antipsihotic cu doze minime eficiente perioadă limitată. Repetare test peste 3 luni	Antipsihotic cu doze minime eficiente perioadă limitată și intervenție adjuvantă până la 3 luni. Repetare test peste 3 luni	Antipsihotic cu doze minime eficiente perioadă limitată și intervenție adjuvantă până la 3 luni. Evaluare SCID-5 sau MINI
<b>GRD</b>	Risc genetic + declin funcțional	Risc clinic crescut	Intervenții psihosociale, monitorizare	Evaluare hs-CRP (optional- indicele omega3, redox ratio). Intervenție adjuvantă cu repetare peste 3 luni.	Lipsă effect până la 3 luni se aplică antipsihotic cu doze minime eficiente perioadă limitată. Evaluare SCID-5 sau MINI
<b>POPS</b>	Simptome psihotice clare	Psihoză instalată	Începerea tratamentului antipsihotic și management complet	Antipsihotic cu doze minime eficiente perioadă limitată și intervenție adjuvantă până la 3 luni.	Tratament antipsihotic plus intervenție adjuvantă. Evaluare SCID-5 sau MINI

**Notă:** Intervenție adjuvată - Intervenție cu nicotinamidă până 3 g/zi, omega 3 2-4 g/zi, n-acetilcisteina, minociclina ș.a. bazate pe dovezi funcție de markeri ; hs-CRP – proteina C reactivă înalt sensibilă; redox ratio - determinarea raportului NAD<sup>+</sup>/NADH; SCID-5- Interviul Clinic Structurat pentru Tulburările din DSM-5; MINI- Interviul Neuropsihiatric Mini Internațional.

Mecanismele și profilul markerilor implicați în stările de risc / risc înalt pentru psihoză sunt redate în tabelul A5.44.

Integrarea pragurilor validate pentru chestionarul de screening pentru identificarea simptomelor prodromale de psihoză (PRODScreen), a criteriilor diagnostice SIPS și a markerilor biologici a permis elaborarea unui algoritm clinic etapizat de screening, diagnostic și gestionare clinică a pacienților cu risc pentru psihoză. Rezultatele cercetării susțin ideea că evaluarea riscului pentru schizofrenie trebuie să fie multidimensională, iar abordarea integrată contribuie la îmbunătățirea diagnosticului precoce, la reducerea tranziției către psihoză manifestă și la optimizarea strategiilor de prevenție și intervenție timpurie.

## CONCLUZII GENERALE

1. Schizofrenia se asociază cu un statut inflamator heterogen, caracterizat prin prezența unor profiluri inflamatorii accentuate la o parte dintre pacienți, susținând existența unui subgrup inflamator distinct asociat cu simptomele psihotice și prepsihotice, relevant din punct de vedere terapeutic. Modificările nivelurilor citokinelor proinflamatorii observate sub tratament susțin ipoteza unui efect imunomodulator al antipsihoticelor, potențat prin terapii adjuvante. Terapiile antiinflamatorii adjuvante au demonstrat rate superioare de răspuns clinic atunci când sunt utilizate în combinație cu antipsihoticele, comparativ cu monoterapia. Disfuncția mitocondrială reprezintă un mecanism patogenetic central în schizofrenie, fiind asociată în special cu simptomele negative și cognitive.
2. Eficacitatea terapiilor adjuvante se menține independent de variațiile de vârstă, răspunsuri clinice favorabile fiind raportate atât la pacienți tineri de 20–30 ani, cât și la pacienți peste 40 de ani. În cazul terapiei adjuvante cu estrogen, datele indică un răspuns diferențiat în funcție de vârstă, beneficiile fiind mai evidente la femeile în varsta peste 38 ani, cu îmbunătățire a simptomelor pozitive PANSS și a calității vieții, în timp ce la pacientele până la 38 ani nu se observă diferențe relevante față de placebo.
3. Analiza comparativă a terapiilor adjuvante cu efect antiinflamator, antioxidant și neuromodulator evidențiază existența unor relații doză–efect consistente, cu utilizarea unor doze apropiate de cele standard terapeutice, bine tolerate și clinic relevante. Aceste doze sunt suficiente pentru a activa mecanismele patogenetice în schizofrenie, fără a necesita escaladări farmacologice excesive. În același timp, terapia adjuvantă, prin prevenția creșterii dozelor de antipsihotice previne apariția reacțiilor adverse cauzate de antipsihotice.
4. Analiza statistică efectuată confirmă existența unei asocieri inverse semnificative între nivelurile markerilor inflamatori și performanța clinică globală, susținând ipoteza interdependenței dintre inflamație și simptomele clinice. Conform datelor obținute durata minimă eficientă a intervenției adjuvante este relativ scurtă de minim 5–8 săptămâni, cu efecte clinice demonstrabile statistic, variabile în funcție de tipul tratamentului adjuvant utilizat. Această constatare susține conceptul necesității intervenției patogenetice țintite, ghidată de biomarkeri specifici, în care selecția pacienților și momentul inițierii tratamentului sunt determinanți majori ai răspunsului clinic decât durata prelungită a terapiei.
5. Antipsihoticele atipice par să aibă un impact mai puțin dăunător asupra funcțiilor celulare esențiale, deoarece afectează compartimente celulare implicate în procesare și transport și nu afectează direct nucleul sau mecanismele de stres celular. Antipsihoticele tipice afectează mecanisme celulare fundamentale ca homeostazia nucleară și răspunsul la stres celular, care sunt esențiale pentru menținerea integrității și viabilității celulare, sugerând un potențial citotoxic mai pronunțat. Eficacitatea terapiei adjuvante în schizofrenie este determinată predominant de tipul substanței

utilizate și asocierea cu antipsihoticul de bază. N-acetilcisteina, minociclina, acizii grași omega-3, estradiolul, modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici, sunt implicate în mecanismele antiinflamatorii, antioxidante, imunomodulatorii, reduc stresul oxidativ, disfuncția mitocondrială și generează efecte clinice pozitive în schizofrenie.

**6.** Reducerea simptomelor psihotice, cuantificată prin scala PANSS în urma intervențiilor adjuvante, se corelează consistent cu îmbunătățirea funcționării globale și sociale, evaluate prin scala de performanță personală și socială (PSP) și scala de evaluare globală a funcționării (GAF), relație documentată în studii de validare și de urmărire longitudinală la pacienții cu schizofrenie. Acești parametri ai funcționării, integrați cu indicatorii de calitate a vieții constatați (EQ-5D), se asociază cu menținerea activităților sociale și ocupaționale, reducerea spitalizărilor și a recăderilor clinice și, implicit, cu diminuarea costurilor directe și indirecte ale tratamentului și îngrijirii în schizofrenie

**7.** Indicele crescut al calității vieții este dependent în mare parte de reducerea simptomelor negative, îmbunătățirea funcționării cognitive și a adaptării sociale. Datele analizate susțin existența unor relații consistente și bidirecționale între markerii proinflamatori ca IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP și indicatorii calității vieții. Nivelurile crescute ale acestor markeri sunt asociate cu o funcționare fizică și socială deficitară, afectare cognitivă și severitate clinică mai mare a simptomelor, ceea ce justifică abordarea inflamației ca țintă terapeutică în tratamentul adjuvant. Datele analizate arată că asocierea acestei terapii cu tratamentul antipsihotic determină ameliorări clinice și al indicatorilor de calitate a vieții (EQ-5D) după o perioadă scurtă de intervenție de de 8 săptămâni. Reducerea scorurilor PANSS, interpretată conform criteriilor Leucht, se corelează cu creșteri ale utilității EQ-5D care depășesc pragul minim important clinic (MIC/MID), confirmând relevanța clinică a rezultatelor.

**8.** Conform calculelor efectuate, valoarea predictivă pozitivă a testului cu niacina constituie 78,5% , iar valoarea predictivă negativă este de 71,09%, ceea ce îl face un instrument de screening ușor de utilizat și rentabil pentru identificarea persoanelor cu risc clinic crescut pentru psihoză (CHR) sau a celor aflați în grupul de risc de a dezvolta schizofrenia.

**9.** Rezultatele sintetizate indică faptul că biomarkerii exozomali prezintă o performanță diagnostică globală bună în schizofrenie, cu valori mediane ale AUC apropiate de 0,90 și sensibilitate/specificitate peste pragul de 80%. Datele disponibile susțin potențialul exosomilor ca biomarkeri diagnostici și de prognostic în schizofrenie, iar integrarea markerilor exozomali cu alte date clinice și sau markeri biologici ar putea îmbunătăți stratificarea pacienților și personalizarea intervențiilor terapeutice.

**10.** Prin integrarea instrumentului validat de screening PRODScreen, a interviului clinic structurat SIPS și a markerilor biologici relevanți, cercetarea a permis elaborarea unui algoritm clinic multidimensional pentru identificarea, stratificarea și managementul stărilor de risc pentru psihoză. Rezultatele cercetării susțin ideea că evaluarea riscului pentru schizofrenie trebuie să fie

multidimensională, iar abordarea integrată contribuie la îmbunătățirea diagnosticului precoce. Algoritmul propus susține intervenția timpurie, personalizarea tratamentului și optimizarea strategiilor de prevenție.

### **RECOMANDĂRI**

1. Implementarea evaluării indicatorilor de inflamație sistemică implicați în mecanismele patogenetice ale schizofreniei, incluzând hs-CRP (alternativ IL-6, TNF- $\alpha$ ), a dezechilibrului lipidic și fosfolipidic (indicele omega-3, testul cu niacina), a stresului oxidativ (indice de stres oxidativ-OSI), a disfuncției energetice și mitocondriale (raport NAD<sup>+</sup>/NADH), a markerilor de comunicare neuro-imună (miARN exosomal), ca markeri biologici complementari în diagnosticul stărilor prodromale și în evaluarea riscului de psihoză în schizofrenie.
2. Implementarea utilizării terapiilor adjuvante într-o manieră personalizată, ghidată de profilul biologic și clinic al pacientului, doze și durate de administrare sigure, fundamentate pe dovezi metaanalitice și analize statistice.
3. Validarea clinică și implementarea algoritmului clinic integrat propus pentru identificarea și gestionarea stărilor de risc pentru psihoză în protocolul clinic național și practica clinică curentă.

## BIBLIOGRAFIE

1. Schizophrenia [Internet]. World Health Organization. 2025 [cited 2025 Nov 19]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
2. Correll CU, Solmi M, Croatto G, Schneider LK, Rohani-Montez SC, Fairley L, et al. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry*. 2022 Jun;21(2):248–71.
3. Zhan Z, Wang J, Shen T. Results of the Global Burden of Disease study for schizophrenia: trends from 1990 to 2021 and projections to 2050. *Front psychiatry*. 2025;16:1629032.
4. Martins R, Kadakia A, Williams GR, Milanovic S, Connolly MP. The Lifetime Burden of Schizophrenia as Estimated by a Government-Centric Fiscal Analytic Framework. *J Clin Psychiatry*. 2023 Aug;84(5).
5. Markota M, Morgan RJ, Leung JG. Updated rationale for the initial antipsychotic selection for patients with schizophrenia. *Schizophrenia [Internet]*. 2024;10(1):74. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41537-024-00492-y>
6. Nastas I. Schizofrenia. Mecanisme patobiologice și strategii de diagnostic precoce. Chișinău: [S. n.]; 2025. 118 p.
7. Boronin L, Nastas I. Prognozarea riscului de apariție al stărilor reziduale până în 3 ani de la debutul schizofreniei paranoide. *Bul Psihiatr Integ*. 2008;XIII(3 (38)):32–8.
8. Revenco M, Boronin L, Nastas I, Coșciug I, Deliv I. Debutul schizofreniei paranoide: Criterii evolutive și de pronostic. *Rom J Psychopharmacol*. 2010;10(Suppl. 2):41–2.
9. Boronin L, Revenco M, Nastas I, Sinița E. Psihopatologia și evoluția stărilor reziduale în schizofrenie. *Rom J Psychopharmacol*. 2010;10(Suppl.2):12–3.
10. Hamina A, Taipale H, Lieslehto J, Lähteenvuo M, Tanskanen A, Mittendorfer-Rutz E, et al. Comparative Effectiveness of Antipsychotics in Patients With Schizophrenia Spectrum Disorder. *JAMA Netw Open [Internet]*. 2024 Oct 9;7(10):e2438358–e2438358. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.38358>
11. Boronin L, Nastas I. Criterii clinice de rezistență în schizofrenie. In: Culegere de lucrări. Tipografia „Printline”; 2019. p. 13.
12. Campbell M, Young PI, Bateman DN, Smith JM, Thomas SH. The use of atypical antipsychotics in the management of schizophrenia. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Jan;47(1):13–22.
13. Andrade C. Antipsychotic Medication Continuation vs Taper and Discontinuation in Patients With Schizophrenia and Other Nonaffective Psychotic Disorders. *J Clin Psychiatry*. 2024 May;85(2).
14. Fond G, Lançon C, Korchia T, Auquier P, Boyer L, Guillaume Fond CL, et al. The Role of Inflammation in the Treatment of Schizophrenia. *Front psychiatry [Internet]*. 2020;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyt.2020.00160/full>
15. Girgis RR, Kumar SS, Brown AS. The cytokine model of schizophrenia: emerging therapeutic strategies. *Biol Psychiatry*. 2014 Feb;75(4):292–9.
16. Lin A, Kenis G, Bignotti S, Tura GJ, De Jong R, Bosmans E, et al. The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophr Res*. 1998 Jun;32(1):9–15.
17. Yang H, Peng R, Yang M, Zhang J, Shi Z, Zhang X. Association between elevated serum matrix metalloproteinase-2 and tumor necrosis factor- $\alpha$ , and clinical symptoms in male

- patients with treatment-resistant and chronic medicated schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2024 Mar;24(1):173.
18. Baganz NL, Blakely RD. A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin. *ACS Chem Neurosci*. 2013 Jan;4(1):48–63.
  19. Mondelli V, Ciufolini S, Belvederi Murri M, Bonaccorso S, Di Forti M, Giordano A, et al. Cortisol and Inflammatory Biomarkers Predict Poor Treatment Response in First Episode Psychosis. *Schizophr Bull*. 2015 Sep;41(5):1162–70.
  20. Hong J, Bang M. Anti-inflammatory Strategies for Schizophrenia: A Review of Evidence for Therapeutic Applications and Drug Repurposing. *Clin Psychopharmacol Neurosci Off Sci J Korean Coll Neuropsychopharmacol*. 2020 Feb;18(1):10–24.
  21. Felger JC, Haroon E, Patel TA, Goldsmith DR, Wommack EC, Woolwine BJ, et al. What does plasma CRP tell us about peripheral and central inflammation in depression? *Mol Psychiatry*. 2020 Jun;25(6):1301–11.
  22. Fond G, Godin O, Boyer L, Berna F, Andrianarisoa M, Coulon N, et al. Chronic low-grade peripheral inflammation is associated with ultra resistant schizophrenia. Results from the FACE-SZ cohort. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Dec;269(8):985–92.
  23. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AMJ, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet (London, England)*. 2009 Apr;373(9670):1175–82.
  24. 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.
  25. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2011 Oct;70(7):663–71.
  26. de Witte L, Tomasik J, Schwarz E, Guest PC, Rahmoune H, Kahn RS, et al. Cytokine alterations in first-episode schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment. *Schizophr Res*. 2014 Apr;154(1–3):23–9.
  27. 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 Dec;21(12):1696–709.
  28. Momtazmanesh S, Zare-Shahabadi A, Rezaei N. Cytokine Alterations in Schizophrenia: An Updated Review. *Front psychiatry*. 2019;10:892.
  29. 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 Jun;10(11).
  30. Kim H, Baek SH, Kim JW, Ryu S, Lee JY, Kim JM, et al. Inflammatory markers of symptomatic remission at 6 months in patients with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia [Internet]*. 2023;9(1):68. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41537-023-00398-1>
  31. Felger JC, Mun J, Kimmel HL, Nye JA, Drake DF, Hernandez CR, et al. Chronic Interferon- $\alpha$  Decreases Dopamine 2 Receptor Binding and Striatal Dopamine Release in Association with Anhedonia-Like Behavior in Nonhuman Primates. *Neuropsychopharmacology [Internet]*. 2013;38(11):2179–87. Available from: <https://doi.org/10.1038/npp.2013.115>

32. Dawidowski B, Górniak A, Podwalski P, Lebiecka Z, Misiak B, Samochowiec J. The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Schizophrenia. *J Clin Med*. 2021 Aug;10(17).
33. Romeo B, Brunet-Lecomte M, Martelli C, Benyamina A. Kinetics of Cytokine Levels during Antipsychotic Treatment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018 Sep;21(9):828–36.
34. 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 Jun;11(7):565–74.
35. Iaccarino HF, Suckow RF, Xie S, Bucci DJ. The effect of transient increases in kynurenic acid and quinolinic acid levels early in life on behavior in adulthood: Implications for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013 Nov;150(2–3):392–7.
36. Trépanier MO, Hopperton KE, Mizrahi R, Mechawar N, Bazinet RP. Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review. *Mol Psychiatry*. 2016 Aug;21(8):1009–26.
37. van Kesteren CFMG, Gremmels H, de Witte LD, Hol EM, Van Gool AR, Falkai PG, et al. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: a meta-analysis on postmortem brain studies. *Transl Psychiatry*. 2017 Mar;7(3):e1075.
38. Georgiev G.Z. No Title [Internet]. “Correlation Coefficient Calculator.” Available from: <https://www.gigacalculator.com/calculators/correlation-coefficient-calculator.php>
39. Michael Borenstein, L. V. Hedges JPTH and HRR. Introduction to Meta-Analysis. [Internet]. John Wiley & Sons Ltd.; 2009. Available from: [https://www.agropustaka.id/wp-content/uploads/2020/04/agropustaka.id\\_buku\\_Introduction-to-Meta-Analysis.pdf](https://www.agropustaka.id/wp-content/uploads/2020/04/agropustaka.id_buku_Introduction-to-Meta-Analysis.pdf)
40. Jonathan J Deeks, Julian PT Higgins DGA. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 6.4 [Internet]. 2023. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>
41. Chao Liu, Dewei Chu, Kourosh Kalantar-Zadeh, Jacob George, Howard A. Young GL. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Adv Sci*. 2021;8(15).
42. García Morán GA, Parra-Medina R, Cardona AG et al. Cytokines, chemokines and growth factors. [Internet]. Press AFB to B [Internet]. B (Colombia): ERU, editor. Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al. 2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459450/>
43. Keefe RSE, Harvey PD. Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(213):11–37.
44. Holden JM, Meyers-Manor JE, Overmier JB, Gahtan E, Sweeney W, Miller H. Lipopolysaccharide-induced immune activation impairs attention but has little effect on short-term working memory. *Behav Brain Res*. 2008 Dec;194(2):138–45.
45. Dong Y, Zhu M, Li Y, Liu N, Wang X, Yang B, et al. Association of cytokines levels, psychopathology and cognition among CR-TRS patients with metabolic syndrome. *Schizophr (Heidelberg, Ger)*. 2024 Apr;10(1):47.
46. Ergün S, Yanartaş Ö, Kandemir G, Yaman A, Yıldız M, Haklar G, et al. The relationship between psychopathology and cognitive functions with cytokines in clinically stable patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2018 Jan 2;28(1):66–72. Available from: <https://doi.org/10.1080/24750573.2017.1380920>
47. Rek-Owodziń K, Tyburski E, Plichta P, Waszczuk K, Bielecki M, Wietrzyński K, et al. The Relationship between Cognitive Functions and Psychopathological Symptoms in First

- Episode Psychosis and Chronic Schizophrenia. *J Clin Med*. 2022 May;11(9).
48. Rodriguez-Jimenez R, Santos JL, Dompablo M, Santabárbara J, Aparicio AI, Olmos R, et al. MCCB cognitive profile in Spanish first episode schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2019 Sep;211:88–92.
  49. Liu Y, Wang G, Jin H, Lyu H, Liu Y, Guo W, et al. Cognitive deficits in subjects at risk for psychosis, first-episode and chronic schizophrenia patients. *Psychiatry Res*. 2019 Apr;274:235–42.
  50. Baek SH, Kim H, Kim JW, Ryu S, Lee JY, Kim JM, et al. Association between Peripheral Inflammatory Cytokines and Cognitive Function in Patients with First-Episode Schizophrenia. *J Pers Med*. 2022 Jul;12(7).
  51. Morrens M, Overloop C, Coppens V, Loots E, Van Den Noortgate M, Vandenameele S, et al. The relationship between immune and cognitive dysfunction in mood and psychotic disorder: a systematic review and a meta-analysis. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2022;27(8):3237–46. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01582-y>
  52. Patlola SR, Donohoe G, McKernan DP. The relationship between inflammatory biomarkers and cognitive dysfunction in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2023;121:110668. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584622001609>
  53. Calzavara-Pinton I, Nibbio G, Barlati S, Bertoni L, Necchini N, Zardini D, et al. Treatment of Cognitive Impairment Associated with Schizophrenia Spectrum Disorders: New Evidence, Challenges, and Future Perspectives. Vol. 14, *Brain Sciences*. 2024. p. 791.
  54. Noto C, Ota VK, Gouvea ES, Rizzo LB, Spindola LMN, Honda PHS, et al. Effects of risperidone on cytokine profile in drug-naïve first-episode psychosis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Oct;18(4).
  55. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. Changes in serum interleukin-2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol: relationship to outcome in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2004 Jul;65(7):940–7.
  56. Capuzzi E, Bartoli F, Crocarno 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 Jun;77:122–8.
  57. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry*. 2010 Mar;167(3):261–80.
  58. Miller BJ, Culpepper N, Rapaport MH, Buckley P. Prenatal inflammation and neurodevelopment in schizophrenia: a review of human studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Apr;42:92–100.
  59. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med*. 2013 Feb;43(2):239–57.
  60. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1998;38:97–120.
  61. Çakici N, van Beveren NJM, Judge-Hundal G, Koola MM, Sommer IEC. An update on the efficacy of anti-inflammatory agents for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2019 Oct;49(14):2307–19.
  62. Laan W, Grobbee DE, Selten JP, Heijnen CJ, Kahn RS, Burger H. Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: results from a randomized, double-

- blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2010 May;71(5):520–7.
63. Attari A, Mojdeh A, Khalifeh Soltani F A S NMR. Aspirin Inclusion in Antipsychotic Treatment on Severity of Symptoms in Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Psychiatry Behav Sci* [Internet]. 2017;(11(1)):e5848. Available from: <https://brieflands.com/articles/ijpbs-5848.html>
  64. Berk M, Dean O, Drexhage H, McNeil JJ, Moylan S, O’Neil A, et al. Aspirin: a review of its neurobiological properties and therapeutic potential for mental illness. *BMC Med*. 2013 Mar;11:74.
  65. Sommer IE, de Witte L, Begemann M, Kahn RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2012 Apr;73(4):414–9.
  66. Weiser M, Zamora D, Levi L, Nastas I, Gonen I, Radu P, et al. Adjunctive Aspirin vs Placebo in Patients with Schizophrenia: Results of Two Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull*. 2021;47(4).
  67. Erlyn Limoa, Jauhari Lutfi, Saidah Syamsuddin, Andi Alfian Zainuddin, Andi Tenri Esa & STL. *c. urnal Popul Ther Clin Pharmacol*. 2023;30(16):612–619.
  68. Weiser M, Levi L, Zamora D, Biegon A, Sangiovanni JP, Davidson M, et al. Effect of Adjunctive Estradiol on Schizophrenia among Women of Childbearing Age: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(10):1009–17.
  69. Weiser M, Levi L, Park J, Nastas I, Matei V, Davidson M, et al. A randomized controlled trial of add-on naproxen, simvastatin and their combination for the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2023;73.
  70. Riedel, Michael Strassnig, Martin Schwarz, Markus J. Müller N. COX-2 Inhibitors as Adjunctive Therapy in Schizophrenia: Rationale for Use and Evidence to Date. Cited by 24 *Journal Article Database: APA PsycInfo. CNS Drugs* [Internet]. 2005;19(10):805–19. Available from: <https://psycnet.apa.org/record/2005-13010-001>
  71. Li W, Wu J, Zeng Y, Zheng W. Neuroinflammation in epileptogenesis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Front Immunol* [Internet]. 2023;Volume 14. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1269241>
  72. Müller N, Riedel M, Scheppach C, Brandstätter B, Sokullu S, Krampe K, et al. Beneficial Antipsychotic Effects of Celecoxib Add-On Therapy Compared to Risperidone Alone in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2002 Jun 1;159(6):1029–34. Available from: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.6.1029>
  73. Riedel M, Strassnig M, Schwarz MJ, Müller N. COX-2 Inhibitors as Adjunctive Therapy in Schizophrenia. *CNS Drugs* [Internet]. 2005;19(10):805–19. Available from: <https://doi.org/10.2165/00023210-200519100-00001>
  74. Zarghami M, Dodangi N, Azari P, Khalilian A. Antipsychotic Effects of Celecoxib Add-On Haloperidol in Schizophrenia: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *IJ Psychiatry Behav Sci*. 2024;18(1:e138643).
  75. Strube W, Aksar A, Bauer I, Barbosa S, Benros M, Blankenstein C, et al. Effects of add-on Celecoxib treatment on patients with schizophrenia spectrum disorders and inflammatory cytokine profile trial (TargetFlame): study design and methodology of a multicentre randomized, placebo-controlled trial. *J Neural Transm*. 2023 Aug;130(8):1039–48.
  76. Wang DM, Chen DC, Xiu MH, Wang L, Kosten TR, Zhang XY. S-a demonstrat că citokinele proinflamatorii, inclusiv IFN- $\beta$ 1b și IFN- $\gamma$  (cu efect sinergic al TNF- $\alpha$ ), reduc disponibilitatea triptofanului, care este necesar pentru sinteza 5-HT, iar modificările triptofanului, influențează

- 5-HT cerebrală. În cele din urmă. *Neuropsychopharmacology*. 2024 Apr;49(5):893–902.
77. Zheng W, Cai DB, Yang XH, Ungvari GS, Ng CH, Müller N, et al. Adjunctive celecoxib for schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2017;92:139–46. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395617302467>
  78. Panizzutti B, Skvarc D, Lin S, Croce S, Meehan A, Bortolasci CC, et al. Minocycline as Treatment for Psychiatric and Neurological Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar;24(6).
  79. Inta D, Guzman R, Gass P. Microglia activation and adult neurogenesis in the hippocampus: New clues about the antidepressant effect of minocycline. *Brain Behav Immun*. 2021 May;94:27–8.
  80. Weiser M, Levi L, Burshtein S, Chiriță R, Cirjaliu D, Gonen I, et al. The effect of minocycline on symptoms in schizophrenia: Results from a randomized controlled trial. *Schizophr Res*. 2019 Apr;206:325–32.
  81. Deakin B, Suckling J, Dazzan P, Joyce E, Lawrie SM, Upthegrove R, et al. Minocycline for negative symptoms of schizophrenia and possible mechanistic actions: the BeneMin RCT [Internet]. Vol. 6. 2019. p. 7. Available from: <https://doi.org/10.3310/eme06070>
  82. Herniman SE, Wood SJ, Khandaker G, Dazzan P, Pariante CM, Barnes NM, et al. Network analysis of inflammation and symptoms in recent onset schizophrenia and the influence of minocycline during a clinical trial. *Transl Psychiatry*. 2023 Sep;13(1):297.
  83. Qurashi I, Chaudhry IB, Khoso AB, Omair Husain M, Hafeez D, Kiran T, et al. A randomised double-blind placebo-controlled trial of minocycline and/or omega-3 fatty acids added to treatment as usual for at risk Mental States: The NAYAB study. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2024;115:609–16. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159123003252>
  84. Xiang YQ, Zheng W, Wang SB, Yang XH, Cai DB, Ng CH, et al. Adjunctive minocycline for schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2017;27(1):8–18. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X16320028>
  85. Cho M, Lee TY, Kwak Y Bin, Yoon YB, Kim M, Kwon JS. Adjunctive use of anti-inflammatory drugs for schizophrenia: A meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Aust New Zeal J Psychiatry* [Internet]. 2019 Mar 13;53(8):742–59. Available from: <https://doi.org/10.1177/0004867419835028>
  86. Akhondzadeh S, Tabatabaee M, Amini H, Ahmadi Abhari SA, Abbasi SH, Behnam B. Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Schizophr Res* [Internet]. 2007;90(1):179–85. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996406004956>
  87. Rapaport MH, Delrahim KK, Bresee CJ, Maddux RE, Ahmadpour O, Dolnak D. Celecoxib Augmentation of Continuously Ill Patients with Schizophrenia. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2005;57(12):1594–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322305001897>
  88. Müller N, Krause D, Dehning S, Musil R, Schennach-Wolff R, Obermeier M, et al. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophr Res*. 2010 Aug;121(1–3):118–24.
  89. Berk M, Copolov D, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, et al. N-Acetyl Cysteine as a

- Glutathione Precursor for Schizophrenia—A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2008;64(5):361–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322308002709>
90. Farokhnia M, Azarkolah A, Adinehfar F, Khodaie-Ardakani MR, Hosseini SMR, Yekehtaz H, et al. N-acetylcysteine as an adjunct to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*. 2013;36(6):185–92.
  91. Lena Grüber, MD; Tilmann Bunse, MD; Elif Weidinger, MD; Heidi Reichard, MD; and Norbert Müller M. Adjunctive Recombinant Human Interferon Gamma-1b for Treatment-Resistant Schizophrenia in 2 patients. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2014;75(11):1266–7. Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/adjunctive-recombinant-human-interferon-gamma-b-treatment/>
  92. Girgis RR, Ciarleglio A, Choo T, Haynes G, Bathon JM, Cremers S, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Tocilizumab, An Interleukin-6 Receptor Antibody, For Residual Symptoms in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2018 May;43(6):1317–23.
  93. Brian J. Miller, MD, PhD, MPH; James K. Dias, PhD; Henrique P. Lemos, PhD; and Peter F. Buckley M. An Open-Label, Pilot Trial of Adjunctive Tocilizumab in Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2016;77(2):275–6. Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/open-label-pilot-trial-adjunctive-tocilizumab-schizophrenia/>
  94. Weickert T, Jacomb I, Lenroot R, Lappin J, Weinberg D, Brooks W, et al. S33. Reduction in peripheral c-reactive protein levels with canakinumab administration is related to reduced positive symptom severity in patients with schizophrenia and inflammation. Vol. 45, *Schizophrenia Bulletin*. 2019. p. S318.
  95. Shen H, Li R, Yan R, Zhou X, Feng X, Zhao M, et al. Adjunctive therapy with statins in schizophrenia patients: A meta-analysis and implications. *Psychiatry Res* [Internet]. 2018;262:84–93. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178117315445>
  96. Karbalaee M, Jameie M, Amanollahi M, TaghaviZanjani F, Parsaei M, Basti FA, et al. Efficacy and safety of adjunctive therapy with fingolimod in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Schizophr Res*. 2023 Apr;254:92–8.
  97. Li M, Qiu Y, Zhang J, Zhang Y, Liu Y, Zhao Y, et al. Improvement of adjunctive berberine treatment on negative symptoms in patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2022;272(4):633–42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01359-4>
  98. Salehi A, Namaei P, TaghaviZanjani F, Bagheri S, Moradi K, Khodaei Ardakani MRR, et al. Adjuvant palmitoylethanolamide therapy with risperidone improves negative symptoms in patients with schizophrenia: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Psychiatry Res*. 2022 Oct 1;316:114737.
  99. Lee EE, Hong S, Martin AS, Eyler LT, Jeste D V. Inflammation in Schizophrenia: Cytokine Levels and Their Relationships to Demographic and Clinical Variables. *Am J Geriatr psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2017 Jan;25(1):50–61.
  100. M. F, J.A. MF, M. A, R. R, C. FA, P. A, et al. Quality of life is associated with chronic inflammation in schizophrenia: a cross-sectional study. *Sci Rep* [Internet]. 2015;5(1):10793. Available from: <https://doi.org/10.1038/srep10793>

101. Kachouchi A, Ahmed L, Saadia K, Imane A, Fatiha M. Quality of Life and C-Reactive Protein in Patients with Schizophrenia: A Cross-Sectional Study. *Alpha psychiatry*. 2024 Mar;25(2):256–61.
102. Wong-Riley MT. Cytochrome oxidase: an endogenous metabolic marker for neuronal activity. *Trends Neurosci*. 1989 Mar;12(3):94–101.
103. Duchen MR, Verkhratsky A, Muallem S. Mitochondria and calcium in health and disease. *Cell Calcium*. 2008 Jul;44(1):1–5.
104. Li Z, Okamoto KI, Hayashi Y, Sheng M. The importance of dendritic mitochondria in the morphogenesis and plasticity of spines and synapses. *Cell*. 2004 Dec;119(6):873–87.
105. Susin SA, Lorenzo HK, Zamzami N, Marzo I, Snow BE, Brothers GM, et al. Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor. *Nature*. 1999 Feb;397(6718):441–6.
106. Chang DTW, Reynolds IJ. Mitochondrial trafficking and morphology in healthy and injured neurons. *Prog Neurobiol*. 2006 Dec;80(5):241–68.
107. Flippo KH, Strack S. An emerging role for mitochondrial dynamics in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2017 Sep;187:26–32.
108. Roberts RC. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: With a focus on postmortem studies. *Mitochondrion*. 2021 Jan;56:91–101.
109. Sullivan CR, O'Donovan SM, McCullumsmith RE, Ramsey A. Defects in Bioenergetic Coupling in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2018 May;83(9):739–50.
110. Middleton FA, Mirnics K, Pierri JN, Lewis DA, Levitt P. Gene expression profiling reveals alterations of specific metabolic pathways in schizophrenia. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2002 Apr;22(7):2718–29.
111. Nagaoka A, Kunii Y, Hino M, Izumi R, Nagashima C, Takeshima A, et al. ALDH4A1 expression levels are elevated in postmortem brains of patients with schizophrenia and are associated with genetic variants in enzymes related to proline metabolism. *J Psychiatr Res*. 2020 Apr;123:119–27.
112. Altar CA, Jurata LW, Charles V, Lemire A, Liu P, Bukhman Y, et al. Deficient hippocampal neuron expression of proteasome, ubiquitin, and mitochondrial genes in multiple schizophrenia cohorts. *Biol Psychiatry*. 2005 Jul;58(2):85–96.
113. Vringer E, Tait SWG. Mitochondria and cell death-associated inflammation. *Cell Death Differ*. 2023 Feb;30(2):304–12.
114. Al Ojaimi M, Salah A, El-Hattab AW. Mitochondrial Fission and Fusion: Molecular Mechanisms, Biological Functions, and Related Disorders. Vol. 12, *Membranes*. 2022.
115. Westermann B. Molecular machinery of mitochondrial fusion and fission. *J Biol Chem*. 2008 May;283(20):13501–5.
116. Xu H, Yang F. The interplay of dopamine metabolism abnormalities and mitochondrial defects in the pathogenesis of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2022 Nov;12(1):464.
117. Ben-Shachar D, Zuk R, Glinka Y. Dopamine Neurotoxicity: Inhibition of Mitochondrial Respiration. *J Neurochem [Internet]*. 1995 Feb 1;64(2):718–23. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1995.64020718.x>
118. Brenner-Lavie H, Klein E, Zuk R, Gazawi H, Ljubuncic P, Ben-Shachar D. Dopamine modulates mitochondrial function in viable SH-SY5Y cells possibly via its interaction with complex I: Relevance to dopamine pathology in schizophrenia. *Biochim Biophys Acta - Bioenerg [Internet]*. 2008;1777(2):173–85. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005272807002320>

119. Bergman O, Ben-Shachar D. Mitochondrial Oxidative Phosphorylation System (OXPHOS) Deficits in Schizophrenia: Possible Interactions with Cellular Processes. *Can J Psychiatry*. 2016 Aug;61(8):457–69.
120. Bagnoli E, Diviney T, FitzGerald U. Dysregulation of astrocytic mitochondrial function following exposure to a dopamine metabolite: Implications for Parkinson’s disease. *Eur J Neurosci*. 2021 May;53(9):2960–72.
121. Devine MJ, Norkett R, Kittler JT. DISC1 is a coordinator of intracellular trafficking to shape neuronal development and connectivity. *J Physiol*. 2016 Oct;594(19):5459–69.
122. Norkett R, Modi S, Birsa N, Atkin TA, Ivankovic D, Pathania M, et al. DISC1-dependent Regulation of Mitochondrial Dynamics Controls the Morphogenesis of Complex Neuronal Dendrites. *J Biol Chem*. 2016 Jan;291(2):613–29.
123. Templeton N, Kivell B, McCaughey-Chapman A, Connor B, La Flamme AC. Clozapine administration enhanced functional recovery after cuprizone demyelination. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216113.
124. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia—An Overview. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2020 Feb 1;77(2):201–10. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3360>
125. Stenkrona P, Matheson GJ, Halldin C, Cervenka S, Farde L. D1-Dopamine Receptor Availability in First-Episode Neuroleptic Naive Psychosis Patients. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019 Jul;22(7):415–25.
126. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, et al. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Jul;97(14):8104–9.
127. Prabakaran S, Swatton JE, Ryan MM, Huffaker SJ, Huang JTJ, Griffin JL, et al. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. *Mol Psychiatry*. 2004 Jul;9(7):643,684-697.
128. Martins-de-Souza D, Guest PC, Mann DM, Roeber S, Rahmoune H, Bauder C, et al. Proteomic analysis identifies dysfunction in cellular transport, energy, and protein metabolism in different brain regions of atypical frontotemporal lobar degeneration. *J Proteome Res*. 2012 Apr;11(4):2533–43.
129. Shinoda Y, Tagashira H, Bhuiyan MS, Hasegawa H, Kanai H, Fukunaga K. Haloperidol aggravates transverse aortic constriction-induced heart failure via mitochondrial dysfunction. *J Pharmacol Sci*. 2016 Jul;131(3):172–83.
130. Eftekhari A, Azarmi Y, Parvizpur A, Eghbal MA. Involvement of oxidative stress and mitochondrial/lysosomal cross-talk in olanzapine cytotoxicity in freshly isolated rat hepatocytes. *Xenobiotica*. 2016;46(4):369–78.
131. Chan ST, McCarthy MJ, Vawter MP. Psychiatric drugs impact mitochondrial function in brain and other tissues. *Schizophr Res* [Internet]. 2020;217:136–47. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920996419304165>
132. Choi KH, Higgs BW, Weis S, Song J, Llenos IC, Dulay JR, et al. Effects of typical and atypical antipsychotic drugs on gene expression profiles in the liver of schizophrenia subjects. *BMC Psychiatry*. 2009 Sep;9:57.
133. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of

- adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* (London, England). 2019 Sep;394(10202):939–51.
134. Liu Y, Zhang Z, He Y, Li R, Zhang Y, Liu H, et al. Mitochondria protective and anti-apoptotic effects of peripheral benzodiazepine receptor and its ligands on the treatment of asthma in vitro and vivo. *J Inflamm* [Internet]. 2024;21(1):11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12950-024-00383-0>
  135. Leducq N, Bono F, Sulpice T, Vin V érie, Janiak P, Fur G Le, et al. Role of Peripheral Benzodiazepine Receptors in Mitochondrial, Cellular, and Cardiac Damage Induced by Oxidative Stress and Ischemia-Reperfusion. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2003;306(3):828–37. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022356524308742>
  136. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, van der Meer JW, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med*. 1989 Feb;320(5):265–71.
  137. Khalfoun B, Thibault F, Watier H, Bardos P, Lebranchu Y. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids inhibit in vitro human endothelial cell production of interleukin-6. *Adv Exp Med Biol*. 1997;400B:589–97.
  138. Amiri Khosroshahi R, Heidari Seyedmahalle M, Zeraattalab-Motlagh S, Fakhr L, Wilkins S, Mohammadi H. The Effects of Omega-3 Fatty Acids Supplementation on Inflammatory Factors in Cancer Patients: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutr Cancer*. 2024;76(1):1–16.
  139. Boronin L, Spinei L, Nastas I. OMEGA-3 FATTY ACIDS AS ADJUVANT THERAPY IN MENTAL DISORDERS. *Arch Balk Med Union* [Internet]. 2024;59(2):11–20. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85198188348&doi=10.31688%2FABMU.2024.59.2.07&partnerID=40&md5=accd50bf6b5b84919bf9e3ed7880fefe>
  140. Horrobin DF, Glen AIM, Vaddadi K. The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Res* [Internet]. 1994;13(3):195–207. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0920996494900434>
  141. Horrobin DF. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998 Apr;30(3):193–208.
  142. Fornaro M, Caiazza C, Billeci M, Berk M, Marx W, Balanzá-Martínez V, et al. Nutraceuticals and phytoceuticals in the treatment of schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Research square*. United States; 2024.
  143. Chen C, Deng Y, Li Y, Zhang M, Yu T, Xie K, et al. Network meta-analysis indicates superior effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids in preventing the transition to psychosis in individuals at clinical high-risk. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2024 Feb 26;pyae014. Available from: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyae014>
  144. van Ravesteyn LM, Lambregtse-van den Berg MP, Hoogendijk WJG, Kamperman AM. Interventions to treat mental disorders during pregnancy: A systematic review and multiple treatment meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173397.
  145. Goh KK, Chen CYA, Chen CH, Lu ML. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplements on psychopathology and metabolic parameters in schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol*. 2021 Mar;35(3):221–35.
  146. Hsu MC, Ouyang WC. A Systematic Review of Effectiveness of Omega-3 Fatty Acid

- Supplementation on Symptoms, Social Functions, and Neurobiological Variables in Schizophrenia. *Biol Res Nurs*. 2021 Jul 20;23:10998004211020120.
147. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Feb;67(2):146–54.
  148. Fenton WS, Dickerson F, Boronow J, Hibbeln JR, Knable M. A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001 Dec;158(12):2071–4.
  149. Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P, van Rensburg SJ. Randomized, Placebo-Controlled Study of Ethyl-Eicosapentaenoic Acid as Supplemental Treatment in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2002;159(9):1596–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1176/APPI.AJP.159.9.1596>
  150. Bentsen H, Osnes K, Refsum H, Solberg DK, Bøhmer T. A randomized placebo-controlled trial of an omega-3 fatty acid and vitamins E+C in schizophrenia. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2013;3(12):e335–e335. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2013.110>
  151. Jamilian H, Solhi H, Jamilian M. Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of Omega-3 as Supplemental Treatment in Schizophrenia. *Glob J Health Sci* [Internet]. 2014;6(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.5539/gjhs.v6n7p103>
  152. Qiao Y, Liu CP, Han HQ, Liu FJ, Shao Y, Xie B. No Impact of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Symptoms or Hostility Among Patients With Schizophrenia. *Front psychiatry*. 2020;11:312.
  153. Collaboration TC. Review Manager Web (RevMan Web) [Internet]. London: The Cochrane Collaboration; 2023. Available from: <https://revman.cochrane.org/>
  154. Boronin L, Nastas I. Pros and cons of alternative therapy omega-3 fatty acids during pregnancy and lactation for mental problems. *Eur Psychiatry*. 2024 Aug 27;67:S803–S803.
  155. Boronin L., Spinei L. NI. NIACIN SKIN TEST IN SCHIZOPHRENIA: A SYSTEMATIC REVIEW. *Arch Balk Med Union* [Internet]. 2025;60(2):284–94. Available from: <https://umbalk.org/niacin-skin-test-in-schizophrenia-a-systematic-review/>
  156. Messamore E, Hoffman WF, Yao JK. Niacin sensitivity and the arachidonic acid pathway in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010 Sep;122(1–3):248–56.
  157. Gan R, Wei Y, Wu G, Zeng J, Hu Y, Xu L, et al. Attenuated niacin-induced skin flush response in individuals with clinical high risk for psychosis. *Gen psychiatry*. 2022;35(2):e100748.
  158. Hoffer A, Osmond H. Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) as a treatment for schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 1966;
  159. Ramachandran P, Thirunavakarasu P. Vitamins in schizophrenia: A literature review. *Arch Ment Heal*. 2012;13(2):74–9.
  160. Hoffer A. The adrenochrome hypothesis of schizophrenia revisited. *J Orthomol Med*. 2009 Jan 1;24:160–82.
  161. : Nastas I BL. Mechanisms of niacin skin test pathogenesis in patients at clinical high risk for psychosis and schizophrenia. *Mold J Heal Sci*. 2024;11(4):54–61.
  162. Sitarz R, Juchnowicz D, Karakuła K, Forma A, Baj J, Rog J, et al. Niacin Skin Flush Backs-From the Roots of the Test to Nowadays Hope. *J Clin Med*. 2023 Feb;12(5).
  163. Nastas I, Boronin L. Results of skin tests and the effects of niacin in patients with schizophrenia. *Neurosci Appl* [Internet]. 2024;3:105050. Available from:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772408524011153>
164. Breedlove SM, Watson N V. Behavioral Neuroscience [Internet]. Sinauer Associates; 2020. (Sinauer Series). Available from: <https://books.google.md/books?id=uh4nxQEACAAJ>
  165. Shahini N, Salimi Z, Kiani D, Raftari A, Ziaee M. Relationship of serum estradiol and progesterone with symptoms and sex difference in schizophrenia: A cross-sectional study in Iran. *Front Psychiatry* [Internet]. 2023;Volume 14. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyt.2023.1075780>
  166. Li F, Oh I, Kumar S, Eteleeb A, Gupta A, Buchser W, et al. Loss of estrogen unleashing neuro-inflammation increases the risk of Alzheimer’s disease in women. *bioRxiv* [Internet]. 2022 Jan 1;2022.09.19.508592. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2022/09/20/2022.09.19.508592.abstract>
  167. Riecher-Rössler A. Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses. *The lancet Psychiatry*. 2017 Jan;4(1):63–72.
  168. Seeman M V. Menstrual exacerbation of schizophrenia symptoms. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 May;125(5):363–71.
  169. Clare AW. The relationship between psychopathology and the menstrual cycle. *Women Health*. 1983;8(2–3):125–36.
  170. Seeman M V. The role of estrogen in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 1996 Mar;21(2):123–7.
  171. Bergemann N, Mundt C, Parzer P, Jannakos I, Nagl I, Salbach B, et al. Plasma concentrations of estradiol in women suffering from schizophrenia treated with conventional versus atypical antipsychotics. *Schizophr Res*. 2005 Mar;73(2–3):357–66.
  172. Sommer IE, Brand BA, Gangadin S, Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. Women with Schizophrenia-Spectrum Disorders After Menopause: A Vulnerable Group for Relapse. *Schizophr Bull*. 2023 Jan;49(1):136–43.
  173. Cohen RZ, Seeman M V, Gotowiec A, Kopala L. Earlier puberty as a predictor of later onset of schizophrenia in women. *Am J Psychiatry*. 1999 Jul;156(7):1059–64.
  174. Mu E, Gurvich C, Kulkarni J. Estrogen and psychosis - a review and future directions. *Arch Womens Ment Health*. 2024 Dec;27(6):877–85.
  175. Reilly TJ, Sagnay de la Bastida VC, Joyce DW, Cullen AE, McGuire P. Exacerbation of Psychosis During the Perimenstrual Phase of the Menstrual Cycle: Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2020 Jan;46(1):78–90.
  176. Ray P, Mandal N, Sinha VK. Change of symptoms of schizophrenia across phases of menstrual cycle. Vol. 23, *Archives of Women’s Mental Health*. Mandal, Nikhiles: Institute of Psychiatry-COE, I.P.G.M.E. & R., Bose Road, West Bengal, Kolkata, India, 700020, [nikhilesmandal@gmail.com](mailto:nikhilesmandal@gmail.com); Springer; 2020. p. 113–22.
  177. Mahé V, Dumaine A. Oestrogen withdrawal associated psychoses. *Acta Psychiatr Scand*. 2001 Nov;104(5):323–31.
  178. Bergink V, Rasgon N, Wisner KL. Postpartum Psychosis: Madness, Mania, and Melancholia in Motherhood. *Am J Psychiatry*. 2016 Dec;173(12):1179–88.
  179. Jang D, Elfenbein HA. Menstrual Cycle Effects on Mental Health Outcomes: A Meta-Analysis. *Arch suicide Res Off J Int Acad Suicide Res*. 2019;23(2):312–32.
  180. van der Werf M, Hanssen M, Köhler S, Verkaaik M, Verhey FR, van Winkel R, et al. Systematic review and collaborative recalculation of 133,693 incident cases of schizophrenia. *Psychol Med*. 2014 Jan;44(1):9–16.

181. Bergemann N, Mundt C, Parzer P, Pakrasi M, Eckstein-Mannsperger U, Haisch S, et al. Estrogen as an adjuvant therapy to antipsychotics does not prevent relapse in women suffering from schizophrenia: results of a placebo-controlled double-blind study. *Schizophr Res.* 2005 May;74(2–3):125–34.
182. Majou, Didier, Dermenghem, Anne-Lise. DHA (omega-3 fatty acid) and estradiol: key roles in regional cerebral glucose uptake. *OCL [Internet]*. 2023;30:22. Available from: <https://doi.org/10.1051/ocl/2023023>
183. Hammond GL. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. *J Endocrinol.* 2016 Jul;230(1):R13-25.
184. Jump DB. The Biochemistry of  $n-3$  Polyunsaturated Fatty Acids \* 210. *J Biol Chem [Internet]*. 2002 Mar 15;277(11):8755–8. Available from: <https://doi.org/10.1074/jbc.R100062200>
185. Castro-Portuguez R, Sutphin GL. Kynurenine pathway, NAD(+) synthesis, and mitochondrial function: Targeting tryptophan metabolism to promote longevity and healthspan. *Exp Gerontol.* 2020 Apr;132:110841.
186. McGregor C, Riordan A, Thornton J. Estrogens and the cognitive symptoms of schizophrenia: Possible neuroprotective mechanisms. *Front Neuroendocrinol [Internet]*. 2017;47:19–33. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091302217300341>
187. Sherwin BB, Tulandi T. “Add-back” estrogen reverses cognitive deficits induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist in women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Jul;81(7):2545–9.
188. Villa A, Vegeto E, Poletti A, Maggi A. Estrogens, Neuroinflammation, and Neurodegeneration. *Endocr Rev.* 2016 Aug;37(4):372–402.
189. Gagne C, Piot A, Brake WG. Depression, Estrogens, and Neuroinflammation: A Preclinical Review of Ketamine Treatment for Mood Disorders in Women. *Front Psychiatry [Internet]*. 2022;Volume 12. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2021.797577>
190. Zhang Y, Tan X, Tang C. Estrogen-immuno-neuromodulation disorders in menopausal depression. *J Neuroinflammation [Internet]*. 2024;21(1):159. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12974-024-03152-1>
191. Harding AT, Heaton NS. The Impact of Estrogens and Their Receptors on Immunity and Inflammation during Infection. Vol. 14, *Cancers.* 2022.
192. Harding AT, Goff MA, Froggatt HM, Lim JK, Heaton NS. GPER1 is required to protect fetal health from maternal inflammation. *Science.* 2021 Jan;371(6526):271–6.
193. Brand BA, de Boer JN, Sommer IEC. Estrogens in schizophrenia: progress, current challenges and opportunities. *Curr Opin Psychiatry.* 2021 May;34(3):228–37.
194. Fukunaga K, Miyamoto E. Role of MAP kinase in neurons. *Mol Neurobiol.* 1998 Feb;16(1):79–95.
195. Steuer Costa W, Yu SC, Liewald JF, Gottschalk A. Fast cAMP Modulation of Neurotransmission via Neuropeptide Signals and Vesicle Loading. *Curr Biol.* 2017 Feb;27(4):495–507.
196. Torrens-Mas M, Pons DG, Sastre-Serra J, Oliver J, Roca P. Sexual hormones regulate the redox status and mitochondrial function in the brain. Pathological implications. *Redox Biol.* 2020 Apr;31:101505.

197. Arevalo MA, Santos-Galindo M, Lagunas N, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. Selective estrogen receptor modulators as brain therapeutic agents. *J Mol Endocrinol.* 2011 Feb;46(1):R1-9.
198. Bryant DN, Dorsa DM. Roles of estrogen receptors alpha and beta in sexually dimorphic neuroprotection against glutamate toxicity. *Neuroscience.* 2010 Nov;170(4):1261–9.
199. Yang L cai, Zhang QG, Zhou C feng, Yang F, Zhang Y dong, Wang R min, et al. Extranuclear estrogen receptors mediate the neuroprotective effects of estrogen in the rat hippocampus. *PLoS One.* 2010 May;5(5):e9851.
200. Trenti A, Tedesco S, Boscaro C, Trevisi L, Bolego C, Cignarella A. Estrogen, Angiogenesis, Immunity and Cell Metabolism: Solving the Puzzle. *Int J Mol Sci.* 2018 Mar;19(3).
201. Elzer JG, Muhammad S, Wintermantel TM, Regnier-Vigouroux A, Ludwig J, Schütz G, et al. Neuronal estrogen receptor-alpha mediates neuroprotection by 17beta-estradiol. *J Cereb blood flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2010 May;30(5):935–42.
202. Klinge CM. Estrogenic control of mitochondrial function. *Redox Biol.* 2020 Apr;31:101435.
203. Cuperfain AB, Zhang ZL, Kennedy JL, Gonçalves VF. The Complex Interaction of Mitochondrial Genetics and Mitochondrial Pathways in Psychiatric Disease. *Mol neuropsychiatry.* 2018 Jun;4(1):52–69.
204. Kulkarni J, Butler S, Riecher-Rössler A. Estrogens and SERMS as adjunctive treatments for schizophrenia. *Front Neuroendocrinol.* 2019 Apr;53:100743.
205. Bendis PC, Zimmerman S, Onisiforou A, Zanos P, Georgiou P. The impact of estradiol on serotonin, glutamate, and dopamine systems. *Front Neurosci.* 2024;18:1348551.
206. Küppers E, Ivanova T, Karolczak M, Beyer C. Estrogen: a multifunctional messenger to nigrostriatal dopaminergic neurons. *J Neurocytol.* 2000;29(5–6):375–85.
207. Inagaki T, Gautreaux C, Luine V. Acute estrogen treatment facilitates recognition memory consolidation and alters monoamine levels in memory-related brain areas. *Horm Behav.* 2010 Aug;58(3):415–26.
208. Falardeau P, Di Paolo T. Regional effect of estradiol on rat caudate-putamen dopamine receptors: lateral-medial differences. *Neurosci Lett.* 1987 Feb;74(1):43–8.
209. Shams WM, Cossette MP, Shizgal P, Brake WG. 17β-estradiol locally increases phasic dopamine release in the dorsal striatum. *Neurosci Lett.* 2018 Feb;665:29–32.
210. Kugaya A, Epperson CN, Zoghbi S, van Dyck CH, Hou Y, Fujita M, et al. Increase in prefrontal cortex serotonin 2A receptors following estrogen treatment in postmenopausal women. *Am J Psychiatry.* 2003 Aug;160(8):1522–4.
211. Holsen LM, Spaeth SB, Lee JH, Ogden LA, Klibanski A, Whitfield-Gabrieli S, et al. Stress response circuitry hypoactivation related to hormonal dysfunction in women with major depression. *J Affect Disord.* 2011 Jun;131(1–3):379–87.
212. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, Bystritsky A, Nemeroff CB, Meyers BS. Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. Fluoxetine Collaborative Study Group. *Am J Geriatr psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* 1997;5(2):97–106.
213. Schneider LS, Small GW, Clary CM. Estrogen replacement therapy and antidepressant response to sertraline in older depressed women. *Am J Geriatr psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* 2001;9(4):393–9.
214. Hernández-Hernández OT, Martínez-Mota L, Herrera-Pérez JJ, Jiménez-Rubio G. Role of Estradiol in the Expression of Genes Involved in Serotonin Neurotransmission: Implications

- for Female Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(5):459–71.
215. Young EA, Midgley AR, Carlson NE, Brown MB. Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Dec;57(12):1157–62.
  216. Freeman EW. Associations of depression with the transition to menopause. *Menopause*. 2010 Jul;17(4):823–7.
  217. Jiang XJ, Wu FX, Zhang JP, Shi L, Hu JQ, Zhu HZ, et al. Effects of Risperidone and Aripiprazole on Serum Levels of Prolactin, Testosterone and Estradiol in Female Patients with Schizophrenia. *Drug Res (Stuttg)*. 2018 Jul;68(7):410–4.
  218. Vandegrift BJ, You C, Satta R, Brodie MS, Lasek AW. Estradiol increases the sensitivity of ventral tegmental area dopamine neurons to dopamine and ethanol. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187698.
  219. Weinstein JJ, Chohan MO, Slifstein M, Kegeles LS, Moore H, Abi-Dargham A. Pathway-Specific Dopamine Abnormalities in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2017 Jan;81(1):31–42.
  220. Lewis DA, Lieberman JA. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron*. 2000 Nov;28(2):325–34.
  221. Sánchez MG, Bourque M, Morissette M, Di Paolo T. Steroids-dopamine interactions in the pathophysiology and treatment of CNS disorders. *CNS Neurosci Ther*. 2010 Jun;16(3):e43–71.
  222. Leranth C, Roth RH, Elsworth JD, Naftolin F, Horvath TL, Redmond DEJ. Estrogen is essential for maintaining nigrostriatal dopamine neurons in primates: implications for Parkinson's disease and memory. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2000 Dec;20(23):8604–9.
  223. Jacome LF, Gautreaux C, Inagaki T, Mohan G, Alves S, Lubbers LS, et al. Estradiol and ER $\beta$  agonists enhance recognition memory, and DPN, an ER $\beta$  agonist, alters brain monoamines. *Neurobiol Learn Mem*. 2010 Nov;94(4):488–98.
  224. Craig MC, Cutter WJ, Wickham H, van Amelsvoort TAMJ, Rymer J, Whitehead M, et al. Effect of long-term estrogen therapy on dopaminergic responsivity in post-menopausal women--a preliminary study. *Psychoneuroendocrinology*. 2004 Nov;29(10):1309–16.
  225. Barth C, Villringer A, Sacher J. Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods. *Front Neurosci [Internet]*. 2015;Volume 9-(FEB). Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2015.00037>
  226. Xu Q, Ji M, Huang S, Guo W. Association between serum estradiol levels and cognitive function in older women: a cross-sectional analysis. *Front Aging Neurosci [Internet]*. 2024;Volume 16. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2024.1356791>
  227. Pike CJ. Sex and the development of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*. 2017 Jan;95(1–2):671–80.
  228. Wu M, Li M, Yuan J, Liang S, Chen Z, Ye M, et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease, dementia, and Parkinson's disease: A systematic review and time-response meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2020 May;155:104693.
  229. Menghini-Müller S, Studerus E, Ittig S, Valmaggia LR, Kempton MJ, van der Gaag M, et al. Sex differences in cognitive functioning of patients at-risk for psychosis and healthy controls: Results from the European Gene–Environment Interactions study. Vol. 63, *European Psychiatry*. Riecher-Rössler, Anita: [anita.riecher@unibas.ch](mailto:anita.riecher@unibas.ch); Cambridge University Press; 2020.

230. Goldstein JM. Gender differences in the course of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1988 Jun;145(6):684–9.
231. Foreman MM, Porter JC. Effects of catechol estrogens and catecholamines on hypothalamic and corpus striatal tyrosine hydroxylase activity. *J Neurochem*. 1980 May;34(5):1175–83.
232. Gordon JH, Borison RL, Diamond BI. Modulation of dopamine receptor sensitivity by estrogen. Vol. 15, *Biological Psychiatry*. Netherlands: Elsevier Science; 1980. p. 389–96.
233. Weickert TW, Weinberg D, Lenroot R, Catts S V, Wells R, Vercammen A, et al. Adjunctive raloxifene treatment improves attention and memory in men and women with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2015 Jun;20(6):685–94.
234. Thomas N, Gurvich C, Hudaib AR, Gavrilidis E, Kulkarni J. Dissecting the syndrome of schizophrenia: Associations between symptomatology and hormone levels in women with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2019 Oct 1;280:112510.
235. Gagnard P, Liere P, Thérond P, Schumacher M, Slama A, Guennoun R. Role of Sex Hormones on Brain Mitochondrial Function, with Special Reference to Aging and Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:406.
236. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):589–98.
237. Mandal PK, Tripathi M, Sugunan S. Brain oxidative stress: detection and mapping of anti-oxidant marker “Glutathione” in different brain regions of healthy male/female, MCI and Alzheimer patients using non-invasive magnetic resonance spectroscopy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Jan;417(1):43–8.
238. Viña J, Borrás C. Women live longer than men: understanding molecular mechanisms offers opportunities to intervene by using estrogenic compounds. *Antioxid Redox Signal*. 2010 Aug;13(3):269–78.
239. Yao J, Hamilton RT, Cadenas E, Brinton RD. Decline in mitochondrial bioenergetics and shift to ketogenic profile in brain during reproductive senescence. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Oct;1800(10):1121–6.
240. Kulkarni J, de Castella A, Smith D, Taffe J, Keks N, Copolov D. A clinical trial of the effects of estrogen in acutely psychotic women. *Schizophr Res*. 1996 Jul;20(3):247–52.
241. Kulkarni J, Riedel A, De Castella AR, Fitzgerald PB, Rolfe TJ, Taffe J, et al. Estrogen — a potential treatment for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001 Mar 1;48(1):137–44.
242. Akhondzadeh S, Nejatisafa AA, Amini H, Mohammadi MR, Larijani B, Kashani L, et al. Adjunctive estrogen treatment in women with chronic schizophrenia: a double-blind, randomized, and placebo-controlled trial. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2003;27(6):1007–12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584603001611>
243. Kulkarni J, Gavrilidis E, Wang W, Worsley R, Fitzgerald PB, Gurvich C, et al. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2015;20(6):695–702. Available from: <https://doi.org/10.1038/mp.2014.33>
244. Menopause: identification and management NICE guideline [Internet]. NICE guideline. 2015. p. 1–106. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ng23](http://www.nice.org.uk/guidance/ng23)
245. Usall J, Huerta-Ramos E, Iniesta R, Cobo J, Araya S, Roca M, et al. Raloxifene as an

- adjunctive treatment for postmenopausal women with schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2011 Nov;72(11):1552–7.
246. Kianimehr G, Fatehi F, Hashempoor S, Khodaei-Ardakani MR, Rezaei F, Nazari A, et al. Raloxifene adjunctive therapy for postmenopausal women suffering from chronic schizophrenia: a randomized double-blind and placebo controlled trial. *Daru*. 2014 Jul;22(1):55.
  247. Usall J, Huerta-Ramos E, Labad J, Cobo J, Núñez C, Creus M, et al. Raloxifene as an Adjunctive Treatment for Postmenopausal Women With Schizophrenia: A 24-Week Double-Blind, Randomized, Parallel, Placebo-Controlled Trial. *Schizophr Bull*. 2016 Mar;42(2):309–17.
  248. Kulkarni J, Gurvich C, Lee SJ, Gilbert H, Gavrilidis E, de Castella A, et al. Piloting the effective therapeutic dose of adjunctive selective estrogen receptor modulator treatment in postmenopausal women with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2010 Sep;35(8):1142–7.
  249. Kulkarni J, Gavrilidis E, Gwini SM, Worsley R, Grigg J, Warren A, et al. Effect of Adjunctive Raloxifene Therapy on Severity of Refractory Schizophrenia in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2016 Sep 1;73(9):947–54. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.1383>
  250. Huerta-Ramos E, Iniesta R, Ochoa S, Cobo J, Miquel E, Roca M, et al. Effects of raloxifene on cognition in postmenopausal women with schizophrenia: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2014;24(2):223–31. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X1300343X>
  251. Weiser M, Levi L, Burshtein S, Hagin M, Matei VP, Podea D, et al. Raloxifene Plus Antipsychotics Versus Placebo Plus Antipsychotics in Severely Ill Decompensated Postmenopausal Women With Schizophrenia or Schizoaffective Disorder: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*. 2017 Jul;78(7):e758–65.
  252. de Boer J, Prikken M, Lei WU, Begemann M, Sommer I. The effect of raloxifene augmentation in men and women with a schizophrenia spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *npj Schizophr* [Internet]. 2018;4(1):1. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41537-017-0043-3>
  253. Wang Q, Dong X, Wang Y, Li X. Raloxifene as an adjunctive treatment for postmenopausal women with schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Womens Ment Health* [Internet]. 2018;21(1):31–41. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00737-017-0773-2>
  254. Zhu XM, Zheng W, Li XH, Cai DB, Yang XH, Ungvari GS, et al. Adjunctive raloxifene for postmenopausal women with schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Schizophr Res*. 2018 Jul;197:288–93.
  255. Peng TR, Lin HH, Wang JY, Lee MC, Chen SM. Raloxifene as an Adjuvant Therapy for Patients With Schizophrenia: An Up-To-Date Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Behav*. 2025 Jul;15(7):e70649.
  256. Majeed SQBQMBAMR. Correlation between Quality of Life and Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia. *Pakistan J Med Heal Sci (P J M H S)* [Internet]. 2015;9(1):367–370. Available from: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpccglefindmkaj/https://pjmhsonline.com/2015/jan\\_march/pdf/367 Correlation between Quality of Life and Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia.pdf](chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpccglefindmkaj/https://pjmhsonline.com/2015/jan_march/pdf/367%20Correlation%20between%20Quality%20of%20Life%20and%20Positive%20and%20Negative%20Symptoms%20of%20Schizophrenia.pdf)

257. Ali Mohammed Z, Abo-Bakr Osman O, Mohamed Barakat M. Relationship between Positive, Negative Symptoms and Quality of Life among Schizophrenic Patients. *J Nurs Sci Benha Univ* [Internet]. 2022;3(2):1083–98. Available from: [https://jnsbu.journals.ekb.eg/article\\_248847.html](https://jnsbu.journals.ekb.eg/article_248847.html)
258. Montvidas J, Adomaitienė V, Leskauskas D, Dollfus S. Correlation of Health-Related Quality of Life with Negative Symptoms Assessed with the Self-Evaluation of Negative Symptoms Scale (SNS) and Cognitive Deficits in Schizophrenia: A Cross-Sectional Study in Routine Psychiatric Care. Vol. 12, *Journal of Clinical Medicine*. 2023.
259. Li Y, Rekhi G, Ang MS, Lee J. Impact of negative symptoms on health-related quality of life in schizophrenia. *Front Psychiatry* [Internet]. 2023;Volume 14. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2023.1252354>
260. Abdin E, Chong SA, Seow E, Verma S, Tan KB, Subramaniam M. Mapping the Positive and Negative Syndrome Scale scores to EQ-5D-5L and SF-6D utility scores in patients with schizophrenia. *Qual life Res an Int J Qual life Asp Treat care Rehabil*. 2019 Jan;28(1):177–86.
261. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? [Internet]. Vol. 79. 2005. p. 231–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.04.008>
262. Leucht S, Davis JM, Engel RR, Kissling W, Kane JM. Definitions of response and remission in schizophrenia: recommendations for their use and their presentation. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2009;(438):7–14.
263. Leucht S, Kane JM, Etschel E, Kissling W, Hamann J, Engel RR. Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2006 Oct;31(10):2318–25.
264. McClure NS, Sayah F Al, Ohinmaa A, Johnson JA. Minimally Important Difference of the EQ-5D-5L Index Score in Adults with Type 2 Diabetes. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2018 Sep;21(9):1090–7.
265. Guenther O, Koenig HH. iHEA 2007 6th World Congress: Explorations in Health Economics. In: Comparison of minimal important differences of the EQ-5D and SF-6D utilities in patients with paranoid schizophrenia. Copenhagen, Denmark: SSRN / Social Science Research Network; 2007.
266. Kurzer MS, Xu X. Dietary phytoestrogens. *Annu Rev Nutr*. 1997;17:353–81.
267. Middleton EJ, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev*. 2000 Dec;52(4):673–751.
268. Gélinas S, Martinoli MG. Neuroprotective effect of estradiol and phytoestrogens on MPP<sup>+</sup>-induced cytotoxicity in neuronal PC12 cells. *J Neurosci Res*. 2002 Oct;70(1):90–6.
269. Dong Y, Wang Y, Liu Y, Yang N, Zuo P. Phytoestrogen  $\alpha$ -zearalanol ameliorates memory impairment and neuronal DNA oxidation in ovariectomized mice. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013 Sep;68(9):1255–62.
270. Celec P, Hodosy J, Pálffy R, Gardlík R, Halčák L, Ostatníková D. The short-term effects of soybean intake on oxidative and carbonyl stress in men and women. *Molecules*. 2013 May;18(5):5190–200.
271. Viña J, Lloret A, Vallés SL, Borrás C, Badía MC, Pallardó F V, et al. Mitochondrial oxidant signalling in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2007 May;11(2):175–81.

272. Trieu VN, Uckun FM. Genistein is neuroprotective in murine models of familial amyotrophic lateral sclerosis and stroke. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 May;258(3):685–8.
273. Menze ET, Esmat A, Tadros MG, Abdel-Naim AB, Khalifa AE. Genistein improves 3-NPA-induced memory impairment in ovariectomized rats: impact of its antioxidant, anti-inflammatory and acetylcholinesterase modulatory properties. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117223.
274. Wei J, Yang F, Gong C, Shi X, Wang G. Protective effect of daidzein against streptozotocin-induced Alzheimer's disease via improving cognitive dysfunction and oxidative stress in rat model. *J Biochem Mol Toxicol*. 2019 Jun;33(6):e22319.
275. Jantaratnotai N, Utaisincharoen P, Sanvarinda P, Thampithak A, Sanvarinda Y. Phytoestrogens mediated anti-inflammatory effect through suppression of IRF-1 and pSTAT1 expressions in lipopolysaccharide-activated microglia. *Int Immunopharmacol*. 2013 Oct;17(2):483–8.
276. Schreihof DA, Redmond L. Soy phytoestrogens are neuroprotective against stroke-like injury in vitro. *Neuroscience*. 2009 Jan;158(2):602–9.
277. Bournival J, Plouffe M, Renaud J, Provencher C, Martinoli MG. Quercetin and sesamin protect dopaminergic cells from MPP<sup>+</sup>-induced neuroinflammation in a microglial (N9)-neuronal (PC12) coculture system. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:921941.
278. Karuppagounder SS, Madathil SK, Pandey M, Haobam R, Rajamma U, Mohanakumar KP. Quercetin up-regulates mitochondrial complex-I activity to protect against programmed cell death in rotenone model of Parkinson's disease in rats. *Neuroscience*. 2013 Apr;236:136–48.
279. El-Bakoush A, Olajide OA. Formononetin inhibits neuroinflammation and increases estrogen receptor beta (ER $\beta$ ) protein expression in BV2 microglia. *Int Immunopharmacol*. 2018 Aug;61:325–37.
280. Ye Q, Ye L, Xu X, Huang B, Zhang X, Zhu Y, et al. Epigallocatechin-3-gallate suppresses 1-methyl-4-phenyl-pyridine-induced oxidative stress in PC12 cells via the SIRT1/PGC-1 $\alpha$  signaling pathway. *BMC Complement Altern Med*. 2012 Jun;12:82.
281. Khanna S, Stewart R, Gnyawali S, Harris H, Balch M, Spieldenner J, et al. Phytoestrogen isoflavone intervention to engage the neuroprotective effect of glutamate oxaloacetate transaminase against stroke. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2017 Oct;31(10):4533–44.
282. Chen YF, Luh F, Ho YS, Yen Y. Exosomes: a review of biologic function, diagnostic and targeted therapy applications, and clinical trials. *J Biomed Sci [Internet]*. 2024;31(1):67. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12929-024-01055-0>
283. Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2014;30:255–89.
284. Greening DW, Xu R, Ji H, Tauro BJ, Simpson RJ. A protocol for exosome isolation and characterization: evaluation of ultracentrifugation, density-gradient separation, and immunoaffinity capture methods. *Methods Mol Biol*. 2015;1295:179–209.
285. Zarovni N, Corrado A, Guazzi P, Zocco D, Lari E, Radano G, et al. Integrated isolation and quantitative analysis of exosome shuttled proteins and nucleic acids using immunocapture approaches. *Methods [Internet]*. 2015;87:46–58. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1046202315002340>
286. Kenigsberg S, Wyse BA, Librach CL, da Silveira JC. Protocol for Exosome Isolation from Small Volume of Ovarian Follicular Fluid: Evaluation of Ultracentrifugation and Commercial Kits. *Methods Mol Biol*. 2017;1660:321–41.

287. Desmeules C, Corbeil O, Huot-Lavoie M, Bécharde L, Brodeur S, Demers MF, et al. Psychotic Disorders and exosomes: An overview of current evidence and future directions. *Psychiatry Res.* 2024 Sep;339:116066.
288. Gangachannaiah S, Shenoy S, Upadhy D, Stanly EAR, Gudi N, Lakshmi Chandrashekar P, et al. Potential of extracellular vesicle cargo as molecular signals in Schizophrenia: a scoping review. *Schizophrenia* [Internet]. 2025;11(1):17. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41537-025-00566-5>
289. Du Y, Chen L, Li XS, Li XL, Xu XD, Tai SB, et al. Metabolomic Identification of Exosome-Derived Biomarkers for Schizophrenia: A Large Multicenter Study. *Schizophr Bull.* 2021 Apr;47(3):615–23.
290. Du Y, Yu Y, Hu Y, Li XW, Wei ZX, Pan RY, et al. Genome-Wide, Integrative Analysis Implicates Exosome-Derived MicroRNA Dysregulation in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2019 Oct;45(6):1257–66.
291. Manafzadeh F, Baradaran B, Noor Azar SG, Javidi Aghdam K, Dabbaghpour R, Shayannia A, et al. Expression study of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway associated lncRNAs in schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry.* 2025 Jan;24(1):4.
292. Nastas I, Boronin L. Statistical Analysis of Exosome Diagnostic Methods in Patients with Schizophrenia BT - 7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. In: Sontea V, Tiginyanu I, Railean S, editors. Cham: Springer Nature Switzerland; 2025. p. 3–13.
293. ExoCarta: Small Extracellular Vesicle (sEV) Protein, RNA and Lipid Database [Internet]. [cited 2025 Sep 24]. Available from: <http://exocarta.org/index.html>
294. Zhong XL, Huang Y, Du Y, He LZ, Chen Y wen, Cheng Y, et al. Unlocking the Therapeutic Potential of Exosomes Derived From Nasal Olfactory Mucosal Mesenchymal Stem Cells: Restoring Synaptic Plasticity, Neurogenesis, and Neuroinflammation in Schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 2024 May 1;50(3):600–14. Available from: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbad172>
295. Li H, Yuan Y, Xie Q, Dong Z. Exosomes: potential targets for the diagnosis and treatment of neuropsychiatric disorders. *J Transl Med* [Internet]. 2024;22(1):115. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-024-04893-6>
296. Flatow J, Buckley P, Miller BJ. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2013 Sep;74(6):400–9.
297. Hurşitoğlu O, Orhan FÖ, Kurutaş EB, Doğaner A, Durmuş HT, Kopar H. Diagnostic Performance of Increased Malondialdehyde Level and Oxidative Stress in Patients with Schizophrenia. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2021;58(3):184–8.
298. Goetzl EJ, Srihari VH, Guloksuz S, Ferrara M, Tek C, Heninger GR. Decreased mitochondrial electron transport proteins and increased complement mediators in plasma neural-derived exosomes of early psychosis. *Transl Psychiatry.* 2020 Oct;10(1):361.
299. Goetzl EJ, Srihari VH, Guloksuz S, Ferrara M, Tek C, Heninger GR. Neural cell-derived plasma exosome protein abnormalities implicate mitochondrial impairment in first episodes of psychosis. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2021 Feb;35(2):e21339.
300. Xue T, Liu W, Wang L, Shi Y, Hu Y, Yang J, et al. Extracellular vesicle biomarkers for complement dysfunction in schizophrenia. *Brain.* 2024 Mar;147(3):1075–86.
301. Wei H, Yuan Y, Liu S, Wang C, Yang F, Lu Z, et al. Detection of circulating miRNA levels in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2015 Nov;172(11):1141–7.

302. Funahashi Y, Yoshino Y, Iga J ichi, Ueno S ichi. Impact of clozapine on the expression of miR-675-3p in plasma exosomes derived from patients with schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2023 Apr 21;24(4):303–13. Available from: <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2104924>
303. de Bartolomeis A, Iasevoli F, Tomasetti C, Buonaguro EF. MicroRNAs in Schizophrenia: Implications for Synaptic Plasticity and Dopamine-Glutamate Interaction at the Postsynaptic Density. *New Avenues for Antipsychotic Treatment Under a Theranostic Perspective. Mol Neurobiol.* 2015 Dec;52(3):1771–90.
304. Huang X, Bao C, Lv Q, Zhao J, Wang Y, Lang X, et al. Sex difference in cognitive impairment in drug-free schizophrenia: Association with miR-195 levels. *Psychoneuroendocrinology.* 2020 Sep;119:104748.
305. Jin M, Zhu X, Sun Y, Li Z, Li X, Ai L, et al. Identification of Peripheral Blood miRNA Biomarkers in First-Episode Drug-Free Schizophrenia Patients Using Bioinformatics Strategy. *Mol Neurobiol.* 2022 Aug;59(8):4730–46.
306. Chen BY, Lin JJ, Lu MK, Tan HP, Jang FL, Lin SH. Neurodevelopment regulators miR-137 and miR-34 family as biomarkers for early and adult onset schizophrenia. *NPJ Schizophr.* 2021 Jul;7(1):35.
307. Lai CY, Yu SL, Hsieh MH, Chen CH, Chen HY, Wen CC, et al. MicroRNA expression aberration as potential peripheral blood biomarkers for schizophrenia. *PLoS One.* 2011;6(6):e21635.
308. Kim AH, Reimers M, Maher B, Williamson V, McMichael O, McClay JL, et al. MicroRNA expression profiling in the prefrontal cortex of individuals affected with schizophrenia and bipolar disorders. *Schizophr Res.* 2010 Dec;124(1–3):183–91.
309. Panja D, Li Y, Ward ME, Li Z. miR-936 is Increased in Schizophrenia and Inhibits Neural Development and AMPA Receptor-Mediated Synaptic Transmission. *Schizophr Bull.* 2021 Oct;47(6):1795–805.
310. Dong Y, Wang S, Li M, Su Q, Bi F, Sun X, et al. The multiomics landscape of plasma exosomes in first-episode drug-naïve of schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2025 Aug;25(1):764.
311. Zhang S, Liao A, Wang Y, Liu Q, Ouyang L, Peng H, et al. Profiling expressing features of surface proteins on single-exosome in first-episode Schizophrenia patients: a preliminary study. *Schizophrenia* [Internet]. 2024;10(1):84. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41537-024-00510-z>
312. He YN, Zhu HH, Zhou ZH, Qu KK. Exosomal microRNAs in common mental disorders: Mechanisms, biomarker potential and therapeutic implications. *World J psychiatry.* 2025 Aug;15(8):108933.
313. Häfner H, Maurer K. Early detection of schizophrenia: current evidence and future perspectives. *World Psychiatry.* 2006 Oct;5(3):130–8.
314. Häfner H, Maurer K, Löffler W, Bustamante S, van der Heiden W, Riecher-Rössler A, et al. Onset and Early Course of Schizophrenia BT - Search for the Causes of Schizophrenia. In: Häfner H, Gattaz WF, editors. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1995. p. 43–66.
315. Oliver D, Chesney E, Cullen AE, Davies C, Englund A, Gifford G, et al. Exploring causal mechanisms of psychosis risk. *Neurosci Biobehav Rev.* 2024 Jul;162:105699.
316. Lundin NB, Blouin AM, Cowan HR, Moe AM, Wastler HM, Breitborde NJK. Identification of Psychosis Risk and Diagnosis of First-Episode Psychosis: Advice for Clinicians. *Psychol*

- Res Behav Manag. 2024;17:1365–83.
317. Heinimaa M, Salokangas RKR, Ristkari T, Plathin M, Huttunen J, Ilonen T, et al. PROD-screen--a screen for prodromal symptoms of psychosis. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2003;12(2):92–104.
  318. Loewy RL, Pearson R, Vinogradov S, Bearden CE, Cannon TD. Psychosis risk screening with the Prodromal Questionnaire--brief version (PQ-B). *Schizophr Res.* 2011 Jun;129(1):42–6.
  319. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, Cannon T, Ventura J, et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull.* 2003;29(4):703–15.
  320. McGlashan TH, Walsh BC, Woods SW, McGlashan, Thomas H.; Walsh, Brian C.; Woods SW. Structured Interview for Psychosis-Risk Syndromes (SIPS), Version 5.5 [Internet]. New Haven, CT, USA; 2023. Available from: <https://easacommunity.org/resources/sips/>
  321. McGlashan, Thomas H.; Walsh, Brian C.; Woods SW. Structured Interview for Psychosis-Risk Syndromes (SIPS), Version 5.5 [Internet]. New Haven, CT, USA; 2014. Available from: <https://easacommunity.org/resources/sips/>
  322. Pourghasem M, Sadighi G, Mirabzadeh A. Comparing the Effects of Adjunct Aspirin and Simvastatin on Psychopathology Among Inpatients With Schizophrenia TT -. *Iranian-Rehabilitation-Journal* [Internet]. 2022 Mar 1;20(1):33–42. Available from: <http://irj.uswr.ac.ir/article-1-1566-en.html>
  323. Baheti T, Nischal A, Nischal A, Khattri S, Arya A, Tripathi A, et al. A study to evaluate the effect of celecoxib as add-on to olanzapine therapy in schizophrenia. Vol. 147, *Schizophrenia research.* Netherlands; 2013. p. 201–2.
  324. Solmi M, Veronese N, Thapa N, Facchini S, Stubbs B, Fornaro M, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of minocycline in schizophrenia. *CNS Spectr.* 2017 Oct;22(5):415–26.
  325. Deakin B, Suckling J, Barnes TRE, Byrne K, Chaudhry IB, Dazzan P. The benefit of minocycline on negative symptoms of schizophrenia in patients with recent-onset psychosis (BeneMin): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [Internet]. Vol. 5. 2018. p. 885–94. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30345-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30345-6)
  326. Chaudhry IB, Hallak J, Husain N, Minhas F, Stirling J, Richardson P, et al. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *J Psychopharmacol.* 2012 Sep;26(9):1185–93.
  327. Ghanizadeh A, Dehbozorgi S, OmraniSigaroodi M, Rezaei Z. Minocycline as add-on treatment decreases the negative symptoms of schizophrenia; a randomized placebo-controlled clinical trial. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2014;8(3):211–5.
  328. Khodaie-Ardakani MR, Mirshafiee O, Farokhnia M, Tajdini M, Hosseini SMR, Modabbernia A, et al. Minocycline add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: randomized double-blind placebo-controlled study. *Psychiatry Res.* 2014 Mar;215(3):540–6.
  329. Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S, Braw Y, Levkovitch-Verbin H, Gal G, et al. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2010 Feb;71(2):138–49.
  330. Liu F, Guo X, Wu R, Ou J, Zheng Y, Zhang B, et al. Minocycline supplementation for

- treatment of negative symptoms in early-phase schizophrenia: a double blind, randomized, controlled trial. *Schizophr Res*. 2014 Mar;153(1–3):169–76.
331. Buchanan RW, Weiner E, Kelly DL, Gold JM, Chen S, Zaranski J, et al. Anti-inflammatory Combination Therapy for the Treatment of Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2020;40(5). Available from: [https://journals.lww.com/psychopharmacology/fulltext/2020/09000/anti\\_inflammatory\\_combination\\_therapy\\_for\\_the.6.aspx](https://journals.lww.com/psychopharmacology/fulltext/2020/09000/anti_inflammatory_combination_therapy_for_the.6.aspx)
  332. Chandra A, Miller BJ, Goldsmith DR. Predictors of successful anti-inflammatory drug trials in patients with schizophrenia: A meta-regression and critical commentary. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2023;114:154–62. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159123002246>
  333. Sommer IE, van Westrhenen R, Begemann MJH, de Witte LD, Leucht S, Kahn RS. Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update. *Schizophr Bull*. 2014 Jan;40(1):181–91.
  334. Mongan D, Ramesar M, Föcking M, Cannon M, Cotter D. Role of inflammation in the pathogenesis of schizophrenia: A review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment. *Early Interv Psychiatry*. 2020 Aug;14(4):385–97.
  335. Jeppesen R, Christensen RHB, Pedersen EMJ, Nordentoft M, Hjorthøj C, Köhler-Forsberg O, et al. Efficacy and safety of anti-inflammatory agents in treatment of psychotic disorders – A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020;90:364–80. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159120311557>
  336. Zheng W, Zhang QE, Cai DB, Yang XH, Qiu Y, Ungvari GS, et al. N-acetylcysteine for major mental disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 May;137(5):391–400.
  337. Singh V, Singh SP, Chan K. Review and meta-analysis of usage of ginkgo as an adjunct therapy in chronic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Mar;13(2):257–71.
  338. Rossier AT, Hallahan B. The therapeutic effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on symptom severity of psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur Psychiatry*. 2024 Dec;67(1):e88.
  339. Fond G, Mallet J, Urbach M, Benros ME, Berk M, Billeci M, et al. Adjunctive agents to antipsychotics in schizophrenia: a systematic umbrella review and recommendations for amino acids, hormonal therapies and anti-inflammatory drugs. *BMJ Ment Heal*. 2023 Oct;26(1).
  340. Marchi M, Galli G, Magarini FM, Mattei G, Galeazzi GM. Sarcosine as an add-on treatment to antipsychotic medication for people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2021 Apr 3;17(4):483–93. Available from: <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1885648>
  341. Fornaro M, Caiazza C, Billeci M, Berk M, Marx W, Balanzá-Martinez V, et al. Nutraceuticals and phytochemicals in the treatment of schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis “Nutra NMA SCZ.” *Mol Psychiatry* [Internet]. 2025;30(1):168–87. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02645-y>
  342. Xu X, Shao G, Zhang X, Hu Y, Huang J, Su Y, et al. The efficacy of nutritional supplements for the adjunctive treatment of schizophrenia in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Psychiatry Res* [Internet]. 2022;311:114500. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178122001147>

343. Chen AT, Chibnall JT, Nasrallah HA. Placebo-controlled augmentation trials of the antioxidant NAC in schizophrenia: A review. *Ann Clin psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr.* 2016 Aug;28(3):190–6.
344. Sepehrmanesh Z, Heidary M, Akasheh N, Akbari H, Heidary M. Therapeutic effect of adjunctive N-acetyl cysteine (NAC) on symptoms of chronic schizophrenia: A double-blind, randomized clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018 Mar;82:289–96.
345. Khadimallah I. 669. N-ACETYL-CYSTEINE (NAC) INTERVENTION AND MITOCHONDRIAL MECHANISMS IN- EARLY PSYCHOSIS PATIENTS. Vol. 28, *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2025. p. ii175-6.
346. Yolland Caitlin O B, Hanratty Donal, Neill Erica, Rossell Susan L, Berk Michael, Dean Olivia M, et al. Meta-analysis of randomised controlled trials with N-acetylcysteine in the treatment of schizophrenia. *Aust New Zeal J Psychiatry [Internet].* 2019 Dec 11;54(5):453–66. Available from: <https://doi.org/10.1177/0004867419893439>
347. Willborn RJ, Hall CP, Fuller MA. Recycling N-acetylcysteine: A review of evidence for adjunctive therapy in schizophrenia. *Ment Heal Clin.* 2019 May;9(3):116–23.
348. Li Z, Wang Y, Wang Z, Kong L, Liu L, Li L, et al. Estradiol and raloxifene as adjunctive treatment for women with schizophrenia: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials [Internet]. *Acta Psychiatrica Scandinavica John Wiley and Sons Inc;* Apr 1, 2023 p. 360–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36585771/>
349. Tunset ME, Haslene-Hox H, Van Den Bossche T, Vaaler AE, Sulheim E, Kondziella D. Extracellular vesicles in patients in the acute phase of psychosis and after clinical improvement: an explorative study. *PeerJ.* 2020;8:e9714.
350. Tikka SK, Malathesh BC, Spoorthy MS, Kusneniwar GN, Agarwal N, d’Avossa G, et al. Identification of youth at clinical high-risk for psychosis: A community-based study from India. *Early Interv Psychiatry [Internet].* 2025 Jan 1;19(1):e13581. Available from: <https://doi.org/10.1111/eip.13581>
351. Fonseca-Pedrero E, Ortuño-Sierra J, Chocarro E, Inchausti F, Debbané M, Bobes J. Psychosis risk screening: Validation of the youth psychosis at-risk questionnaire - brief in a community-derived sample of adolescents. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2017 Dec;26(4).
352. Phalen PL, Rouhakhtar PR, Millman ZB, Thompson E, DeVyllder J, Mittal V, et al. Validity of a two-item screen for early psychosis. *Psychiatry Res.* 2018 Dec;270:861–8.
353. Savill M, Loewy RL, Niendam TA, Porteus AJ, Rosenthal A, Gobrial S, et al. The diagnostic accuracy of screening for psychosis spectrum disorders in behavioral health clinics integrated into primary care. *Schizophr Res.* 2024 Apr;266:190–6.

## ANEXA LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

a dlui **Nastas Igor**, realizate la teza de doctor habilitat în științe medicale,  
cu tema „**Efecte clinice ale tratamentului adjuvant asupra simptomelor schizofreniei**”,

Programul de postdoctorat 2024-2026,

Consultanți Chihai Jana, dr. hab. în șt. med., conferențiar universitar

Spinei Larisa, dr. hab. în șt. med., profesor universitar

### LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Monografii:**

1. **Nastas I**, Boronin L, Coșulean R, Bivol M, Belous M, Jelaga D, Chihai J. Telemedicina în sănătatea mintală. Monografie.Coordonator: Igor Nastas:USMF „Nicolae Testemițanu”, Laboratorul de sănătate mintală.-Chișinău:CEP Medicina, 2024.-322 p. ISBN 978-9975-82-399-9.
2. **Nastas I**. Schizofrenia. Mecanisme patobiologice și strategii de diagnostic precoce: Monografie. Chișinău, 2025, p. 118. ISBN 978-5-36241-511-2.

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale recunoscute de ANACEC**

3. Levi L, Zamora D, **Nastas I**, Gonen I, Radu P, Matei V, et al. Add-on pramipexole for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder: a randomized controlled trial. J Clin Psychiatry. 2022;83(5):21m14233. doi:10.4088/JCP.21m14233. <https://doi.org/10.4088/jcp.21m14233> (Web of Science, IF 4.384)
4. Weiser M, Zamora D, Levi L, **Nastas I**, Gonen I, Radu P, Matei V, Nacu A, Boronin L, Davidson M, Davis JM. Adjunctive aspirin vs placebo in patients with schizophrenia: results of two randomized controlled trials. Schizophr Bull. 2021;47(4):1077–1087. doi:10.1093/schbul/sbaa198

<https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/47/4/1077/6105814> (IF 2020:9.306; SCOPUS)

5. Weiser M, Levi L, Zamora A, Biegon A, SanGiovanni J, Davidson M, Burshtein S, Gonen I, Radu P, Slobodzean Pavalache K, **Nastas I**, Hemi R, Ryan T, Davis J. Effect of adjunctive estradiol on schizophrenia among women of childbearing age: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(10):1009–1017. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1842 <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2738766> (Web of Science. IF 2019: 17.471)
6. Weiser M, Levi L, Park J, **Nastas I**, Matei V, Davidson M, Arad I, Dudkiewicz I, Davis JM. A randomized controlled trial of add-on naproxen, simvastatin and their combination for the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2023;73:65–74. doi:10.1016/j.euroneuro.2023.04.007 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924977X23000718> (SCOPUS; IF 2023:5.415).
7. Boronin L, Spinei L, **Nastas I**. Omega-3 fatty acids as adjuvant therapy in mental disorders. *Arch Balk Med Union*. 2024;59(2):201–210. doi:10.31688/ABMU.2024.59.2.07 <https://umbalk.org/omega-3-fatty-acids-as-adjuvant-therapy-in-mental-disorders/> (SCOPUS)
8. Boronin L, Spinei L, **Nastas I**. Niacin skin test in schizophrenia: a systematic review. *Arch Balk Med Union*. 2025;60(2):284–294. doi:10.31688/ABMU.2025.60.2.13 <https://umbalk.org/niacin-skin-test-in-schizophrenia-a-systematic-review/> (SCOPUS)
9. **Nastas I**, Boronin L. Estrogen hormonal therapy, clinical picture, and course of schizophrenia and postpartum disorders: review of the current state of evidence. *Arch Psychiatry Res*. 2025;61(2):115–124. <https://doi.org/10.20471/may.2025.61.02.01> <https://hrcak.srce.hr/en/334580> (SCOPUS)

✓ **articole în reviste din străinătate recenzate**

10. Boronin L, Spinei L, Chihai J, **Nastas I**. Risks and effects of medicinal plants as an adjuvant treatment in mental disorders during pregnancy. *IgMin Res*. 2025;3:195. doi:10.61927/igmin298. <https://www.igminresearch.com/articles/a-pdf/igmin298.pdf>

• **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

✓ **articole în reviste de categoria B**

11. Boronin L, **Nastas I**. Terapii alternative în perioada de sarcină și de lactație a pacientelor cu patologie gastro-intestinală în practica psihiatrică. *Sănătate Publică Econ Manag Med*. 2023;(4):73–80. <https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/26947/1/TERAPII>

12. **Nastas I**, Boronin L. Mechanisms of niacin skin test pathogenesis in patients at clinical high risk for psychosis and schizophrenia. *Mold J Health Sci.* 2024;4(11):54–61. doi:10.52645/MJHS.2024.4.09 <https://mjhs.md/article/mechanisms-niacin-skin-test-pathogenesis-patients-clinical-high-risk-psychosis-and>
- **Articole în lucrările conferințelor științifice**
  - ✓ **internaționale desfășurate în Republica Moldova**
13. **Nastas I**, Boronin L. Statistical analysis of exosome diagnostic methods in patients with schizophrenia. In: Sontea V, Tiginyanu I, Railean S, editors. *7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering (ICNBME 2025)*. IFMBE Proceedings. Vol. 135. Cham: Springer; 2025. p. 3–xx. doi:10.1007/978-3-032-06497-4. <https://www.springerprofessional.de/en/7th-international-conference-on-nanotechnologies-and-biomedical-/51501412?pageNo=1> (SCOPUS)
14. Boronin L, **Nastas I**. Statistical analysis of combined screening and diagnostic tests for postpartum and schizophrenia-like disorders. In: Sontea V, Tiginyanu I, Railean S, editors. *7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering (ICNBME 2025): Proceedings*. IFMBE Proceedings. Vol. 135. Cham: Springer; 2025. p. 39–47. doi:10.1007/978-3-032-06497-4\_4 <https://www.springerprofessional.de/en/statistical-analysis-of-combined-screening-and-diagnostic-tests-/51501486?searchResult=2.boronin> (SCOPUS)
- **Rezumat/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**
15. **Nastas I**, Coșulean R, Boronin L. The effectiveness of remote diagnostic strategies for postpartum depression: integration of structured interviews and screening scales. *Neuroscience Applied.* 2026;5:106670. p. 12–13. (SCOPUS) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772408525012621>
16. **Nastas I**, Boronin L. Effectiveness of virtual reality methods in schizophrenia: assessment of sensitivity and specificity based on available data. *Neuroscience Applied.* 2026;5:50. (SCOPUS), <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772408525013377>
17. Boronin L, **Nastas I**. Pros and cons of alternative therapy omega-3 fatty acids during pregnancy and lactation for mental problems. *European Psychiatry.* 2024;67(S1):S803-S803. doi:10.1192/j.eurpsy.2024.1674 <https://www.cambridge.org/core/journals/european-psychiatry/article/pros-and-cons-of-alternative-therapy-omega3-fatty-acids-during-pregnancy->

- and-lactation-for-mental-problems/F3E201F57876C238C2803302EA052744 (SCOPUS)
18. **Nastas I**, Boronin L. Results of skin tests and the effects of niacin in patients with schizophrenia. *Neuroscience Applied*. 2024;3(Suppl 2):105050. <https://doi.org/10.1016/j.nsa.2024.105050>  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772408524011153> (SCOPUS)
  19. Bologan A, Boronin L, **Nastas I**. Tratamente alternative și adjuvante în tulburările mintale din timpul sarcinii și alăptării. *Rev Științe Sănătății Mold*. 2023;10(3 Suppl 1):371.  
<https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/25841>
  20. Boronin L, **Nastas I**, Radilova I. Natural medicines as adjunctive treatment in schizophrenia during pregnancy. In: Proceedings of the International Conference of the Society of Psychiatrists, Narcologists, Psychotherapists and Clinical Psychologists of the Republic of Moldova “Mental health for all: developing resilience and quality services”. Chișinău; 2022. p. 36–37.  
<https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/Culegere%2024-26%20noi%202022%2C%20Conf%20S%20C4%82N%20C4%82TATEA%20MINTAL%20C4%82%20PENTRU%20TO%20C8%9AI.pdf>
  21. **Nastas I**. Resistance and patterns of adjunctive therapies in schizophrenia. În: Materialele Conferinței Internaționale a Societății Psihiatrilor, Narcologilor, Psihoterapeuților și Psihologilor Clinicieni din Republica Moldova „Sănătatea mintală pentru toți: dezvoltăm reziliența și servicii de calitate”. Chișinău, 2022, pp. 65-66.  
<https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/Culegere%2024-26%20noi%202022%2C%20Conf%20S%20C4%82N%20C4%82TATEA%20MINTAL%20C4%82%20PENTRU%20TO%20C8%9AI.pdf>
  22. **Nastas I**. Adjunctive aspirin vs estradiol in patients with schizophrenia. În: Culegerea lucrărilor Conferinței Internaționale a Societății Psihiatrilor, Narcologilor, Psihoterapeuților și Psihologilor Clinicieni din Republica Moldova „Sănătatea mintală: într-o lume plină de provocări”. Chișinău, 2021, p. 73. ISBN 978-9975-3493-7-6. [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/164029](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/164029)
  23. **Nastas I**. Aspecte ereditare în schizofrenie. În: Culegerea lucrărilor Conferinței Internaționale a Societății Psihiatrilor, Narcologilor, Psihoterapeuților și Psihologilor Clinicieni din Republica Moldova „Sănătatea mintală: într-o lume plină de provocări. Chișinău, 2018, p. 8. ISBN 978-9975-3493-7-6.
  24. **Nastas I**, Boronin L. Terapii hormonale in schizofrenie. Conferința Națională cu participare internațională „Sănătate Mintală- promovare, intervenție și reabilitare”. În: Culegere de lucrări. Chișinău, 2019. Tipog. „Printline”, p. 14. ISBN 978-9975-32-74-1-1.
  25. Boronin L, **Nastas I**. Possible risks of using medicinal plants as adjuvant therapy during

- pregnancy and lactation in mental patients. In: International Joint Event: 7th Eastern European Conference of Mental Health “In and Out of Your Mind”, 4th International Public Mental Health Conference, 3rd International Congress of the SPNPPC. Abstract book. Chişinău (Republic of Moldova); 12–15 Oct 2023. p. 35. Available from: <https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/Abstract%20Book%20All%20Together%20for%20Mental%20Health%202023.pdf>
26. Boronin L, **Nastas I**. Moringa Oleifera as adjuvant therapy during pregnancy and breastfeeding. In: International Joint Event: 7th Eastern European Conference of Mental Health “In and Out of Your Mind”, 4th International Public Mental Health Conference, 3rd International Congress of the SPNPPC. Abstract book. Chişinău (Republic of Moldova); 12–15 Oct 2023. p. 35. Available from: <https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/Abstract%20Book%20All%20Together%20for%20Mental%20Health%202023.pdf>
27. **Nastas I**. The value of some affective parameters in the additional treatment with estradiol in schizophrenia. In: International Joint Event: 7th Eastern European Conference of Mental Health “In and Out of Your Mind”, 4th International Public Mental Health Conference, 3rd International Congress of the SPNPPC. Abstract book. Chişinău (Republic of Moldova); 12–15 Oct 2023. p. 55. Available from: <https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/Abstract%20Book%20All%20Together%20for%20Mental%20Health%202023.pdf>
28. **Nastas I**, Boronin L. Markeri predictivi la etapa prodromală a schizofreniei. In: Culegere de rezumate. 80 de ani de inovație în sănătate și educație medicală. Congresul aniversar. Chişinău: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”; 2025. p. 458. CZU: 616.895.8-07. Available from: <https://congres.usmf.md/arhiva/congres-2025/culegere-de-rezumate/>
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**
29. Boronin L, **Nastas I**, Jucovschi C, Nacu A. 3765(13) F1 Metoda de pronosticare a riscului de apariție a stărilor reziduale precoce în schizofrenia paranoidă. În: Buletin Oficial de Proprietatea Industrială. Chişinău, 2008. Nr.12, p. 23.
30. **Nastas I**. Determination of pathogenetic mechanisms in the niacin skin test for patients with high clinical risk of psychosis and schizophrenia in the Republic of Moldova. Certificat de înregistrare a obiectului dreptului de autor (operă științifică). Seria OS nr. 8139. Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală a Republicii Moldova. 26 feb 2025.

31. **Nastas I.** Determinarea mecanismelor patogenetice în testul cutanat cu niacină la pacienții cu risc clinic ridicat de psihoză și schizofrenie în Republica Moldova. Certificat de înregistrare a obiectului dreptului de autor (operă științifică). Seria OS nr. 8138. Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală a Republicii Moldova. 26 feb 2025.
32. **Nastas I.** Определение патогенетических механизмов теста на ниацин у пациентов с высоким клиническим риском психоза и шизофрении в Республике Молдова. Certificat de înregistrare a obiectului dreptului de autor (operă științifică). Seria OS nr. 8140. Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală a Republicii Moldova. 26 feb 2025.
33. **Nastas I.** Telemedicina ca tratament adjuvant în tulburările mintale severe. Gestionarea schizofreniei. Certificat de înregistrare a obiectului dreptului de autor (operă științifică). Seria OS nr. 8232. Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală a Republicii Moldova. 07 iul 2025.
34. **Nastas I.** Metoda de tratament adjuvant cu estradiol la pacientele cu schizofrenie în perioada de premenopauză. Certificat de inovator nr. 6297. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. 13 nov 2024.

- **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**

- ✓  **Internaționale**

35. **Nastas I.** Rezistența și modele de terapii adjuvante în schizofrenie. Comunicare prezentată la: Conferința internațională a Societății Psihiatrilor, Narcologilor, Psihoterapeuților și Psihologilor Clinicieni; 24-26 noiembrie 2022. <https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/Culegere%2024-26%20noi%202022%2C%20Conf%20S%20C4%82N%20C4%82TATEA%20MINTAL%20C4%82%20PENTRU%20TO%20C8%9AI.pdf> [https://conferinte.stiu.md/event\\_page/657](https://conferinte.stiu.md/event_page/657)
36. **Nastas I.** Aspirina adjuvativă vs estradiol la pacienții cu schizofrenie. Comunicare prezentată la: Congresul Internațional al Societății Psihiatrilor, Narcologilor, Psihoterapeuților și Psihologilor Clinicieni; 23–26 iunie 2021; Chișinău, Republica Moldova. [https://ibn.idsi.md/ro/collection\\_view/1829](https://ibn.idsi.md/ro/collection_view/1829)
37. **Nastas I.** The value of some affective parameters in the additional treatment with estradiol in schizophrenia. Comunicare prezentată la: International Joint Event: 7th Eastern European Conference of Mental Health “In and Out of Your Mind”, 4th International Public Mental Health Conference, 3rd International Congress of the SPNPPC. Chișinău, Republic of Moldova; 12–15 Oct 2023. Available from: [https://conferinte.stiu.md/event\\_page/792](https://conferinte.stiu.md/event_page/792)
38. **Nastas I.** Abnormal response to niacin in schizophrenia. Comunicarea prezentată la: A 8-a

Conferință Est-Europeană de Sănătate Mintală „In and Out of Your Mind” și al 4-lea Congres Internațional al SPNPPC; 10–13 oct 2024; Chișinău, Republica Moldova. USMF „Nicolae Testemițanu”. [https://conferinte.stiu.md/event\\_page/1130](https://conferinte.stiu.md/event_page/1130)

39. **Nastas I.** Markeri predictivi la etapa prodromală a schizofreniei. Comunicarea prezentată la: Conferința-satelit „Noi orizonturi în sănătatea mintală”; 20–23 oct 2025; Republica Moldova. [https://conferinte.stiu.md/event\\_page/1584](https://conferinte.stiu.md/event_page/1584)
40. **Nastas I.** Aspecte ereditare în schizofrenie. Comunicare prezentată la: Congresul Internațional al Societății Psihiatrilor, Narcologilor, Psihoterapeuților și Psihologilor Clinicieni din Republica Moldova „Sănătatea mintală – o prioritate, prezentă și necesitate a societății contemporane”; 27–29 iunie 2018; Chișinău, Republica Moldova. Available from: <https://sanatatemintala.md/ro/congres-ro/congres-2018-ro>

#### ✓ Naționale

41. **Nastas I.** Terapii hormonale în schizofrenie. Studii clinice. In: Conferința Națională cu participare Internațională ”Sănătatea mintală – promovare, intervenție și reabilitare” 14-15 noiembrie 2019. [https://sanatatemintala.md/images/conferinta\\_noiembrie\\_2019/program\\_conferinta\\_14\\_15\\_11\\_2019.pdf](https://sanatatemintala.md/images/conferinta_noiembrie_2019/program_conferinta_14_15_11_2019.pdf)
42. **Nastas I.** Intervenții adjuvante în schizofrenie. In: Congresul Național de Psihiatrie – ediția a IX-a; 19–22 martie 2025; Sibiu, România. <https://e-psihiatrie.ro/congresul-national-psihiatrie-editia-a-ix-a/>

#### • Participări cu postere la forumuri științifice:

##### ✓ internaționale

43. **Nastas I, Boronin L.** Statistical analysis of exosome diagnostic methods in patients with schizophrenia. In: Sontea V, Tiginyanu I, Railean S, editors. Proceedings of the 7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering (ICNBME 2025). IFMBE Proc. Cham: Springer; 2025. p. 29. Poster S4-P30. doi:10.1007/978-3-032-06497-4. <https://www.springerprofessional.de/en/7th-international-conference-on-nanotechnologies-and-biomedical-/51501412?pageNo=1>
44. BoroninL, **Nastas I.** Statistical analysis of combined screening and diagnostic tests for postpartum and schizophrenia-like disorders. In: Sontea V, Tiginyanu I, Railean S, editors. Proceedings of the 7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical

Engineering (ICNBME 2025). IFMBE Proc. Cham: Springer; 2025. p. 29. Poster S4-P31. doi:10.1007/978-3-032-06497-4. <https://www.springerprofessional.de/en/7th-international-conference-on-nanotechnologies-and-biomedical-/51501412?pageNo=1>

45. **Nastas I**, Boronin L. Results of skin tests and the effects of niacin in patients with schizophrenia. In: The 37th ECNP Congress; 21–24 Sept 2024; Milan, Italy. Poster P3223. [https://www.ecnp.eu/meetings/ecnp-congresses/programme-2024/#!sessiondetails/0000155010\\_0](https://www.ecnp.eu/meetings/ecnp-congresses/programme-2024/#!sessiondetails/0000155010_0)
46. **Nastas I**, Boronin L. Effectiveness of virtual reality methods in schizophrenia: assessment of sensitivity and specificity based on available data. In: The 38th ECNP Congress; 11–14 Oct 2025; Amsterdam, The Netherlands. Poster EP10-0947. [https://www.ecnp.eu/congress2025/programme/provisional-programme/#!sessiondetails/0000172470\\_0](https://www.ecnp.eu/congress2025/programme/provisional-programme/#!sessiondetails/0000172470_0)

#### NOTĂ:

1. Responsabilitatea pentru veridicitatea listei o poartă autorul și secretarul științific.
2. Semnăturile și ștampila se aplică pe fiecare pagină a listei.
3. Numele autorului în listă va fi evidențiat prin **BOLD**.
4. Ce este scris cu roșu în lista finală se va șterge.

\* Lista bazelor de date acceptate de către Agenția Națională de Asigurare a Calității în Educație și Cercetare pentru publicarea rezultatelor în vederea confirmării titlurilor științifice Aprobata prin Decizia Consiliului de Conducere al ANACEC nr. 2 din 27 decembrie 2019 poate fi consultată la adresa electronică - <https://www.anacec.md/files/Lista-baze-date-27.12.2019.pdf>

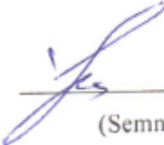
## DECLARAȚIE


Prin prezenta, subsemnatul Nastas Igor declar pe propria răspundere că lucrarea de sinteză pentru obținerea titlului de doctor habilitat în științe medicale, cu tema ” EFECTE CLINICE ALE TRATAMENTULUI ADJUVANT ASUPRA SIMPTOMELOR SCHIZOFRENIEI ” este elaborată de către mine personal, materialele prezentate sunt rezultatele propriilor cercetări, nu sunt plagiate din alte lucrări științifice și nu a mai fost prezentată la o instituție de învățământ superior din țară sau străinătate.


De asemenea declar, că toate sursele utilizate, inclusiv din Internet, sunt indicate în teza de licență, cu respectarea regulilor de evitare a plagiatului:

- ✓ toate fragmentele de text reproduse exact, chiar și în traducere proprie din altă limbă, sunt scrise cu referința asupra sursei originale;
- ✓ reformularea în cuvinte proprii a textelor altor autori deține referința asupra sursei originale;
- ✓ rezumarea ideilor altor autori deține referința exactă la textul original;
- ✓ metodele și tehnicile de lucru preluate din alte surse dețin referințe exacte la sursele originale.

Data 02.02.2026

Doctorand/postdoctorand Nastas Igor   
(Prenume Nume) (Semnătura)

Consultant științific Steliana Jovan   
(Prenume Nume) (Semnătura)

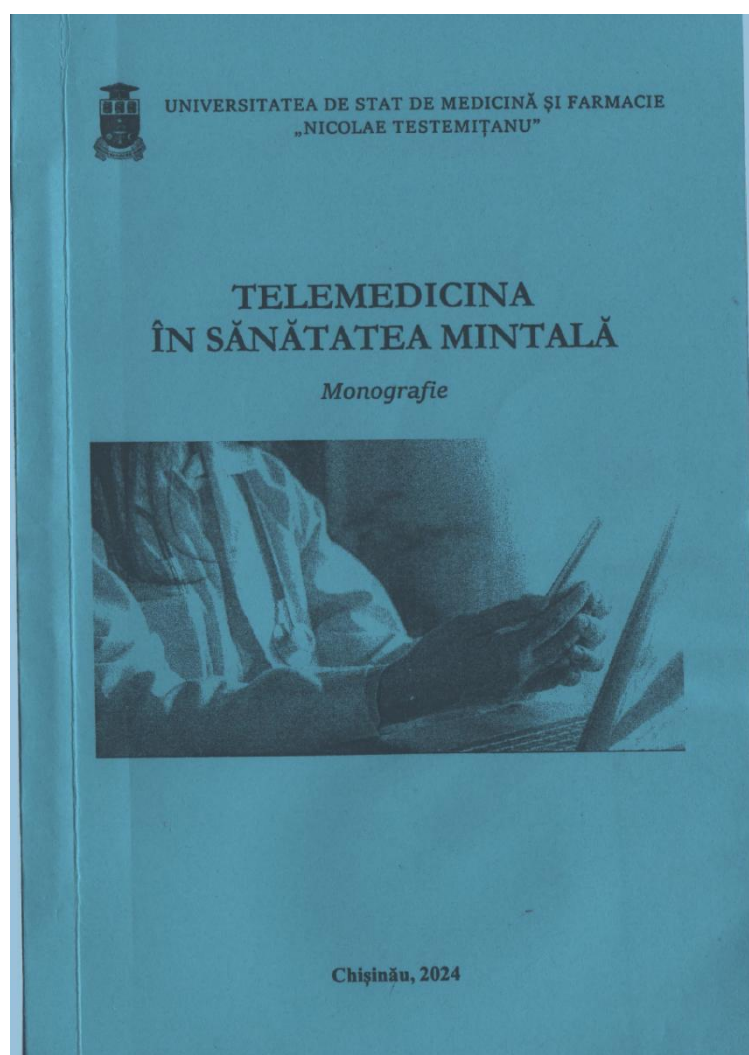
Consultant științific Jovan Jovan   
(Prenume Nume) (Semnătura)

## ANEXA DOVADĂ PUBLICAȚII ȘI PARTICIPĂRI FORUMURI ȘTIINȚIFICE

- **Monografii:**

**Nastas I**, Boronin L, Coșulean R, Bivol M, Belous M, Jelaga D, Chihai J. Telemedicina în sănătatea mintală. Monografie. Coordonator: Igor Nastas: USMF „Nicolae Testemițanu”, Laboratorul de sănătate mintală. - Chișinău: CEP Medicina, 2024. - 322 p.: fig., tab. ISBN 978-9975-82-399-9.

[614.2+616.89]:004.7 T34



Aprobat de consiliul științific al USMF „Nicolae Testemițanu”,  
proces verbal nr. 9 din 12.12.2024 și senatul USMF din 20.12.2024

**Coordonator:** Igor Nastas

**Autori:**

Igor Nastas, conf. univ., dr. șt. med., cercetător științific coordonator  
Larisa Boronin, conf. univ., dr. șt. med., cercetător științific superior  
Radislav Coșulean, cercetător științific  
Mădălina Bivol, cercetător științific stagiar  
Mihaela Belous, cercetător științific stagiar  
Dorin Jelaga, cercetător științific  
Jana Chihai, conf. univ., dr. hab. șt. med., cercetător științific superior

**Recenzenți:**

Anatol Nacu, prof. univ., dr. hab. în șt. med.  
Ion Coșciug, conf. univ., dr. în șt. med.

**În redacția autorului.**

Editarea monografiei cu titlul „Telemedicina în sănătatea mintală” conform codului subprogramului 080501 „Studiul Integrității cerebrale, psihice și demnității la pacientul cu AVC, dreptul la libertatea de gândire și a cogniției. Strategii de restabilire a demnității umane și revenire la autonomie”

**DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA**

Telemedicina în sănătatea mintală: Monografie / Igor Nastas, Larisa Boronin, Radislav Coșulean [et al.]; coordonator: Igor Nastas; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Laboratorul de sănătate mintală. – Chișinău: CEP Medicina, 2024. – 322 p.: fig., tab.  
Bibliogr.: p. 293-322 (370 tit.). – În red. aut. – [180] ex.  
ISBN 978-9975-82-399-9.  
[614.2+616.89]:004.7  
T 34

© CEP Medicina, 2024

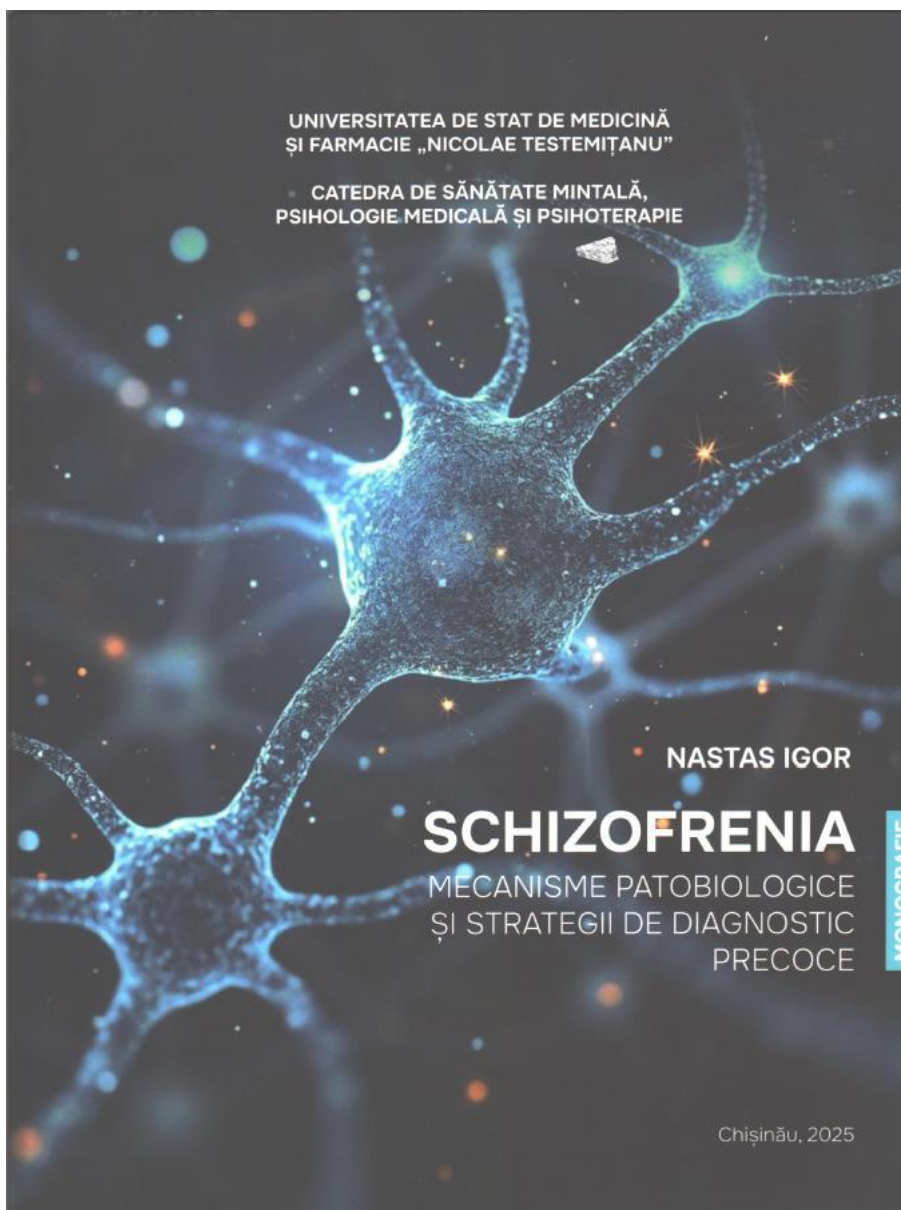
© I. Nastas, L. Boronin, R. Coșulean ș.a., 2024

**CUPRINS**

<b>PRESCURTĂRI ȘI ACRONIME</b> .....	5
<b>PREFAȚĂ</b> .....	8
<b>INTRODUCERE</b> .....	10
<b>Capitolul I. Utilizarea telemedicinii în diverse domenii ale sănătății</b> .....	19
<b>1.1 Integrarea telemedicinii în sănătate</b> .....	23
1.1.1 Telemedicina în cardiologie.....	23
1.1.2 Teledermatologia. Instrumente digitale pentru evaluarea afecțiunilor cutanate .....	26
1.1.3 Telemedicina în serviciile oncologice .....	28
1.1.4 Telemedicina în serviciile de pediatrie .....	30
1.1.5 Aplicarea telemedicinii în afecțiunile neurologice .....	33
<b>1.2 Distribuția geografică a intervențiilor prin intermediul telemedicinii</b> .....	36
<b>1.3 Strategii de implementare a telemedicinii</b> .....	39
<b>1.4 Practici internaționale de implementare a telemedicinii</b> .....	43
1.4.1 Eficiența economică a telemedicinii .....	46
1.4.2 Impactul indicatorilor de calitate a vieții prin telemedicină.....	47
<b>Capitolul II. Telemedicina în sănătatea mintală</b> .....	50
<b>2.1 Tipuri de intervenții prin telemedicină în sănătatea mintală</b> .....	50
<b>2.2 Implementarea practică a telemedicinii în sănătatea mintală</b> .....	53
2.2.1 Planificarea și organizarea consultațiilor prin telemedicină.....	55
<b>2.3 Avantaje și limitări ale telemedicinii în sănătatea mintală</b> .....	59
<b>2.4 Terapii utilizate în sănătatea mintală prin intermediul telemedicinii (VERT, CBT)</b> .....	63
<b>2.5 Provocările și perspectivele telemedicinii în sănătatea mintală</b> .....	65
<b>Capitolul III. Telemedicina în tulburările depresive. Depresia postpartum</b> .....	67
3.1 Impactul social al tulburărilor depresive .....	71
3.2 Telemedicina în gestionarea depresiei .....	76
3.3 Analiza statistică a datelor .....	78
<b>Capitolul IV. Telemedicina în gestionarea tulburărilor anxioase</b> .....	86
Analiza statistică a datelor .....	89
<b>Capitolul V. Telemedicina ca tratament adjuvant în tulburările mintale severe. Schizofrenia</b> .....	103
5.1 Analiza statistică a datelor .....	108
<b>Capitolul VI. Telemedicina în perioada de adolescență</b> .....	149
6.1 Particularitățile teleconsultațiilor pentru adolescenți comparativ cu adulții .....	151
6.2 Relevanța telemedicinii pentru sănătatea mintală a adolescenților .....	158
6.3 Aplicațiile digitale pentru sănătatea mintală a adolescenților .....	162
6.4 Telemedicina ca instrument pentru prevenirea și gestionarea bullying-ului .....	165

<b>Capitolul VII. Aplicarea telemedicinii în adicții .....</b>	<b>171</b>
7.1 Tulburările legate de consumul de alcool .....	174
7.2 Tratamentul tulburărilor legate de consumul de substanțe psihoactive .....	177
7.3 Telemedicina în dependența de interes și jocurile de noroc patologic .....	181
7.4 Analiza statistică a datelor .....	186
<b>Capitolul VIII. Eficacitatea telemedicinii în comportamentul suicidar .....</b>	<b>199</b>
8.1 Epidemiologia suicidului în contextul telemedicinii .....	199
8.1.1 Diferențele regionale și impactul factorilor socio-economici asupra ratelor de suicid .....	203
8.2 Instrumente de evaluare a riscului suicidar prin telemedicină .....	210
8.2.1. Limitările și avantajele evaluării riscului suicidar prin telemedicină .....	213
8.3 Intervențiile de urgență și prevenția crizelor suicidare prin intermediul telemedicinii .....	215
<b>Capitolul IX: Telemedicina în gestionarea tulburărilor de personalitate .....</b>	<b>225</b>
9.1 Actualitatea tulburărilor de personalitate .....	225
9.2 Intervențiile digitale în tratarea tulburărilor de personalitate. Limitări și provocări .....	226
9.3 Telemedicina în tratamentul tulburării de personalitate borderline, evitantă, dependentă și narcisică .....	228
9.4 Analiza statistică a datelor .....	246
<b>Capitolul X: Telemedicina în tulburările neurocognitive .....</b>	<b>263</b>
10.1 Actualitatea tulburărilor neurocognitive .....	263
10.2 Telemedicina în tulburările neurocognitive. Diagnosticul precoce .....	264
10.3 Asistența îngrijitorilor pacienților cu tulburări neurocognitive prin intermediul telemedicinii. Aspecte etice și legale .....	270
10.4 Analiza statistică a datelor .....	273
<b>RECOMANDĂRI PRACTICE .....</b>	<b>287</b>
<b>ANEXE .....</b>	<b>289</b>
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>293</b>

**Nastas I.** Schizofrenia. Mecanisme patobiologice și strategii de diagnostic precoce :  
Monografie / Nastas Igor ; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae  
Testemițanu”, Catedra de sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie. –  
Chișinău : [S. n.], 2025 (Bons Offices). – 118 p. : fig., tab. Bibliogr.: p. 97-118 (313 tit.).  
– [200] ex. ISBN 978-5-36241-511-2. 616.895.8-07 N 24





**Monografia a fost aprobată pentru publicare de senatul USMF „Nicolae Testemițanu”  
proces verbal nr. 5/15 din 26.06.2025**

Recenzenți: **Anatol Nacu, dr. hab. în șt. med., profesor universitar**  
**Ion Coșciug, dr. în șt. med., conferențiar universitar**

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

**Nastas, Igor.**

Schizofrenia. Mecanisme patobiologice și strategii de diagnostic precoce : Monografie /  
Nastas Igor ; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra de  
sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie. – Chișinău : [S. n.], 2025 (Bons Offices). –  
118 p. : fig., tab.

Bibliogr.: p. 97-118 (313 tit.). – [200] ex.

ISBN 978-5-36241-511-2.

616.895.8-07

N 24

Tipar: Bons Offices

© Nastas Igor, 2025

# Schizofrenia. Mecanisme patobiologice si strategii de diagnostic precoce. Cu titlu de monografie

## Cuprins

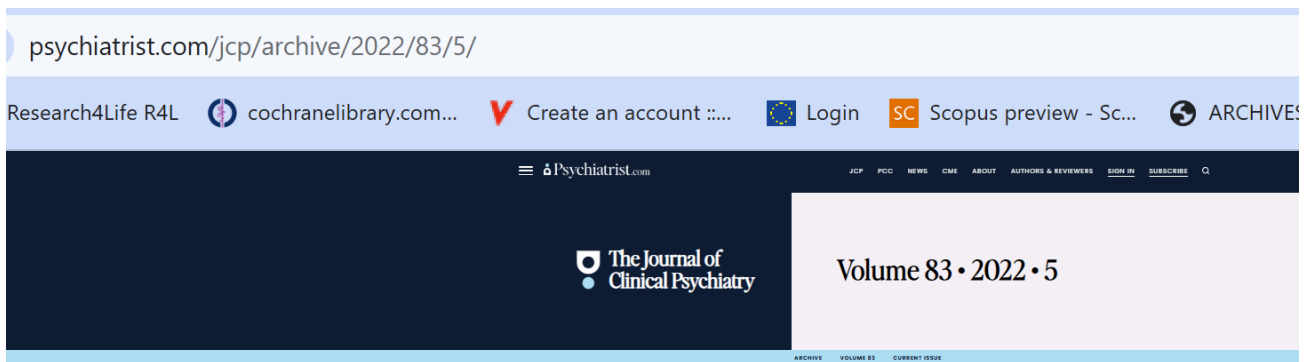
Capitolul 1: Introducere în schizofrenie .....	4
Aspecte istorice asupra schizofreniei.....	4
Epidemiologie și factorii de risc.....	6
Povara economică globală a schizofreniei.....	11
Clasificările actuale în schizofrenie .....	11
Capitolul 2: Disfuncționalități biologice in schizofrenie.....	16
Anomalii structurale și funcționale ale creierului .....	16
Ipoteza dereglării dopaminergice (rolul receptorilor D2, hiperactivitate presinaptică) ..	19
Disfuncția glutamatergică (hipofuncția receptorilor NMDA, excitotoxicitate).....	22
Receptorii GABA-ergici în schizofrenie .....	25
Receptorii acetilcolinici în schizofrenie.....	26
Receptorii TAARs (Trace Amine-Associated Receptors/ receptori asociați cu aminele trasoare) și importanța lor în schizofrenie.....	29
Rolul axei intestin-creier și al microbiotei în schizofrenie .....	31
Agoniști ai receptorilor GLP-1 în schizofrenie .....	35
Disfuncția mitocondrială și dezechilibrul fosfolipidic ca mecanisme etiopatogenetice în schizofrenie .....	37
Capitolul 3. Manifestări clinice și provocări în diagnosticul schizofreniei.....	41
Domeniile simptomatologice principale: Simptome pozitive, negative, cognitive și afective .....	41
Provocări în diagnosticul precoce al schizofreniei .....	43
Analiza statistică a datelor.....	47
Faza prodromală în schizofrenie .....	66
Dificultăți în diagnosticarea fazei prodromale la adolescenți .....	72
Capitol 4. Biomarkerii predicției conversiei psihotice.....	73
Risc ridicat pentru psihoză (High Risk Psychosis, HRP) .....	74
Componente metabolice și inflamatorii în schizofrenie .....	78
În concluzii.....	93
Abrevieri .....	94
Bibliografie .....	98

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**
  - ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale recunoscute de ANACEC**

Levi L, Zamora D, **Nastas I**, Gonen I, Radu P, Matei V, et al.

Add-on pramipexole for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2022;83(5):21m14233.

doi:10.4088/JCP.21m14233. <https://doi.org/10.4088/jcp.21m14233>



#### Editorial

The Pursuit to Recognize Bipolar Disorder in Pregnant and Postpartum Women

*J Clin Psychiatry* 2022;83(5):22m9499  
Mariane P. Freeman, MD<sup>1</sup>, Joseph F. Goldberg, MD<sup>2</sup>

#### In Memoriam

Charles Bowden, MD, 1938–2022

*J Clin Psychiatry* 2022;83(5):22m9036  
Hilary Supple, MD, PhD<sup>1</sup>, Gary Sachs, MD<sup>2</sup>

#### Meta-Analysis

Prevalence of Bipolar Disorder in Perinatal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis

*J Clin Psychiatry* 2022;83(5):22m9445  
Doreen A. Moshier, PhD<sup>1</sup>, Julie Neggers, PhD<sup>2</sup>, Julia Fu, MD, PhD<sup>3</sup>, Christina M. Lubrizo, PhD<sup>4</sup>, Yifang A. Mwanza Simba, MD, MPH, PhD<sup>5</sup>, Jean Y. Lu, PhD<sup>6</sup>, Nancy Bryant, DO, MS, MEd<sup>7</sup>

#### Original Research

Very Low-Level Transcranial Photobiomodulation for Major Depressive Disorder: The ELATED-3 Multicenter, Randomized, Sham-Controlled Trial

*J Clin Psychiatry* 2022;83(5):22m14234  
Dora Y. Sofroniew, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Nicholas J. Burton, PhD<sup>3</sup>, Daniel Land, MD<sup>4</sup>, David Moshchulkin, MD, PhD<sup>5</sup>, Katherine Collins, PhD<sup>6</sup>, John Macdonald, MD<sup>7</sup>, Luis Ch. Taborda, MD<sup>8</sup>, Steven Ivicak, MD, PhD<sup>9</sup>, Christine Coates, MD<sup>10</sup>, Albert Young, MD, PhD<sup>11</sup>, Alexander Chen, MD<sup>12</sup>, David Schoenfeld, PhD<sup>13</sup>, Michael K. Reynolds, PhD<sup>14</sup>, Paolo Cassano, MD, PhD<sup>15</sup>

Faces Scales for Anxiety and Anger: A National Study of Measurement Properties

*J Clin Psychiatry* 2022;83(5):22m14022  
Lisa Grossman, MD, PhD<sup>1</sup>, David Russell, PhD<sup>2</sup>, Meghan Swadlow, PhD, PhD<sup>3</sup>, Anne C. Meyer, MD<sup>4</sup>, Corinne M. Boker, MD<sup>5</sup>, Jonathan Patrick, PhD<sup>6</sup>, Ruth M. Mendenhall, PhD, PhD<sup>7</sup>

Omega-3 Fatty Acids for Major Depressive Disorder With High Inflammation: A Randomized Dose-Finding Clinical Trial

*J Clin Psychiatry* 2022;83(5):22m14074  
David Moshchulkin, MD, PhD<sup>1</sup>, Soledad M. Durazo, MD<sup>2</sup>, Nancy Kirkegaard, PhD<sup>3</sup>, Pamela J. Schellke, PhD<sup>4</sup>, Deborah Johnson-Fries, MD, PhD<sup>5</sup>, Jeffrey J. Markovitz, MD<sup>6</sup>, Andrew A. Nierenberg, MD<sup>7</sup>, Alexander J. Clark, MD<sup>8</sup>, Wang-Mei Chen, PhD<sup>9</sup>, Joseph Wang, MD<sup>10</sup>, Jennifer C. Hooper, MD<sup>11</sup>, Lisa Songemans, PhD<sup>12</sup>, Thomas R. Angke, MD<sup>13</sup>, Christine Coates, MD<sup>14</sup>, Robert W. Isaac, MD<sup>15</sup>, Maurizio Fava, MD<sup>16</sup>, Adam Ripman, PhD, PhD<sup>17</sup>

Add-On Pramipexole for the Treatment of Schizophrenia and Schizoaffective Disorder: A Randomized Controlled Trial

*J Clin Psychiatry* 2022;83(5):22m14233  
Levi Lavi, MD<sup>1</sup>, Chay Goren, PhD<sup>2</sup>, Igor Niv, MD, PhD<sup>3</sup>, Ron Gonen, MD<sup>4</sup>, Nivit Niv, MD, PhD<sup>5</sup>, Valentin Vasilev, MD<sup>6</sup>, Avshalom M. Chikara, MD<sup>7</sup>, Anatol Nacu, MD<sup>8</sup>, Larisa Baranov, MD<sup>9</sup>, Gidon Khandekar, MD<sup>10</sup>, Michael Dworkin, MD<sup>11</sup>, Liat H. Shalev, MD<sup>12</sup>, Igal Avram, MD<sup>13</sup>

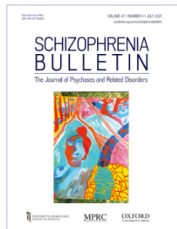
High Scores on the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale and Psychotic Symptoms Predict Suicide: A Prospective Cohort Study of Psychiatric Acute Ward Patients

*J Clin Psychiatry* 2022;83(5):22m14048  
Kriszta J. Frankowski, MD<sup>1,2</sup>, Rafi Qureshi, PhD<sup>3</sup>, Michael A. Healy, PhD<sup>4</sup>, Lisa C. Anders, Clinical Psychol, PhD<sup>5</sup>, Kurt J. Oakeshott, MD, PhD<sup>6</sup>, Heidi K. Schoenauer, MD, PhD<sup>7</sup>

Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Fixed-Dose Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Amphetamine Extended-Release Tablets in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

*J Clin Psychiatry* 2022;83(5):22m14438  
Andrew J. Cate, MD<sup>1,2</sup>, Ann C. Chhabra, MD<sup>3</sup>, Antonio Parada, MD<sup>4</sup>, Shigeharu Ohtsubo, PhD<sup>5</sup>, Roberto Dominguez, PhD<sup>6</sup>, Simon Watts, MD<sup>7</sup>, Thomas R. Ang, MD, PhD<sup>8</sup>, Judith C. Kanda, PhD, PhD<sup>9</sup>

Weiser M, Zamora D, Levi L, **Nastas I**, Gonen I, Radu P, Matei V, Nacu A, Boronin L, Davidson M, Davis JM. Adjunctive aspirin vs placebo in patients with schizophrenia: results of two randomized controlled trials. *Schizophr Bull.* 2021;47(4):1077–1087. doi:10.1093/schbul/sbaa198



Volume 47, Issue 4

July 2021

[Cover image](#)

ISSN 0586-7614

EISSN 1745-1701

[Editorials](#)

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa198>

[Abstract](#) ▼ [View article](#)

---

Adjunctive Aspirin vs Placebo in Patients With Schizophrenia: Results of Two Randomized Controlled Trials **FREE**

Mark Weiser and others

*Schizophrenia Bulletin*, Volume 47, Issue 4, July 2021, Pages 1077–1087,

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa198>

[Abstract](#) ▼ [View article](#) [Supplementary data](#)

---

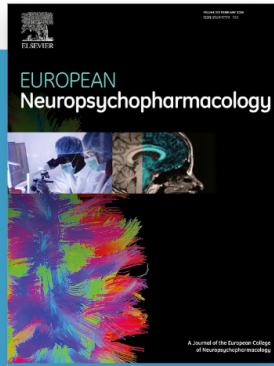
Weiser M, Levi L, Zamora A, Biegon A, SanGiovanni J, Davidson M, Burshtein S, Gonen I, Radu P, Slobodzean Pavalache K, **Nastas I**, Hemi R, Ryan T, Davis J. Effect of adjunctive estradiol on schizophrenia among women of childbearing age: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2019;76(10):1009–1017.doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1842

<https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2738766>

The screenshot shows the JAMA Psychiatry article page. At the top, the browser address bar displays the URL: [jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2738766](https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2738766). Below the browser, the JAMA Psychiatry logo is prominently displayed. The page header includes navigation links: Home | JAMA Psychiatry | Vol. 76, No. 10. The main content area features the article title: "Effect of Adjunctive Estradiol on Schizophrenia Among Women of Childbearing Age: A Randomized Clinical Trial". The authors listed are Mark Weiser, Linda Levi, Daisy Zamora, Anat Biegon, John Paul SanGiovanni, Michael Davidson, Shimon Burshtein, Ilan Gonen, Paull Radu, Kristina Slobodzean Pavalache, Igor Nastas, Rina Hemi, Timothy Ryan, and John M. Davis. A "FREE" badge is visible next to the article title. On the right side, there are buttons for "Cite" and "Permissions", along with the article's publication details: "JAMA Psychiatry", "Published Online: July 31, 2019", "2019;76;(10):1009-1017.", and "doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1842". At the bottom of the page, there are three icons: "Sections" (represented by a hamburger menu icon), "PDF" (represented by a document icon), and "Share" (represented by a share icon).

Weiser M, Levi L, Park J, **Nastas I**, Matei V, Davidson M, Arad I, Dudkiewicz I, Davis JM. A randomized controlled trial of add-on naproxen, simvastatin and their combination for the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2023;73:65–74. doi:10.1016/j.euroneuro.2023.04.007

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924977X23000718>



# European Neuropsychopharmacology

Supports open access • Open archive

sciencedirect.com/journal/european-neuropsychopharmacology/vol/73/suppl/C

European Neuropsychopharmacology | Supports open access • Open archive

Submit your article

Articles & Issues | About | Publish | Order journal | Search in this journal | Guide for authors

**Actions for selected articles**  
Select all / Deselect all

- Download PDFs
- Export citations
- Show all article previews

**Contents**

- Insights
- Reviews
- Research Articles
- Short Communications
- Correspondence & Corrections

The impact of the COVID-19 pandemic on ADHD medicine consumption in 47 countries and regions  
Sophie Gimbach, Daniel Vogel, Roland Fried, Stephen V. Faraone, ... Richard Ammer  
Pages 24-35  
[View PDF](#) [Article preview](#)

Research article • Open access  
**Prediction of postpartum depression with an online neurocognitive risk screening tool for pregnant women**  
Anne Juul Bjertrup, Mette Skovgaard Væver, Kamilla Woznica Miskowiak  
Pages 36-47  
[View PDF](#) [Article preview](#)

Research article • Full text access  
**Psychotropic drugs consumption during 2020 COVID-19 pandemic and lockdowns: Evidence of a surprising resilience of the drugs delivery system in France**  
Andrew Laurin, Samuel Bulteau, Pascal Caillet, Pascal Artari, ... Olivier Bonnot  
Pages 48-61  
[View PDF](#) [Article preview](#)

Research article • Abstract only  
**A randomized controlled trial of add-on naproxen, simvastatin and their combination for the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder**  
Mark Weiser, Linda Levi, Jinyoung Park, Igor Nastas, ... John M. Davis  
Pages 65-74  
[Article preview](#)



# A randomized controlled trial of add-on naproxen, simvastatin and their combination for the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder



Mark Weiser<sup>a,\*</sup>, Linda Levi<sup>a</sup>, Jinyoung Park<sup>b</sup>, Igor Nastas<sup>c</sup>,  
Valentin Matei<sup>d</sup>, Michael Davidson<sup>e</sup>, Ido Arad<sup>a</sup>,  
Israel Dudkiewicz<sup>a</sup>, John M. Davis<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Sheba Medical Center, Tel Hashomer 52621, Israel

<sup>b</sup>Department of Psychology and Neuroscience, Duke University, USA

<sup>c</sup>Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, State University of Medicine and Pharmacy Nicolae Testemitanu, Chişinău, Moldova

<sup>d</sup>Department of Neuroscience, discipline of Psychiatry, University of Medicine and Pharmacy “Carol Davila”, Bucharest, Romania

<sup>e</sup>Nicosia University School of Medicine, Cyprus

<sup>f</sup>Department of Psychiatry, University of Illinois, Chicago, IL 60607, USA

Received 4 January 2023; received in revised form 31 March 2023; accepted 4 April 2023

## KEYWORDS

Naproxen;  
Simvastatin;  
Rct;  
Add-on;  
Schizophrenia;  
Meta-analysis

## Abstract

This large randomized controlled trial examined the effect of naproxen, simvastatin or both on patients with schizophrenia. This was a large multi-center, twelve-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, four-arm clinical trial administering naproxen, simvastatin or both to 232 subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder. The primary outcome was change in PANSS total score. ANCOVA and mixed model analyses of the PANSS total score change showed no significant difference between naproxen and placebo (adjusted  $p = 0.78$ ), simvastatin and placebo (adjusted  $p = 0.38$ ) or the combination of naproxen and simvastatin compared to placebo (adjusted  $p = 0.72$ ). No statistically significant drug-placebo differences were found in the PANSS subscales, CGI or BACS between all groups. There was a near significant improvement in negative symptoms ( $p = 0.06$ ), and an analysis of the 5 factor PANSS factors analy-

\* Corresponding author at: Psychiatry Department, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, 52621, Israel.  
E-mail address: [mweiser@netvision.net.il](mailto:mweiser@netvision.net.il) (M. Weiser).

Boronin L, Spinei L, **Nastas I**. Omega-3 fatty acids as adjuvant therapy in mental disorders. Arch Balk Med Union. 2024;59(2):201–210. doi:10.31688/ABMU.2024.59.2.07 <https://umbalk.org/omega-3-fatty-acids-as-adjuvant-therapy-in-mental-disorders/>



THE BALKAN MEDICAL UNION  
The official journal of the Balkan Medical Union, since 1935

Citation Abbreviation:

Arch Balk Med Union

HOME ABOUT THE JOURNAL EDITORIAL BOARD EDITORIAL POLICY ARCHIVE CURRENT ISSUE SCIENTIFIC EVENTS ABOUT US CONTACT MEMBERSHIP

## Omega-3 fatty acids as adjuvant therapy in mental disorders

BY LARISA BORONIN ON JUNE 28, 2024

2024, VOL. 59, ISSUE 2, JUNE, REVIEWS

**Introduction.** Treatment of mental disorders includes a wide range of natural substances with different mechanisms of action. Omega-3 fatty acids are part of this group of substances and could have therapeutic potential. For these reasons, they are frequently used as monotherapy or complementary therapy in mental disorders.

**The objective of the study** was to explore the use of omega-3 fatty acids during pregnancy and the postpartum period in patients with mental disorders, including schizophrenia and depressive disorders, focusing on their safety and effectiveness based on evidence-based tools.

**Materials and methods.** We utilized MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, and Scopus databases according to keywords up to 2024. Published results of clinical trials and meta-analyses based on clinical trials were included in the paper. Additionally, one meta-analysis based on cohort studies was included. The evaluation also considered the mental and physical comorbidities identified. The search language was English, while Google Scholar was used for Russian language sources.

**Results.** Out of 11 meta-analyses and systematic reviews, 6 showed beneficial effects of omega-3 fatty acids on mental and physical health, of which 5 indicated no significant differences but displayed signs of efficacy and favorable trends. Of the 9 clinical trials, 6 showed positive results, 1 revealed a moderate inverse correlation between plasma omega-3 fatty acid concentrations and depressive symptoms, and 2 yielded negative results.

**Conclusions.** Omega-3 fatty acids could have beneficial therapeutic potential as an alternative or adjuvant therapy for mental disorders.

**Keywords:** mental disorders, depression, pregnancy, postpartum, omega-3 fatty acids.

Full text sources

<https://doi.org/10.31688/ABMU.2024.59.2.07>

How to cite

Email to Author

### Address for correspondence:

Igor NASTAS

Department of mental health, medical psychology and psychotherapy, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

E-mail: igor.nastas@usmf.md, Phone: +37367133770

SHARE



PREVIOUS ARTICLE

Evaluation of unmet health needs in European Union countries: 2020-2021

NEXT ARTICLE

Enhancing life after surgery: Quality of life assessment in incisional hernia repair – a literature review  
Quality of life assessment in incisional hernia repair – a literature review



LARISA BORONIN



LARISA SPINEI



IGOR NASTAS

REVIEW

## OMEGA-3 FATTY ACIDS AS ADJUVANT THERAPY IN MENTAL DISORDERS

Larisa BORONIN<sup>1</sup>, Larisa SPINEI<sup>2</sup>, Igor NASTAS<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of mental health, medical psychology and psychotherapy, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

<sup>2</sup> Department of social medicine and management, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

Received 11<sup>th</sup> May 2024, Accepted 01<sup>st</sup> June 2024  
<https://doi.org/10.31688/ABMU.2024.59.2.07>

### ABSTRACT

**Introduction.** Treatment of mental disorders includes a wide range of natural substances with different mechanisms of action. Omega-3 fatty acids are part of this group of substances and could have therapeutic potential. For these reasons, they are frequently used as monotherapy or complementary therapy in mental disorders.

**The objective of the study** was to explore the use of omega-3 fatty acids during pregnancy and the post-partum period in patients with mental disorders, including schizophrenia and depressive disorders, focusing on their safety and effectiveness based on evidence-based tools.

**Materials and methods.** We utilized MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, and Scopus databases according to keywords up to 2024. Published results of clinical trials and meta-analyses based on clinical trials were included in the paper. Additionally, one meta-analysis based on cohort studies was included. The evaluation also considered the mental and physical comorbidities identified. The search language was English, while Google Scholar was used for Russian language sources.

### RÉSUMÉ

**Acides gras oméga-3 comme thérapie adjuvante dans les troubles mentaux**

**Introduction.** Dans le traitement des troubles mentaux, un large éventail de substances naturelles aux mécanismes d'action variés est utilisé. Les acides gras oméga-3 font partie de ce groupe de substances et pourraient avoir un potentiel thérapeutique. Pour ces raisons, ils sont souvent utilisés en monothérapie ou en thérapie complémentaire dans le traitement des troubles mentaux.

**L'objectif de l'étude** a été d'examiner l'utilisation des acides gras oméga-3 durant la grossesse et le post-partum chez des patientes atteintes de troubles mentaux, dont la schizophrénie et les troubles dépressifs, en se concentrant sur leur sécurité et leur efficacité en s'appuyant sur des outils fondés sur des preuves.

**Matériaux et méthodes.** Nous avons utilisé les bases de données MEDLINE, PubMed, Cochrane Library et Scopus en fonction de mots-clés jusqu'à l'année courante. Les résultats publiés des essais cliniques et des méta-analyses basées sur des essais cliniques ont été inclus dans cet article. De plus, une méta-analyse basée

✉ Address for correspondence:

Igor NASTAS  
Department of mental health, medical psychology and psychotherapy,  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau,  
Republic of Moldova  
E-mail: igor.nastas@usmf.md, Phone: +37367133770

Boronin L, **Nastas I**. Pros and cons of alternative therapy omega-3 fatty acids during pregnancy and lactation for mental problems. *European Psychiatry*. 2024;67(S1):S803-S803.doi:10.1192/j.eurpsy.2024.1674 <https://www.cambridge.org/core/journals/european-psychiatry/article/pros-and-cons-of-alternative-therapy-omega3-fatty-acids-during-pregnancy-and-lactation-for-mental-problems/F3E201F57876C238C2803302EA052744> (SCOPUS abstract)

The screenshot shows the article page on the Cambridge University Press website. The top navigation bar includes the Cambridge University Press logo, 'Discover Content', 'Products and Services', 'Register', 'Log In', and a cart icon. Below this is a dark blue navigation bar with 'Cambridge Core', 'Browse', 'Services', 'Open research', 'Institution Login', and a search icon. The breadcrumb trail reads: Home > Journals > European Psychiatry > Volume 67 Special Issue S1: Abstracts of the 32nd... > Pros and cons of alternative therapy omega-3 fatty... The language is set to English, with a link to Français. The article title is 'Pros and cons of alternative therapy omega-3 fatty acids during pregnancy and lactation for mental problems', published online by Cambridge University Press on 27 August 2024. The authors are L. Boronin and I. Nastas. The page has 'Access' and 'Open access' status, and is cited by 1 source. The article content is currently unavailable, with a message stating that a full PDF is available via the 'Save PDF' action button. The visible text includes the 'Introduction' and 'Objectives' sections.

**European Psychiatry**

## Pros and cons of alternative therapy omega-3 fatty acids during pregnancy and lactation for mental problems

Published online by Cambridge University Press: 27 August 2024

L. Boronin and I. Nastas

Article Comments Metrics

Save PDF Share Cite

### Abstract

Core share and HTML view are not available for this content. However, as you have access to this content, a full PDF is available via the 'Save PDF' action button.

#### Introduction

Fatty acids omega-3 are irreplaceable. They stabilize cell membranes, nerve impulses, homeostasis, immune reactions, the birth process, the psycho-emotional state of the fetus-mother dyad. Correlations between adequate dietary intake of omega-3 and cognitive health have been described in detail. According to the literature, docosahexaenoic acid is associated with the synthesis of serotonin, dopamine, acetylcholine, glutamate, neuroprotective and anti-apoptotic action, has antidepressant effect. Omega-3 makes up 60% of neuronal membrane phospholipids. Under clinical aspect, according to publications, fish oil reduces the risk of preterm birth by 44%.

#### Objectives

The aim is to study the risks and benefits of using omega-3 during pregnancy and lactation in patients with mental disorders.

#### Methods

Comparative analysis of evidence-based scientific publications for the use of omega-3 fatty acids in pregnancy and lactation.

**Nastas I, Boronin L.** Results of skin tests and the effects of niacin in patients with schizophrenia. *Neuroscience Applied*. 2024;3(Suppl 2):105050. doi:10.1016/j.nsa.2024.105050 (SCOPUS)



Neuroscience Applied

Volume 3, Supplement 2, 2024, 105050



Part of special issue

Abstracts of the 37th ECNP Congress  
2024

Edited by Andreas Meyer-Lindenberg



Download full issue

## Results of skin tests and the effects of niacin in patients with schizophrenia

I. Nastas<sup>1</sup>, L. Boronin<sup>2</sup>

Show more

+ Add to Mendeley   Share   Cite

<https://doi.org/10.1016/j.nsa.2024.105050>

[Get rights and content](#)

[Under a Creative Commons license](#)

[Open access](#)



Previous article in issue


Next article in issue



**Introduction to the research question:** The synthesis of niacin from tryptophan or NAD<sup>+</sup> precursors, known as the Preiss-Handler pathway, was described in 1958 [1]. In 1966, Hoffer, A., and Osmond, H., proposed a NAD-deficit hypothesis for the pathogenesis of schizophrenia [2]. In 2015, Xu, X.J. and Jiang, G.S. reported improvement in psychotic symptoms with adjuvant niacin treatment in schizophrenia, attributing this improvement to three hypotheses: neurodegeneration with niacin deficiency, membrane phospholipid deficiency, and the adrenochrome hypothesis [3]. Pro-inflammatory activity has been observed in patients with schizophrenia. In 2015, Keith A. Feigenson et al. discussed the two-hit hypothesis of schizophrenia, noting that early immune activation of microglia may increase sensitivity to later activation and that prenatal risk factors can lead to long-term formation of pathological microglia [4]. In 2017, Sang-Young Kim et al. reported a redox imbalance, cell-mediated immune response, and mitochondrial dysfunction in schizophrenia and affective disorders in their meta-analysis. The authors suggested that niacin deficiency could be considered as a contributory factor for schizophrenia development as well as potential adjuvant treatment option for schizophrenia.

Boronin L, Spinei L, **Nastas I.** Niacin skin test in schizophrenia: a systematic review. Arch Balk Med Union. 2025;60(2):284–294. doi:10.31688/ABMU.2025.60.2.13 <https://umbalk.org/niacin-skin-test-in-schizophrenia-a-systematic-review/>

Submit a manuscript | Instructions to authors | Authors declarations | Acknowledgements to Reviewers ● ISSN-L: 1584-9244 ● ISSN PRINT: 1584-9244 ● ISSN ONLINE: 2558-815X

 ARCHIVES OF  
**THE BALKAN MEDICAL UNION**  
The official journal of the Balkan Medical Union, since 1935

Citation Abbreviation:  
**Arch Balk Med Union**

HOME ABOUT THE JOURNAL EDITORIAL BOARD EDITORIAL POLICY ARCHIVE ▾ CURRENT ISSUE SCIENTIFIC EVENTS ABOUT US ▾ CONTACT MEMBERSHIP 🔍

---

**Niacin skin test in schizophrenia: A systematic review** 0

---

BY LARISA BORONIN ON JUNE 3, 2025 2025, VOL. 60, ISSUE 2, JUNE, REVIEWS

**Introduction.** The pathogenesis of schizophrenia is associated with disruptions in the phospholipid layer of cell membranes, imbalances in polyunsaturated fatty acids, and a deficiency in vitamin B3. These mechanisms lead to an abnormal reaction to the niacin skin test, characterized by a decrease or absence of skin hyperemia.

**The objective of the study** was to evaluate the diagnostic value of the niacin skin test in patients with schizophrenia by analyzing key statistical indicators.

**Materials and methods.** A total of 61 studies published between 1997 and 2022 were included, encompassing 1,283 patients with schizophrenia and a control group of 854 healthy subjects.

**Results.** The niacin skin test demonstrated a predictive probability of 78.5% for identifying schizophrenia in patients with a positive test result and a probability of 71.09% for correctly identifying healthy individuals with a negative test result.

**Conclusions.** The niacin skin test shows potential as a biomarker for schizophrenia. However, standardized protocols for its application, quantification, and the inclusion of additional parameters are essential for future research and broader clinical application.

**Keywords:** schizophrenia, niacin skin test, sensitivity, specificity, high-risk psychosis.

[Full text sources](#) <https://doi.org/10.31688/ABMU.2025.60.2.13> [How to cite](#) [Email to Author](#)

---

**Address for correspondence:**  
Igor NASTAS  
Department of Mental Health, Medical Psychology and Psychotherapy, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova  
E-mail: igor.nastas@usmf.md, Phone: +37367133770




SHARE. [f](#) [X](#) [p](#) [in](#) [t](#) [✉](#)

---

[◀ PREVIOUS ARTICLE](#) | [NEXT ARTICLE ▶](#)

A narrative literature review on the triage process in the United States, India, and Saudi Arabia | The bioethics of biowarfare in antiquity

---

 LARISA BORONIN |  LARISA SPINEI |  IGOR NASTAS

REVIEW

## NIACIN SKIN TEST IN SCHIZOPHRENIA: A SYSTEMATIC REVIEW

Larisa BORONIN<sup>1</sup>, Larisa SPINEI<sup>2</sup>, Igor NASTAS<sup>1</sup>✉

<sup>1</sup> Department of Mental Health, Medical Psychology and Psychotherapy, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

<sup>2</sup> Department of Social Medicine and Management, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

Received 26<sup>th</sup> Febr 2025, Accepted 26<sup>th</sup> May 2025

<https://doi.org/10.31688/ABMU.2025.60.2.13>

### ABSTRACT

**Introduction.** The pathogenesis of schizophrenia is associated with disruptions in the phospholipid layer of cell membranes, imbalances in polyunsaturated fatty acids, and a deficiency in vitamin B3. These mechanisms lead to an abnormal reaction to the niacin skin test, characterized by a decrease or absence of skin hyperemia.

**The objective of the study** was to evaluate the diagnostic value of the niacin skin test in patients with schizophrenia by analyzing key statistical indicators.

**Materials and methods.** A total of 61 studies published between 1997 and 2022 were included, encompassing 1,283 patients with schizophrenia and a control group of 854 healthy subjects.

**Results.** The niacin skin test demonstrated a predictive probability of 78.5% for identifying schizophrenia in patients with a positive test result and a probability of 71.09% for correctly identifying healthy individuals with a negative test result.

**Conclusions.** The niacin skin test shows potential as a biomarker for schizophrenia. However, standardized protocols for its application, quantification, and the inclusion of additional parameters are essential for future research and broader clinical application.

### RÉSUMÉ

**Test cutané à la niacine dans la schizophrénie : une revue systématique**

**Introduction.** La pathogenèse de la schizophrénie est associée à des perturbations de la couche phospholipidique des membranes cellulaires, à des déséquilibres en acides gras polyinsaturés et à une carence en vitamine B3. Ces mécanismes entraînent une réaction anormale au test cutané à la niacine, caractérisée par une diminution ou une absence d'hyperémie cutanée.

**L'objectif de l'étude** a été d'évaluer la valeur diagnostique du test cutané à la niacine chez les patients atteints de schizophrénie en analysant les principaux indicateurs statistiques.

**Matériels et méthodes.** Un total de 61 études publiées entre 1997 et 2022 ont été incluses, regroupant 1 283 patients schizophréniques et un groupe témoin de 854 sujets sains.

**Résultats.** Le test cutané à la niacine a démontré une probabilité prédictive de 78,5 % pour identifier la schizophrénie chez les patients présentant un test positif et une probabilité de 71,09 % pour identifier correctement les individus sains avec un test négatif.

✉ Address for correspondence:

Igor NASTAS  
Department of Mental Health, Medical Psychology and Psychotherapy,  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau,  
Republic of Moldova  
E-mail: igor.nastas@usmf.md, Phone: +37367133770

**Nastas I, Boronin L.** Estrogen hormonal therapy, clinical picture, and course of schizophrenia and postpartum disorders: review of the current state of evidence. Arch Psychiatry Res. 2025;61(2):115–124.

<https://doi.org/10.20471/may.2025.61.02.01>

<https://hrcak.srce.hr/en/334580> ( SCOPUS)

# Archives of Psychiatry Research



Volume  
**61**  
Number  
**2**

p. 111-198

An International Journal of  
Psychiatry and Related Sciences

**2025**

Department of Psychiatry,  
UHC Sestre milosrdnice,  
Zagreb, Croatia  
<http://apr.kbcm.hr>

Printed ISSN 2671-1079  
Online ISSN 2671-2008

## General information

# Archives of Psychiatry Research

An International Journal of Psychiatry and Related Sciences

**Journal Homepage:** <http://apr.kbcsm.hr>,  
<http://hrcak.srce.hr/alcoholism>

**Address of the Editorial Office:** Department of Psychiatry, University Hospital Center Sestre Milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb, Croatia. Phone/Fax: +385 1 37 68 287. E-mail: [apr.kbcsm@gmail.com](mailto:apr.kbcsm@gmail.com)

**Aim and scope:** *Archives of Psychiatry Research* is an international peer reviewed journal, open to clinicians, scholars, and research scientists in psychiatry, neuropsychiatry, behavioural science, and allied fields. *Archives of Psychiatry Research* focuses on peer reviewed high-quality research articles.

**Publication data:** *Archives of Psychiatry Research* is published 3 times per year.

**Indexing and Abstracting Services:** Articles published in *Archives of Psychiatry Research* are abstracted or indexed in: Biological Abstracts, BIOSIS Preview, BIOSIS Toxicology, Directory of Open Access Journals/DOAJ, Excerpta Medica/EMBASE, Psychological Abstracts/PsycINFO, Sociological Abstracts, SCOPUS, Index Copernicus, SocINDEX, CINAHL, Criminal Justice Abstracts, Hrcak, CSA Illumina, ProQuest – Health & Medical Complete, EBSCO/Academic Search Complete

**CD-ROM:** This journal is also available on CD-ROM through ADONIS® beginning with the year 1988 volume 24 to year 1996 volume 32. For information contact: ADONIS, Marketing Services, P.O. Box 17005, 1001 JA Amsterdam, The Netherlands. Phone: +31- 20-6262629; Fax: +31-206261437; Website: [www.adonis.nl](http://www.adonis.nl)

**Microfilm:** The journal is available in microfilm from: ProQuest, Information and Learning, 300 North Zeeb Road, P.O. Box 1346, Ann Arbor, MI 48106-1346, USA. Phone: 7347614700; 800521 0600; Web: [www.il.proquest.com](http://www.il.proquest.com)

**Copyright © and publication license:** After a manuscript is accepted for publication, the authors must guarantee that all copyrights to the manuscript are transferred to *Archives of Psychiatry Research*. The publisher

(Department of Psychiatry, University Hospital Center Sestre Milosrdnice) has the right to reproduce and distribute the article in printed and electronic form without asking permission from authors. All manuscripts published on line are subject to Creative Commons Attribution License CC BY-NC-SA which permits users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles in any medium or format. Also, users can remix, transform and build upon the material non-commercially, provided the original work is properly cited and any changes properly indicated. Complete legal background of license is available at: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/legalcode>.



**Disclaimer:** The statements, opinions and data contained in this publication are solely those of the individual authors and contributions and not of the publisher and the editor(s). The appearance of advertisements in the journal is not a warranty, endorsement, or approval of the products or services advertised of their effectiveness, quality or safety. The publisher and the editor(s) disclaim responsibility for any injury to persons or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content or advertisements.

**Subscriptions:** Orders can be placed directly to the Editorial Office. The annual subscription is 30 EUR or equivalent in other currency. Payment by check at our foreign currency account, Hrvatska poštanska banka, Swift code HPBZHR2x (for *Archives of Psychiatry Research*). The annual subscription in Croatia is EUR 5.31 to be paid to the account number HR31 2390 0011 1004 1610 4 (Hrvatska poštanska banka). Publishing of *Archives of Psychiatry Research* is supported by the Ministry of Science and Education of the Republic of Croatia.

**Printed by:** Naklada Slap, Jastrebarsko, Croatia

**Edition:** 300 copies

## Contents

*Archives of Psychiatry Research*  
An International Journal of Psychiatry and Related Sciences

Volume 61 Number 2 2022

### Review papers

- 115 Estrogen Hormonal Therapy, Clinical Picture, and Course of Schizophrenia and Postpartum Disorders: Review of the Current State of Evidence**  
Igor Nastas, Larisa Boronin

### Original Papers

- 125 Covid-19 Related Stress During the Pandemic Among University Students**  
Inga Kunštek, Frane Paleka, Maja Vilibić, Ante Silić, Sergej Nadalin, Antonia Puljić, Vjekoslav Peitl
- 133 Music Therapy and Heart Rate Variability in Chinese Patients with Depression**  
Wolfgang Mastnak, Jian Teng
- 139 Mental Health First Aid Knowledge among Students in Lithuania**  
Neringa Čėnaitė, Augustinas Žemaitis, Greta Grigentytė, Marija Šiaučiūnaitė, Andrej Dobrovolskij, Arūnas Germanavičius
- 147 Contribution of Demographic Variables, Parents Smoking, Anxiety, and Depression to Smoking Status and Severity of Nicotine Dependence in Emerging Adulthood (Predictors of Smoking Status and Nicotine Dependence)**  
Marin Mamić, Tihomir Jovanović, Ivana Jelinčić, Ivana Mamić, Štefica Mikšić, Božica Lovrić, Ivan Vukoja, Ivanka Zirdum, Hrvoje Vidić, Goranka Radmilović, Goran Zukanović, Slavka Galić
- 155 Manual Content Analysis of Online Customer Reviews on Wearable Technologies for the Treatment of Body-Focused Repetitive Behaviours**  
Christina Marini, Jacob Cooper Hermann, Noah Davis Gold, Nicole Sonia Northover, Austin James Mallard, Rubin Asher Smit, Petros Dimitrios Petridis
- 161 Spirituality and Emotional Dysregulation on Suicide Among Schizophrenic Patients in Nigeria**  
Tamuno-opubo Addah Temple, Uthman Tinuoye Jamiu, Adeniyi Victor Ojuope, Olufemi Talabi, Baba Ahmed Karatu
- 171 "Take me Seriously and Accept me as I am" – Understanding the Help-Seeking Process and the Counselling Relationship when Working With Young People Who Use Drugs**  
Matej Sande, Bojan Dekleva, Darja Tadić, Jana Rapuš Pavel, Mija Marija Klemenčič Rozman, Špela Razpotnik



### Case reports

- 181 Ustekinumab and Suicidal Ideation - a Case Report**  
Nora Palomar-Ciria, Beatriz Valiente-Peña, Andrea Martínez-Abella, Irais Garcia-Villalobos

### Back to the Future of Psychopharmacology

- 183 Troriluzole**  
Vjekoslav Peitl, Darko Vlahović
- 185 Instructions to authors**

**Nastas I, Boronin L.** Statistical analysis of exosome diagnostic methods in patients with schizophrenia. In: Sontea V, Tiginyanu I, Railean S, editors. *7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering (ICNBME 2025)*. IFMBE Proceedings. Vol. 135. Cham: Springer; 2025. p. 3–xx. doi:10.1007/978-3-032-06497-4.



springerprofessional.de/en/7th-international-conference-on-nanotechnologies-and-biomedical-/51501412?pageNo=1

Research4Life R4L | cochranelibrary.com... | Create an account... | Login | Scopus preview - Sc... | ARCHIVES OF THE B... | PubMed

Menu Springer Professional

---

**Frontmatter**

---

**Statistical Analysis of Exosome Diagnostic Methods in Patients with Schizophrenia**


Igor Nastas, Larisa Boronin


**Abstract**

Specific alterations in exosomes and their characteristics may serve as potential biomarkers for schizophrenia. By applying statistical methods, it is possible to...

[Show more](#)

*Editors*

Victor Sontea   
Moldovan Biomedical Engineering Society  
Technical University of Moldova  
Chisinau, Moldova

Ion Tiginyanu   
Academy of Sciences of Moldova  
Chisinau, Moldova

Serghei Railean   
Department of Microelectronics  
and Biomedical Engineering  
Technical University of Moldova  
Chisinau, Moldova

ISSN 1680-0737

ISSN 1433-9277 (electronic)

IFMBE Proceedings

ISBN 978-3-032-06496-7

ISBN 978-3-032-06497-4 (eBook)

<https://doi.org/10.1007/978-3-032-06497-4>

© The Editor(s) (if applicable) and The Author(s), under exclusive license  
to Springer Nature Switzerland AG 2025

This work is subject to copyright. All rights are solely and exclusively licensed by the Publisher, whether the whole or part of the material is concerned, specifically the rights of translation, reprinting, reuse of illustrations, recitation, broadcasting, reproduction on microfilms or in any other physical way, and transmission or information storage and retrieval, electronic adaptation, computer software, or by similar or dissimilar methodology now known or hereafter developed.

The use of general descriptive names, registered names, trademarks, service marks, etc. in this publication does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protective laws and regulations and therefore free for general use.

The publisher, the authors and the editors are safe to assume that the advice and information in this book are believed to be true and accurate at the date of publication. Neither the publisher nor the authors or the editors give a warranty, expressed or implied, with respect to the material contained herein or for any errors or omissions that may have been made. The publisher remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

This Springer imprint is published by the registered company Springer Nature Switzerland AG  
The registered company address is: Gewerbestrasse 11, 6330 Cham, Switzerland

If disposing of this product, please recycle the paper.

## Contents

### New Technologies for Personalized Medicine

Statistical Analysis of Exosome Diagnostic Methods in Patients with Schizophrenia .....	3
<i>Igor Nastas and Larisa Boronin</i>	
Predictive Utility of HLA Antigens in the Clinical Diagnosis and Stratification of Psoriatic Arthritis .....	14
<i>Eugeniu Russu and Liliana Groppa</i>	
Planning Information-Efficient Procedures for Recovery Missing Medical Indicators in System Data Analysis .....	29
<i>Yevgen Sokol, Pavlo Shchapov, Kostiantyn Kolisnyk, Volodymyr Nehoduiko, and Kateryna Mygushchenko</i>	
Statistical Analysis of Combined Screening and Diagnostic Tests for Postpartum and Schizophrenia-Like Disorders .....	39
<i>Larisa Boronin and Igor Nastas</i>	
Serum Levels of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Renal Anomalies and Diseases in Children .....	48
<i>Adrian Revenco, Jana Bernic, Angela Ciuntu, Elena Țarcă, Valentin Bernic, Tatiana Băluțel, Cristina Popușoi, and Eva Gudumac</i>	
Assessment of Oxidative Stress Related to Clinical and Imagistic Peculiarities in Hospitalized Patients with Community-Acquired Pneumonia and Chronic Heart Failure .....	56
<i>Virginia Cascaval, Tatiana Dumitras, Livi Grib, Diana Fetco-Mereuta, Sergiu Matcovschi, Andrei Cealan, and Mariana Dumitras</i>	
Advancing Biomedical Engineering: An Agent-Based Approach to Pulmonary Edema Simulation .....	66
<i>Victor Iapăscuță, Regina Falenciuc, Viorel Munteanu, and Oleg Arnaut</i>	
Health-Related Quality of Life in Autoimmune Hypothyroidism: A Prospective Cohort Study with Cross-Sectional Comparison Using ThyPRO-39 .....	76
<i>Stela Vudu and Fathima Nizamudeen</i>	



# Statistical Analysis of Exosome Diagnostic Methods in Patients with Schizophrenia

Igor Nastas<sup>(✉)</sup> and Larisa Boronin

Nicolae Testemițanu State University of Medicine  
and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova  
igor.nastas@usmf.md

**Abstract.** Specific alterations in exosomes and their characteristics may serve as potential biomarkers for schizophrenia. By applying statistical methods, it is possible to determine the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of exosome-based diagnostic tests in patients with schizophrenia. This study aimed to analyze the diagnostic performance of exosome-based methods in identifying schizophrenia, based on sensitivity and specificity parameters, and to assess the reliability and clinical significance of these approaches. A systematic search was conducted using the PubMed, MEDLINE, Scopus, and Web of Science databases. Inclusion criteria comprised English-language publications from 2019 to 2025 that reported statistical measures of sensitivity and specificity for exosome-based tests in schizophrenia, including control groups. Out of 21 sources published between 2014 and 2025, 9 studies met the inclusion criteria. Online statistical calculators were employed to evaluate the reliability of exosome-based diagnostic methods. Statistical analysis predicted that 80% of patients with a positive test result truly have schizophrenia, while 77.039% of individuals with a negative test result were correctly identified as healthy. The area under the ROC curve (AUC) was 0.6781, indicating that while the model is not ideal, it still demonstrates moderate discriminatory ability, distinguishing between schizophrenia patients and healthy individuals with 67.8% accuracy. Exosome-based tests hold potential for screening, prognosis, and disease monitoring in schizophrenia. Although current diagnostic accuracy is moderate, these findings support further investigation and development of exosome-based biomarkers in clinical psychiatry.

**Keywords:** Exosomes · Schizophrenia · Sensitivity · Specificity · Diagnostic accuracy

## 1 Introduction

Exosomes are bilayer membrane extracellular vesicles that can be detected in various bodily fluids [1]. They play a role in the pathogenesis of schizophrenia through cellular communication, synaptic plasticity, and neuroprotection and may also influence treatment outcomes [1]. Du Y et al. (2019) stated that “exosomal miRNA may serve as a potential diagnostic biomarker” for schizophrenia [2]. Wang Y et al. (2022) outlined

© The Author(s), under exclusive license to Springer Nature Switzerland AG 2025  
V. Sontea et al. (Eds.): ICNBME 2025, IFMBE Proceedings 135, pp. 3–13, 2025.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-032-06497-4\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-032-06497-4_1)

Boronin L, **Nastas I**. Statistical analysis of combined screening and diagnostic tests for postpartum and schizophrenia-like disorders. In: Sontea V, Tiginyanu I, Railean S, editors. *7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering (ICNBME 2025): Proceedings*. IFMBE Proceedings. Vol. 135. Cham: Springer; 2025. p. 39–47. doi:10.1007/978-3-032-06497-4\_4

## Contents

### New Technologies for Personalized Medicine

Statistical Analysis of Exosome Diagnostic Methods in Patients with Schizophrenia .....	3
<i>Igor Nastas and Larisa Boronin</i>	
Predictive Utility of HLA Antigens in the Clinical Diagnosis and Stratification of Psoriatic Arthritis .....	14
<i>Eugeniu Russu and Liliana Groppa</i>	
Planning Information-Efficient Procedures for Recovery Missing Medical Indicators in System Data Analysis .....	29
<i>Yevgen Sokol, Pavlo Shchapov, Kostiantyn Kolisnyk, Volodymyr Nehoduiko, and Kateryna Mygushchenko</i>	
Statistical Analysis of Combined Screening and Diagnostic Tests for Postpartum and Schizophrenia-Like Disorders .....	39
<i>Larisa Boronin and Igor Nastas</i>	
Serum Levels of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Renal Anomalies and Diseases in Children .....	48
<i>Adrian Revenco, Jana Bernic, Angela Ciuntu, Elena Țarcă, Valentin Bernic, Tatiana Băluțel, Cristina Popușoi, and Eva Gudumac</i>	
Assessment of Oxidative Stress Related to Clinical and Imagistic Peculiarities in Hospitalized Patients with Community-Acquired Pneumonia and Chronic Heart Failure .....	56
<i>Virginia Cascaval, Tatiana Dumitras, Livi Grib, Diana Fetco-Mereuta, Sergiu Matcovschi, Andrei Cealan, and Mariana Dumitras</i>	
Advancing Biomedical Engineering: An Agent-Based Approach to Pulmonary Edema Simulation .....	66
<i>Victor Iapășcureț, Regina Falenciuc, Viorel Munteanu, and Oleg Arnaut</i>	
Health-Related Quality of Life in Autoimmune Hypothyroidism: A Prospective Cohort Study with Cross-Sectional Comparison Using ThyPRO-39 .....	76
<i>Stela Vudu and Fathima Nizamudeen</i>	

2025 | OriginalPaper | Chapter

# Statistical Analysis of Combined Screening and Diagnostic Tests for Postpartum and Schizophrenia-Like Disorders

Authors: Larisa Boronin, Igor Nastas

Published in:

7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering

Publisher: Springer Nature Switzerland




Published in:



[Get Access](#)



# Statistical Analysis of Combined Screening and Diagnostic Tests for Postpartum and Schizophrenia-Like Disorders

Larisa Boronin  and Igor Nastas  

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau,  
Republic of Moldova  
igor.nastas@usmf.md

**Abstract.** The Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) is widely used for diagnosing postpartum depression. However, there is a lack of specific tools for diagnosing postpartum psychosis. Common scales such as PANSS and BPRS are not adapted for diagnosing these conditions. The Postpartum Psychosis Evaluation Scale (PPES) is the only adapted tool for postpartum psychosis, with a sensitivity of 85.2% and specificity of 78.6%, but it is not widely used in global practice and requires further research. Due to this limitation, many specialists rely on combined diagnostic methods.

This study conducted a statistical evaluation of combined diagnostic tests for postpartum disorders, including the following combinations: SCID/DSM-IV/EPDS, MINI/EPDS, EPDS/DSM-V/MINI, EPDS/DSM-V/SCID-V/BSI-53, BSI-18/GSI. Databases such as PubMed, MEDLINE, Scopus, Cochrane Library, and ResearchGate were searched. Articles containing data on sensitivity and specificity were selected in the sources found. Statistical analysis included correlation coefficients, normality tests, ANOVA, and covariance analysis.

The analysis revealed a moderate negative correlation between the sensitivity and specificity of diagnostic tools. Combined tests, including EPDS, MINI, SCID, and BSI-18, improved both sensitivity and specificity. The area under the ROC curve (AUC) was 0.719, indicating moderate diagnostic accuracy.

Combined diagnostic approaches are effective for diagnosing both postpartum depression and psychosis. However, there is a trade-off between sensitivity and specificity, making it essential to use multiple tools for optimal results. Further research is needed to enhance these methods in clinical practice.

**Keywords:** Postpartum depression · Postpartum psychosis · SCID/DSM-IV/EPDS · MINI/EPDS · EPDS/DSM-V/SCID-V/BSI-53 · BSI-18/GSI

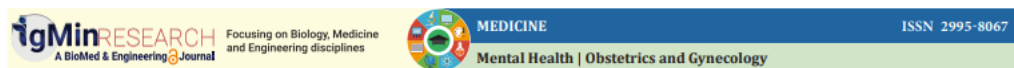
## 1 Introduction

Currently, there are almost no specific tests used for screening and diagnosing postpartum psychotic conditions. The Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) is widely used worldwide for assessing postpartum depression. However, for postpartum psychosis,

© The Author(s), under exclusive license to Springer Nature Switzerland AG 2025  
V. Sontea et al. (Eds.): ICNBME 2025, IFMBE Proceedings 135, pp. 39–47, 2025.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-032-06497-4\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-032-06497-4_4)

✓ articole în reviste din străinătate recenzate

Boronin L, Spinei L, Chihai J, Nastas I. Risks and effects of medicinal plants as an adjuvant treatment in mental disorders during pregnancy. *IgMin Res.* 2025;3:195. doi:10.61927/igmin298. <https://www.igminresearch.com/articles/a-pdf/igmin298.pdf>



#### Article Information

Submitted: March 26, 2025  
Approved: April 15, 2025  
Published: April 16, 2025

**How to cite this article:** Larisa B, Larisa S, Jana C, Igor N. Risks and Effects of Medicinal Plants as an Adjuvant Treatment in Mental Disorders during Pregnancy. *IgMin Res.* 2025; 3(4): 195-200. IgMin ID: igmin298; DOI: 10.61927/igmin298; Available at: [igmin.link/p298](https://www.igminresearch.com/articles/a-pdf/igmin298.pdf)

#### ORCID

**Larisa B:** <https://orcid.org/0000-0001-8180-8711>  
**Larisa S:** <https://orcid.org/0000-0002-5370-9801>  
**Jana C:** <https://orcid.org/0000-0002-7720-5544>  
**Igor N:** <https://orcid.org/0000-0001-8751-9101>

**Copyright:** © 2025 Larisa B, et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Keywords:** Herbal medicines; Psychiatric patients; Pregnancy; Psychotropic effects; Fetal safety

#### Research Article

## Risks and Effects of Medicinal Plants as an Adjuvant Treatment in Mental Disorders during Pregnancy

Boronin Larisa<sup>1</sup>, Spinei Larisa<sup>2\*</sup>, Chihai Jana<sup>1</sup> and Nastas Igor<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Associate Professor, Department of Mental Health, Medical Psychology and Psychotherapy, State University of Medicine and Pharmacy Nicolae Testemitsanu, Chisinau, Republic of Moldova

<sup>2</sup>Professor at the Department of Social Medicine and Management, State University of Medicine and Pharmacy Nicolae Testemitsanu, Chisinau, Republic of Moldova

\*Correspondence: Spinei Larisa, Professor at the Department of Social Medicine and Management, State University of Medicine and Pharmacy, "Nicolae Testemitsanu", Chisinau, Republic of Moldova, Email: [larisa.spinei@usmf.md](mailto:larisa.spinei@usmf.md)



#### Abstract

Many medicinal plants used by patients with mental illnesses during pregnancy contain various active compounds. It is essential to guide and inform patients about the potential risks associated with the use of medicinal herbs, teas, plant parts, and plant-based products, as well as the critical time periods during which their use may be particularly harmful.

The aim of this article is to highlight the most commonly used medicinal plants with psychotropic effects and to emphasize the risks associated with their use in pregnant patients with mental disorders. Pregnant women worldwide frequently consume herbal medicines (including herbal teas, medicinal herbs, and plant extracts), under the mistaken belief that these substances are inherently safe for the fetus and entirely beneficial because of their natural origin, as opposed to synthetic alternatives. However, natural sedatives, hypnotics, and antidepressants—such as valerian, lemon balm, lavender, passionflower, St. John's wort, mint, and chamomile—can be used without supervision and often in combination with other sedative agents, further increasing the likelihood of unpredictable risks.

**Methods:** This study is a narrative review that involves the analysis and synthesis of scientific literature on the use of medicinal plants in mental health during pregnancy and lactation. The literature search was conducted using keywords, and data were collected from medical databases, including PubMed, Medscape, UpToDate, Elsevier, and Google Scholar.

**Results and discussions:** A significant concern is that patients may self-administer these substances without informing their healthcare provider. Medicinal plants can induce clinical, biochemical, and genomic alterations, modulate maternal immune responses, and interfere with enzymatic and cytochrome pathways, thereby affecting the concentration and pharmacokinetics of prescribed medications in maternal blood plasma. Moreover, the active compounds in herbal medicines can cross the placental barrier, posing potential risks to fetal development, including teratogenicity, toxicity, and delayed adverse effects.

#### Abbreviations

CNS: Central Nervous System; CYP: Cytochrome P450 enzymes (CYP3A4, CYP1A2); EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; GI: Gastrointestinal; GRAS: Generally Recognized As Safe; HMPs: Herbal Medicinal Products; HPA axis: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis; NSAIDs: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; SNRIs: Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors; SSRIs: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; TCAs: Tricyclic Antidepressants

#### Introduction

Despite the potential therapeutic benefits of certain herbal remedies, concerns remain regarding their safety profile

during pregnancy, particularly due to their pharmacokinetic variability and potential interactions with conventional psychotropic medications. The possible adverse effects of herbal medicinal products (HMPs) were classified by Michael A. Miller and David Vearrier (2021) into four distinct categories [1]:

Type "A" – Considered a more predictable category, these adverse effects are pharmacologically predictable, dose-dependent, and preventable through dose adjustment.

Type "B" – This category includes idiosyncratic and unpredictable reactions, independent of dose, with the potential for severe immunological and toxic consequences, including life-threatening complications.

Type "C" – Adverse effects resulting from chronic exposure

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B**

Boronin L, Nastas I. Terapii alternative în perioada de sarcină și de lactație a pacientelor cu patologie gastro-intestinală în practica psihiatrică. Sănătate Publică Econ Manag Med. 2023;(4):73–80.

[https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/26947/1/TERAPII\\_ALTERNATIVE\\_IN\\_PERIOADA\\_DE\\_SARCINA\\_SI\\_DE\\_LACTATIE\\_A\\_PACIENTELOR\\_CU\\_PATOLOGIE\\_GASTRO\\_INTESTINALA\\_IN\\_PRACTICA\\_PSIHIATRICA.pdf](https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/26947/1/TERAPII_ALTERNATIVE_IN_PERIOADA_DE_SARCINA_SI_DE_LACTATIE_A_PACIENTELOR_CU_PATOLOGIE_GASTRO_INTESTINALA_IN_PRACTICA_PSIHIATRICA.pdf)

SINTEZA LITERATURII

CZU: [618.3:616.33/34+618.63]-08:616.89

TERAPII ALTERNATIVE  
ÎN PERIOADA DE SARCINĂ  
ȘI DE LACTAȚIE A PACIENTELOR  
CU PATOLOGIE GASTRO-INTESTINALĂ  
ÎN PRACTICA PSIHIATRICĂ

Larisa BORONIN, Igor NASTAS

IP Universitatea de Stat de Medicină  
și Farmacie Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).11](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).11)

**Rezumat**

**Introducere.** Tratatamentul medicamentos în perioada de sarcină și lactație prezintă anumite riscuri în special la pacientele cu tulburări psihice și patologii somatice concomitente. **Scopul cercetării.** Studiul efectelor potențiale ale plantelor medicinale și suplimentelor nutritive biologice active în timpul sarcinii și alăptării la pacientele cu tulburări psihice și patologii gastro-intestinale. **Materiale și metode.** Studiul s-a axat pe analiza a 504 plante medicinale și suplimente nutritive biologice active, inclusiv denumiri alternative, dintre care 299 în gastroenterologie și 205 în psihiatrie. Prin selecție riguroasă, au fost identificate 40 de denumiri alternative de plante care ar putea fi utilizate în gastroenterologie și psihiatrie, precum și 33 de denumiri alternative de plante și suplimente nutritive biologice active care ar putea fi aplicate în psihiatrie. **Rezultate.** Dintre plantele analizate, doar damiana (*Turnera diffusa*) este descrisă ca fiind „fără efecte secundare constatate” în timpul sarcinii și alăptării. Conform altor surse, informațiile sunt contradictorii, sugerând că această plantă nu trebuie utilizată în timpul sarcinii și alăptării din cauza riscurilor grave pe care le implică. Planta *Moringa oleifera* a fost identificată ca având multiple funcții protective pentru sănătatea mintală și în bolile gastro-intestinale, fiind descrisă ca relativ sigură în timpul sarcinii și alăptării, dar cu indicații specifice de utilizare. **Concluzii.** Prescrierea plantelor medicinale și a suplimentelor nutritive biologice active în timpul sarcinii și alăptării prezintă anumite riscuri. Informațiile contradictorii din sursele existente subliniază necesitatea unor cercetări suplimentare și a unei informări atente a pacientelor cu privire la raportul risc-beneficiu.

**Cuvinte-cheie:** plante medicinale, suplimente nutritive biologice active, sarcină, lactație, gastroenterologie, psihiatrie

**Summary**

**Alternative therapy for pregnant and breastfeeding women with gastro-intestinal pathology in psychiatric practice**

**Introduction.** Drug treatment during pregnancy and breastfeeding period presents certain risks, especially in patients with concomitant mental disorders and somatic pathologies. **The purpose of the research** was to study the potential effects of medicinal plants and biological supplements during pregnancy and lactation in psychiatric patients with gastro-intestinal pathology. **Materials and methods.** We analyzed 504 herbs and active biological nutritional supplements including their alternative names: 299 in gastroenterology and 205 in psychiatry. From these, 40 alternative names of plants could be used in gastroenterology and psychiatry and 33 alternative names of plants and active biological nutritional supplements that could be used in psychiatry were selected. **Results.** Only

one herb, damiana (*Turnera diffusa*), is described as having “no known side effects” during pregnancy and breastfeeding. According to other sources, this herb should not be used during pregnancy and breastfeeding due to the serious risks involved. Another plant *Moringa oleifera* is found to have multiple protective functions in mental health and gastro-intestinal diseases, being described as potentially safe during pregnancy and breastfeeding, but with specific indications. **Conclusions.** Prescribing herbs and active biological nutritional supplements during pregnancy and breastfeeding carries certain risks. The information is contradictory, requiring further research and informing patients about the risk-benefit ratio.

**Keywords:** medicinal plants, active biological nutritional supplements, pregnancy, lactation, gastroenterology, psychiatry

**Резюме**

**Альтернативная терапия беременных и кормящих женщин с желудочно-кишечной патологией в психиатрической практике**

**Введение.** Медикаментозное лечение в период беременности и грудного вскармливания представляет определенные риски, особенно у пациенток с сопутствующими психическими расстройствами и соматической патологией. **Целью исследования** явилось изучение потенциального действия лекарственных растений и биодобавок во время беременности и в период лактации у женщин с психическими расстройствами и патологией желудочно-кишечного тракта. **Материалы и методы.** Был проведен анализ 504 лекарственных трав и биологически активных добавок, включая их альтернативные названия: 299 в гастроэнтерологии и 205 в психиатрии. Из них были отобраны 40 альтернативных названий растений для возможного применения в гастроэнтерологии и психиатрии, а также 33 альтернативных названий растений и биологически активных добавок, которые могли бы быть использованы в психиатрии. **Результаты.** Только одно растение, дамиана (*Turnera diffusa*), описана как «не имеющая известных побочных эффектов» во время беременности и грудного вскармливания. Однако, согласно другим источникам, это лекарственное растение не рекомендуется использовать во время беременности и кормления грудью из-за связанных с ним серьезных рисков. Другое растение, *Moringa oleifera*, обладает множественными защитными функциями при психических заболеваниях и желудочно-кишечных заболеваниях и описывается как потенциально безопасное во время беременности и кормления грудью, но с определенными показаниями. **Выводы.** Назначение

**Nastas I, Boronin L.** Mechanisms of niacin skin test pathogenesis in patients at clinical high risk for psychosis and schizophrenia. *Mold J Health Sci.* 2024;4(11):54–61. doi:10.52645/MJHS.2024.4.09 <https://mjhs.md/article/mechanisms-niacin-skin-test-pathogenesis-patients-clinical-high-risk-psychosis-and>

**MJHS** | Moldovan Journal of Health Sciences

[Recent content](#) | [About ▾](#) | [Archive](#) | [For authors ▾](#)



Volume 11,  
Issue 4  
December  
2024  
[Cover Image](#)

JOURNALS ARTICLE **REVIEW**

## Mechanisms of niacin skin test pathogenesis in patients at clinical high risk for psychosis and schizophrenia

Igor Nastas\*, Larisa Boronin



<https://doi.org/10.52645/MJHS.2024.4.09>

**Article History** ▾

PDF XML Cite Share ▾

**Abstract**

### Email Alerts

[Articles activity alert](#)  
[Journals activity alert](#)

Receive exclusive  
offers and updates  
from MJHS

## Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale

Nastas I, Coșulean R, Boronin L. The effectiveness of remote diagnostic strategies for postpartum depression: integration of structured interviews and screening scales. *Neuroscience Applied*. 2026;5:106670. p. 12–13.

<https://www.sciencedirect.com/search?q=The+effectiveness+of+remote+diagnostic+strategies+for+postpartum+depression%3A+integration+of+structured+interviews+and+screening+scales.+&authors=Nastas>

Abstracts

Neuroscience Applied 5 (2026) 106647

### References:

[1]. Ata, N., & Yılmaz Bolat, E. (2023). Investigation of Risk Situations of Special Learning Disability in Preschool Period in Terms of Various Variables. *Cukurova University Faculty of Education Journal*, 52(3), 916-952. <https://doi.org/10.14812/cuefd.1322093> [2]. Thompson PA, Hulme C, Nash HM, Gooch D, Hayiou-Thomas E, Snowling MJ. Developmental dyslexia: predicting individual risk. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015 Sep;56(9):976-97. doi: 10.1111/jcpp.12412. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25832320; PMCID: PMC467269 [3]. Carroll JM, Solity J, Shapiro LR. Predicting dyslexia using prereading skills: the role of sensorimotor and cognitive abilities. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016 Jun;57(6):750-8. doi: 10.1111/jcpp.12488. Epub 2015 Dec 12. PMID: 26662375; PMCID: PMC4991277. [4]. Brimo K, Dinkler L, Gillberg C, Lichtenstein P, Lundström S, Åsberg Johnels J. The co-occurrence of neurodevelopmental problems in dyslexia. *Dyslexia*. 2021 Aug;27(3):277-293. doi: 10.1002/dys.1681. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33759266.

No conflict of interest

<https://doi.org/10.1016/j.nsa.2025.106670>

EP04-0347

NEUROSCIENCE APPLIED 5 (2026) 106669

UNIQUE AND COMPLICATED: AN INVESTIGATION ON THE PREDICTORS OF PERINATAL POST TRAUMATIC STRESS SYMPTOMS

B. Kômürçü-Akik<sup>1</sup>, B. Kômürçü<sup>2</sup>, Y.E. Köstekçi<sup>3</sup>, Ö. Erdeve<sup>3</sup>, A. Koç<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ankara University Faculty of Languages and History-Geography, Department of Psychology, Ankara, Türkiye; <sup>2</sup>İzmir City Hospital & Ege University Health Sciences Institute, Department of Midwifery, İzmir, Türkiye; <sup>3</sup>Ankara University School of Medicine, Department of Neonatology, Ankara, Türkiye; <sup>4</sup>Ankara University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Türkiye

**Objectives:** Birth experiences could be unique and complicated life events in the transitioning to the parenting. Especially the context in which birth occurs, taking into consideration of the issues of mental health, of birth experiences, and of social support are of great importance in this transition and in determining postpartum experiences. Thus, investigating postpartum experiences of parents -this period also includes the experiences of the babies' first years of life- is crucial. Parents could be more vulnerable for perinatal mental health problems in this period. Many studies showed that the predictor roles of sociodemographic characteristics (e.g., being women) [1], mental health problems [2] birth experiences [3] and social support [4] in predicting perinatal PTSD symptoms. This study aims to examine the role of sociodemographic variables (age, gender, education, marital status, income), stress symptoms, depressive symptoms, birth experiences, and social support in predicting childbirth-related traumatic symptoms.

**Methods:** A cross-sectional study was conducted with 121 (79 women; 42 men) Turkish parents. The participants answered questions on socio-demographic variables, on birth-related and infant-related variables, and mental health (depression, stress, posttraumatic stress and social support).

**Results:** Hierarchical multiple linear regression analyses used to assess the predictive role of socio-demographic variables and mental health variables on perinatal posttraumatic stress symptoms were conducted. Gender, perceived stress, birth experiences, and social support were entered into equation. The gender explained 0.7% of the total variance. Perceived stress, birth experiences, and social support explained 43% of the total variance (28%, 11%, 4%, respectively). All variables were explained 44% of the total variance. The independent contributions of the variables (stress, birth experiences, and social support) to the variance are significant ( $t = 3.54, p < .001$ ;  $t = 4.58, p < .001$ ;  $t = -2.45, p = .016$ , respectively). Considering beta values, the strongest variable is birth experiences (Beta = .36).

**Discussion:** Study results suggest that being women, higher levels of stress, more complicated and complex birth experiences, and lower levels of social support played a role in increased perinatal posttraumatic stress symptoms. Our results were in line with the results of the studies that demonstrated the link between gender and perinatal posttraumatic stress disorder symptoms. As for perinatal PTSD, approximately 4% of women have postpartum PTSD [1]. In this study, higher levels of perceived stress and more complex birth experiences were linked to increased perinatal PTSD. These results are in line with research that indicates women's subjective birth experiences are the primary contributing factor to the development of birth-related PTSD symptoms [3] and that negative birth experiences predict poor mental health outcomes, including PTSD [5].

Lastly, we found that lower levels of social support played role in increased perinatal posttraumatic stress disorder symptoms. Similarly, according to research, parents who have a lot of social support are better able to cope with the traumatic experience linked to childbirth [4].

**Conclusions:** To conclude, given the prevalence of mood disorders, anxiety, and psychosocial morbidity linked to perinatal PTSD, women are more likely to require mental health screening and services during the perinatal period.

### References:

[1] Cook, J. M., Pilver, C., Dinnen, S., Schnurr, P. P., Hoff, R., 2013. Prevalence of physical and sexual assault and mental health disorders in older women: Findings from a nationally representative sample. *Am J Geriatr Psychiatry*, 21 (9), 877-886. [2] Dikmen-Yildiz, P., Ayers, S., Phillips, L., 2017. Depression, anxiety, PTSD and comorbidity in perinatal women in Turkey: A longitudinal population-based study. *Midwifery*, 55, 29-37. [3] Garthus-Niegel, S., von Soest, T., Vollrath, M. E., Eberhard-Gran, M., 2013. The impact of subjective birth experiences on post-traumatic stress symptoms: A longitudinal study. *Arch Womens Ment Health*, 16, 1-10. [4] Ertan, D., Hingray, C., Burlacu, E., Sterlé, A., El-Hage, W., 2021. Post-traumatic stress disorder following childbirth. *BMC Psychiatry*, 21, 1-9. [5] Ayers, S., Wright, D. B., & Thornton, A., 2018. Development of a measure of postpartum PTSD: The city birth trauma scale. *Front Psychiatry*, 9, 409.

Conflict of interest:

This poster was supported by TÜBİTAK 2224-A-Grant Program for Participation in Scientific Meetings Abroad.

<https://doi.org/10.1016/j.nsa.2025.106669>

EP04-0348

NEUROSCIENCE APPLIED 5 (2026) 106670

THE EFFECTIVENESS OF REMOTE DIAGNOSTIC STRATEGIES FOR POSTPARTUM DEPRESSION: INTEGRATION OF STRUCTURED INTERVIEWS AND SCREENING SCALES

I. Nastas<sup>1</sup>, R. Coșulean<sup>1</sup>, L. Boronin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Mental Health-Medical Psychology and Psychotherapy, Chisinau, Moldova

**Introduction:** Telemedicine opens new possibilities for remote monitoring and diagnosis of mental disorders, including postpartum depression, which is a significant concern in women's health. Timely diagnosis of postpartum depression is essential to prevent long-term consequences, such as decreased quality of life in mothers and emotional problems in children. The Structured Clinical Interview for DSM Disorders (SCID) is widely used for diagnosing postpartum depression, while the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) serves as a screening tool. The combined use of these methods in telemedicine settings allows for the timely identification of women at high risk and the provision of necessary psychological and psychiatric support.

**Objective:** To evaluate the sensitivity and specificity of combined diagnostic tests (SCID and EPDS) in the screening and diagnosis of postpartum depression using telemedicine methods, and to assess their clinical effectiveness and practical applicability in remote monitoring settings.

**Methods:** A search was conducted in scientific databases including PubMed, MEDLINE, and ResearchGate using relevant keywords. Five sources published between 2014 and 2023 were included, from which 10 pairs of sensitivity and specificity values (20 values in total) were extracted based on the following inclusion criteria: 1. Confirmed diagnosis of postpartum depression, and 2. Availability of quantitative data (in percentages) on the sensitivity and specificity of the diagnostic tools used. Exclusion criteria included the presence of other clinical diagnoses and the absence of quantitative data. Statistical analysis was conducted using online tools to assess covariance, normality (Shapiro-Wilk, Anderson-Darling, D'Agostino-Pearson tests), correlation (Pearson, Spearman, Kendall coefficients), ANOVA, the Mann-Whitney U test, and ROC curve analysis (AUC).

**Results:** The analysis revealed statistically significant outcomes for the combination of SCID and EPDS when used in telemedicine settings. Correlation coefficients (Pearson, Spearman, and Kendall) indicated a high degree of concordance between results. The confirmation of normality was essential for applying most statistical tests. ANOVA results ( $F = 8.524, p = 0.015$ ) and the Mann-Whitney U test ( $U = 4, p = 0.031$ ) demonstrated statistically significant differences between groups, indicating strong effectiveness of the combined diagnostic approach. The area under the ROC curve (AUC) for the SCID/DSM-IV and EPDS combination was 0.904, suggesting high diagnostic accuracy. The

Nastas I, Boronin L. Effectiveness of virtual reality methods in schizophrenia: assessment of sensitivity and specificity based on available data. *Neuroscience Applied*. 2026;5:50. (SCOPUS) <https://www.sciencedirect.com/search?authors=Nastas&qs=Effectiveness+of+virtual+reality+methods+in+schizophrenia%3A+Assessment+of+sensitivity+and+specificity+based+on+available+data>

Abstracts

Neuroscience Applied 5 (2026) 106647

progressive increase in entropy indicates greater response complexity over time, possibly due to increased cognitive engagement and adaptation to test stimuli. These findings provide quantitative support for the evolving nature of cognitive and emotional processing during a visual stimulus and processing task and highlight the importance of physiological markers in understanding projective assessment dynamics [3,4]. Further research may want to explore using a simple biomarker like skin conductance to measure cognitive and nervous system engagement with the visual system and if this fits expected patterns. If expectations are not met in the task, it may indicate pathology on a broad level which may aid in determining early on if further testing and assessment is warranted.

**References:**

[1] Kettunen, J., Ravaja, N., Näätänen, P., & Keltikangas-Järvinen, L. (2000). The relationship of respiratory sinus arrhythmia to the co-activation of autonomic and facial responses during the Rorschach test. *Psychophysiology*, 37(2), 242-250. [2] Giromini, L., Viglione Jr, D. J., Zennaro, A., & Cauda, F. (2017). Neural activity during production of Rorschach responses: An fMRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 262, 25-31. [3] Ales, F., Giromini, L., & Zennaro, A. (2020). Complexity and cognitive engagement in the Rorschach task: An eye-tracking study. *Journal of personality assessment*, 102(4), 538-550. [4] Vitolo, E., Giromini, L., Viglione, D. J., Cauda, F., & Zennaro, A. (2021). Complexity and cognitive engagement in the Rorschach task: An fMRI study. *Journal of Personality Assessment*, 103(5), 634-644.

No conflict of interest

<https://doi.org/10.1016/j.nsa.2025.106746>

EP10-0947

NEUROSCIENCE APPLIED 5 (2026) 106745

EFFECTIVENESS OF VIRTUAL REALITY METHODS IN SCHIZOPHRENIA: ASSESSMENT OF SENSITIVITY AND SPECIFICITY BASED ON AVAILABLE DATA

I. Nastas<sup>1</sup>, L. Boronin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Mental Health Medical Psychology and Psychotherapy, Chisinau, Moldova

**Introduction:** The concept of virtual reality (VR) emerged in the 1960s, with the first clinical trials involving VR conducted in 2016 [1],[2]. Since then, numerous studies have supported the use of VR in the treatment of post-traumatic stress disorder, anxiety disorders, specific phobias, dementia, mild cognitive impairment, schizophrenia, and autism spectrum disorders [3],[4]. In schizophrenia, VR therapy typically guides patients through simulated psychotic or social scenarios to improve behavior and social functioning. VR interventions also showed significant results on persecutory beliefs and quality of life[5]. This suggests that VR may be a promising tool for psychosocial remediation in schizophrenia. Although bibliographic data indicate that VR strategies are acceptable for use in this population, their actual effectiveness remains unclear. **Objective:** To evaluate the sensitivity and specificity of VR-based methods in schizophrenia based on available publications, and to explore their potential in diagnosis and treatment.

**Methods:** This review includes 21 pairs of sensitivity and specificity values from 12 publications (2018–2025), sourced from PubMed, MEDLINE, and ResearchGate. Studies included both randomized and observational designs with adult patients diagnosed with schizophrenia. Risk of bias in the included studies was not formally assessed, which limits interpretation of the overall diagnostic accuracy. **Inclusion criteria:** Patients with a confirmed diagnosis of schizophrenia, interventions conducted through immersive virtual reality, availability of numerical data on sensitivity and specificity, and accessibility of the full text. **Exclusion criteria:** Absence of specific parameters or inaccessible data.

Statistical analysis involved both non-parametric methods (Mann-Whitney, Spearman, Kendall) and parametric methods (ANOVA, Pearson). A receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed to assess diagnostic accuracy, and the area under the curve (AUC) was calculated.

**Results.** The average sensitivity was 76.1%, and the specificity was 83.9%. Normality tests (Shapiro-Wilk, Shapiro-Francia, D'Agostino-Pearson, Jarque-Bera, Cramér-von Mises, and Anderson-Darling) indicated that the data did not follow a normal distribution.

Non-parametric results: Spearman's coefficient  $\rho = -0.398$  ( $p = 0.0413$ ), Kendall's coefficient  $\tau = -0.262$  ( $p = 0.0492$ ), and Mann-Whitney test showed no significant group differences ( $U = 173.5$ ,  $p = 0.3021$ ). ROC curve analysis yielded an AUC of 0.649, indicating moderate diagnostic accuracy. Parametric analysis showed:

• Pearson's coefficient  $r = -0.473$  ( $p = 0.0145$ ), indicating a moderate negative correlation

• ANOVA result  $F = 3.23$  ( $p = 0.0798$ ), not statistically significant

Due to the non-normal distribution of the data, parametric results were interpreted with caution.

**Conclusions.** VR methods demonstrate moderate effectiveness for both diagnosis and treatment in schizophrenia. Their integration with traditional diagnostic tools, particularly in early psychosis, could enhance reliability. The heterogeneity of study outcomes, reflected in the non-normal data distribution and lack of significant ANOVA results, may be attributed to variability in VR protocols, hardware, patient populations, and assessment criteria. Future research should stratify data by age, cognitive status, symptom profile, and technological familiarity to identify which subgroups benefit most from VR-based approaches.

**Keywords:** virtual reality exposure therapy, schizophrenia, sensitivity and specificity, statistical

**References:**

1. Cipresso P, Giglioli IAC, Raya MA, Riva G. The Past, Present, and Future of Virtual and Augmented Reality Research: A Network and Cluster Analysis of the Literature. *Front Psychol*. 2018 Nov 6;9:2086. doi: 10.3389/fpsyg.2018.02086. PMID: 30459681; PMCID: PMC6232426. 2. Freeman D. Studying and treating schizophrenia using virtual reality: a new paradigm. *Schizophr Bull*. 2008 Jul;34(4):605-10. doi: 10.1093/schbul/sbn020. Epub 2008 Mar 28. PMID: 18375568; PMCID: PMC2486455. 3. Gregg, L., Tarrier, N. Virtual reality in mental health. *Soc Psychiat Epidemiol* 42, 343-354 (2007). <https://doi.org/10.1007/s00127-007-0173-4>. 4. Park MJ, Kim DJ, Lee U, Na EJ, Jeon HJ. A Literature Overview of Virtual Reality (VR) in Treatment of Psychiatric Disorders: Recent Advances and Limitations. *Front Psychiatry*. 2019 Jul 19;10:505. doi: 10.3389/fpsy.2019.00505. PMID: 31379623; PMCID: PMC6659125. 5. Dellazizzo, L., Potvin, S., Phraxayavong, K. et al. One-year randomized trial comparing virtual reality-assisted therapy to cognitive-behavioral therapy for patients with treatment-resistant schizophrenia. *npj Schizophr* 7, 9 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00139-2>

No conflict of interest

<https://doi.org/10.1016/j.nsa.2025.106745>

EP10-0950

NEUROSCIENCE APPLIED 5 (2026) 106746

MANAGEMENT OF SEVERE DEPRESSION WITH PSYCHOTIC FEATURES IN A PATIENT WITH ALTERED GASTROINTESTINAL ANATOMY: A CASE REPORT.

R. Diéguez Lorenzo<sup>1</sup>, L. Osa<sup>1</sup>, E. Sesma<sup>1</sup>, M. Laborda<sup>1</sup>, M.A. Gonzalez-Torres<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Basurto University Hospital, Psychiatry, Bilbao, Spain

**Introduction:** The management of severe depression with psychotic symptoms poses important therapeutic challenges, which become even more complex when associated with medical comorbidities that affect drug absorption. We present a case that describes the treatment of a patient with severe depressive disorder with psychotic features who, after a suicide attempt by ingestion of hydrochloric acid, underwent urgent surgery and placement of a feeding jejunostomy. The case highlights the need to adapt pharmacological strategies and consider other biological therapies, such as electroconvulsive therapy (ECT), given the altered gastrointestinal anatomy.

**Case Summary:** A 55-year-old woman with no previous psychiatric hospitalizations, presented depressive and anxious symptoms since March 2023, started antidepressants at primary care but presented a worsening in her condition from September 2024. The deterioration culminated in a suicide attempt by ingestion of hydrochloric acid and a self-inflicted neck injury in November 2024. Following urgent surgical intervention (esophagogastrectomy with cervical esophagostomy and jejunostomy), psychiatric evaluation revealed a severe depressive episode with melancholic and psychotic features, including guilt delusions related to her medical situation and paranoid ideation with thought control phenomena, no hallucinations or structured delusional system were observed.

Pharmacological treatment was initially complex due to the altered digestive anatomy. Sertraline and olanzapine, initially administered, showed suboptimal response to high dosage. Given the severity and the need for rapid symptomatic control, ECT was initiated, alongside adjustment of pharmacological treatment

### TRATAMENTE ALTERNATIVE ȘI ADJUVANTE ÎN TULBURĂRILE MINTALE DIN TIMPUL SARCINII ȘI ALĂPTĂRII

Alina Bologan, Larisa Boronin, Igor Nastas

Conducător științific: Igor Nastas

Catedra de sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Utilizarea irațională a plantelor, aditivilor biologic activi, vitaminelor, la fel și a substanțelor psihotrope în timpul sarcinii și alăptării este îngrijorătoare, în special în domeniul sănătății mintale. Este important să se orienteze corect pacienții și medicii de diferite specialități. **Scopul lucrării.** Studiarea terapiilor alternative în timpul sarcinii și alăptării la paciențele mintale: efectele farmacologice ale plantelor, suplimentelor nutritive; riscuri/beneficii, posibile interacțiuni cu medicamentele psihotrope. **Material și metode.** Căutare de informații pe platformele: PubMed, Medscape, Elsevier, Google-scholar. Analiza efectelor farmacologice ale medicamentelor pe bază de plante, suplimentelor biologice, vitaminelor, substanțelor psihotrope în timpul sarcinii și alăptării asupra dezvoltării fătului, nou-născutului și sănătății mamelor cu probleme psihice. **Rezultate.** Au fost studiate 482 de surse, cele mai multe publicate în ultimele decenii, cu referință la substanțe alternative, plante medicinale și suplimente biologice folosite în sarcină și perioada de lactație la persoanele cu tulburări psihice. Se pune accent pe raportul risc/beneficiu în timpul sarcinii și alăptării atunci când se utilizează terapii alternative și anume riscuri potențiale ca teratogenitate, toxicitate sau efecte întârziate ale expunerii embrionului, fătului sau nou-născutului; mecanisme de acțiune, interacțiuni cu sistemul de citocromi P450, nevoile sistemului „mamă-placenta-făt” în funcție de vârsta gestațională. **Concluzii.** Utilizarea uzuală fără a fi stabilit deficitul acestor substanțe în perioada de sarcină și alăptare nu este recomandată. Sunt necesare prescripții personalizate în funcție de indicații, raporturi risc/beneficiu, interacțiuni. **Cuvinte-cheie:** tratament alternativ, tulburări mintale, sarcina, alăptare.

### ALTERNATIVE AND ADJUVANT TREATMENTS IN MENTAL DISORDERS DURING PREGNANCY AND LACTATION.

Alina Bologan, Larisa Boronin, Igor Nastas

Scientific adviser: Igor Nastas

Department of Mental Health, Medical Psychology, and Psychotherapy, Nicolae Testemițanu University

**Introduction.** The irrational use of herbs, biologically active additives, vitamins, as well as psychotropic substances during pregnancy and lactation is of concern, especially in the field of mental health. It is important to correctly orient patients and doctors of different specialties. **The purpose of the paper.** To study alternative therapies during pregnancy and breastfeeding in mental patients: pharmacological effects of plants, nutritional supplements, assess risks/benefits, possible interactions with psychotropic drugs. **Material and methods.** Information search on the platforms: PubMed, Medscape, Elsevier, Google-scholar. Assessment of the pharmacological effects of herbal medicines, biological supplements, vitamins, psychotropic substances during pregnancy and lactation on the development of the fetus, the newborn, and the health of mothers with mental problems. **Results.** 482 sources were studied, most of them published in the last decades, with reference to alternative substances, herbs and biological supplements used in pregnancy and lactation in people with mental disorders. The risks/benefits of using alternative therapies during pregnancy and breastfeeding were highlighted, namely potential risks such as teratogenicity, toxicity, or delayed effects of exposure to the embryo, fetus, or newborn. Have been assessed mechanisms of action, interactions with the cytochrome P450 system, and the needs of the „mother-placenta-fetus” system according to gestational age. **Conclusions.** Uncontrollable use without establishing the deficiency of these substances during pregnancy and breastfeeding is not recommended. Personalized prescriptions are needed, based on indications, risk/benefit ratios, and interactions. **Keywords:** alternative treatment, mental disorders, pregnancy, lactation.

**Nastas I.** Resistance and patterns of adjunctive therapies in schizophrenia. În: Materialele Conferinței Internaționale a Societății Psihiatrilor, Narcologilor, Psihoterapeuților și Psihologilor Clinicieni din Republica Moldova „Sănătatea mintală pentru toți: dezvoltăm reziliența și servicii de calitate”. Chișinău, 2022, pp. 65-66. CZU: [616.895.8:615.322:618.2](https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/Culegere%2024-26%20noi%202022%2C%20Conf%20S%20C%82N%20C%82TATEA%20MINTAL%20ENTRU%20TO%20C%8%9AI.pdf)  
<https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/Culegere%2024-26%20noi%202022%2C%20Conf%20S%20C%82N%20C%82TATEA%20MINTAL%20ENTRU%20TO%20C%8%9AI.pdf>

### Resistance and patterns of adjunctive therapies in schizophrenia

\*Nastas Igor<sup>1</sup>, Assoc. Professor, Ph.D.

<sup>1</sup>Department of Mental health, medical psychology and psychotherapy,  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

\*Corresponding author: [igor.nastas@usmf.md](mailto:igor.nastas@usmf.md)

#### Abstract

**Introduction:** Approximately one-third of patients do not respond to treatment of positive symptoms with non-clozapine antipsychotics. Additionally, half of them show poor response to clozapine, electroconvulsive therapy, or other augmentation strategies [Masataka et al., 2022]. The need for new or adjunctive therapies in schizophrenia is caused by the severe impact of schizophrenia on the human personality and the relationship of these patients with the environment.

**Material and methods:** The paper consists of the bibliographical assessment and some results with personal participation in clinical trials assigned to treatment of schizophrenia.

**Results and discussion:** The first references to resistance in treatment appear in papers of Kane et al. (1988), then Meltzer (1997), Conley and Kelly (2001). The definitions in general have included at least 2 courses of different antipsychotics at equivalent doses of chlorpromazine between 400–600 mg/day for a period of 4–6 weeks without clinical improvement, lack of good social or occupational functioning in the past 5 years, BPRS scale >45 and a score  $\geq 4$  on 2 of 4 positive symptoms. A new approach was approved by the Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology [Am J Psychiatry 2017] according to which the resistance criteria were divided into the positive, negative, cognitive or mixed domains. The pharmacological

65



approach have been focused on well known dopamine, hydroxytryptamine, NMDA, GABA or more recently, sigma receptors. Other studies addressed to adjunctive therapies like aspirin, pramipexole, minocycline, glycine, allopurinol, estradiol some of which showed poor while others showed more promising results.

**Conclusions:** It seems that the receptors involved in the generation and maintenance of negative symptoms will be the predominant target of future therapies in schizophrenia.

**Key words:** Schizophrenia, adjuvant treatment, treatment resistance

Boronin L, **Nastas I**, Radilova I. Natural medicines as adjunctive treatment in schizophrenia during pregnancy. In: Proceedings of the International Conference of the Society of Psychiatrists, Narcologists, Psychotherapists and Clinical Psychologists of the Republic of Moldova “Mental health for all: developing resilience and quality services”. Chişinău; 2022. p. 36–37. CZU: 616.895.8:615.322:618.2.

<https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/Culegere%2024-26%20noi%202022%2C%20Conf%20S%2C%20N%2C%20TATEA%20MINTAL%2C%20PENTRU%20TO%20C%209AI.pdf>

### Natural medicines as adjunctive treatment in schizophrenia during pregnancy

\***Boronin Larisa**<sup>1</sup>, Assoc. Professor, Ph.D.; **Nastas Igor**<sup>1</sup>, Assoc. Professor, Ph.D.

**Radilova Iulia**<sup>1</sup>, Resident doctor

<sup>1</sup>Department of Mental health, medical psychology and psychotherapy,  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

\*Corresponding author: [larisa.boronin@usmf.md](mailto:larisa.boronin@usmf.md)

36



#### Abstract

**Introduction:** Psychiatric symptoms during pregnancy can vary from mild disorders to severe depressive episodes with psychotic symptoms, agitation, delusions or exacerbation of severe mental illnesses. The therapeutic approach is often difficult because of the risk of malformations or other consequences for fetus.

**Material and methods:** The paper is dedicated to use of herbal medicines during pregnancy in patients with schizophrenia. Have been assessed 23 of the most commonly used herbal medicines, focusing on the pharmacokinetics and possible long-term effects on neonatal development of the newborns.

**Results and discussion:** Meta-analysis studies have discovered an increased number of complications during pregnancy and postpartum in women with schizophrenia, namely gestational diabetes, preeclampsia/eclampsia, placental abruption. Some of these could be caused by pharmacological intervention during pregnancy. On the other hand, there was a tendency to use natural medicines, which, from the point of view of patients or doctors, would not have side effects similar to pharmacotherapy. A meta-analysis study of 1,067,071 women who used a total of 47 herbs suggests that "The use of herbal medicines during pregnancy and the postpartum period is not recommended until there is good evidence of their safety." [Yolanda Muñoz Balbontín et al., 2019]. Natural plants approved for use by the American Mental Health Association [2022] during pregnancy include Peppermint Leaf, Lemon Balm, Chamomile (German), Nettles (Stinging Nettles), Alfalfa. Although, assessing the possible risks, the association states "probably safe remedies" for all the above plants, except for German chamomile, where the risks are assessed as "insufficient reliable information"

**Conclusions:** Herbal remedies as adjunctive natural treatment are frequently used in combination with psychotropic medications for anxiety, depression, and severe mental illnesses such as schizophrenia and bipolar affective disorder. Dietary supplements and herbal remedies can influence the clinical picture, biochemical and even genomic changes associated with pregnancy.

**Key words:** Schizophrenia, adjuvant treatment, pregnancy.

**Nastas I.** Adjunctive aspirin vs estradiol in patients with schizophrenia. În: Culegerea lucrărilor Conferinței Internaționale a Societății Psihiatrilor, Narcologilor, Psihoterapeuților și Psihologilor Clinicieni din Republica Moldova „ Sănătatea mintală: într-o lume plină de provocări”. Chișinău, 2021, p. 73. ISBN 978-9975-3493-7-6. [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/164029](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/164029)



Instrumentul  
Bibliometric National

Google Scholar

Despre IBN Domenii CZU Utile FAQ Contacte



Reviste științifice

Materialele conferințelor

Evenimente științifice

Autori

Publicații

Organizații

Susțineri teze de doctorat

Conducători de doctorat

### Sănătate mintală într-o lume plină de provocări

Ediția a II-a, 2021

Congresul " Sănătate mintală într-o lume plină de provocări"  
Chișinău, Moldova, 23-26 iunie 2021

### Adjunctive aspirin vs estradiol in patients with schizophrenia

Pag. 73-73

[Nastas Igor](#)

["Nicolae Testemițanu" State University of Medicine and Pharmacy](#)

Disponibil în IBN: 20 septembrie 2022



[Descarcă PDF](#)

#### Rezumat

Importance: Several lines of evidence suggest that adjunctive therapies influences the course of schizophrenia. Design and intervention: We conducted two 16-week double-blind randomized placebo-controlled RCTs of adjunctive 1000 mg aspirin vs placebo in schizophrenia. Study 1 included 200 patients, with Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total score as the primary

[Artic](#)

[Artic](#)

ACCES

2

Ultim:  
2024-

NAST  
estrac  
ia. In:  
inã de  
ațion:  
ologil  
ilor C  
inãu.  
FPC,  
ția a I  
-7-6.

EXPC  
[Goog](#)  
[Cross](#)

## Adjunctive aspirin vs estradiol in patients with schizophrenia.

\*Igor Nastas<sup>1</sup>, PhD, ass. Prof.

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”

\*Corresponding author: igornastas@yahoo.com

### Abstract

**Importance:** Several lines of evidence suggest that adjunctive therapies influences the course of schizophrenia.

**Design and intervention:** We conducted two 16-week double-blind randomized placebo-controlled RCTs of adjunctive 1000 mg aspirin vs placebo in schizophrenia. Study 1 included 200 patients, with Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total score as the primary outcome. Study

2 included 160 patients with C-reactive protein (CRP) >1 mg/L at baseline. The primary outcome was PANSS-positive score. The other 8-week randomized, placebo-controlled trial among 200 premenopausal women aged 19 to 46 years with schizophrenia or schizoaffective disorder as defined by the DSM-5 who received a 200-µg estradiol patch or placebo patch changed twice a week added to their antipsychotic treatment.

**Results and conclusions:** While there is a sound theoretical basis for an anti-inflammatory hypothesis in schizophrenia, we conclude that our studies and meta-analysis failed to find a statistically significant improvement of adjunctive aspirin therapy in comparison to placebo in schizophrenia.

The results in trial with estradiol suggest that transdermal estradiol is an effective add-on treatment

Boronin L, **Nastas I**. Possible risks of using medicinal plants as adjuvant therapy during pregnancy and lactation in mental patients. In: International Joint Event: 7th Eastern European Conference of Mental Health “In and Out of Your Mind”, 4th International Public Mental Health Conference, 3rd International Congress of the SPNPPC. Abstract book. Chişinău (Republic of Moldova); 12–15 Oct 2023. p. 35. Available from: <https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/Abstract%20Book%20All%20Together%20for%20Mental%20Health%202023.pdf>



## Table of Content

<b>Conference Program</b>	<b>3</b>	
Thursday, 12 October	4	
Friday, 13 October	5	
Saturday, 14 October	6	
Sunday, 15 October	7	
<b>Speakers</b>	<b>8</b>	
<b>Abstracts</b>	<b>28</b>	
<b>C Adeola, J Chihai</b>	Healing and transformation of trauma - From catastrophizing to happiness	29
<b>C Adeola, R Cosulean, J Chihai</b>	Borderline Personality Disorder - The impact on caregivers, friends, and communication	29
<b>DO Alexandru</b>	The incidence of psychiatric pathologies in hospitals without psychiatric wards	30
<b>O Alexinschi, C Nedelcu, C Alexinschi, N Bobutanu, A Bolos</b>	The mirage of new psychoactive substances and the dream factory	30
<b>H Ambo</b>	Cognitive-behavioral interventions to enhance help-seeking behavior to reduce suicide in teenagers - a pilot project in Yamagata, Japan	31
<b>C Anghel</b>	Electroconvulsive therapy - a necessity in the therapeutic management of treatment-resistant psychiatric pathology	31
<b>C Babin</b>	Recent developments in the diagnosis and management of transgenderism	32
<b>C Bacila, M Tanase</b>	Implementation of Article 110 of the Criminal Code in the Romanian psychiatric system	32
<b>M Belous, A Nacu, D Jelaga, L Sanduleac</b>	Therapeutic strategies for reducing aggression and self-mutilation in children with autism	33
<b>M Belous, A Nacu, D Jelaga, L Sanduleac</b>	Depression and related sleep disorders. comorbidity analysis	33
<b>S Tivari Bitri, E Puca, E Thoma, N Xhabija</b>	Drug use between deviant behavior and rational choice models	34
<b>A Bolos, C Nedelcu, C Alexinschi, N Bobutanu, O Alexinschi</b>	Psychedelics and the future therapy for anxiety disorders and PTSD	34
<b>L Boronin, I Nastas</b>	Possible risks of using medicinal plants as adjuvant therapy during pregnancy and lactation in mental patients	35
<b>L Boronin, I Nastas</b>	Moringa Oleifera as adjuvant therapy during pregnancy and breastfeeding	35
<b>M Bran</b>	Barriers and motivators for accessing psychological support services in Romanian companies	36
<b>I Buga, C Zincenco, L Sanduleac, I Deliv</b>	Biological mechanisms of avolition and anhedonia in schizophrenia: the reward circuit	36
<b>AL Bulumac</b>	Differences in level of affiliation to Alcoholics Anonymous (AA) organisation in individuals who attend AA meetings in Romania - a mixed methods research	37
<b>M Cernitanu</b>	The role of psychotherapy in the treatment of psychosomatic disorders	37
<b>J Chihai, A Bologan</b>	Anxiety – A progressive condition of humanitarian crises	38
<b>E Chkonia</b>	Ethical challenges in psychiatry	38
<b>E Chkonia</b>	Mental Health in Georgia	39
<b>GN Ciobanu-Hasovschi, C Stefanescu, C Stefanescu</b>	From Anorexia <i>Mirabilis</i> to ideal, media - conforming self-image	39
<b>A Como</b>	Challenges in Service Provision for Adolescents	40
<b>L Constantin-Malinoiu, L Duica</b>	Italy Syndrome in Romania	40
<b>L Damaschin</b>	Problem Management Plus intervention	41
<b>M Davidson</b>	How predictable is suicide risk?	41
<b>I Deliv, I Cosciug</b>	Depression in the elderly	42
<b>G de Girolamo</b>	DIAPASON Project: A multidimensional and multimethod investigation of schizophrenia spectrum disorder	42
<b>D Dilkov, G Dimitrova, T Nikolova</b>	Clinical case series of patients with drug-resistant paranoid schizophrenia showing improvement in positive and negative symptoms after rTMS treatment	43
<b>S Dimitrova</b>	Stress and diabetes in young adulthood. Risk factors, prevention and quality of life	43
<b>E Dobi, N Borici</b>	Psychological hindrances after ramp lesion injuries caused in sportive activities	44
<b>R Drake</b>	Supported Employment for People with PTSD	44
<b>L Duica</b>	Self-esteem and vulnerabilities of Romanians	45
<b>A Esanu, J Chihai</b>	Stigmatization of people with depression	45
<b>MA FFWasif</b>	Neurobiological and Treatment Advances of Obsessive-Compulsive Disorder	46

D Dilkov, G Dimitrova, T Nikolova	Clinical case series of patients with drug-resistant paranoid schizophrenia showing improvement in positive and negative symptoms after rTMS treatment	43
S Dimitrova	Stress and diabetes in young adulthood. Risk factors, prevention and quality of life	43
E Dobi, N Borici	Psychological hindrances after ramp lesion injuries caused in sportive activities	44
R Drake	Supported Employment for People with PTSD	44
L Duica	Self-esteem and vulnerabilities of Romanians	45
A Esanu, J Chihai	Stigmatization of people with depression	45
MA Elwasify	Neurobiological and Treatment Advances of Obsessive-Compulsive Disorder	46
M Filimon, A Nacu	Pathologic role of SARS-COV 2 infection in mood disorders	46
V Garstea, R Cosulean	FACT and ACT models – Differences and opportunities	47
HH Goldman	Advice from a Journal Editor on Publishing in Scholarly Journals	47
V Gorbunova	Training interventions for ukrainian mh professionals for better treatment of people with PTSD	48
D Hendrick	PTSD and Chronic Medical Illness: Implications for Diagnosis and Care	48
B Jacob	Integrating mental health in primary health care: role of multisectoral mental health networks for children and adolescents in Belgium	49
D Jelaga, V Oprea, M Belous, L Sanduleac	Stress and trauma: Catalysts of mood disorder development	49
H Katschnig	Psychiatry's contribution to the stigma of schizophrenia	50
KK Kowalczyk	Mental Health in Poland: Challenges, Reform, and Access to Care	50
J Lindert	Transgenerational effects of the traumatic events	51
R Lupu, V Levinschi, X Stupac, A Ceban, C Russu	The Seven CS: Requirements for care of people with mental illnesses outside psychiatric facilities	51
PRL Morgado	Treating anxiety - from old to new approaches	52
D Mucic	WPA Global Guidelines for Telepsychiatry	52
M Mutica	Trauma and Mind Control	53
R Muzic, A Istvanovic, D Stimac-Grbic, I Pavic-Simetin	Towards a balanced model of mental health care, an example from Croatia	53
V Nakov, R Dinolova, Z Zarkov, D Stoilova	Joint Action Implemental - what needs to be changed to improve the mental health system in Bulgaria?	54
V Nakov	Burnout, depression and suicide - self-care as a professional imperative	54
I Nastas	The value of some affective parameters in the additional treatment with estradiol in schizophrenia	55
V Oprea, D Jelaga, G Zaporozjan, S Oprea	Psychological and clinical-evolutionary aspects of alcohol addiction in women	55
I Pantic	Mental health in Serbia: challenges in addiction prevention, treatment and research	56
ED Pintilie, MC Pirlog, L Duica	The development of a mixed-mystical paranoid delusion	56

**ALL TOGETHER FOR MENTAL HEALTH:  
TRAUMA AND ITS PRICES FOR HUMANITY**

**12 – 15 October 2023  
Chisinau, Republic of Moldova**

**sanatatemintala.md  
mhasee.org**

## Possible risks of using medicinal plants as adjuvant therapy during pregnancy and lactation in mental patients

L Boronin, I Nastas

Department of Mental Health, Medical Psychology and Psychotherapy, State University of Medicine and Pharmacy Nicolae Testemitanu, Chisinau, Moldova

**Introduction.** Medicinal plants may contain various active substances that, when penetrating the placental barrier, may have potential teratogenic, toxic and delayed risks and effects on the fetus. The consequences of the interaction of biologically active substances of medicinal plants with psychotropic effects in human body could have many negative effects. These risks may be more unpredictable during pregnancy and lactation in patients with mental problems.

**Methods.** The methodology represents bibliographic synthesis of evidence-based scientific publications related to the use of medicinal plants with psychotropic effects during pregnancy and lactation.

**Results and discussions.** Patients often use herbal medicines to reduce depression, anxiety, sleep disorders and psychosomatic problems. Medicinal plants with anti-anxiety, antidepressant, hypnotic effects such as St. John's wort, valerian, passionflower, chamomile, peppermint, lemon balm, lavender, under various forms in combination with psychotropic drugs increases the potential risks during pregnancy and lactation.

**Conclusions.** Many medicinal plants with psychotropic effects can lead to clinical, biochemical and even genomic changes, influence drug interaction and plasma concentration of psychotropic drugs.

## Moringa Oleifera as adjuvant therapy during pregnancy and breastfeeding

L Boronin, I Nastas

Department of Mental Health, Medical Psychology and Psychotherapy, State University of Medicine and Pharmacy Nicolae Testemitanu, Chisinau, Moldova

**Introduction.** Moringa oleifera is a plant that contains important biologically active substances, is a natural source of tryptophan and have anxiolytic, antidepressant and sleep regulation effects. Taking into account that tryptophan is metabolized into serotonin and melatonin, the plant has an SSRI mechanism of action. Additionally, it was found anticonvulsant and neuroprotective effects, protection against oxidative stress in the CNS of pregnant women. Antioxidant, antimutagenic and antiviral properties contribute to the inhibition of the main protease of SARS-CoV-2 (Mpro). Used as an alternative therapy for pregnant and lactating women with iron deficiency, it increases the production of breast milk.

**Methods.** The methodology is based on synthesis of scientific based data from PubMed database till September 2023.

**Results and discussions.** Moringa oleifera is preferably used during pregnancy and the postpartum period for malnutrition. The plant contains 17 fatty acids, 19 amino acids, 92 nutrients, 36 anti-inflammatory substances, 46 antioxidants and 10 vitamins.

**Conclusions.** None of the sources report restrictions for the use of this plant during pregnancy and lactation. Moringa reduces the incidence of stunting in children.



NICOLAE TESTEMITANU STATE UNIVERSITY OF MEDICINE  
AND PHARMACY OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL REPUBLICII MOLDOVA



Eiretia



MENSANA  
CENTRUL NAȚIONAL DE ÎNDRĂGĂȘIRE ȘI ÎNTRĂJIRI  
PSIHICĂ ȘI SOCIALĂ

## The value of some affective parameters in the additional treatment with estradiol in schizophrenia

I Nastas

Department of Mental Health, Medical Psychology and Psychotherapy, USMF Nicolae Testemitanu, Chisinau, Republic of Moldova

**Introduction:** The bibliographic data report the effectiveness of estradiol as adjunctive treatment in women suffering from schizophrenia. It is reported that the adjuvant treatment with estradiol would require low doses of neuroleptics to obtain the therapeutic effect. Several studies starting since 2012 (Kulkarni, 2012) till 2019 (Weiser et al., 2019) come in with similar results.

**Methods:** A randomized, double-blind study was conducted in which patients have taken transdermal patches with 200 $\mu$ g estradiol. The age of inclusion was between 38 and 45 years. Affective parameters were analyzed in 50 patients (25 estradiol and 25 placebo). The duration of the study was 16 weeks.

**Results and discussions:** The following affective parameters from PANSS scale were assessed: blunted affect, emotional withdrawal, poor rapport, anxiety.

**Conclusions:** No significant differences were found in both patient groups at the beginning and the end of the study.

**Nastas I, Boronin L.** Markeri predictivi la etapa prodromală a schizofreniei. In: Culegere de rezumate. 80 de ani de inovație în sănătate și educație medicală. Congresul aniversar. Chișinău: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”; 2025. p. 458. CZU: 616.895.8-07. Available from: <https://congres.usmf.md/arhiva/congres-2025/culegere-de-rezumate/>

**NICOLAE TESTEMITANU**  
STATE UNIVERSITY  
OF MEDICINE AND PHARMACY  
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

**MJHS** Moldovan  
Journal of  
Health  
Sciences  
REVISTA DE ȘTIINȚE ALE SĂNĂȚĂII DIN MOLDOVA

Vol. 12  
3/2025

**ANEXA 2**

Categoria B

**CULEGERE DE REZUMATE**

*80 DE ANI DE INOVAȚIE ÎN SĂNĂȚATE  
ȘI EDUCAȚIE MEDICALĂ*

**Congresul aniversar**

20-22  
OCTOMBRIE  
20  
25

hr  
HR EXCELLENCE IN RESEARCH

„Creăm sănătatea viitorului”  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
NICOLAE TESTEMITANU DIN REPUBLICA MOLDOVA  
1945 2025  
Prin educație, cercetare și inovare

ISSN: 2345-1467  
e-ISSN: 1857-4696

CZU: 616.895.8-07

**MARKERI PREDICTIVI LA ETAPA PRODROMALĂ A SCHIZOFRENIEI****Igor Nastas, Larisa Boronin**

Conducător științific: Jana Chihai

Catedra de sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

**Introducere.** Etapa prepsihotică prodromală în schizofrenie începe cu primele semne ale bolii și durează până la apariția primelor simptome psihotice, având o medie de 4,8 ani. În total, perioada simptomelor nonspecifice acumulează o perioadă de peste 5 ani în care pacientul frecvent nu primește asistența specializată. Scop. Constă în cercetarea gradului de predictibilitate a simptomelor la etapa prodromală a schizofreniei în baza instrumentelor de diagnostic și evidențierea unor markeri biologici specifici. **Material și metode.** A fost efectuată analiza predictibilității metodelor de diagnostic existente pentru etapa prodromală a bolii utilizând coeficienți de corelație Pearson, Spearman și Kendall cat și teste Shapiro-Wilk, Shapiro-Francia, D'Agostino-Pearson și Jarque-Bera pentru distribuția anormală a datelor cat și curba ROC pentru evaluarea acurateței datelor. **Rezultate.** Conform rezultatelor pentru zona sub curba ROC (AUC) asupra unui lot bibliografic de 72 persoane pentru metodele de diagnostic al stadiului prodromal al schizofreniei Prodromal Questionnaire (PQ) / Structured Interview for Psychosis-Risk Syndromes (SIPS) / Scale of Prodromal Symptoms (SOPS), Prodromal Questionnaire Screen (PROD-screen) s-a constatat  $AUC = 0,831$ , ceea ce demonstrează o eficiență bună în identificarea persoanelor cu tulburări din spectrul psihozei. Totodată modificările unor citokine cum ar fi IL-10, IFN- $\gamma$ , IL-6, TNF- $\alpha$  au semnificație statistică și reflectă importanța citokinelor în patofiziologia schizofreniei. **Concluzii.** Utilizarea integrată a elementelor de diagnostic are un grad ridicat de acuratețe și poate fi utilă pentru depistarea persoanelor cu tulburări psihotice. Stresul oxidativ, modificarea activității enzimatică și inflamația reprezintă alte componente predictive ale dezvoltării unui episod psihotic. **Cuvinte-cheie:** schizofrenie, etapa prodromală, markeri biologici, screening.

**PREDICTIVE MARKERS IN THE PRODROMAL STAGE OF SCHIZOPHRENIA****Igor Nastas, Larisa Boronin**

Scientific adviser: Jana Chihai

Department of Mental Health, Medical Psychology and Psychotherapy, Nicolae Testemițanu University, Chișinău, Republic of Moldova

**Introduction.** The pre-psychotic prodromal stage in schizophrenia begins with the first subtle signs and continues until the onset of clear psychotic symptoms, lasting on average 4.8 years. Nonspecific symptoms may persist for over 5 years, often without the patient receiving specialized psychiatric care. **Objective.** To investigate the predictability of clinical symptoms during the prodromal stage of schizophrenia using diagnostic instruments and to identify relevant biological markers. **Material and methods.** We analyzed the predictive value of current diagnostic methods for the prodromal stage of schizophrenia using Pearson, Spearman, and Kendall correlation coefficients, as well as the Shapiro-Wilk, Shapiro-Francia, D'Agostino-Pearson, and Jarque-Bera tests for abnormal data distribution. ROC curve analysis was used to assess data accuracy. **Results.** The area under the ROC curve (AUC) was calculated based on a bibliographic dataset of 72 individuals, using the following diagnostic tools for the prodromal stage of schizophrenia: Prodromal Questionnaire (PQ), Structured Interview for Psychosis-Risk Syndromes (SIPS), Scale of Prodromal Symptoms (SOPS), and Prodromal Questionnaire Screen (PROD-screen). The  $AUC = 0.831$ , indicating good efficiency in identifying individuals with psychosis spectrum disorders. Additionally, changes in cytokines such as IL-10, IFN- $\gamma$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  were statistically significant and reflect the importance of cytokines in the pathophysiology of schizophrenia. **Conclusion.** The integrated use of diagnostic tools has a high degree of accuracy and can be useful for detecting individuals with psychotic disorders. Oxidative stress, changes in enzymatic activity, and inflammation are other predictive components in the development of a psychotic episode. **Keywords:** schizophrenia, prodromal stage, biological markers, screening.

- **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**
  - ✓ **Internaționale**

**Nastas I.** Rezistența și modele de terapii adjuvante în schizofrenie. Comunicare prezentată la: Conferința internațională a Societății Psihiatrilor, Narcologilor, Psihoterapeuților și Psihologilor Clinicieni; 24-26 noiembrie 2022.

<https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/Culegere%2024-26%20noi%202022%2C%20Conf%20S%20C4%82N%20C4%82TATEA%20MINTAL%20PENTRU%20TO%20C8%9AI.pdf>



<b>MENTAL HEALTH FOR ALL: BUILDING RESILIENCE AND QUALITY SERVICES</b>	
<b>THURSDAY, 24<sup>th</sup> of November 2022</b>	
08.30-09.00	<b>Registration of the participants</b>
<b>Opening of the Conference</b>	
09.00-09.30	Opening speech by the Ministry of Health (MH) Opening speech by “Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy (SUMP) Opening speech by the Society of Psychiatrists, Narcologists, Psychotherapists and Clinical Psychologists of the Republic of Moldova (SPNPPC) International response in crises intervention – Maura Reap - WHO
09.30-10.00	The launch of the online platform <a href="http://www.sanate-mintala.md">www.sanate-mintala.md</a> <b>Speakers:</b> - Representative of the Ministry of Health of the Republic of Moldova - Representative of the Swiss Cooperation Office in the Republic of Moldova - Victoria Condrat, local manager of the Moldovan-Swiss project MENSANA - "Support for the reform of mental health services in Moldova".
10.00 - 11.00	<b>Plenary session 1: Mental health in crisis situations</b> <b>Speakers:</b> - Prof. Daniel David (RO) - Cognitive-behavioural interventions in social crises - Prof. Martina Rojnic (HR) - The role of the European mental health professionals in wartime and during the pandemic - Bolea Zinaida, Assoc. Prof. - Psychoanalytic perspectives on historical trauma <b>Moderator: Chihai Jana</b>
11.00-11.30	<b>COFFEE TIME, Video spot, Promotional poster / videos from the partners</b>

13.00-14.00	<b>LUNCH BREAK</b>	
14.00-15.15	<b>Plenary session 3: Interdisciplinary approach to neurocognitive disorders</b> <b>Speakers:</b> - Coşciug Ion, Assoc. Prof., Deliv Inga, Assoc. Prof. – Management of cognitive and non-cognitive disorders in dementia. <b>Moderator: Coşciug Ion</b>	
15.15-15.30	<b>Video spot, Promotional poster / videos from the partners</b>	
15.30-16.50	<b>Symposium 1 - Mental health in children</b> <b>Speakers:</b> - Dr. Florina Rad, Assoc. Prof., Dr. Emanuela Andrei, Univ. Assist., Dr. Ilinca Mihailescu, Univ. Assist. (RO) - The dynamics of affective disorders in children and adolescents — online - Dr. Deliv Inga, Assoc. Prof. - Depression in children and adolescents - Garştea Victoria - Approach to children with ASD - Dr. Jana Chihai, Assoc. Prof. - Depression and anxiety — approaches and treatments - Dr. Alina Bologan, Therapeutic approach in generalized anxiety disorder. <b>Moderator: Deliv Inga</b>	<b>Symposium 2 - Cross-border research collaboration in mental health between the Republic of Moldova and Romania</b> <b>Speakers:</b> - Prof. Chirița Vasile, Prof. Chirița Roxana, Dobrin Romeo, Assoc. Prof., Dr. Nedelciuc Gheorghe – Iași (RO) - The biological orientation by C. I. Parhon — opening the way to Socola school (30 minute offline) - Oprea Valentin, Assoc. Prof. - The psychiatric service in the Republic of Moldova. Past, present and future. <b>Moderator: Oprea Valentin</b>
16.50-17.10	<b>COFFEE TIME, Video spot, Promotional poster / videos from the partners</b>	
17.10-18.30	<b>Symposium 3 - Contemporary treatments in severe mental disorders</b> <b>Speakers:</b> - Dr. Gabriel-Cristian Marinescu (RO) - Modern therapeutic options for the treatment of the resistant depression – sponsored by Janssen - <u>Nastas Igor</u> , Assoc. Prof. - Resistance and patterns of adjunctive therapies in schizophrenia - Oprea Valentin, Assoc. Prof. - Therapeutic management in bipolar affective disorder. Relevant issues in the clinical practice	<b>Symposium 4 - Young researchers in psychiatry</b> <b>Speakers:</b> - Radilova Iulia - The relationship between the severe mental disorders and COVID-19 outcomes: severity and mortality - Musiuc Iulia - Practices and therapeutic options for the anxiety disorders in patients with bipolar affective disorder - Jelaga Dorin – The severe mental disorders. Peripheral biomarkers in the first psychotic episode - Gherasim Sanda – The severe mental disorders: psycho-social recovery within the community mental health services

**Nastas I.** Aspirina adjunctivă vs estradiol la pacienții cu schizofrenie. Comunicare prezentată  
 Congresul Internațional al Societății Psihiatrilor, Narcologilor, Psihoterapeuților și Psihologilor  
 Clinicieni; 23–26 iunie 2021; Chișinău, Republica Moldova.  
[https://ibn.idsi.md/ro/collection\\_view/1829](https://ibn.idsi.md/ro/collection_view/1829)



**SESIUNI PRE-CONGRES**

<b>MIERCURI, 23 iunie 2021</b>		
15.00-17.00	<p><b>Sesiune Pre-CONGRES 1 - pentru REZIDENȚI MEDICINIȘTI</b></p> <p><b>Moderator: Igor NASTAS</b></p> <p><b>Speaker: Michael DAVIDSON</b>, MD, PhD, profesor universitar (ISRL) - Clase noi de remedii în terapia schizofreniei</p>	<p><b>Sesiune Pre-CONGRES 2 - pentru PSIHOLOGI CLINICIENI</b></p> <p><b>Moderator: Inga DELIV</b></p> <p><b>Speaker: Cornelia ADEOLA</b>, psiholog, psihoterapeut (MLD) - Terapia bazată pe mentalizare - concept teoretic și tehnici de lucru</p>
<b>Sănătatea mintală într-o lume plină de provocări</b>		<b>Mental Health in this Challenging World</b>
<p><b>Președintele de Onoare al Congresului:</b>  <b>Norman SARTORIUS</b>, MD, PhD, FRCPsych.</p>		<p>Președintele Asociației pentru Îmbunătățirea Programelor de Sănătate Mintală (AMH)</p>
<p><b>Președintele Congresului:</b>  <b>Jana CHIHAI</b>, MD, PhD, conferențiar universitar</p>		<p>Președintele Societății Psihiatrilor, Narcologilor, Psihoterapeuților și Psihologilor Clinicieni din Republica Moldova (SPNPPC)</p>
<b>JOI, 24 iunie 2021</b>		
08.30-09.00	<b>Înregistrarea participanților</b>	
09.00-09.30	<b>Deschiderea Congresului</b>	
	<p><b>Cuvânt de deschidere:</b>  <b>Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale (MSMPS) - Tatiana ZATÎC</b>, Secretar General, MSMPS  <b>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” (USMF) - Emil CEBAN</b>, rectorul USMF “N. Testemițanu”  <b>Președintele de Onoare al Congresului: Norman SARTORIUS</b>, MD, PhD, FRCPsych.  <b>Proiectul MENSANA - “Suport pentru reforma serviciilor de sănătate mintală în Moldova” - Victoria CONDRAT</b>, MPH, Manager local de proiect.</p>	

SÂMBĂȚĂ, 26 iunie 2021	
09.00-10.30	<p><b>Sesiunea plenară 7 - MODELAREA VIITORULUI SĂNĂTĂȚII MINTALE: TELEPSIHIAȚIA ȘI ALTELE</b></p> <p><b>Speakeri:</b>  <b>Daniel DAVID</b>, MD, PhD, profesor universitar (ROM) - <b>Pandemie, psihoterapie și tehnologie: Riscuri și oportunități.</b>  <b>Cornelia ADEOLA</b>, psiholog, psihoterapeut (MLD) - <b>Avantaje, reguli și principii etice ale consilierii online</b>  <b>Dr Manuela RUSSO</b>, PhD, Manager de proiect în studiul IMPULSE - <b>Implementarea unei intervenții digitale pentru pacienții cu psihoză în cinci țări cu venituri mici și medii din Europa de Sud-Est: studiul IMPULSE</b></p> <p><b>Moderator: Jana CHIHAI</b></p>
10.30-11.00	<p><b>PAUZĂ DE CAFEA</b></p> <p>Spot video, Poster promoțional/ video-uri ale partenerilor</p>
11.00-12.30	<p><b>Sesiunea plenară 8 - BOLILE MINTALE SEVERE</b></p> <p><b>Speakeri:</b>  <b>Michael DAVIDSON</b>, MD, PhD, profesor universitar (ISRL) – <b>Simptomele negative în schizofrenie</b>  <b>Pedro MORGADO</b>, MD, PhD, asistent universitar (PORT) - <b>Tratarea anxietății în Portugalia secolului XXI</b>  <b>Igor NASTAS</b>, MD, PhD, conferențiar universitar (MLD) - <b>Aspirina adjunctivă vs estradiol la pacienții cu schizofrenie</b>  <b>Larisa BORONIN</b>, MD, PhD, conferențiar universitar (MLD) - <b>Farmacoterapia în perioada de sarcină</b></p> <p><b>Moderator: Igor NASTAS</b></p>
12.30-13.30	<p><b>PAUZĂ DE PRÂNZ</b></p>
13.30-14.30	<p><b>Sesiunea plenară 9 - CONTROLUL ASUPRA TUTUNULUI, REDUCEREA DAUNELOR ȘI ȘTIINȚA: ADUCEREA UNUI NOU SUFLU ÎN STRATEGIILE DE RENUNȚARE - ACTUALIZĂRI ÎN TRATAMENT</b></p> <p><b>Speakeri:</b>  <b>Peter HAJEK</b>, Profesor de psihologie clinică, Institutul Wolfson de Medicină Preventivă, Universitatea Queen Mary din Londra (GRBR) - <b>Au un rol țigările electronice în reducerea morții și a bolilor cauzate de fumat?</b>  <b>Academicianul Oleg CIABAN</b>, MD, PhD, Prof. univ., Șef al Catedrei de Psihologie Medicală, Medicină Psihosomatică și Psihoterapie, Universitatea Națională de Medicină. Bogomolets (UKR) - <b>Dependența psihologică de fumat, metode de asistență psihologică în renunțarea la fumat</b></p> <p style="text-align: center;"><i>Organizatorul și sponsorul simpozionului - SERAD S.R.L. (revista Sănătate)</i></p> <p><b>Moderator: Grigore GARAZ</b></p>

**Nastas I.** The value of some affective parameters in the additional treatment with estradiol in schizophrenia. Comunicare prezentată la: International Joint Event: 7th Eastern European Conference of Mental Health “In and Out of Your Mind”, 4th International Public Mental Health Conference, 3rd International Congress of the SPNPPC. Chişinău, Republic of Moldova; 12–15 Oct 2023. Available from:.

<https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/Abstract%20Book%20All%20Together%20for%20Mental%20Health%202023.pdf>



#### Thursday, 12 October, 2023 – “A” Hall (HYBRID)

08.30-09.30 - **Registration of the participants**

09.30 - **Welcome and Introduction**

- Opening speech by the representative Ministry of Health of Republic of Moldova (MH)
- Opening speech by the representative of the Parliamentary commission in the social and medical field
- Opening speech by the representative of the Nicolae Testemiţanu State University of Medicine and Pharmacy (SUMP)
- Opening speech by the representative of the Society of Psychiatrists, Narcologists, Psychotherapists and Clinical Psychologists of the Republic of Moldova (SPNPPC)
- Opening speech by the representative of the Mental Health Association of South-Eastern Europe (MHASEE)
- Opening speech by representative of the Swiss Cooperation Office in the Republic of Moldova

- 11.30 **Thematic Session: Quality assessment of mental health services**
- 12.30
- Assessing and improving the quality of services in psychiatric institutions - **Raluca Nica** (Romania)
  - From traditional institutions to assertive community services. Modern shifts in mental health - **Tiberiu Rotaru** (Romania)
  - Implementation of Article 110 of the Criminal Code in the Romanian psychiatric system - **Ciprian Bacila, Mihaela Tanase** (Romania)

**Chair: Cristina Nestor** (Moldova)

- 12.30 **Thematic Session: New trends in the treatment of mental disorders**
- 13.30
- Problem Management Plus (PM+) Intervention - Implementation in Moldova – **Lilia Damaschin** (Moldova)
  - Biological mechanisms of avolition and anhedonia in schizophrenia: the reward circuit - **Ina Buga, Cornelia Zincenco, Lidia Sanduleac, Inga Deliv** (Moldova)
  - Therapeutic interventions in hypochondria - **Tudor Titorog, Anatol Nacu** (Moldova)
  - Stress and trauma: catalysts of mood disorder development - **Dorin Jelaga, Valentin Oprea, Mihaela Belous, Lidia Sanduleac** (Moldova)

**Chair: Valentin Oprea** (Moldova)

- 14.30 **Thematic Session: Advancing mental health: from psychedelics to psychotherapy, and beyond**
- 16.00
- Psychedelics and the future therapies for anxiety disorders and PTSD - **Alexandra Bolos, Cristina Nedelcu, Corina Alexinschi, Nicoleta Bobutanu, Ovidiu Alexinschi** (Romania)
  - The mirage of new psychoactive substances and the dream factory - **Ovidiu Alexinschi, Cristina Nedelcu, Corina Alexinschi, Nicoleta Bobutanu, Alexandra Bolos** (Romania)
  - The value of some affective parameters in the additional treatment with estradiol in schizophrenia - **Igor Nastas** (Moldova)
  - BPD - The impact on carers, friends, and communication - **Cornelia Adeola, Radislav Cosulean, Jana Chihai** (Moldova)
  - The role of psychotherapy in the treatment of psychosomatic disorders - **Mariana Cernitanu** (Moldova)

**Chair: Mariana Cernitanu** (Moldova)

- 16:00 **Thematic Session: Psychological intervention in traumatic events**
- 16:45
- Emotional regulation in Cognitive-Behavioral Therapy - **Raluca Nica** (Romania)
  - Cognitive-Behavioral Therapy tools to work with body-image in (pre)adolescent girls - **Diana Stanculeanu** (Romania)

**Chair: Jana Chihai** (Moldova)

**Nastas I.** Abnormal response to niacin in schizophrenia. Comunicarea prezentată la: A 8-a Conferință Est-Europeană de Sănătate Mintală „In and Out of Your Mind” și al 4-lea Congres Internațional al SPNPPC; 10–13 oct 2024; Chișinău, Republica Moldova. USMF „Nicolae Testemițanu”.  
[https://conferinte.stiu.md/event\\_page/1130](https://conferinte.stiu.md/event_page/1130)

Dincolo de Granițe: Uniți pentru Sănătatea Mintală		Beyond Borders: United for Mental Health	
LEGEND	Plenary session	Thematic session	
	Symposium	Networking	
<b>SATURDAY, 12 OCT 2024</b>			
	<b>Senate Hall</b>	<b>Hall 205</b>	
14:40-16:00	<b>Symposium 5:</b> Contemporary treatment strategies for anxiety disorders: A focus on pharmacological and rehabilitation approaches Jana Chihai (Moldova) (with support of Top Pharma)	<b>Thematic session 6: Harm reduction and Noxious Prevention</b> Alcohol consumption and its far-reaching effects on mental and public health - Madalina Bivol (Moldova)	
	<b>Plenary session 9: Future approaches in psychiatry</b>	<b>Smoking and health: risks, harmful effects and prevention</b> Natalia Caraman (Moldova)	
	Virtual assessment of symptoms in psychiatry Michael Davidson (Israel)	The science about drug use: impact and prevention Madalina Valache (Moldova)	
	Future treatments in schizophrenia - good news and bad news Mark Weiser (Israel)	Psychoactive substance use during adolescence. Age-specific characteristics - Dorin Jelaga (Moldova)	
	<b>Chair: Jana Chihai (Moldova), Igor Nastas (Moldova)</b>	<b>Chair: Inga Deliv (Moldova), Cornelia Adeola (Moldova)</b>	
16:00-16:30	<b>COFFEE TIME</b> Video spot, Promotional poster / videos from the partners		
	<b>Senate Hall</b>	<b>Hall 205</b>	
16:30-18:00	<b>Symposium 6:</b> Exploring the frontiers of interventional psychiatry: Advances, techniques and clinical application	<b>Symposium 7:</b> Building the peer movement in Republic of Moldova. Is now the right time for user empowerment?	
	Transcranial magnetic stimulation: Innovation and efficacy in modern psychiatric treatments - Ciprian Bacila (Romania)	<b>Theoretical perspective: ethical and condition for good care within community model of care</b> Jenny Boumas, Faith Thompson (Netherlands)	
	Esketamine in the treatment of severe depression: Innovation and efficacy in psychiatric interventions - Andreea Grama (Romania)	<b>Supporting peer work and movement in Moldova</b> Cristina Nestor (Moldova)	
	Psychedelics as emerging therapies: Redefining psychiatric treatment - Bianca Macavei (Romania)	<b>The experience of being a peer in Moldova</b> Aliona Mutu, Ana Tincu (Moldova)	
	Electroconvulsive therapy and informed consent: Navigating clinical efficacy and patient rights - Claudia Anghel (Romania)	<b>Supporting peer workers from within the system</b> Viorica Ursu, Izabela Moroz, Mariana Lupascu (Moldova)	
	<b>Chair: Valentin Oprea (Moldova), Ion Cosciug (Moldova)</b>	<b>Chair: Faith Thompson (Netherlands), Cristina Nestor (Moldova)</b>	
<b>SUNDAY, 13 OCT 2024</b> Event Presidents: Jana Chihai (Moldova), Howard H: Goldman (USA), Mihail Cristian Pirlog (Romania)			
09:00-10:40	<b>Symposium 8:</b> Neurodegeneration - Dysmetabolic and cognitive issues - Ion Cosciug (Moldova) (with support of Gedeon Richter Moldova)		
	<b>Plenary session 10: Charting new paths in mental health</b>		
	Evaluating the effect of the wellness recovery action plan (WRAP) for nurses: Study protocol of a randomized controlled trial - So Yayama (Japan)		
	Mental health care reforms in Belgium: primary psychological care - Sarah Morsink (Belgium), Bernard Jacob (Belgium)		
	Tobacco harm reduction: Key strategic themes with a focus on people with schizophrenia spectrum disorders - Riccardo Polosa (Italy)		
	<b>Symposium 9:</b> Long acting treatment in SMD - Jana Chihai (Moldova) (with support of Janssen Pharmaceuticals / Johnson & Johnson)		
10:40-11:00	<b>COFFEE TIME</b> Video spot, Promotional poster / videos from the partners		
11:00-12:30	<b>Plenary session 11: Perspectives in Psychiatry</b>		
	The path to healthier workplaces: Lessons learned and future directions in workplace mental health Virginia Mendes da Conceicao (Portugal)		
	Sentiment as attitude. Prevention of the recurrent depressive disorder - Petre Radescu (Romania)		
	Psychedelic psychotherapy: current perspectives and challenges - Azizbek Boltaev (Uzbekistan)		
	Analysing alcohol dependence and legislative changes in Uzbekistan - Amir Rashidov (Uzbekistan)		
	Delusional (self-) misidentification and being controlled syndromes: three cases report and discussion - Pier Luca Bandinelli (Italy)		
	Phenomenologically oriented psychiatry and psychopathology in Europe: Reasons for its decline and hopes for its recovery - Pier Luca Bandinelli (Italy)		
Abnormal response to niacin in schizophrenia - Igor Nastas (Moldova)			
Inflammation markers in pregnancy and postpartum mental disorders - Larisa Boronin (Moldova)			
12:30-13:30	<b>LUNCH BREAK</b>		



EACCME®

European Accreditation Council for Continuing Medical Education

## Certificate

The *Beyond Borders: United for Mental Health*

*Chişinău, Moldova, 10/10/2024 - 13/10/2024*

organized by *The Society of Psychiatrists, Narcologists, Psychotherapists and Clinical Psychologists of the Republic of Moldova together with "Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy from the Republic of Moldova.*

has been accredited

by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME®)  
for a maximum of 27.5 European CME credits (ECMEC®s).

**Dr. Igor Nastas**

has been awarded [27.5] European CME Credits (ECMEC®s)  
for his/her attendance at this event.

Prof. Vassilios Papalois  
President of UEMS

Dr João Grenho  
Secretary General of UEMS

### Accreditation Statement

Each medical specialist should claim only those credits that he/she actually spent in the educational activity.

Through an agreement between the European Union of Medical Specialists and the American Medical Association, physicians may convert EACCME® credits to an equivalent number of AMA PRA Category 1 Credits™. Information on the process to convert EACCME® credits to AMA credits can be found at <https://edhub.ama-assn.org/pages/applications>.

Live educational activities occurring outside of Canada, recognised by the UEMS-EACCME® for ECMEC® credits are deemed to be Accredited Group Learning Activities (Section 1) as defined by the Maintenance of Certification Program of the Royal College of Physicians and Surgeons of Canada.

### Information regarding the conversion of EACCME® credits

Credit will be converted based on one (1) hour of participation equalling one credit for all activities. Physicians wishing to convert EACCME® credits to AMA PRA Category 1 Credit™ will be required to access the AMA website at <https://edhub.ama-assn.org/pages/applications> to obtain the necessary paperwork and instructions. Physicians and other health care professionals will be required to pay a processing fee to the AMA.

For other countries, please contact the relevant national/regional accreditation authority.

# CERTIFICATE OF PARTICIPATION

This certificate is awarded to

**Igor Nastas**

for participation in the International Joint Event:

## BEYOND BORDERS: UNITED FOR MENTAL HEALTH

4th International Congress of the SPNPPC

8th Eastern European Conference of Mental Health In and Out of Your Mind

Chisinau, Republic of Moldova, 10 - 13 October 2024

Seria MPS, cod XXIV, Nr. 024, credite 30

Howard H. Goldman  
President of the Conference

Jana Chihai  
President of the Conference

Emil Ceban  
President of the Scientific Committee

Mihail Cristian Pîrlig  
President of the Organizing Committee

**Nastas I.** Aspecte ereditare în schizofrenie. Comunicare prezentată la: Congresul Internațional al Societății Psihiatrilor, Narcologilor, Psihoterapeuților și Psihologilor Clinicieni din Republica Moldova „Sănătatea mintală – o prioritate, prezentă și necesitate a societății contemporane”; 27–29 iunie 2018; Chișinău, Republica Moldova. Available from: <https://sanatatemintala.md/ro/congres-ro/congres-2018-ro>

**Rezoluția Congresului**  
**CULEGEREA CONGRESULUI**

**MENSANA**  
Suport pentru reforma serviciilor de sănătate mintală în Moldova

Ministerul Sănătății,  
Muncii și Protecției Sociale  
al Republicii Moldova

Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra  
Swiss Agency for Development and Cooperation SDC  
Agenția Elvețiană pentru Dezvoltare și Cooperare  
Швейцарское управление по развитию и сотрудничеству

CONGRES INTERNAȚIONAL al  
**SPNPPC**  
Societatea Psihiatrilor, Narcologilor, Psihoterapeuților și Psihologilor  
Clinicieni din Republica Moldova

Chișinău, **2018**  
Ediția I a CONGRESULUI INTERNAȚIONAL  
al SOCIETĂȚII PSIHIATRILOR, NARCOLOGILOR,  
PSIHOTERAPEUȚILOR ȘI PSIHOLOGILOR CLINICIENI  
din REPUBLICA MOLDOVA

SĂNĂTATEA MINTALĂ - O PRIORITATE,  
PREZENȚĂ ȘI NECESITATE A  
SOCIETĂȚII CONTEMPORANE

27 - 29 iunie 2018

GEDEON RICHTER | Janssen | Grndex | VELFAR | NOBEL | TOP PHARM | EGIS

16.15-18.00	<p><b>Simpozion 4 PSIHOTERAPIA DE ORIENTARE PSIHODINAMICĂ (II)</b>  <b>MODERATOR: Anatol Nacu, Stanislav Groppa (MDA)</b></p> <p><b>Dinamica sindromului ADHD: studiu clinico-catamnestic</b>  <b>Daniel Paladiciuc</b> psihiatru,      doctorand (MDA)</p> <p><b>Epilepsia ca factor psihotraumatizant la copii și adolescenți și crize psihogene non- epileptice</b>  <b>Elena Condrațiu</b> psihiatru (MDA)</p>	<p><b>Simpozion 5 SĂNĂTATEA MINTALĂ A COPIILUI ȘI ADOLESCENTULUI</b>  <b>MODERATOR: Jana Chihai (MDA)</b></p> <p><b>“Red flags” în depresia la adolescent</b>  <b>Dr. Raluca Ghionaru</b>, medic      primar, medicina de familie,      Asociația Română pentru      Educație Pediatrică în Medicina      de Familie (AREPMF) (RO)</p> <p><b>Depresia la adolescent - Anamaria Ciubara</b>, psihiatru,      dr.med. conf. univ., Spitalul de      psihiatrie Elisabeta Doamna,      Galați (RO)</p> <p><b>Rolul factorilor predispozanți în consumul de droguri la adolescenți</b>  <b>Valentin Oprea</b>, conf.univ.      USMF „Nicolae Testemițanu”      (MDA)</p>	<p><b>Simpozion 6 CERCETAREA ÎN SĂNĂTATE MINTALĂ</b>  <b>MODERATOR: Laura Shields (NLD)</b></p> <p><b>Implementarea cercetării științifice în sănătatea mintală</b>  <b>Laura Shields</b> PhD (NLD),  <b>Soumitra Pathare</b>, MD PhD (IND)</p> <p><b>Aspecte ereditare în schizofrenie</b>  <b>Igor Nastas</b>, conf.univ. USMF      „Nicolae Testemițanu” (MDA)</p> <p><b>Metode de cercetare în adictologie</b>  <b>Stanislav Grosu</b>, asist.univ. USMF      „Nicolae Testemițanu” (MDA)</p>
18.30-19.00	<b>ÎNCHIDEREA SOLEMNĂ A CONGRESULUI</b>		

✓ **naționale cu participare internațională**

**Nastas I.** Terapii hormonale in schizofrenie. Studii clinice. In: Conferința Națională cu participare Internațională – SĂNĂTATEA MINTALĂ – PROMOVARE, INTERVENȚIE ȘI REABILITARE. 14-15 noiembrie 2019.

[https://sanatatemintala.md/images/conferinta\\_noiembrie\\_2019/program\\_conferinta\\_14\\_15\\_11\\_2019.pdf](https://sanatatemintala.md/images/conferinta_noiembrie_2019/program_conferinta_14_15_11_2019.pdf)

<b>Conferința Națională cu participare Internațională – SĂNĂTATEA MINTALĂ – PROMOVARE, INTERVENȚIE ȘI REABILITARE</b>	
<b>JOI 14 NOIEMBRIE 2019</b>	
08.30-09.00	Înregistrarea participanților
09.00-09.30	Deschiderea conferinței
	Cuvânt de deschidere din partea Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale (MSMPS) Cuvânt de deschidere din partea Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (USMF) Cuvânt de deschidere din partea Societății Psihiatrilor, Narcologilor, Psihoterapeuților și Psihologilor Clinicieni din Republica Moldova (SPNPPC)
09.30-10.00	Situația Sistemului de Sănătate Mintală în Republica Moldova - <b>Chihai Jana, d.ș.m., conf. univ. (RM)</b>
10.00 - 11.00	<b>Sesiunea plenară 1: Tulburările mintale severe - o provocare în practica psihiatrică de zi cu zi: Partea I</b> - Cariprazina- acțiune multimodală benefică în tratamentul schizofreniei – <b>Prof. Mirela Manea, Dr. (RO)</b> <i>cu suportul sponsorului de platina – Reprezentanța „Gedeon Richter” în Republica Moldova</i> <b>Moderator: Ion Coșciug</b>
11.00-11.30	<b>Pauză de cafea</b>
11.30-13.00	<b>Sesiunea plenară 2: Tulburările mintale severe - o provocare în practica psihiatrică de zi cu zi: Partea II</b> - Paliperidona de la prezent spre viitor în tratamentul schizofreniei, <b>Dr. Gabriel-Cristian Marinescu (RO)</b> - Experiența clinică în tratamentul bolnavilor psihici cu paliperidonă, <b>Conf. Valentin Oprea, Dr. (MD)</b> <i>cu suportul sponsorului de aur – LLC „Johnson &amp; Johnson”</i> <b>Moderatori: Inga Deliv, Cezar Babin</b>

<b>VINERI 15 NOIEMBRIE 2019</b>		
09.00-10.30	<b>Sesiunea plenară 4: Psihoterapia – o alegere eficientă pentru intervenția în sănătatea mintală</b> - Noi dezvoltări în psihoterapia cognitiv-comportamentală: psihoterapia cognitiv-comportamentală integrativă și multimodală – <b>Prof. Daniel David, Dr. (RO)</b> - Clarificări psihanalitice asupra conceptului de spațiu psihic – <b>Prof. Anatol Nacu, Dr. (MD)</b> <b>Moderatori: Raluca Nica, Jana Chihai</b>	
10.30-11.30	<b>Sesiunea plenară 5: Tulburările mintale severe - o provocare în practica psihiatrică de zi cu zi: Partea IV</b> - Basic assessment of dementia-the role of family doctors, specialists and dementia professionals - general overview of service provision for dementia – <b>Karel Kraan, Dr. (CH)</b> - Dacă tineretea ar ști și bătrânețea ar putea... - <b>Conf. Inga Deliv, Dr. (MD)</b> <i>cu sprijinul educațional oferit de Gedeon Richter în Republica Moldova – sponsor de platina</i> - Abordări și intervenții în tulburări depresive majore – <b>Conf. Jana Chihai, Dr. (MD)</b> <i>cu sprijinul educațional oferit de reprezentanța KRKA în Republica Moldova</i> <b>Moderator: Ion Coșciug</b>	
11.30-12.00	<b>Pauză de cafea</b>	
12.00-13.30	<b>Sesiunea plenară 6: Importanța cercetării în psihiatria modernă</b> - From premorbid to prodromal – <b>Michael Davidson MD, (IL)</b> - <b>Terapii hormonale in schizofrenie. Studii clinice – Conf. Igor Nastas, Dr. (MD)</b> - O nouă paradigmă în tratamentul schizofreniei – <b>Conf. Ion Coșciug, Dr. (MD)</b> <i>cu sprijinul educațional oferit de Gedeon Richter în Republica Moldova – sponsor de platina</i> <b>Moderatori: Igor Nastas, Larisa Boronin</b>	
13.30 - 14.30	<b>Pauza de masă</b>	
14.30 - 16.00	<b>Simpozion 5: Tratament coercitiv în sănătatea mintală</b> - Management of aggression - <b>Karel Kraan, Dr. (CH)</b> - Servicii de sănătate mintală - de la teorie la practică – <b>Mihail Cristian Pirlog, Dr. (RO), Mihai Mutică, Dr. (RO)</b> - Medicația și internarea nevoluntară, un rău necesar în urgențele psihiatrice - experiența Spitalului din Siret - <b>Tiberiu Rotaru Anghelescu, Dr. (RO)</b> <b>Moderator: Ion Coșciug</b>	<b>Simpozion 6: Insomnia – noi abordări și intervenții</b> - Terapia cognitive comportamentală în insomnii – <b>Prof. Daniel David, Dr. (RO)</b> - Insomnia și comorbiditățile psihiatrice – <b>Conf. Jana Chihai, Dr. (MD)</b> - Fiziologia somnului; Insomnia – etiologie, epidemiologie, fiziopatologie. – <b>Prof. Victor Vovc Dr. (MD)</b> - Insomnia – clasificare, diagnostic, tratamente - <b>Adrian Lupușor, Dr. (MD)</b> <b>Moderatori: Anatol Nacu, Jana Chihai</b>
16.00 – 16.30	<b>Expoziții, postere</b>	
16.30 - 18.00	<b>Simpozion 7: Abordări psihodinamice în sănătatea mintală</b> - Câteva reflecții psihanalitice asupra cadrului psihoterapeutic în lucrul cu copiii-victime ale abuzului – <b>Parascovia Topada (MD)</b> - Recuperarea psihosocială a deținuților din perspectiva considerațiilor psihanalitice asupra vulnerabilității narcisice – <b>Conf. Zinaida Bolea (MD)</b> <b>Ion Curea (MD)</b> - Impactul psihologic al traumei psihice la copiii care suferă de epilepsie – <b>Elena Condratiuc (MD)</b> <b>Moderator: Anatol Nacu, Zinaida Bolea</b>	<b>Simpozion 8: Perspective în calitatea cercetării în sănătatea mintală</b> - Placebo and nocebo, history and definition – <b>Michael Davidson MD, (IL)</b> - Calitate în sănătatea mintală?! – <b>Monica Laura Cara, Dr. (RO), Mihail Cristian Pirlog, Dr. (RO)</b> - Criterii clinice de rezistență în schizofrenie – <b>Conf. Larisa Boronin, Dr. (MD)</b> <b>Moderatori: Igor Nastas, Larisa Boronin</b>
18.00	<b>ÎNCHIDEREA SOLEMNĂ A CONFERINȚEI</b>	

**Nastas I. Markeri predictivi la etapa prodromală a schizofreniei. Comunicarea prezentată la:  
 Conferința-satelit „Noi orizonturi în sănătatea mintală”; 20–23 oct 2025; Republica Moldova.**

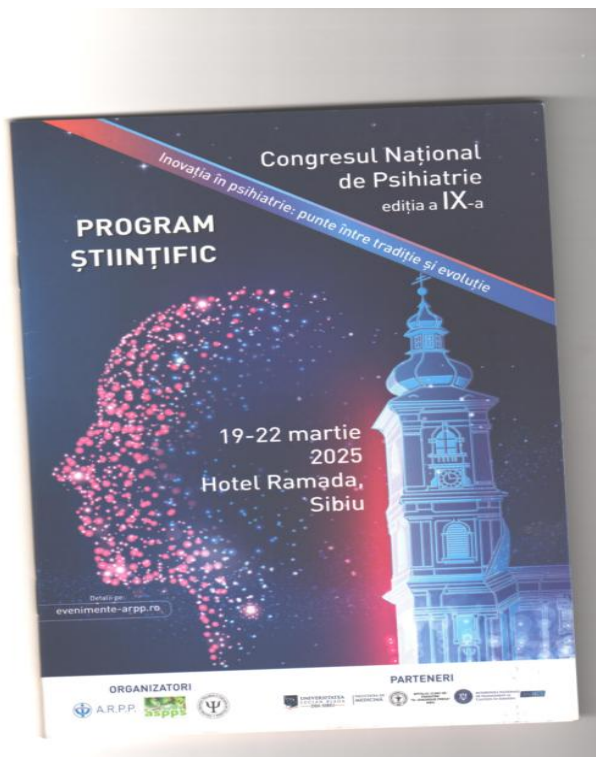
[https://conferinte.stiu.md/event\\_page/1584](https://conferinte.stiu.md/event_page/1584)



14 <sup>00</sup> -14 <sup>15</sup>	<p><i>Cuvânt de salut</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Igor NASTAS</b> (Moldova), dr. șt. med., conf. univ., Catedra de sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie, coordonator științific, Laboratorul de sănătate mintală, USMF „Nicolae Testemițanu”</li> <li>• <b>Vitalie LISNIC</b> (Moldova), dr. hab. șt. med., prof. univ., Șef Catedra de neurologie Nr.1 USMF „Nicolae Testemițanu”</li> <li>• <b>Andrei EȘANU</b> (Moldova), asist. univ., Catedra de sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie USMF „Nicolae Testemițanu”, consultant OMS</li> </ul>
14 <sup>15</sup> -14 <sup>25</sup>	<p>Noi strategii de neuroprotecție post-AVC: Aplicarea realității virtuale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Ana GRECINSCHII</b> (Moldova)</li> </ul>
14 <sup>25</sup> -14 <sup>35</sup>	<p>Sindromul Miller-Fisher cu midriază areactivă bilaterală și boala Graves-Basedow: raportare de caz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Evelina ȘABANOV</b> (Moldova)</li> </ul>
14 <sup>35</sup> -14 <sup>45</sup>	<p>Comportamentul suicidal în tulburarea de personalitate borderline: evaluare și intervenție timpurie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Dorin JELAGA</b> (Moldova)</li> </ul>
14 <sup>45</sup> -15 <sup>05</sup>	<p>Markeri predictivi la etapa prodromală a schizofreniei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Igor NASTAS</b> (Moldova)</li> </ul>
15 <sup>05</sup> -15 <sup>15</sup>	<p>Accidentul vascular cerebral ischemic posterior acut revascularizat: afectare supratentorială versus infratentorială</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Irina TEACĂ</b> (Moldova)</li> </ul>
15 <sup>15</sup> -15 <sup>25</sup>	<p>Tulburările de comportament alimentar la adolescenți – rolul pediatrului în identificarea și intervenția timpurie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Alina BOLOGAN</b> (Moldova)</li> </ul>
15 <sup>25</sup> -15 <sup>35</sup>	<p>Factori de predicție a evoluției funcționale nefavorabile după tromboliza intravenoasă în accidentul vascular cerebral ischemic</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Adriana ARABADJI</b> (Moldova)</li> </ul>
15 <sup>35</sup> -15 <sup>45</sup>	<p>Stresul oxidativ și inflamația neuropsihiatrică</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Vitalie FILIP</b> (Moldova)</li> </ul> <p>(cu sprijinul TopPharm)</p>
15 <sup>45</sup> -15 <sup>52</sup>	<p>Relația dintre workaholism și stresul academic: demers teoretico-aplicativ în context universitar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Ina MORARU</b> (Moldova)</li> </ul>
15 <sup>52</sup> -16 <sup>00</sup>	<p>Calitatea vieții în bolile respiratorii cronice: abordări bioetice în practica medicală</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Alexandrina GANEA</b> (Moldova)</li> </ul>
16 <sup>00</sup> -16 <sup>15</sup>	<p>Impactul volumului infarctului cerebral și al severității clinice în predicția evoluției post-accident vascular cerebral ischemic</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Elena COSTRU-TAȘNIC</b> (Moldova)</li> </ul>
16 <sup>15</sup> -16 <sup>25</sup>	<p>Peste limitele ecografiei: provocări etice în diagnosticul prenatal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Maria GROSU</b> (Moldova)</li> </ul>
16 <sup>25</sup> -16 <sup>35</sup>	<p>Managementul suportului psihologic în tratamentul pacienților oncologici</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Renata VOLC</b> (Moldova)</li> </ul>
16 <sup>35</sup> -16 <sup>42</sup>	<p>Dificultăți de învățare asociate tulburării de deficit de atenție și hiperactivitate la copii</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Dumitru DONSCOI</b> (Moldova)</li> </ul>
16 <sup>42</sup> -16 <sup>50</sup>	<p>Neuroplasticitatea digitală: mecanisme biochimice ale adaptării și maladaptării creierului la stimulii digitali</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Angelica SIBOV</b> (Moldova)</li> </ul>
16 <sup>50</sup> -17 <sup>00</sup>	<p>Schizofrenia și antipsihoticele de nouă generație</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Mădălina-Mirela CĂNȚER</b> (Moldova)</li> </ul>

✓ **naționale**

**Nastas I.** Intervenții adjuvante în schizofrenie. In: **Congresul Național de Psihiatrie – ediția a IX-a;** 19–22 martie 2025; Sibiu, România. <https://e-psihiatrie.ro/congresul-national-psihiatrie-editia-a-ix-a/>



VINERI	
SALA 3	
<p>3. Factori de risc și strategii de gestionare în comportamentul suicidar și parasuicidar în depresie Dorin Jelaga</p>	
<p>4. Intervenții adjuvante în schizofrenie Igor Nastas</p>	
<p>5. Terapii alternative în perioada de sarcină și postpartum în tulburările mintale Larisa Boronin</p>	
<p>13:15-14:00 Pauză de prânz</p>	
<p>14:45-16:15 Simpozion: Vocea pacientului: rolul intervențiilor comunitare în psihiatrie Moderatori: Cătălina Constantin, Lucian Paziuc</p>	
<p>1. Resurse și tehnici în gestionarea pacientului dificil în tratamentul ambulator Cătălina Constantin</p>	
<p>2. Sprijin, empatie și recuperare: Grupul de suport ca intervenție complementară în depresie Elena Chiorean</p>	
<p>3. Puterea empatiei în relația medic psihiatru-pacient Andrei Nistor</p>	
<p>16:15-16:30 Pauză</p>	
<p>16:30-18:00 Simpozion: Instrumente inovative în psihologie și sănătatea mintală - de la evaluare la telemedicină Moderator: Jana Chihai</p>	
<p>1. Prezentarea ghidului practic „Strategii și instrumente în evaluarea psihologică” Adeola Cornelia</p>	
<p>2. Prezentarea monografiei „Telemedicina în sănătatea mintală” Mihaela Belous, Mădălina Bivol, Radislav Coșulean</p>	

VINERI	
SALA 3	
<p>18:00-19:30 Simpozion: Abordări moderne ale tabloului clinic psihotic Moderatori: Adrian Bumbu, Sorin Iova</p>	
<p>1. Optimizarea tratamentului pacienților cu tulburări psihotice: implicații pentru aderență, recăderi și calitatea vieții Florina Mindru, Adrian Bumbu, Darian Faur</p>	
<p>2. Experiența Clinicii de Psihiatrie Oradea în tratamentul cu Esketamină al depresiei rezistente la terapia convențională Sorin Iova, Darius Aghaei, Daria Iova, Florina Mindru, Elena Vlădică</p>	
<p>3. Paralelă între crima psihoticului vs crimă cu premeditare Daniela Varga, Camelia Buhas, Alin Petriș</p>	
<p>4. Psihedelece și psihoza: o relație complexă și controversată Alexandra Ardelean-Giurgiu, Adrian Bumbu, Iris Cose</p>	
<p>5. Mediul penitenciar și psihoza: impactul condițiilor de detenție asupra sănătății mintale Andrada Chira, Adrian Bumbu, Bianca Puie</p>	
SALA 4	
<p>09:00-10:30 Simpozion: Dezvoltarea profesională în psihiatrie: etape și perspective pentru tinerii medici specialiști Moderator: Adrian Țințoreanu</p>	
<p>1. Updates on the European Board Examination George Stercu</p>	
<p>2. Psihiatru în era digitală: identitate profesională, educație și responsabilitate socială Ioan-Alexandru Mirea</p>	
<p>3. Vulnerabilitatea la manipulare în era digitală Ioana-Alexandra Riviș</p>	
<p>4. 2025: Noi reglementări legale în organizarea activității medicilor psihiatri în România Mihai Saftencu</p>	
<p>5. Administrație medicală – experiența unui psihiatru Sebastian Armean</p>	

**Nastas I.** Prezentare cu tema „Mecanisme proinflamatorii în stările prodromale din schizofrenie și tulburările afective” Conferința "Zilele Socola" 2-5 octombrie 2024. Iași, Romania.

<chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglelefndmkaj/https://2024.zilelepsihiatriei.ro/wp-content/uploads/2024/10/Brosura-SOCOLA-01.10.2024.pdf>

**ZILELE INSTITUTULUI DE PSIHIATRIE**  
**SOCOLA IAȘI**  
**2024**

*Depresia, perspective  
psihopatologice și reflexia  
sa socială*

 IAȘI & ONLINE  
Hotel Traian

 02-05 Octombrie 2024  
Participare hibridă

**Broșură Program**

Mi

J

Vineri, 04 Oct | Sala Eminescu &amp; Sala Virtuală I

Sâ

## Reabilitarea în serviciile comunitare de sănătate mintală - abordare holistică - Sesiune susținută de invitații din Republica Moldova

### 09:00-10:30 | MODULUL I

Moderatori: Jana CHIHAI, Ion COȘCIUG

09:00-09:30	Reabilitarea în serviciile comunitare de sănătate mintală - abordare holistică - <b>Jana CHIHAI</b>
09:30-10:00	Mecanisme proinflamatorii în stările prodromale din schizofrenie și tulburările afective - <b>Igor NASTAS</b>
10:00-10:30	Depresia în schizofrenie. Opțiuni terapeutice - <b>Ion COȘCIUG, Inga DELIV</b>
10:30-11:30	<b>Simpozion Johnson &amp; Johnson: Patient characteristics and practicalities for SPRAVATO use - Domenico De BERARDIS</b>
11:30-11:45	Pauză de Cafea

### 11:45-13:45 | MODULUL II

Moderatori: Valentin OPREA, Ion UDRIȘTOIU

11:45-12:05	Modificări ale coeficientului de inteligență în perioada pre și post-psihotică la bolnavi cu schizofrenie - <b>Valentin OPREA</b>
12:05-12:25	Simptome psihopatologice în tulburările de tip borderline - actualitatea și povara pentru evoluția tulburării - <b>Cornelia ADEOLA</b>
12:25-12:45	Utilizarea telemedicinii în diverse domenii ale medicinei și impactul asupra sănătății mintale: epidemiologie și eficacitate - <b>Radislav COȘULEAN, Mădălina BIVOL</b>
12:45-13:05	Stigmatizarea persoanelor cu depresie - <b>Andrei EȘANU</b>
13:05-13:25	Experiența tratamentului cu esketamină în tulburarea depresivă majoră - <b>Petru IFTENI, Andreea TEODORESCU, Aliana MIRON, Luiza DRAGOMIRESCU</b>

# CERTIFICAT DE PARTICIPARE

SE ACORDĂ DOMNULUI / DOAMNEI DR.

**IGOR NASTAS**

Lector

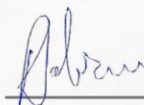
Pentru participarea la Conferința Națională „**Depresia, perspective psihopatologice și reflexia sa socială**” din cadrul Zilelor Institutului de Psihiatrie „Socola” 2024, desfășurată la Iași, în perioada 02-05 Octombrie 2024, în format hibrid.



**Dr. Cristina DOBRE**

Manager

Institutul de Psihiatrie „Socola” Iași



**Prof. Univ. Dr.**

**Romeo Petru DOBRIN**

Institutul de Psihiatrie „Socola” Iași

Manifestarea a fost creditată pentru medici de către Colegiul Medicilor din România cu 16 credite EMC, conform adresei nr. Nr. 7948/20.09.2024.

- **Participări cu postere la forumuri științifice:**
  - ✓ **internaționale**

**Nastas I, Boronin L.** Statistical analysis of exosome diagnostic methods in patients with schizophrenia. In: Sontea V, Tiginyanu I, Railean S, editors. Proceedings of the 7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering (ICNBME 2025). IFMBE Proc. Cham: Springer; 2025. p. 29. Poster S4-P30. doi:10.1007/978-3-032-06497-4.

<https://www.springerprofessional.de/en/7th-international-conference-on-nanotechnologies-and-biomedical-/51501412?pageNo=1>

**BoroninL, Nastas I.** Statistical analysis of combined screening and diagnostic tests for postpartum and schizophrenia-like disorders. In: Sontea V, Tiginyanu I, Railean S, editors. Proceedings of the 7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering (ICNBME 2025). IFMBE Proc. Cham: Springer; 2025. p. 29. Poster S4-P31. doi:10.1007/978-3-032-06497-4.

<https://www.springerprofessional.de/en/7th-international-conference-on-nanotechnologies-and-biomedical-/51501412?pageNo=1>

The image displays two program documents for the 7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering (ICNBME-2025), held from October 7-10, 2025, in Chisinau, Republic of Moldova.

**ICNBME-2025 Program at a Glance:** This is a detailed, color-coded schedule for the conference. It lists activities from October 6th to 10th, 2025. Key events include:
 

- Oct 6:** Registration, Distribution of materials (8:30-17:00).
- Oct 7:** Conference opening, welcome speeches (9:00-10:00), Plenary Session PL-1 (10:00-11:30), Coffee Break (11:30-11:50), Plenary Session PL-1 (11:50-12:20), Lunch (12:30-14:00), and various section sessions (14:00-15:00, 15:30-16:00, 16:00-17:00).
- Oct 8:** Plenary Session PL-2 (9:00-11:00), Coffee Break (11:00-11:30), Plenary Session PL-2 (11:30-13:00), Lunch (13:00-14:00), and section sessions (14:00-15:00, 15:30-16:00, 16:00-17:00).
- Oct 9:** Plenary Session PL-3 (9:00-10:00), Coffee Break (10:00-11:00), Plenary Session PL-3 (11:00-13:00), Lunch (13:00-14:00), IFMBE/IBEC Section (14:00-15:00), and section sessions (15:00-16:00, 16:00-17:00).
- Oct 10:** Plenary Session PL-4 (11:00-12:00), Coffee Break (12:00-12:30), Plenary Session PL-4 (12:30-13:00), and Closing Ceremony (13:00).

**7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering Program:** This document provides a high-level overview of the conference. It features the conference title, dates (October 7-10, 2025), location (Chisinau, Republic of Moldova), and the word "Program" in a large, stylized font. It also includes the ICNBME-2025 logo and the IFMBE logo.

- S1-P18 (838) New Lignin-based Carbon Structures**  
Irina Apostol, Narcisa-Laura Marangoci, Florica Doroftei, Adina Coroaba and Iuliana Spiridon  
*"Petru Poni" Institute of Macromolecular Chemistry, Grigore Ghica Vodă 41 A, 700487 Iasi, Romania*
- S1-P19 (812) GaAs Nanowire Architectures and Their Transformation into Oxide Networks**  
Elena I. Monaico<sup>1</sup>, Eduard V. Monaico<sup>1</sup>, Veaceslav V. Ursaki<sup>1,2</sup>, Ion M. Tiginyanu<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>National Center for Materials Study and Testing, Technical University of Moldova, Bv. Stefan cel Mare 168, Chisinau MD-2004, Republic of Moldova  
<sup>2</sup>Academy of Sciences of Moldova, Bv. Stefan cel Mare 1, Chisinau MD-2001, Republic of Moldova
- S1-P20 (800) Method for Studying of Deformed Metallic Wires in Perpendicular Magnetic Field**  
Elena Condrea, Igori Belotercovschii, and Anatolie Sidorenko  
*Glata Institute of Electronic Engineering and Nanotechnologies, Technical University of Moldova, Chisinau, Republic of Moldova*
- S1-P21 (847) Photoluminescence Spectra Related to Local Site Symmetry in Eu(III) Coordination Compounds**  
Vladislav Ghenea<sup>1,2</sup>, Ion Culeac<sup>1</sup>, Artur Buzdugan<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Institute of Applied Physics, Moldova State University, Chisinau, Republic of Moldova  
<sup>2</sup>Technical University of Moldova, Chisinau, Republic of Moldova
- S1-P22 (807) Emerging Hybrid Aero-nanomaterials Based on Wide-band-gap Semiconductor Compounds**  
Tudor Braniste<sup>1</sup> and Ion Tiginyanu<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>National Center for Materials Study and Testing, Technical University of Moldova, Chisinau Republic of Moldova  
<sup>2</sup>Academy of Sciences of Moldova, Chisinau, Republic of Moldova
- S1-P23 (833) Optical Properties and *in vitro* Fluorescence Imaging of Nitrogen-doped Carbon Dots**  
Adina Coroaba<sup>1</sup>, Silviu I. Filipiuc<sup>1,2</sup>, Cristina M. Uritu<sup>1,2</sup>, Narcisa-Laura Marangoci<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Centre of Advanced Research in Biomimetics and Biopolymers, "Petru Poni" Institute of Macromolecular Chemistry, Iasi, Romania  
<sup>2</sup>Advanced Center for Research and Development in Experimental Medicine "Prof. Octin C. Mungiu", "Grigore I. I. Poni" University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania

**SECTION S2 (posters)**  
**Biomaterials and devices for medical applications**

- S2-P24 (788) Modification of Antimicrobial, Antioxidant and Catalase Activities in Cell Free Supernatant of Some Bacillus Strains Induced by Iron Oxide Nanoparticles**  
Ludmila Balan<sup>1</sup>, Valerina Slanina, Nina Bogdan-Golubi and Svetlana Djur  
*Institute of Microbiology and Biotechnology of Technical University of Moldova, Chisinau, Moldova*
- S2-P25 (840) New Ionic Liquids Based on Benzimidazole Cation: Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity**

- Rareș-Georgian Mocanu, Dana Bejan, Irina Roșca, Mihaela Silion, Narcisa Marangoci, Mariana Pinteală  
*"Petru Poni" Institute of Macromolecular Chemistry, Iasi 700487 Romania*
- S2-P26 (736) A Comparative Analysis of the Antibacterial Properties of Biogenic Silver Nanoparticles and Their Antibiotic Complexes Against Sensitive and Resistant Strains of Escherichia coli**  
Seda Oganian, Juleta Tumoyan, Shushanik Kazaryan, Ashkhen Hovhannisyants<sup>1</sup>  
*Russian-Armenian University, Yerevan, Armenia*
- S2-P27 (841) Aero-Semiconductors and Carbon Nanodots: Nanostructured Solutions for Antibiotic Contamination Remediation and Cancer Theranostics**  
Florica Doroftei<sup>1</sup>, Adina Coroaba<sup>1</sup>, Narcisa-Laura Marangoci<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Centre of Advanced Research in Biomimetics and Biopolymers, "Petru Poni" Institute of Macromolecular Chemistry, Iasi, Romania

**SECTION S3 (posters)**  
**Bioinstrumentation, signal and image processing**

- S3-P28 (748) Ultrasound Biomicroscopy in Ocular Trauma: Impact on Management Decisions**  
Marina Papanaga<sup>1,2</sup>, Angela Corduneanu<sup>1</sup>, Mario De La Torre<sup>2</sup>, Oleg Arnaut<sup>1</sup>, Aristia Seremet<sup>1</sup>, Eugeniu Bendelic<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova  
<sup>2</sup>National University of San Marcos, Lima, Peru
- S3-P29 (751) Image Acquisition and Analysis of Conjunctival Microvascular Network**  
Aristia Seremet<sup>1,2</sup>, Marina Papanaga<sup>2</sup>, Nicu Drumea<sup>3</sup>, Lorina Vudu<sup>1</sup>, Eugeniu Bendelic<sup>2</sup>, Dumitru Harea<sup>1</sup>, and Pavel Leahu<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>Endocrinology department, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova  
<sup>2</sup>Ophthalmology department, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova  
<sup>3</sup>Technical University of Moldova, Chisinau, Republic of Moldova  
<sup>4</sup>Neurology department, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

**SECTION S4 (posters)**  
**New technologies for personalized medicine**

- S4-P30 (675) Statistical Analysis of Exosome Diagnostic Methods in Patients with Schizophrenia**  
Igor Nastas<sup>1,2</sup>, Larisa Boronin  
*Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova*
- S4-P31 (681) Statistical Analysis of Combined Screening and Diagnostic Tests for Postpartum and Schizophrenia-Like Disorders**  
Larisa Boronin, Igor Nastas  
*Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova*
- S4-P32 (682) Serum Levels of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Renal Anomalies and Diseases in Children**

# 7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering

7-10 October 2025, Chisinau



## Statistical Analysis of Exosome Diagnostic Methods in Patients with Schizophrenia

**Authors:** Igor Nastas ORCID 0000-0001-8751-9101,  
 Larisa Boronin ORCID 0000-0001-8180-8711  
 Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

Tab.1. Meta-Analysis Results: Weighted Mean, Q-Statistic, and Heterogeneity Index (I<sup>2</sup>)

Indicator	Weighted Mean (%)	Q-Statistic	I <sup>2</sup> (%)	Comment
Sensitivity	76.9	16.82	0	No heterogeneity
Specificity	88.58	2.93	0	No heterogeneity
Precision	78.76	28.0	0	No heterogeneity
Accuracy (Overall)	79.04	28.99	0	No heterogeneity
PPV	80.0024	29.0001	3.45	Very low heterogeneity
NPV	77.72	28.0	0	No heterogeneity
F1 Score	77.572	29.0	0.00027	Low heterogeneity

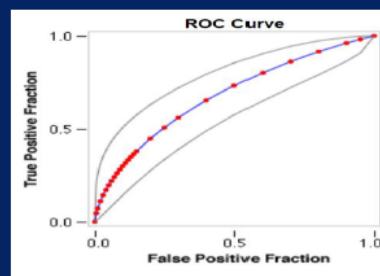


Fig. 1 Flow Diagram

Fig. 2. ROC curve of exosome-based tests in schizophrenia (data from 9 studies).



Fig. 3. Sensitivity of Exosome-Based Tests (by cohort)  
 Most cohorts 75–90%. A few near-ceiling values.



Fig. 4. Specificity of Exosome-Based Tests (by cohort)  
 Marked variability: 53–100% across cohorts.

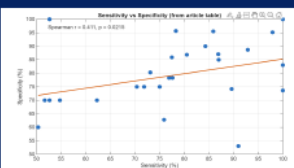


Fig. 5 Sensitivity vs. Specificity — Spearman Correlation

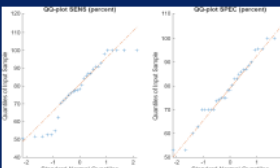


Fig. 6 QQ Plot — Sensitivity (vs Normal)  
 Fig. 7 QQ Plot — Specificity (vs Normal)

**Introduction:** Specific alterations in exosomes and their characteristics may be observed in schizophrenia. By applying statistical analysis, we aim to determine the sensitivity, specificity, positive predictive value (NPV) of exosome-based diagnostic methods in schizophrenia.

**Results:** Statistical analysis predicted that 80% of patients with a positive test result truly have schizophrenia, while 77.039% of individuals with a negative test result were correctly identified as healthy. The area under the ROC curve (AUC) was 0.6781, indicating that while the model is not ideal, it still demonstrates moderate discriminatory ability, distinguishing between schizophrenia patients and healthy individuals with 67.8% accuracy.

**Conclusions:** Exosome-based tests hold potential for screening, prognosis, and disease monitoring in schizophrenia. Although current diagnostic accuracy is moderate, these findings support further investigation and development of exosome-based biomarkers in clinical psychiatry.

**Keywords:** Exosomes · Schizophrenia · Sensitivity · Specificity · Diagnostic accuracy.

**Limitations :**  
 Incomplete data: Some studies lacked key numbers or full reports.  
 Sampling differences: Cohorts and inclusion criteria varied between studies.  
 Mixed data sources: Results came from multiple labs/platforms.  
 Averages and spread: We report pooled means with 95% CIs and between-study variability

**Acknowledgment:** No funding or assistance was received for this study. The authors declare no conflict of interest

**Address:** Nicolae Testemițanu, 165, Stefan cel Mare si Sfânt Ave., MD-2004, Chisinau, Republic of Moldova; Phone: (+373)67133770; e-mail:igor.nastas@usmf.md  
 USMF, Mental Health Laboratory

# 7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering

7-10 October 2025, Chisinau



## Statistical Analysis of Combined Screening and Diagnostic Tests for Postpartum and Schizophrenia-Like Disorders

**Authors: Larisa Boronin ORCID 0000-0001-8180-8711,  
Igor Nastas ORCID 0000-0001-8751-9101**

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

### Abbreviations

**SCID/DSM-IV/EPDS:** Structured Clinical Interview for DSM-IV/Edinburgh Postnatal Depression Scale  
**SCID-V:** Structured Clinical Interview for DSM-V  
**EPDS:** Edinburgh Postnatal Depression Scale  
**MINI/EPDS:** Mini International Neuropsychiatric Interview/Edinburgh Postnatal Depression Scale  
**EPDS/DSM-V/MINI:** Edinburgh Postnatal Depression Scale/Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition/Mini International Neuropsychiatric Interview  
**BSI-18:** Brief Symptom Inventory 18-items  
**BSI-53:** Brief Symptom Inventory 53-items;  
**GSI:** Global Severity Index;  
**PPES:** Postpartum Psychosis Evaluation Scale  
**PANSS:** Positive and Negative Syndrome Scale  
**BPRS:** Brief Psychiatric Rating Scale

The Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) is widely used for diagnosing postpartum depression. However, there is a lack of specific tools for diagnosing postpartum psychosis. Common scales such as PANSS and BPRS are not adapted for diagnosing these conditions. The Postpartum Psychosis Evaluation Scale (PPES) is the only adapted tool for postpartum psychosis, with a sensitivity of 85.2% and specificity of 78.6%, but it is not widely used in global practice and requires further research. Due to this limitation, many specialists rely on combined diagnostic methods.

This study conducted a statistical evaluation of combined diagnostic tests for postpartum disorders, including the following combinations: SCID/DSM-IV/EPDS, MINI/EPDS, EPDS/DSM-V/MINI, EPDS/DSM-V/SCID-V/BSI-53, BSI-18/GSI. Databases such as PubMed, MEDLINE, Scopus, Cochrane Library, and ResearchGate were searched. Articles containing data on sensitivity and specificity were selected in the sources found. Statistical analysis included correlation coefficients, normality tests, ANOVA, and covariance analysis.

The analysis revealed a moderate negative correlation between the sensitivity and specificity of diagnostic tools. Combined tests, including EPDS, MINI, SCID, and BSI-18, improved both sensitivity and specificity. The area under the ROC curve (AUC) was 0.719, indicating moderate diagnostic accuracy. Combined diagnostic approaches are effective for diagnosing both postpartum depression and psychosis. However, there is a trade-off between sensitivity and specificity, making it essential to use multiple tools for optimal results. Further research is needed to enhance these methods in clinical practice.

**Keywords:** Postpartum depression, Postpartum psychosis, SCID/DSM-IV/EPDS, MINI/EPDS, EPDS/DSM-V/SCID-V/BSI-53, BSI-18/GSI



Fig.1. Covariation Relationship Between Sensitivity and Specificity in Combined Testing.

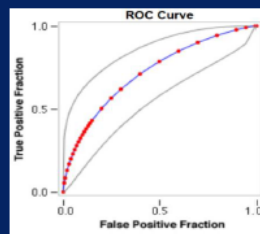


Fig.2. ROC Analysis for the Evaluated Tests and Structured Interviews.



Fig.3. Confidence intervals for the averages (n = 25 pairs each).

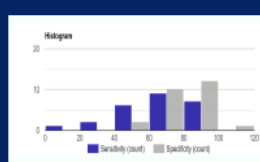


Fig.4 Histograms of sensitivity and specificity (25 pairs).

**Acknowledgment:** No funding or assistance was received for this study.  
**Conflict of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

Item	Value	Item	Value
n (Sensitivity / Specificity)	25 / 25	Test	One-way ANOVA (right-tailed)
Median (Sensitivity / Specificity)	69.0 / 81.6	Null hypothesis (H <sub>0</sub> )	Group means are equal
U (min)	190	Decision	Reject H <sub>0</sub> (p < α)
Z	-2.367	p-value	<b>0.00698367</b>
p (two-tailed)	<b>0.0179</b>	F statistic	7.945355
Effect sizes	rank-biserial r = 0.335; Cliff's δ = 0.392 (moderate-large)	Critical F (α = 0.05)	4.0427
		95% acceptance region	[0 ; 4.0427]
		Type I error if rejecting H <sub>0</sub>	≈ <b>0.007 (0.7%)</b>
		Effect size (Cohen's f)	<b>0.41 — large</b>
		Explained variance (η <sup>2</sup> )	<b>0.14</b> (≈14.2% of variance)
		Post-hoc (Tukey HSD/Kramer)	Significant pair: <b>x1 – x2</b>

**Address:** Nicolae Testemițanu, 165, Stefan cel Mare si Sfânt Ave., MD-2004, Chisinau, Republic of Moldova; Phone: (+373)67264575; e-mail:larisa.boronin@usmf.md  
 Mental Health Laboratory



Technical University of Moldova



Moldovan Biomedical Engineering Society



Academy of Sciences of Moldova



International Federation for Medical & Biological Engineering



European Alliance for Medical and Biological Engineering & Science



Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University

Technical University of Moldova    Moldovan Biomedical Engineering Society    Academy of Sciences of Moldova



ICNBME - 2025  
7<sup>th</sup> INTERNATIONAL CONFERENCE  
on Nanotechnologies and  
Biomedical Engineering

# CERTIFICATE

We hereby certify that

**Igor NASTAS**

has participated at the 7<sup>th</sup> INTERNATIONAL  
CONFERENCE ON NANOTECHNOLOGIES AND BIOMEDICAL  
ENGINEERING - ICNBME-2025

Chisinau, Republic of Moldova, on October 7-10<sup>th</sup>, 2025

**Igor Nastas** presented the paper **Statistical Analysis of Exosome Diagnostic Methods in Patients with Schizophrenia** by *Igor Nastas, Larisa Boronin*, at the 7<sup>th</sup> International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering.

Prof. Victor SONTEA  
Co-chair of ICNBME-2025



Acad., Prof. Ion TIGINYANU  
Co-chair of ICNBME-2025





**Nastas I, Boronin L.** Results of skin tests and the effects of niacin in patients with schizophrenia. In: The 37th ECNP Congress; 21–24 Sept 2024; Milan, Italy. Poster P3223.


[https://www.ecnp.eu/meetings/ecnp-congresses/programme-2024/#!/sessiondetails/0000155010\\_0](https://www.ecnp.eu/meetings/ecnp-congresses/programme-2024/#!/sessiondetails/0000155010_0)


ecnp.eu/meetings/ecnp-congresses/programme-2024/#!/sessiondetails/0000155010\_0


esearch4Life R4L | cochranelibrary.com... | Create an account ... | Login | Scopus preview - Sc... | ARCHIVES OF THE B... | PubMed

 **P3221 Glial and neuronal lesion marker evaluation in schizophrenia-diagnosed patients' plasma**  
I. Horrillo<sup>1,2,3</sup>, M. Recio-Barber<sup>3</sup>, O. Mentxaka<sup>3,4</sup>, R. Romero-Jiménez<sup>4</sup>, L. Urigüen<sup>2,3,5</sup>, L.F. Callado<sup>2,3,5</sup>, P. Unzueta-Larri<sup>1</sup>, M.I. Gonzalez-Melero<sup>4</sup>, R. Segarra<sup>2,3,4</sup>.  
<sup>1</sup>University of the Basque Country UPV/EHU, Dept. of Pharmacology, Vitoria-Gasteiz Araba, Spain.  
<sup>2</sup>Institute of Health Carlos III, Centro de Investigación Biomedica en Red de Salud Mental CIBERSAM, Madrid, Spain.  
<sup>3</sup>Biobizkaia Health Research Institute, Early Stages of Psychosis Group, Barakaldo Bizkaia, Spain.  
<sup>4</sup>Cruces University Hospital, Department of Psychiatry, Barakaldo Bizkaia, Spain.  
<sup>5</sup>University of the Basque Country UPV/EHU, Department of Pharmacology, Leioa Bizkaia, Spain.

 **P3222 Mapping peripheral biological pathways associated with long-lasting effects of early life stress: a tr based approach**  
C. Bottanelli<sup>1,2</sup>, E. Vitali<sup>2</sup>, M. Marizzoni<sup>2,3</sup>, S. Saleri<sup>2</sup>, M.A. Riva<sup>1,2</sup>, A. Cattaneo<sup>1,2</sup>.  
<sup>1</sup>University of Milan, Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, Milan, Italy.  
<sup>2</sup>IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Biological Psychiatry Unit, Brescia, Italy.  
<sup>3</sup>IRCCS Istituto Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Alzheimer's Neuroimaging and Epidemiology Unit, Brescia, Italy.

 **P3223 Results of skin tests and the effects of niacin in patients with schizophrenia**  
I. Nastas<sup>1</sup>, L. Boronin<sup>2</sup>.  
<sup>1</sup>Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Mental Health- Medical Psychology and Psychotherapy, Chis  
<sup>2</sup>Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Mental Health-Medical Psychology and Psychotherapy, Chisi

 **P3224 Tryptophan pathway in post-traumatic stress disorder, depression and healthy controls: a preliminar**  
V. Dell'Oste<sup>1,2,3</sup>, S. Fantasia<sup>1</sup>, V. Pedrinelli<sup>1,2,4</sup>, A. Bordacchini<sup>1</sup>, D. Gravina<sup>1</sup>, L. Palego<sup>1</sup>, L. Betti<sup>5</sup>, G. Giannaccini<sup>5</sup>, C. Car  
<sup>1</sup>University of Pisa, Department of Clinical and Experimental Medicine, Pisa, Italy.  
<sup>2</sup>University of Siena, Department of Biotechnology- Chemistry and Pharmacy, Siena, Italy.  
<sup>3</sup>Azienda USL Toscana Centro, Department of Mental Health and Addiction, Montecatini Terme, Italy.  
<sup>4</sup>Azienda USL Toscana Nord-Ovest, Department of Mental Health and Addiction, Massa, Italy.  
<sup>5</sup>University of Pisa, Department of Pharmacy, Pisa, Italy.

 **P3225 Neutrophil-lymphocyte ratio as a biomarker: comparing the impact of long-acting and oral antipsych schizophrenic patients**  
F. Bella<sup>1</sup>, A. Messina<sup>2</sup>, S. Lanzafame<sup>2</sup>, G. Maccarone<sup>2</sup>, F. Salerno<sup>2</sup>, A. Rodolico<sup>2</sup>, M.S. Signorelli<sup>2</sup>.  
<sup>1</sup>University of Catania- Psychiatric Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, Catania, Italy.  
<sup>2</sup>University of Catania- Psychiatric Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, Catania, Italy.

**Title: Results of skin tests and the effects of niacin in patients with schizophrenia**



I. Nastas 1, L. Boronin 1.

1 Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Department of Mental Health, Medical Psychology and Psychotherapy, Chisinau, Rep. of Moldova.

E-mail: [igor.nastas@usmf.md](mailto:igor.nastas@usmf.md)

**Introduction:** The pathology of the phospholipid layer of cell membranes, imbalance of polyunsaturated fatty acids, vitamin B3 in patients with schizophrenia lead to *niacin response abnormality* at “early stage of psychosis “[1][2].

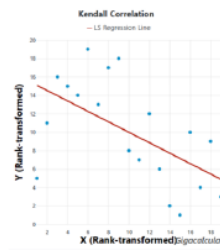
**Objectives:** To explore the utility of the niacin screening test as a biomarker for schizophrenia

**Methods:** A literature review of 43 publications was conducted to assess the occurrence of specific reactions to the niacin skin or oral test in patients with schizophrenia.

**Results:** We accepted the alternative hypothesis H1 (decreased skin flushing in response to niacin in patients with schizophrenia) and rejected the null hypothesis H0 (skin flushing in response to niacin in the population) based on the processed data on the sensitivity and specificity of the niacin test in schizophrenia using Anova calculator and Kendal correlation coefficient calculator (Table 1; Fig.1) [3][4].

Table 1 Fisher’s Exact Test

Test Statistic F:	13.64
P-Value:	0.00073



Critical Value (Value in F-table) = 4.11 for degrees of freedom (1.36); F Test Result F = 13.64 > 4.11 Critical Value (Value in F-table), therefore we reject the null hypothesis H0 and accept the alternative hypothesis H1

Fig 1 Linear Kendall correlation for the niacin skin test based on literature data.

Kendall's correlation coefficient  $\tau = -0.40350877$  confirms the presence of a correlation between the sensitivity and specificity of the niacin skin test and gives a moderate negative strength of the relationship between them with statistically significant indicators: P-value = 0.007 ( $\leq 0.5$ ), and z score = -2.4169.95 % CI = [-0.7307, -0.0763], where linear regression is described by the formula:  $y = -0.567x + 15.67$ .

**Conclusions:** The niacin skin test can predict the likelihood that 78.5% of subjects with a positive test result will have schizophrenia

No conflict of interest

**References:**

- Gan R, Wei Y, Wu G, Zeng J, Hu Y, Xu L, et al. Attenuated niacin-induced skin flush response in individuals with clinical high risk for psychosis. *Gen psychiatry*. 2022;35(2):e100748.
- Carena F, Martino P, Vera CF, Bonet J. [Test for abnormal niacin response syndrome in schizophrenia: reclaiming the oral route]. *Vertex*. 2023 Oct;34(161, jul-sept):24-31.
- Georgiev G.Z., "Correlation Coefficient Calculator", [online] Available at: <https://www.gigacalculator.com/calculators/correlation-coefficient-calculator.php> URL [Accessed Date: 05 Jun, 2024]
- Table of critical values for the F distribution (for use with ANOVA). <https://users.sussex.ac.uk/~grahamh/RM1web/F-ratio%20table%202005.pdf>



We hereby certify that

**Igor Nastas**  
Moldova

has presented poster

P3223 Results of skin tests and the effects of niacin in patients with schizophrenia

Author(s)  
Nastas, I.\*, Boronin, L.

at the 37<sup>th</sup> ECNP Congress, 21-24 September 2024, Milan, Italy



Martien Kas  
President



John F. Cryan  
Chair Scientific Programme Committee

*To advance the science of the brain, promote better treatment and enhance brain health*

**Nastas I, Boronin L.** Effectiveness of virtual reality methods in schizophrenia: assessment of sensitivity and specificity based on available data. In: The 38th ECNP Congress; 11–14 Oct 2025; Amsterdam, The Netherlands. Poster EP10-0947.

[https://www.ecnp.eu/congress2025/programme/provisional-programme/#!sessiondetails/0000172470\\_0](https://www.ecnp.eu/congress2025/programme/provisional-programme/#!sessiondetails/0000172470_0)



**EP10-0946 Dynamic physiological responses during a visual processing task: insights from skin conductance, detrended fluctuation, and entropy analysis**

**S. Rutledge<sup>1</sup>**,  
<sup>1</sup>California State University San Marcos, Psychology, Menifee, United States.



**EP10-0947 Effectiveness of virtual reality methods in schizophrenia: Assessment of sensitivity and specificity based on available data**

**I. Nastas<sup>1</sup>**, L. Boronin<sup>1</sup>,  
<sup>1</sup>Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Mental Health- Medical Psychology and Psychotherapy, Chisinau, Moldova.



**EP10-0950 Management of severe depression with psychotic features in a patient with altered gastrointestinal anatomy: a case report.**

**R. Diéguez Lorenzo<sup>1</sup>**, L. Osa<sup>1</sup>, E. Sesma<sup>1</sup>, M. Laborda<sup>1</sup>, M.A. Gonzalez-Torres<sup>1</sup>,  
<sup>1</sup>Basurto University Hospital, Psychiatry, Bilbao, Spain.



We hereby certify that

**Igor Nastas**  
Moldova

has presented poster

EP10-0947 Effectiveness of virtual reality methods in schizophrenia: Assessment of sensitivity and specificity based on available data

Author(s)  
Nastas, I.\*, Boronin, L.

at the 38th ECNP Congress, 11-14 October 2025, Amsterdam, The Netherlands

**Martien Kas**  
President

**Barbara Franke**  
Chair Scientific Programme Committee

*To advance the science of the brain, promote better treatment and enhance brain health*

- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**

**Nastas I.** Determination of pathogenetic mechanisms in the niacin skin test for patients with high clinical risk of psychosis and schizophrenia in the Republic of Moldova. Certificat de înregistrare a obiectului dreptului de autor (operă științifică). Seria OS nr. 8139. Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală a Republicii Moldova. 26 feb 2025.



**Nastas I.** Determinarea mecanismelor patogenetice în testul cutanat cu niacină la pacienții cu risc clinic ridicat de psihoză și schizofrenie în Republica Moldova. Certificat de înregistrare a obiectului dreptului de autor (operă științifică). Seria OS nr. 8138. Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală a Republicii Moldova. 26 feb 2025.

REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală

**ADEVÉRINȚĂ**

privind înscrierea obiectelor  
dreptului de autor și ale drepturilor conexe

SERIA OȘ NR. 8138  
DIN 26.02.2025

eliberată în temeiul Legii nr. 230/2022 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, prin care se confirmă înscrierea obiectului de pe verso  
în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe

 Director general

CHIȘINĂU


**Nastas I.** Определение патогенетических механизмов теста на ниацин у пациентов с высоким клиническим риском психоза и шизофрении в Республике Молдова. Certificat de înregistrare a obiectului dreptului de autor (operă științifică). Seria OS nr. 8140. Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală a Republicii Moldova. 26 feb 2025.

REPUBLICA MOLDOVA  
Agenția de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală

**ADEVERINȚĂ**  
privind înscrierea obiectelor  
dreptului de autor și ale drepturilor conexe

SERIA OȘ NR. 8140  
DIN 26.02.2025

eliberată în temeiul Legii nr. 230/2022 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, prin care se confirmă înscrierea obiectului de pe verso  
în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe

 Director general

CHIȘINĂU

**Nastas I.** Telemedicina ca tratament adjuvant în tulburările mintale severe. Gestionarea schizofreniei.  
Certificat de înregistrare a obiectului dreptului de autor (operă științifică). Seria OS nr. 8232. Agenția  
de Stat pentru Proprietatea Intelectuală a Republicii Moldova. 07 iul 2025.

REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală

**ADEVERINȚĂ**  
privind înscrierea obiectelor  
dreptului de autor și ale drepturilor conexe

SERIA OȘ NR. 8232  
DIN 07.07.2025

eliberată în temeiul Legii nr. 230/2022 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, prin care se confirmă înscrierea obiectului de pe verso  
în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe

Director general  
*Mogel*

CHIȘINĂU

Chihai J, **Nastas I**, Boronin L, Coșulean R, Bivol M, Belous M, Jelaga D. *Intervenția psihologică integrată (IPI)*. Certificat de înregistrare a obiectului dreptului de autor, operă științifică. Seria OȘ nr. 8344. Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală a Republicii Moldova; 21 octombrie 2025.



**Nastas I. Schizofrenia. Mecanisme patobiologice și strategii de diagnostic precoce.** Certificat de înregistrare a obiectului dreptului de autor, operă științifică. Seria OȘ nr. 8349. Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală a Republicii Moldova; 21 noiembrie2025.

REPUBLICA MOLDOVA  
Agenția de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală

**ADEVERINȚĂ**  
privind înscrierea obiectelor  
dreptului de autor și ale drepturilor conexe

SERIA OȘ NR. 8349  
DIN 24.11.2025

eliberată în temeiul Legii nr. 230/2022 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, prin care se confirmă înscrierea obiectului de pe verso  
în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe

Director general

CHIȘINĂU

Jucovschi C., Boronin L., Nacu A., **Nastas I.**

Metodă de pronosticare a riscului de apariție a stărilor reziduale precoce în schizofrenia paranoidă.  
Brevet de invenție. Republica Moldova, Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală (AGEPI).  
Nr. 3765 (MD 3765 G2). Data publicării: 31 decembrie 2008. Clasificare internațională: A61B  
10/00 (2006.01).



MD 3765 G2 2008.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 3765<sup>(13)</sup> G2  
(51) Int. Cl.: A61B 10/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2007 0102 (22) Data depozit: 2007.04.17 (41) Data publicării cererii: 2008.11.30	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2008.12.31, BOPI nr. 12/2008
(71) Solicitanți: JUCOVSCI Constantin, MD; BORONIN Larisa, MD; NACU Alexandru, MD; NASTAS Igor, MD (72) Inventatori: JUCOVSCI Constantin, MD; BORONIN Larisa, MD; NACU Alexandru, MD; NASTAS Igor, MD (73) Titulari: JUCOVSCI Constantin, MD; BORONIN Larisa, MD; NACU Alexandru, MD; NASTAS Igor, MD	

(54) Metodă de pronosticare a riscului de apariție a stărilor reziduale precoce  
în schizofrenia paranoidă

(57) Rezumat:

Invenția se referă la medicină, și anume la psihiatrie și poate fi utilizată pentru pronosticarea riscului de apariție a stărilor reziduale în primii 3 ani de la debutul schizofreniei paranoide la pacienții de vârstă sub 25 de ani.

Metoda, conform invenției, constă în aceea că se relevă următorii factori: starea de suprasolicitare în timpul serviciului militar (SSM), insomnia (IN), antecedentele eredocolaterale psihice (AEP), starea de tonus vital scăzut (STV), antecedentele eredocolaterale psihice pe linia maternală (AEM), antecedentele eredocolaterale psihice pe linia paternală (AEP), traumatismele craniocerebrale cu alterarea conștiinței în anamneză (TCC), tipul de

5 personalitate (TP), stările psihotraumatizante în legătură cu munca (SP), cenestopatiile toracale (CT). Factorilor relevați li se atribuie anumite valori și se calculează funcția discriminantă conform formulei:

10 
$$F = 16,98 + SSM \cdot 4,19 - IN \cdot 11,82 - AEP \cdot 3,17 - STV \cdot 2,45 - AEM \cdot 0,65 - AEP \cdot 0,51 + TCC \cdot 1,72 + TP \cdot 0,65 - SP \cdot 1,54 - CT \cdot 0,80$$
 și în cazul în care  $F < 0$ , se pronostichează risc scăzut, iar în cazul în care  $F \geq 0$  - risc sporit de apariție a stărilor reziduale precoce.

15 Revendicări: 1

**Nastas I.** Metoda de tratament adjuvant cu estradiol la pacientele cu schizofrenie în perioada de premenopauză. Certificat de inovator nr. 6297. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. 13 nov 2024.



## ANEXA 1 (Capitol 3)

**Tabel A1.1** : Sumarul datelor meta-analitice ale citokinelor serice la pacienții cu primul episod psihotic (FEP) și primul episod care nu au fost tratați cu medicamente (FEAN), în comparație cu martorii sănătoși (Dawidowski B. et al., 2021)

Marker	Miller et al. (2011)		Upthegrove et al. (2014)		Goldsmith et al. (2016)		Fang et al. (2017)		Frydecka et al. (2018) *		Pillinger et al. (2019)		Çakici et al. (2020)	
	Alt.	nS (nP)	Alt.	nS (nP)	Alt.	nS (nP)	Alt.	nS (nP)	Alt.	nS (nP)	Alt.	nS (nP)	Alt.	nS (nP)
IL-1β	↑	3 (151)	↑	3 (99)	↑	6 (333)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	—	(269)	—	9 (298)
IL-1RA	NA	0 (0)	NA	0 (0)	↑	2 (194)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)
IL-2	—	4 (116)	—	3 (26)	—	5 (140)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	—	(205)	—	10 (249)
sIL-2R	↑	3 (30)	↑	3 (58)	↑	3 (30)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	(36)	NA	0 (0)
IL-4	NA	0 (0)	—	2 (93)	↓	4 (193)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	—	(320)	—	8 (308)
IL-6	↑	4 (117)	↑	5 (181)	↑	11 (506)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	↑	(652)	↑	14 (540)
IL-8	NA	0 (0)	NA	0 (0)	↑	2 (49)	NA	0 (0)	—	3 (99)	—	(96)	↑	6 (123)
IL-10	NA	0 (0)	NA	0 (0)	↑	4 (357)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	—	(415)	—	10 (567)
IL-12	↑	2 (78)	NA	0 (0)	—	3 (258)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	—	2 (15)
IL-17	NA	0 (0)	NA	0 (0)	—	2 (157)	—	5 (313)	NA	0 (0)	↑	(413)	NA	0 (0)
IL-18	NA	0 (0)	NA	0 (0)	—	3 (335)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)
TNF-α	↑	4 (200)	↑	3 (99)	↑	9 (587)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	↑	(488)	↑	11 (376)
IFN-γ	↑	2 (48)	—	3 (103)	↑	7 (452)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	↑	(344)	—	11 (334)
TGF-β	↑	2 (81)	NA	0 (0)	↑	3 (169)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	↑	(133)	—	2 (98)

Legenda: Alt.—modificare nivel citokine, nS—număr de studii, nP—număr de pacienți, NA—date nu sunt disponibile, — nivele nemodificate, ↑—nivele crescute, ↓—nivele reduse. \* Această metaanaliză a inclus pacienți FEP care nu au fost tratați anterior cu medicamente

**Tabel A1.2** Variabilitatea citokinelor în diferite faze ale schizofreniei și în stările cu risc înalt pentru psihoză (Dawidowski B. et al., 2021)

Marker	Miller et al. (2011)			Goldsmith et al. (2016)			Frydecka et al. (2018)			Park et al. (2019)		Misiak et al. (2021)		
	ARCh	nS (nP)	SCh	nS (nP)	ARCh	nS (nP)	SCh	nS (nP)	ARCh	nS (nP)	CHR	nS (nP)	CHR/UHR	nS (nP)
IL-1β	NA	0 (0)	—	3 (127)	↑	3 (131)	↑	4 (330)	NA	0 (0)	↓	2 (14)	—	3
IL-1RA	↑	2 (32)	NA	0 (0)	↑	2 (32)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0
IL-2	—	2 (43)	—	4 (132)	—	2 (43)	—	6 (193)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0
sIL-2R	—	2 (32)	—	3 (90)	↑	3 (58)	↑	3 (116)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0
IL-4	NA	0 (0)	NA	0 (0)	↓	4 (169)	—	2 (73)	NA	0 (0)	—	2 (44)	NA	2
IL-6	↑	6 (156)	—	5 (164)	↑	9 (279)	↑	12 (711)	NA	0 (0)	↑	5 (81)	↑	7
IL-8	↑	2 (46)	NA	0 (0)	↑	2 (46)	NA	0 (0)	↑	12 (696)	—	3 (47)	—	3
IL-10	↓	2 (46)	NA	0 (0)	↓	2 (46)	—	4 (118)	NA	0 (0)	—	2 (15)	—	2
IL-12	NA	0 (0)	—	3 (104)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	—	3 (47)	—	2
TNF-α	↑	4 (78)	—	3 (171)	↑	7 (269)	↑	9 (508)	NA	0 (0)	—	2 (44)	—	4
TNF-β	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	—	2 (15)	NA	0
IFN-γ	↑	2 (57)	—	2 (62)	↑	4 (162)	↓	4 (198)	NA	0 (0)	—	2 (24)	—	5
TGF-β	↑	2 (78)	—	2 (119)	↑	6 (243)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0

Legendă: ARCh- stările acute din schizofrenie, SCh-schizofrenia cronică, CHR/UHR- risc înalt/extrem de înalt pentru psihoză, nS—număr de studii, nP—număr de pacienți, NA—date nu sunt disponibile

**Tabelul A1.3** Influența tratamentului antipsihotic asupra nivelurilor de citokine în primul episod psihotic (FEP), primul episod fără tratament aplicat (FEAN), în stările de recădere (ARCh), în schizofrenia cronică stabilă (SCh), în stările cu risc înalt/extrem de înalt pentru psihoză (CHR/UHR) (Dawidowski B. et al., 2021)

Marker	Capuzzi et al. (2016)				Romeo et al. (2018)				Marcinowicz et al. (2021)			
	FEAN		FEAN		ARCh		SCh		Drug Resistant		FEP	
	Effect	nS (nP)	Effect	nS (nP)	Effect	nS (nP)	Effect	nS (nP)	Effect	nS (nP)	Effect	nS (nP)
IL-1 $\beta$	—	4 (112)	↓	4 (179)	↓	6 (223)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	↓	7 (276)
IL-1RA	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	—	2 (41)	—	3 (58)	NA	0 (0)
IL-2	↓	2 (69)	—	2 (35)	—	9 (279)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	—	4 (145)
sIL-2R	NA	0 (0)	NA	0 (0)	—	6 (182)	NA	0 (0)	↑	2 (39)	NA	0 (0)
IL-4	NA	0 (0)	↓	3 (167)	—	6 (382)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	↓	4 (150)
IL-6	↓	4 (253)	↓	5 (226)	↓	14 (643)	—	2 (41)	↑	3 (58)	↓	8 (409)
sIL-6R	NA	0 (0)	NA	0 (0)	↓	2 (53)	NA	0 (0)	—	2 (31)	NA	0 (0)
IL-8	NA	0 (0)	—	2 (49)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)
IL-10	NA	0 (0)	—	3 (104)	—	6 (173)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	↓	3 (150)
IL-12	NA	0 (0)	NA	0 (0)	—	3 (68)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)
IL-17	—	2 (157)	—	3 (203)	—	3 (248)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	—	3 (203)
IL-23	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)
TNF- $\alpha$	—	4 (214)	—	6 (260)	↓	12 (452)	NA	0 (0)	—	3 (51)	↓	7 (328)
sTNF-R1	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	↑	2 (39)	NA	0 (0)
sTNF-R2	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	↑	2 (39)	NA	0 (0)
IFN- $\gamma$	—	2 (157)	—	3 (172)	↓	7 (363)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	↓	5 (243)
TGF- $\beta$	NA	0 (0)	NA	0 (0)	—	4 (286)	NA	0 (0)	NA	0 (0)	NA	0 (0)

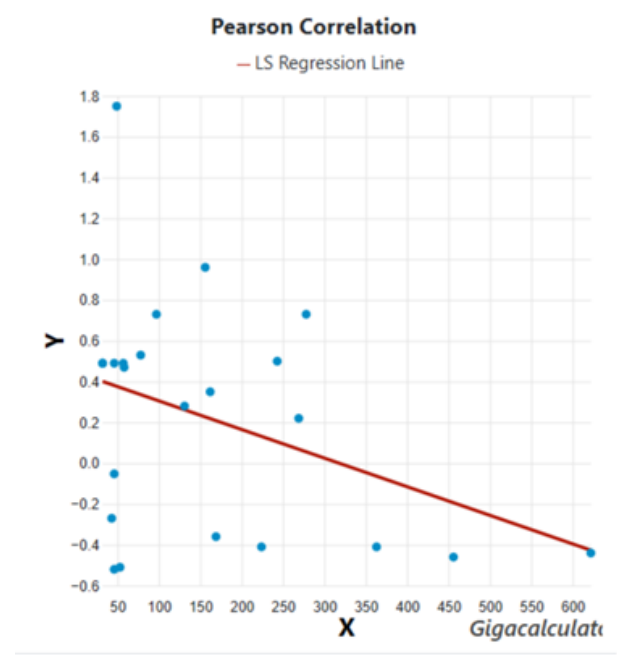
Legendă: nS—număr de studii, nP—număr de pacienți, — fără efect, ↑—nivelele crescute după terapie, ↓—nivelurile au scăzut după terapie, NA—date nu sunt disponibile

**Tabel A1.4** Variabilitatea citokinelor în baza datelor de metaanaliză în starea acută

Citokine	Nr studii	Pa-cienți	Lot con-trol	Mări-me efect	95% CI	95% CI <sup>2</sup>	p	Z	$\chi^2$	Heteroge nitate p	Heteroge nit. I <sup>2</sup>	Referințe
<b>Stările acute</b>												
IL-10	2	46	52	-0.57	.98	.17	<0.01		3,42	.07	70,7	Goldsmith DR,2016
IL-10	2	46	52	-.57	-.98	-.17	.006		3,4	.07	70,6	Miller BJ,2011
IFN- $\gamma$	7	363	363	-0.41	-0.73	-0.09	0.01		22,62	< 0.01	73	Romeo B., 2018
IFN- $\gamma$	4	162	266	0.35	.13	.57	<0.01		5,34	0.15	43,9	Goldsmith DR,2016
IFN- $\gamma$	2	57	202	.49	.18	.80	.002		3,12	.08	67,9	Miller BJ,2011
IL-1RA	2	32	94	0.49	.07	.90	0.02		8,19	<0.01	87,8	Miller BJ,2011
IL-1RA	2	32	94	.49	.07	.90	.02		8,17	< .01	87,8	Miller BJ,2011
TGF- $\beta$	6	243	382	0.50	.32	.68	<0.01		14,21	0.01	64,8	Goldsmith DR,2016
TGF- $\beta$	2	78	262	.53	.26	.79	< .001		4,94	.03	79,8	Miller BJ,2011
IL-8	2	46	52	0.59	0.19	1.00	<0.01		2,06	0.15	51,4	Miller BJ,2011
IL-8	2	49	49	1.75	1.27	2.24	<0.01		12,43	<0.01	92	Goldsmith DR,2016
TNF- $\alpha$	12	456	452	-0.46	-0.89	-0.03	0.04		103,5	< 0.01	89	Romeo B., 2018
TNF- $\alpha$	7	269	449	.22	.05	.39	0.01		141,05	<0.01	95,7	Goldsmith DR,2016
TNF- $\alpha$	4	97	290	.73	.46	.99	.001		82,47	< .01	96,4	Miller BJ,2011
IL-2	2	43	199	-0.27	-.61	.07	0.12		14,08	<0.01	92,9	Goldsmith DR,2016
IL-4	5	169	350	-0.36	-0.56	-0.16	<0.01		50,46	<0.01	92,1	Goldsmith DR,2016
IL-6	14	622	643	-0.44	-0.74	-0.15	0.003		78,67	<0.01	83	Romeo B.,2018
IL-6	9	278	468	0.73	.56	.90	<0.01		134,19	<0.01	94	Goldsmith DR,2016
IL-6	6	156	373	.96	.74	1.18	< .001		119	< .01	95,8	Miller BJ,2011
sIL-2 R	3	58	120	0.47	.14	.80	0.01		4,46	0.11	55,1	Goldsmith DR,2016
sIL-6 R	2	53	53	-0.51	-0.90	-0.12	0.01		0,86	0.35	0	Romeo B.,2018
IL-1 $\beta$	6	224	223	-0.41	-0.59	-0.22	< 0.01			0.47	0	Romeo B., 2018
IL-1 $\beta$	3	131	151	0.28	.04	.52	0.02		7,41	.02	73	Goldsmith DR,2016

**Tabel A1.4.1** Corelația dintre citokine și mărimea efectului la pacienții cu schizofrenie în faza acută (conform tabelului 4, calculat conform calculatorului coeficientului de corelație

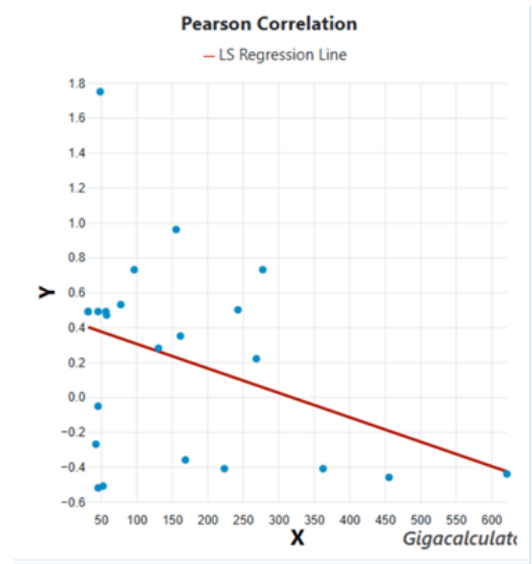
Pearson's r	<b>-0.37252487</b>
Z score	<b>-1.75017767</b>
P-value (r; H <sub>0</sub> : r ≥ 0)	<b>0.04004379</b>
95% Confidence Interval	<b>[-0.6803 , 0.0469]</b>
95% Right-Sided Interval	<b>[-0.6406 , +1]</b>
95% Left-Sided Interval	<b>[-1 , -0.0235]</b>
Number of (x,y) pairs	<b>23</b>
Least-Squares Regression Line	<b>y = -0.00140227 · x + 0.44566987</b>



**Figura A1.4.1** Corelația dintre citokine și mărimea efectului la pacienții cu schizofrenie în faza acută

**Tabel A1.4.2** Corelația între mărimea efectului și heterogenitatea în grupul cu schizofrenie faza acută

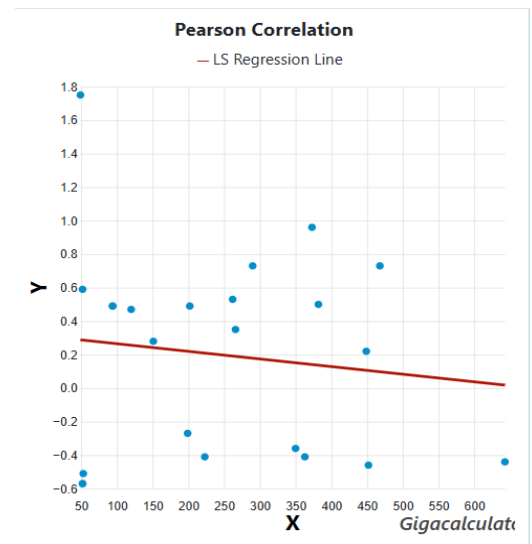
Pearson's r	<b>0.36198833</b>
Z score	<b>1.69570949</b>
P-value (r; H0: r ≤ 0)	<b>0.04497043</b>
95% Confidence Interval	<b>[-0.0590 , 0.6737]</b>
95% Right-Sided Interval	<b>[0.0114 , +1]</b>
95% Left-Sided Interval	<b>[-1 , 0.6333]</b>
Number of (x,y) pairs	<b>23</b>
Least-Squares Regression Line	<b><math>y = 15.67829537 \cdot x + 70.45647106</math></b>



**Figura A1.4.2** Corelația între mărimea efectului și heterogenitatea în grupul cu schizofrenie faza acută

**Tabel A1.4.3** Corelația dintre citokine și mărimea efectului în grupul de control (conform datelor din tabelul 4)

Pearson's r	<b>-0.12584936</b>
Z score	<b>-0.56581530</b>
P-value (r; H0: r ≥ 0)	<b>0.28575963</b>
95% Confidence Interval	<b>[-0.5115 , 0.3020]</b>
95% Right-Sided Interval	<b>[-0.4576 , +1]</b>
95% Left-Sided Interval	<b>[-1 , 0.2367]</b>
Number of (x,y) pairs	<b>23</b>
Least-Squares Regression Line	<b><math>y = -0.00045489 \cdot x + 0.31065856</math></b>











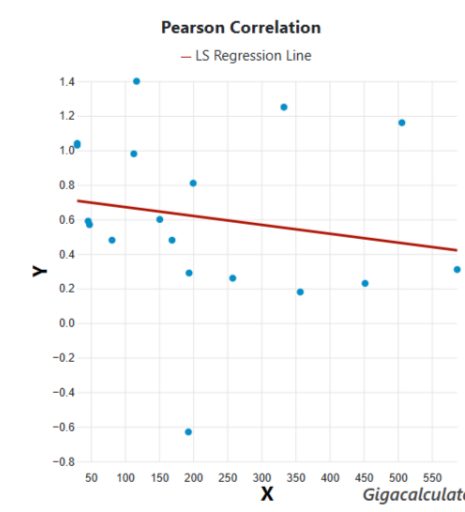
**Figura A1. 4.3** Corelația dintre citokine și mărimea efectului în grupul de control

**Tabel A1.5** Variabilitatea citokinelor în baza datelor de metaanaliză în primul episod psihotic

Citokine	Nr studii	Pa-cienți	Lot control	Mări-me efect	95% CI	95% CI2	p	Z	$\chi^2$	Heteroge-nitate p	Heteroge-nit. I2	Referințe
<b>Primul episod psihotic fără antipsihotice</b>												
IL-10	4	357	461	.18	.04	.31	0.01		38,52	<0.01	92,2	Miller BJ,2011
IL-8	2	46	52	.59	.18	1.00	.004		2,05	.15	51,1	Miller BJ,2011
IL-6	11	506	577	1.16	1.03	1.30	<0.01		135,67	<0.01	92,6	Goldsmith DR,2016
IL-4	4	193	322	-0.63	-0.84	-0.42	<0.01		74,95	<0.01	96	Goldsmith DR,2016
IL-2	5	140	300	.08	-.14	.29	.48		29,5	<0.01	86,4	Goldsmith DR,2016
IL-1RA	2	194	376	0.29	.10	.48	<0.01		1,25	0.26	20,1	Goldsmith DR,2016
IFN- $\gamma$	7	452	747	.23	.09	.37	<0.01		37,28	<0.01	83,9	Goldsmith DR,2016
sIL-2 R	3	30	97	1.04	.55	1.52	<0.01		10,18	<0.01	80,3	Goldsmith DR,2016
sIL-2R	3	30	97	1.03	.55	1.52	<.001		10,1	<.01	80,2	Miller BJ,2011
IFN- $\gamma$	3	48	189	.57	.24	.90	.001		2,52	.11	60,3	Miller BJ,2011
TGF- $\beta$	3	169	298	.58	.36	.80	<0.01		11,86	<0.01	83,1	Goldsmith DR,2016
TGF- $\beta$	3	81	262	.48	.22	.74	<.001		9,86	<.01	89,9	Miller BJ,2011
IL-1 $\beta$	6	333	298	1.25	1.07	1.42	<0.01		78,36	<0.01	93,6	Goldsmith DR,2016
IL-1 $\beta$	3	151	152	.60	.37	.84	<.001		11,27	<.01	82,3	Miller BJ,2011
TNF- $\alpha$	9	587	842	.31	.22	.39	<0.01		238,22	<0.01	96	Goldsmith DR,2016
TNF- $\alpha$	3	200	323	.81	.61	1.01	<.001		33,74	<.01	91,1	Miller BJ,2011
IL-12	3	258	463	.26	.05	.47	0.02		69,17	<0.01	97,1	Goldsmith DR,2016
IL-12	3	78	113	.98	.61	1.35	<.001		47,31	<.01	97,9	Miller BJ,2011
IL-6	3	117	275	1.40	1.14	1.65	<.001		82,8	<.01	96,4	Miller BJ,2011
IL-17	2	157	96	.00	-0.26	.26	0.99		7,91	<0.01	80,3	Goldsmith DR,2016
IL-18	3	335	403	.08	-.07	.23	0.28		0,87	0,65	0	Goldsmith DR,2016









**Tabel A1.5.1** Corelația Pearson dintre mărimea efectului citokinelor și variabilitatea studiilor (primul episod psihotic).

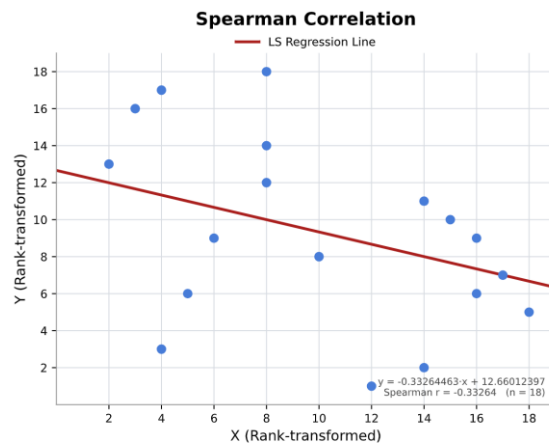
Pearson's r	<b>-0.17703132</b>	
Z score	<b>-0.69293980</b>	
P-value (r; H <sub>0</sub> : r ≥ 0)	<b>0.24417359</b>	
95% Confidence Interval	<b>[-0.5947 , 0.3160]</b>	
95% Right-Sided Interval	<b>[-0.5396 , +1]</b>	
95% Left-Sided Interval	<b>[-1 , 0.2410]</b>	
Number of (x,y) pairs	<b>18</b>	
Least-Squares Regression Line	<b>y = -0.00051401 · x + 0.72314622</b>	



**Figura A1.5.1** Corelația Pearson pentru variabilitatea citokinelor în primul episod psihotic.

**Tab. A1.5.2** Corelația Spearman pentru variabilitatea citokinelor în primul episod psihotic.

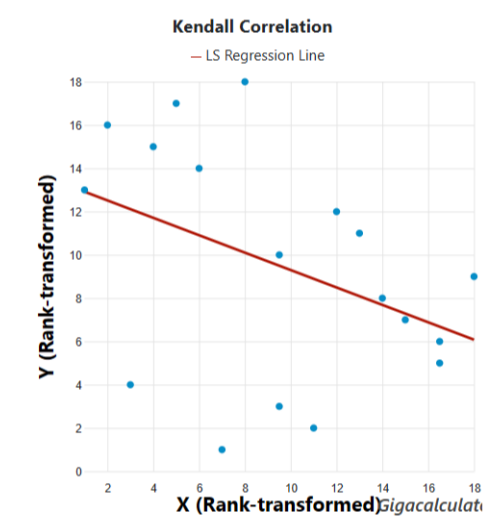
✓ Calculation results		
Spearman's r	<b>-0.33264463</b>	
Z score	<b>-1.30081766</b>	
P-value (r; H <sub>0</sub> : r ≥ 0)	<b>0.09666050</b>	
95% Confidence Interval	<b>[-0.6998 , 0.1735]</b>	
95% Right-Sided Interval	<b>[-0.6545 , +1]</b>	
95% Left-Sided Interval	<b>[-1 , 0.0912]</b>	
Number of (x,y) pairs	<b>18</b>	
Least-Squares Regression Line	<b>y = -0.33264463 · x + 12.66012397</b>	



**Figura A1.5.2** Corelația Spearman pentru variabilitatea citokinelor în primul episod psihotic.

**Tabel A1.5.3** Corelația Kendall pentru variabilitatea citokinelor în primul episod psihotic.

✓ Calculation results	
Kendall's $\tau$	<b>-0.28290086</b>
Z score	<b>-1.64454686</b>
P-value ( $\tau$ ; $H_0: \tau \geq 0$ )	<b>0.05003163</b>
95% Confidence Interval	<b>[-0.6201 , 0.0543]</b>
95% Right-Sided Interval	<b>[-0.5659 , +1]</b>
95% Left-Sided Interval	<b>[-1 , 0.0001]</b>
Number of (x,y) pairs	<b>18</b>
Least-Squares Regression Line	<b><math>y = -0.40227508 \cdot x + 13.32161324</math></b>



**Figura A1.5.3** Corelația Kendall pentru variabilitatea citokinelor în primul episod psihotic.

**Tabelul A1.6** Variabilitatea citokinelor după tratamentul cu antipsihotice în baza datelor de metaanaliză

Citokine	Nr studii	Pa-tienți	Grup con-trol	Mări-me effect	95% CI	95% CI.	p	Z	$\chi^2$	Heteroge-nitate p	Heteroge-nitate I <sup>2</sup>	Referințe bibliogr.
<b>Valori după tratament cu antipsihotice</b>												
sIL-2R	11	263	lipsă date	.26	.03	.49	.03		16,09	.10	38	Romeo B,2018
sIL-2 R	3	90	90	.30	.01	.60	0.04		2,19	0.34	8,6	Goldsmith DR,2016
sIL-2R	3	90	90	.30	.01	.60	.04		2,19	.34	8,6	Miller BJ,2011
TGF- $\beta$	3	119	119	-.37	-.63	-.11	.005		7,38	<.01	86,5	Miller BJ,2011
IL-1 $\beta$	4	189	189	-0.29	-.49	-.09	<0.01		4,9	0.18	38,7	Goldsmith DR,2016
IL-1 $\beta$	7	276	lipsă date	.43	.13	.74	.006	2.90	9,67	lipsă date	74	Marcinowicz P,2021
IL-1 $\beta$	3	127	127	-.45	-.70	.20	<.001		0,31	.85	0	Miller BJ,2011
IL-1 $\beta$	7	241	lipsă date	-.40	-.58	-.72	<.01		4,5	.61	0	Romeo B,2018
IL-12	3	104	104	.33	.06	.60	.02		3,77	.15	46,9	Miller BJ,2011
IL-6	11	521	500	-.13	-.25	-.01	0.04		20,55	.04	46,5	Goldsmith DR,2016
IL-6	10	409	lipsă date	.54	.26	.81	.0001	3.82	29,6	lipsă date	73	Marcinowicz P,2021
IL-6	3	164	164	-.31	-.54	.08	.008		5,65	.23	29,3	Miller BJ,2011
sTNF-R2	3	49	lipsă date	0.94	0.52	1.36	<0.01		0,49	.78	0	Romeo B,2018
IFN- $\gamma$	4	265	265	-0.12	-.29	.05	0.16		1,57	0.81	0	Goldsmith DR,2016
IFN- $\gamma$	5	243	lipsă date	.38	.13	.64	.003	4.48	7,77	lipsă date	49	Marcinowicz P,2021
IFN- $\gamma$	8	380	lipsă date	-.38	-.67	-.09	.01		23,02	.002	70	Romeo B,2018
IL-4	2	186	186	-0.29	-.5	-.09	0.01		0,36	.83	0	Goldsmith DR,2016
IL-4	4	150	lipsă date	.38	.09	.68	.01	2.53	5,17	lipsă date	42	Marcinowicz P,2021
IL-10	3	150	lipsă date	.5	.09	.9	.02	2.41	9,29	lipsă date	68	Marcinowicz P,2021
IL-12	3	104	104	0.33	.60	.60	0.02		3,77	.15	46,9	Goldsmith DR,2016
TNF- $\alpha$	7	328	lipsă date	.35	.03	.67	.03	2.25	29,31	lipsă date	78	Marcinowicz P,2021

**Tabel A1.7.1** Lotul de pacienți aflați sub tratament antipsihotic: analiza ANOVA a citokinelor cu rol predominant proinflamator (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ )

Data Summary					
Groups	N	$\sum x$	Mean	$\sum x^2$	Std. Dev.
Group 1	8	2255	281.88	759309	132.9236
Group 2	8	-0.26	-0.03	1.1586	0.4053
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>2254.74</b>	<b>140.921</b>	<b>759310.159</b>	

ANOVA Summary					
Source	DF	SS	MS	F - Stat	P -
Between Groups	1	317887.35	317887.35	35.98	
Within Groups	14	123681.93	8834.42		
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>441569.29</b>			

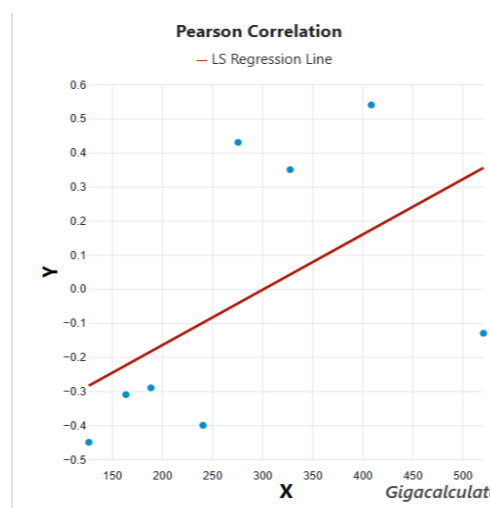
**Tabel A1.7.2** Analiza ANOVA a variabilității citokinelor proinflamatorii în lotul de control (fără tratament antipsihotic)

Data Summary					
Groups	N	$\sum x$	Mean	$\sum x^2$	Std. Dev.
Group 1	4	980	245	328746	171.8973
Group 2	4	-0.52	-0.13	0.426	0.3456
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>979.48</b>	<b>122.435</b>	<b>328746.426</b>	

ANOVA Summary					
Source	DF	SS	MS	F - Stat	P -
Between Groups	1	120177.43	120177.43	8.13	
Within Groups	6	88646.4	14774.4		
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>208823.84</b>			

**Tabelul A1.7.3 P** Corelația Pearson dintre nivelurile citokinelor proinflamatorii și răspunsul la tratamentul antipsihotic în lotul de pacienți

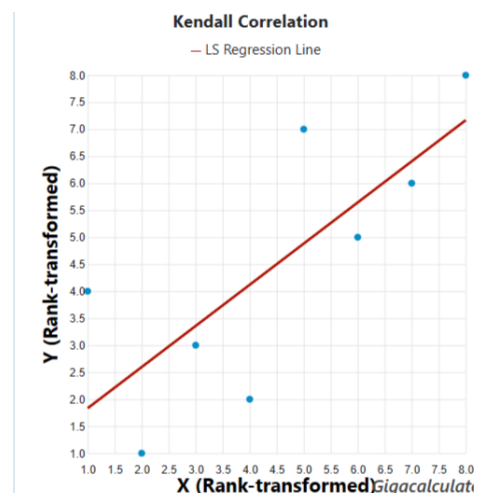
✓ Calculation results	
Pearson's r	0.53212473
Z score	1.32622202
P-value (r; H <sub>0</sub> : r ≤ 0)	0.09238315
95% Confidence Interval	[-0.2761, 0.8995]
95% Right-Sided Interval	[-0.1415, +1]
95% Left-Sided Interval	[-1, 0.8689]
Number of (x,y) pairs	8
Least-Squares Regression Line	y = 0.00162270 · x + -0.48989980



**Fig. A1.7.3** Diagrama de dispersie și linia de regresie pentru corelația Pearson dintre citokinele proinflamatorii și tratamentul antipsihotic în lotul de pacienți

**Tabelul A1.7.3 K** Corelația Kendall ( $\tau$ ) dintre nivelurile citokinelor proinflamatorii și răspunsul la tratamentul antipsihotic în lotul de pacienți

✓ Calculation results		
Kendall's $\tau$	0.57142857	
Z score	2.01049876	
P-value ( $\tau$ ; $H_0: \tau \leq 0$ )	0.02218914	
95% Confidence Interval	[0.0144 , 1]	
95% Right-Sided Interval	[0.1039 , +1]	
95% Left-Sided Interval	[-1 , 1]	
Number of (x,y) pairs	8	
Least-Squares Regression Line	$y = 0.76190476 \cdot x + 1.07142857$	



**Fig. A1.7.4** Diagrama de dispersie pentru corelația Kendall ( $\tau$ ) dintre citokinele proinflamatorii și tratamentul antipsihotic în lotul de pacienți

**Tabel A1.8:** Substanțe cu acțiune procognitivă în schizofrenie (după Calzavara-Pinton et al., 2024)

Molecule	Mecanism de acțiune	Nivel de dovadă
Antipsihotice de generația II	Antipsihotice de generația II prezintă o acțiune anticolinergică mai mică,	Sugerată de EPA la pacienții care experimentează reacții adverse cognitive
Memantină	Inhibiția acetilcolinesterazei	Evidențe preliminare ale efectelor pozitive
Galantamină	Modulare alosterică pozitivă a receptorilor nicotinici alfa-7 ai acetilcolinei	Evidențe preliminare ale efectelor pozitive
N-Acetilcisteină	Acțiuni antiinflamatoare	Evidențe preliminare ale efectelor pozitive
Minociclină	Acțiuni antiinflamatoare	Evidențe preliminare ale efectelor pozitive

Iclepertin	Inhibarea selectivă a transportorului de glicină 1	Evidențe preliminare ale efectelor pozitive raportate într-un studiu clinic randomizat controlat cu placebo de fază II
Luvadaxistat	D-aminoacid oxidaza	Evidențe preliminare ale efectelor pozitive raportate într-un studiu randomizat controlat cu placebo
Xanomelină-trospiu	O combinație de agonist muscarinic care acționează asupra receptorilor M1, M4 și M5 (xanomelină) și un antagonist muscarinic periferic (trospiu) care nu trece bariera hemato-encefalică, reducând efectele adverse colinergice fără a afecta efectele terapeutice	Evidențe preliminare ale efectelor pozitive raportate într-un studiu clinic randomizat de fază 3

**Tabelul A1.9** Asocierea dintre disfuncția cognitivă și citokine în schizofrenie – sinteză integrativă

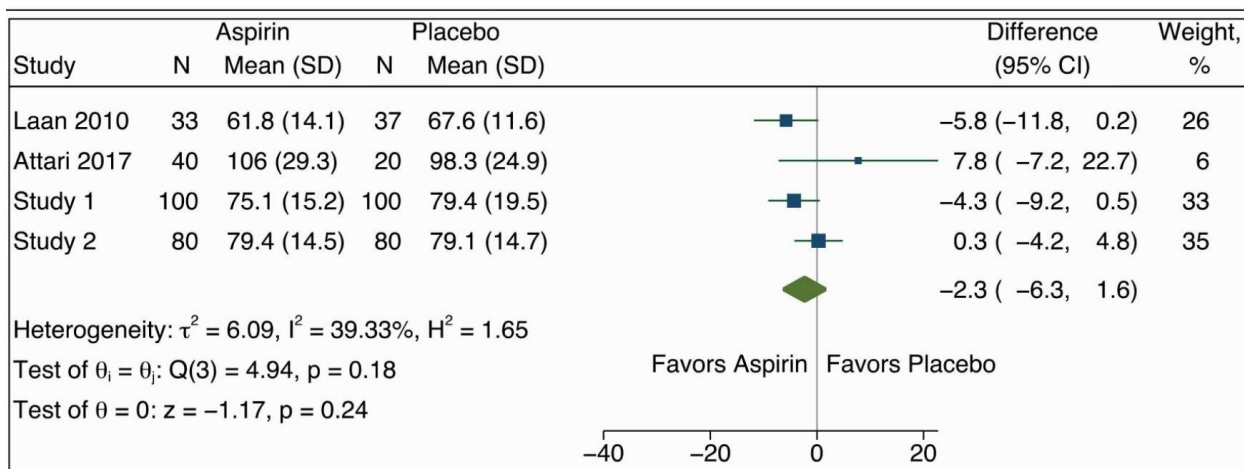
Tip disfuncție cognitivă	Direcția corelației	Citokine implicate	Autor	Observații relevante
Memorie întârziată (RBANS)	Inversă (↑ citokine – ↓ performanță)	↑ IL-6, IL-2, TNF-α	Dong et al., 2024	IL-6 contribuie independent la deficitul de memorie la CR-TRS fără MetS. Pacienții cu CR-TRS și MetS au avut o funcție cognitivă mai slabă în comparație cu cei fără MetS
Funcție cognitivă globală	Nesemnificativă / slabă	PII, AII	Morrens et al., 2022	Asociere foarte slabă; heterogenitate mare, bias de publicare
Atenție, memorie,	Inversă	IL-6, IL-1β, TNF-α, CRP	Patlola, 2023	Meta-analiză: creșterea markerilor inflamatori asociată cu scăderea performanței cognitive

funcție executivă				
Învățare verbală, WCST, digit span	Inversă	TNF- $\alpha$	Baek et al., 2022	TNF- $\alpha$ corelat negativ cu mai multe teste cognitive
Viteza de procesare (TMT-B)	Directă ( $\uparrow$ timp)	TNF- $\alpha$	Baek et al., 2022	Creșterea TNF- $\alpha$ asociată cu încetinirea performanței cognitive
Învățare vizuală	Inversă	IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-12	Baek et al., 2022	Asociere cu performanțe scăzute la CR-CPT și teste de cogniție socială
Funcție cognitivă globală	Nesemnificativă	$\uparrow$ IL-6, TGF- $\beta$	Ergün et al., 2017	Citokine crescute, dar fără corelație cu funcția cognitivă

**Tabel A1.10** Tipuri de corelare a simptomelor clinice cu nivelurile de citokine în schizofrenie

Simptome negative		Simptome pozitive		Simptome cognitive		Scor total PANSS/RBANS/CGI	
Corelație pozitivă	Corelație negativă	Corelație negativă	Corelație negativă	Corelație pozitivă	Corelație negativă	Corelație pozitivă	Corelație negativă
IL-6	IL-2 (TH1)	IL-6	TNF- $\alpha$	IL-33	IL-6	IL-6	TNF- $\alpha$ (la pacienți cronici)
TNF- $\alpha$	IL-17	IL-1 $\beta$		TNF- $\alpha$	IL-RA	IL-8	
IL-8	IL-10	IL-33		IL-2	IL-12	sIL-2R	
IL-1 $\beta$ (PI)		IL-17		IL-10		IL-1 $\beta$	
IFN- $\gamma$ (TH-1)							
IL-4(TH2)						IL-13	
TGF- $\beta$						IL-10	
IL-10						TGF- $\beta$ 1	
						IL-17	

**Tabelul 11.** Efectul aspirinei ca tratament adjuvant asupra scorului PANSS total – rezultate ale meta-analizei (Weiser et al., 2021)

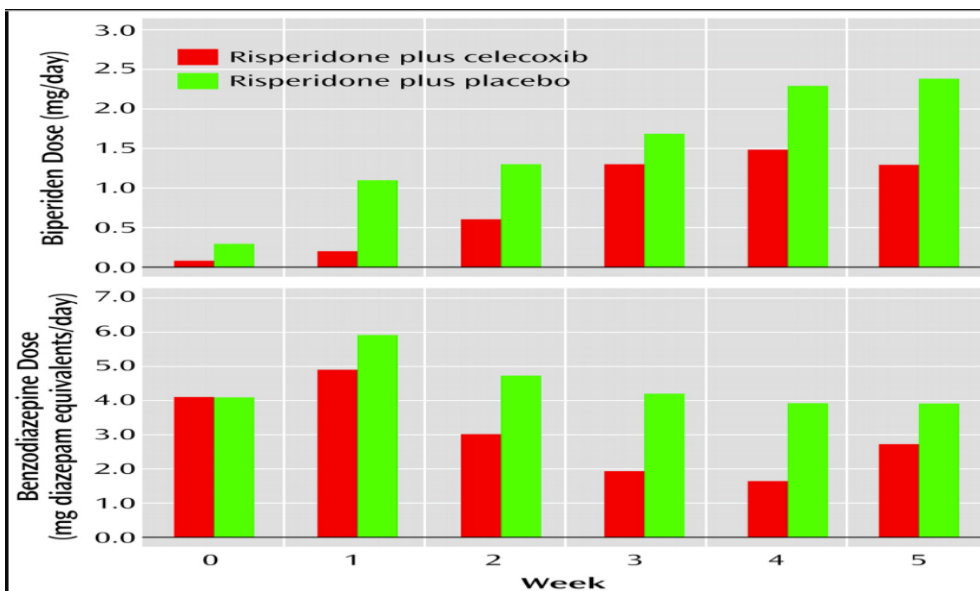


**Tabelul A1.12.** Variabilitatea răspunsului PANSS în studiile clinice cu aspirină adjuvantă la antipsihotice

Studii	Nu mă r pac ient i	Dos a aspi rina (g)	Dura ta studi u (săpt .)	Tota l PAN SS ES (g)	Total PAN SS 95% CI	Tot al PA NS S p	Simp. positiv e PANSS ES (g)	Simp. positive PANSS 95% CI	Simp. positi ve PANS S p	Simp. negativ e PANSS ES (g)	Simp. negativ e PANSS 95% CI	Simp. negati ve PANS S p
Attari et al. (2017)	20	0,325	6	1,57	[0.93, 2.22]	0	1,91	[1.23, 2.6]	0	1,22	[0.6, 1.83]	0
Attari et al. (2017)	20	0,5	6	2,08	[1.32, 2.84]	0	3,04	[2.14, 3.94]	0	1,62	[0.92, 2.33]	0
Laan et al. (2010)	70	1	12	0,37	[-0.1, 0.83]	0,13	0,23	[-0.24, 0.69]	0,34	0,28	[-0.19, 0.74]	0,24

Weiser 2021, studiu 1 (Aspirin)	100	1	16	96.0 (13.5)			24.2 (4.2)			24.7 (5.3)		
Weiser 2021, studiu 1 (Placebo)	100	0	16	96.5 (16.0)			23.6 (4.7)			25.8 (6.2)		
Weiser 2021, studiu 2 (Aspirin)	80	1	16	100.7 (17.1)			26.1 (5.2)			24.2 (5.1)		
Weiser 2021, studiu 2 (Placebo)	80	0	16	100.7 (16.6)			25.9 (5.1)			24.1 (4.7)		

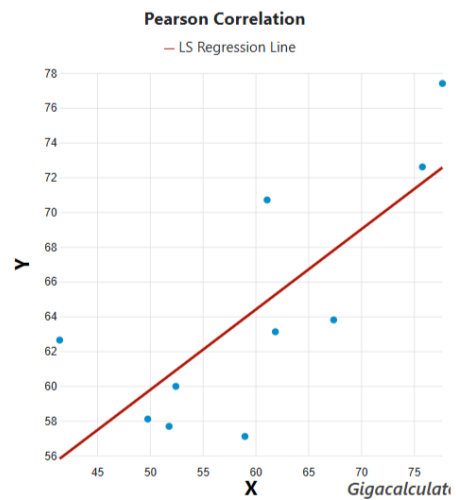
**Notă:** În studiile Attari et al. (2017) și Laan et al. (2010) nu sunt raportate complet datele pentru grupul placebo, ceea ce limitează comparabilitatea statistică directă între studii și recalcularea uniformă a mărimilor efectului



**Figura A1.8.** Dozele de biperiden și benzodiazepine pe parcursul a 5 săptămâni la pacienții cu schizofrenie tratați cu Risperidonă plus Celecoxib (N=25) sau Risperidonă plus Placebo (N=25)

**Tabel A.1.13.1** Coeficientul de corelație Pearson între tratamentul cu minociclină și scorul total PANSS (analiză secundară pe baza Panizzutti et al., 2023)

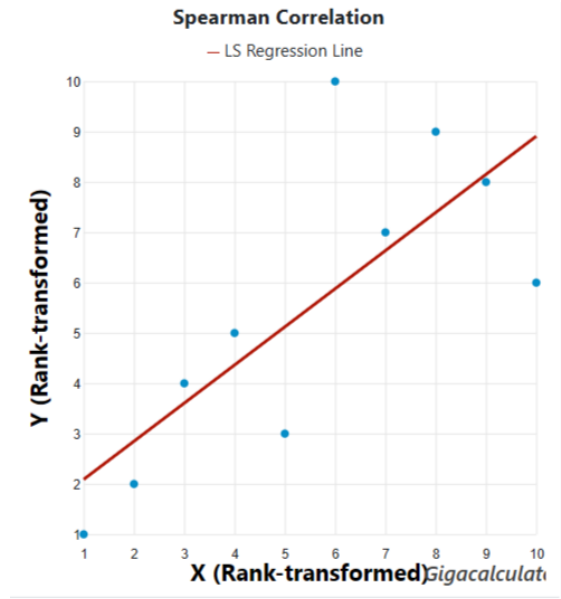
Pearson's r	<b>0.76359297</b>
Z score	<b>2.65838931</b>
P-value (r; H0: r ≤ 0)	<b>0.00392580</b>
95% Confidence Interval	<b>[0.2580 , 0.9409]</b>
95% Right-Sided Interval	<b>[0.3654 , +1]</b>
95% Left-Sided Interval	<b>[-1 , 0.9256]</b>
Number of (x,y) pairs	<b>10</b>
Least-Squares Regression Line	<b>y = 0.46200398 · x + 36.65475789</b>



**Figura A.1.13.1** Corelația Pearson dintre tratamentul adjuvant cu minociclină și scorul total PANSS în studiile incluse în revizuirea sistematică Panizzutti et al. (2023)

**Tabel A.1.13.2** Coeficientul de corelație Spearman între tratamentul cu minociclină și scorul total PANSS (analiză secundară pe baza Panizzutti et al., 2023)

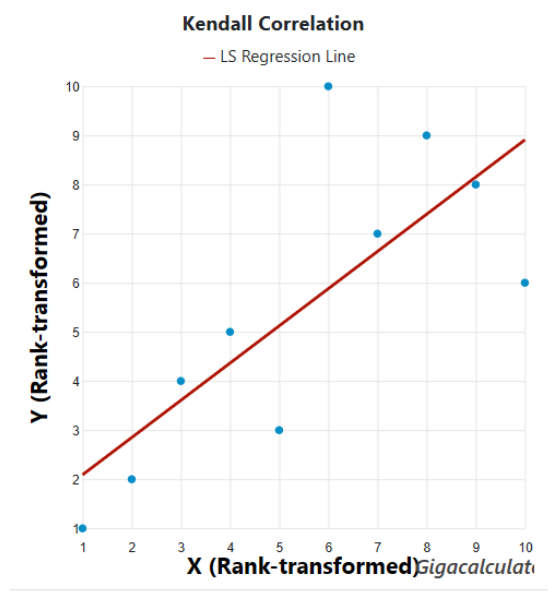
Spearman's r	<b>0.75757576</b>
Z score	<b>2.54536981</b>
P-value (r; H0: r ≤ 0)	<b>0.00545813</b>
95% Confidence Interval	<b>[0.2239 , 0.9417]</b>
95% Right-Sided Interval	<b>[0.3368 , +1]</b>
95% Left-Sided Interval	<b>[-1 , 0.9261]</b>
Number of (x,y) pairs	<b>10</b>
Least-Squares Regression Line	<b>y = 0.75757576 · x + 1.33333333</b>



**Figura A.1.13.2** Corelația Spearman dintre tratamentul adjuvant cu minociclină și scorul total PANSS în studiile incluse în revizuirea sistematică Panizzutti et al. (2023)

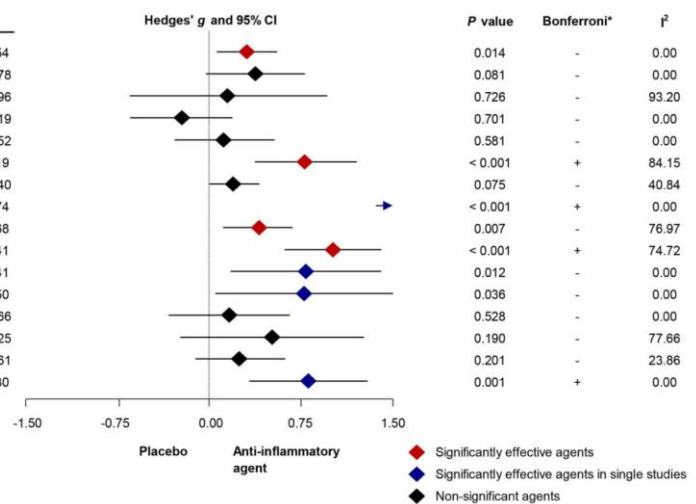
**Tabel A.1.13.3** Coeficientul de corelație Kendall între tratamentul cu minociclină și scorul total PANSS (analiză secundară pe baza Panizzutti et al., 2023)

Kendall's $\tau$	<b>0.55555556</b>
Z score	<b>2.25417409</b>
P-value ( $\tau$ ; $H_0: \tau \leq 0$ )	<b>0.01209257</b>
95% Confidence Interval	<b>[0.0725 , 1]</b>
95% Right-Sided Interval	<b>[0.1502 , +1]</b>
95% Left-Sided Interval	<b>[-1 , 0.9609]</b>
Number of (x,y) pairs	<b>10</b>
Least-Squares Regression Line	<b><math>y = 0.75757576 \cdot x + 1.33333333</math></b>



**Figura A.1.13.3** Corelația Kendall dintre tratamentul adjuvant cu minociclină și scorul total PANSS în studiile incluse în revizuirea sistematică Panizzutti et al. (2023)

Anti-inflammatory agent	No. Analyses	Sample size, no.		Hedges' g	95% CI
		Treatment	Control		
Aspirin	2	133	137	0.30	0.06 to 0.54
Bexarotene	1	45	45	0.37	-0.05 to 0.78
Celecoxib	5	236	229	0.15	-0.67 to 0.96
Davunetide	2	41	44	-0.24	-0.65 to 0.19
Dextromethorphan	1	74	75	0.11	-0.29 to 0.52
Estrogens	12	368	355	0.78	0.36 to 1.19
Fatty acids	14	333	319	0.19	-0.02 to 0.40
Melatonin	1	18	18	2.82	1.91 to 3.74
Minocycline	12	483	463	0.40	0.11 to 0.68
N-acetylcysteine	5	221	221	1.00	0.60 to 1.41
Pioglitazone	1	21	21	0.79	0.17 to 1.41
Piracetam	1	14	16	0.77	0.05 to 1.50
Pregnenolone	1	25	27	0.16	-0.34 to 0.66
Statin	2	63	63	0.50	-0.25 to 1.25
Varenicline	2	74	77	0.24	-0.13 to 0.61
Withania somnifera extract	1	34	34	0.81	0.32 to 1.30



**Figura A1.14** Eficacitatea terapiilor antiinflamatorii adjuvante în schizofrenie: forest plot al dimensiunilor efectului (Çakici et al., 2019)

**Tabelul A1.14.1** Statistici descriptive și analiză ANOVA pentru scorul total PANSS în studiile cu minociclină adjuvantă

Test Statistic F:	4.173
P-Value:	0.01800

**ANOVA Summary**

Source	DF	SS	MS	F - Stat	P - Value
Between Groups	9	1368.76	152.09	4.17	0
Within Groups	10	364.48	36.45		
Total	19	1733.25			

**Data Summary**

Groups	N	$\sum x$	Mean	$\sum x^2$	Std. Dev.
Group 1	2	131.8	65.9	8731.7	6.7882
Group 2	2	104.1	52.05	5642.7012	14.9765
Group 3	2	112.44	56.22	6349.652	5.3174
Group 4	2	107.9	53.95	5855.65	5.869
Group 5	2	109.5	54.75	6012.2948	4.1436
Group 6	2	125	62.5	7813.2688	0.8768
Group 7	2	155.1	77.55	12028.05	0.2121
Group 8	2	116.1	58.05	6741.41	1.3435
Group 9	2	148.4	74.2	11016.4	2.2627
Group 10	2	131.2	65.6	8613.2	2.5456
Total	20	1241.54	62.077	78804.327	

**Tabel A1.14.2** Statistici descriptive și analiză ANOVA pentru scorul PANSS simptome negative în studiile cu minociclină adjuvantă

Test Statistic F:	2.085
P-Value:	0.14729

**ANOVA Summary**

Source	DF	SS	MS	F - Stat	P - Value
Between Groups	8	121.19	15.15	2.09	0
Within Groups	9	65.39	7.27		
Total	17	186.58			

**Data Summary**

Groups	N	$\sum x$	Mean	$\sum x^2$	Std. Dev.
Group 1	2	29.95	14.98	458.8525	3.2173
Group 2	2	34.3	17.15	605.65	4.1719
Group 3	2	36.39	18.2	675.6881	3.684
Group 4	2	32.22	16.11	530.0154	3.3093
Group 5	2	37.42	18.71	705.3124	2.2769
Group 6	2	44.02	22.01	969.778	0.9475
Group 7	2	28.05	14.03	397.9917	2.1425
Group 8	2	42.2	21.1	890.44	0.1414
Group 9	2	30.6	15.3	470.6	1.5556
Total	18	315.15	17.508	5704.328	

**Tabel A1.14.3** Statistici descriptive și analiză ANOVA pentru scorul PANSS simptome pozitive în studiile cu minociclină adjuvantă

Test Statistic F:	10.877
P-Value:	0.00083

**ANOVA Summary**

Source	DF	SS	MS	F - Stat	P - Value
Between Groups	8	130.34	16.29	10.88	0
Within Groups	9	13.49	1.5		
Total	17	143.83			

**Data Summary**

Groups	N	$\sum x$	Mean	$\sum x^2$	Std. Dev.
Group 1	2	20.91	10.46	230.6681	3.4719
Group 2	2	24.31	12.16	296.2201	0.8556
Group 3	2	27.4	13.7	375.56	0.4243
Group 4	2	30.3	15.15	459.29	0.495
Group 5	2	21.86	10.93	239.065	0.3677
Group 6	2	19.04	9.52	181.285	0.1556
Group 7	2	17.3	8.65	149.65	0.0707
Group 8	2	35.1	17.55	616.01	0.0707
Group 9	2	22.22	11.11	246.97	0.3253
Total	18	218.44	12.136	2794.718	

**Tabel A1.14.4** Statistici descriptive și analiză ANOVA pentru scorul PANSS simptome generale în studiile cu minociclină adjuvantă

Test Statistic F:	5.276
P-Value:	0.01609

**ANOVA Summary**

Source	DF	SS	MS	F - Stat	P - Value
Between Groups	7	393.72	56.25	5.28	0
Within Groups	8	85.29	10.66		
Total	15	479			

**Data Summary**

Groups	N	$\sum x$	Mean	$\sum x^2$	Std. Dev.
Group 1	2	50.96	25.48	1365.509	8.1883
Group 2	2	71.9	35.95	2592.025	2.687
Group 3	2	57.81	28.91	1676.0861	2.2557
Group 4	2	56.2	28.1	1583.14	1.9799
Group 5	2	56.98	28.49	1624.9444	1.2587
Group 6	2	58.76	29.38	1726.4336	0.2546
Group 7	2	77.8	38.9	3026.6	0.4243
Group 8	2	77.8	38.9	3026.6	0.4243
Total	16	508.21	31.763	16621.338	

**Tabelul A1.15** Rezultatele studiilor clinice randomizate privind efectele clinice ale terapiilor antiinflamatorii în schizofrenie

<b>Autor</b>	<b>Număr pacienți</b>	<b>Durata</b>	<b>Dosa</b>	<b>Resultate</b>
<b>Aspirina(ASP)</b>				
Attari, 2017	60 SSD: 20 ASP(325 mg)+ APD, 20 PL + APD	6 săpt.	ASP 325 or 500 mg/day	-Scorul PANSS pozitiv, negativ și general au fost mai reduse în grupul cu aspirină decât în grupul placebo. - Omeprazolul (20 mg/zi) a fost administrat tuturor pacienților pentru a reduce efectele gastrointestinale. - Nu au existat efecte secundare semnificative.
Laan, 2010	70 SCZ: 33 ASP + APD, 37 PL + APD	3 luni	ASP 1000 mg/zi	-Scorul total PANSS cu ameliorare - Pantoprazol 40 mg/zi a fost administrat tuturor pacienților pentru protecție gastrică. - Nu au existat efecte secundare semnificative
Erlyn Limoa, 2023	46 SCZ: 23 ASP+RIS, 23 PL+RIS	8 săpt.	ASP 1 tab/zi*	Scăderea scorului PANSS în grupul de studiu a scăzut mai mult (73.46 %) în comparație cu grupul control (35.5%) (p<0,001).
<b>Celecoxib(CEL)</b>				
Akhondzadeh , 2007	60 SCZ: 30 CEL + RIS, 30 PL + RIS	8 săpt.	CEL 400 mg/zi; RIS 6 mg/zi	-Tratamentul a redus semnificativ scorul PANSS pozitiv și total - Niciun beneficiu semnificativ pentru simptomele negative PANSS - Nu au existat efecte secundare semnificative.
Müller, 2002	50 SCZ: 25 CEL + RIS, 25 PL + RIS	5 săpt.	CEL 400 mg/day; RIS 6 mg/day; 5 weeks	-Fără îmbunătățire semnificativă pentru simptome PANSS pozitive și negative. - Scorul total PANSS a scăzut. - Elementele cognitive „dificultate în gândirea abstractă” și „dezorganizarea conceptuală” au fost îmbunătățite. - Nu au existat efecte secundare semnificative în grupul de tratament.
Müller, 2010	50 SCZ: 25 CEL + AMI, 25 PL +AMI	6 săpt.	CEL 400 mg/zi; AMI 200 → 1000 mg/zi	-Scădere scor simptome negative PANSS -Nu au fost efecte adverse semnificative

Rapaport, 2005	35 SCZ: 18 CEL + APD, 17 PL + APD	8 săpt.	CEL 400 mg/zi	-Grupurile de tratament nu au avut diferențe clinice la final -Nu au fost efecte adverse semnificative
Wang ,2024	90 SCZ	12 săpt	CEL 400 mg/zi	- După un tratament de 12 săptămâni, celecoxib a îmbunătățit semnificativ scorurile totale PANSS și trei subscale ale pacienților cu SCZ.
Zarghami, 2024	49 SCZ	5 săpt.	CEL 400 mg/zi	- Pe parcursul a 5 săptămâni, a existat o îmbunătățire semnificativă mai mare în grupul cu celecoxib a scorurilor PANSS total și la simptomele pozitive și subscalele psihopatologice generale ([t = 2,89, P = 0,006], [t = 2,37, P = 0,022] și [ t = 3,34, respectiv P = 0,002]).
<b>N-acetilcisteina (NAC)</b>				
Berk, 2008	140 SCZ: 69 NAC + APD, 71 PL + APD	24 săpt.	NAC 2 g/zi	- Reducere scor PANSS total, negativ și general - Scorul PANSS pozitiv nu s-a îmbunătățit semnificativ. - Îmbunătățire scor CGI - Nu au existat efecte secundare semnificative.
Farokhnia, 2013	42 SCZ: 21 NAC + RIS, 21 PL + RIS	8 săpt.	NAC 2 g/zi; RIS 6 mg/zi	-Scorul negativ PANSS îmbunătățit. - Nu au existat efecte secundare semnificative.
<b>Minociclina (MIN)</b>				
Xiang, 2017	548 SSD: 286 MIN + APD, 262 PL + APD	18.5 ± 13.4 săpt.	MIN 171.9 ± 31.2 mg/zi	-8 studii -Scorurile PANSS și BPRS total, pozitiv, negativ și general au fost îmbunătățite. - Nu a existat nicio îmbunătățire semnificativă a funcției cognitive. - Nu au fost găsite diferențe semnificative în evenimentele adverse între grupul de studiu și control
<b>Interferon-γ-1b (IFN-γ-1b)</b>				
Grüber, 2014	2 SCZ	4 săpt.	1.5 ml/săpt.	- Reducere scor total PANSS
<b>Anticorpi monoclonali</b>				
Girgis, 2018	36 SCZ: 19 TOC + APD; 17 PL + APD		TOC 8 mg/kg, 3 infuzii /lună ; 12 săpt.;	-Reducere semnificativă simptome negative PANSS - Fără schimbări semnificative comportamentale

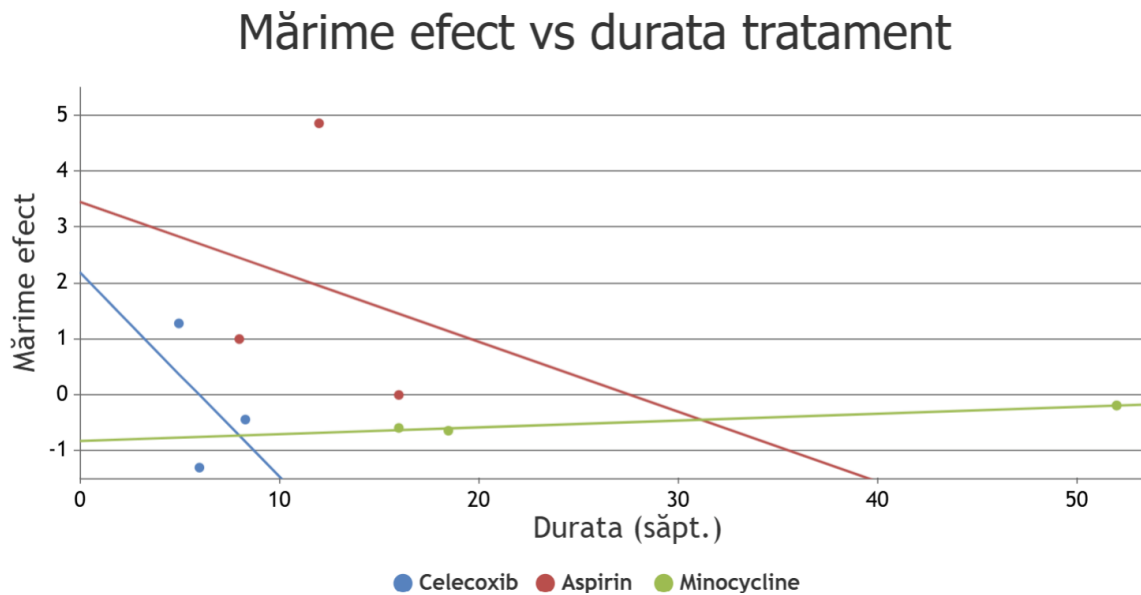
			TOC 4 mg/kg, 2 infuzii/lună 8 săpt.; CNK 150 mg, 1 infuzie; APD; 8 săpt.	
Hoprekstad , 2025	6SCZ+PRD+APD : 6 PL+APD	6 săpt.	PRD de la 40 mg la 5 mg/zi la săpt. 6	-Reducere scor PANSS peste 6 săpt. -Reducere semnificativă statistic PANSS general peste 6 săpt. - Fără schimbare PANSS simptome negative
Miller,2016	6SCZ	8 săpt.	TOC 4 mg/kg, 2 infuzii (săpt. 0, 4 )	-Fără schimbări semnificative - Îmbunătățirea fluenței verbale
Weickert, 2019	27 SCZ + SZA: CNK + APD; PL + APD (nu este specificat nr. pacienți per grup)	8 săpt.	CNK 150 mg, 1 infuzie; APD	-Îmbunătățire a simptomelor pozitive -Corelare pozitivă între sensibilitatea crescută a proteinei C-reactive și scorul pozitiv PANSS -Îmbunătățire simptome pozitive PANSS - Corelare pozitivă între nivel proteina C-reactivă și scorul PANSS pozitiv
<b>Statine (STAs)</b>				
Shen, 2018	339 SCZ: 169 STA + APD, 170 PL + APD	6 săpt.– 6 luni	Pravastatin 40 mg/zi; lovastatin 20 mg/zi; simvastatin 40 mg/zi; atorvastatin 20 mg/zi;	-6 studii -Reducere scor simptome pozitive și negative PANSS -Corelare între tratamentul adjuvant cu simvastatin și reducere simptome PANSS negative
<b>Fingolimod</b>				
Karbalaee, 2024	80 SCZ	8 săpt.	Fingolimod 0,5 mg/zi	-Au existat efecte semnificative de interacțiune timp-tratament asupra simptomelor negative (valoarea P = 0,003), simptomelor generale (valoarea P = 0,037) și scorul total PANSS (valoarea P = 0,035), sugerând o îmbunătățire mai mare a simptomelor după fingolimod. terapie adjuvantă

<b>Berberine</b>				
Meijuan,2022	32SCZ+27PL	8 săpt.	Berberine 900mg/zi	-Tratamentul cu berberină a îmbunătățit semnificativ subscala simptomelor negative a PANSS (F = 18,981; p < 0,001) -În grupul cu berberină, modificarea concentrației CRP a fost corelată semnificativ pozitiv cu modificarea subscalei simptomelor negative PANSS în decurs de 8 săptămâni (r = 0,56; p = 0,002)
<b>Palmitoiletanolamidă (PEA)</b>				
Salehi,2022	50 SCZ (25 RIS+25PL)	8 săpt.	PEA 1200 mg/zi	-A existat un efect semnificativ din interacțiunea timp-tratament asupra simptomelor negative (p = 0,012), sugerând o îmbunătățire mai mare a simptomelor în grupul PEA. În schimb, modificările longitudinale ale simptomelor pozitive și ale simptomelor depresive au fost similare între grupuri (valori p>0,05).

**Legenda:** SSD, Tulburare din spectrul schizofreniei ; APD, antipsihotice; PL, placebo; PANSS, scala de simptome pozitive și negative în schizofrenie; SCZ, schizofrenia; RIS, risperidone; AMI, amisulpride; CGI, scala impresiei clinic globale; BPRS, scala scurtă de evaluare psihiatrică; EPA, acidul eicosapentaenoic ; DHA, acidul docosahexaenoic ; PRG, pregnenolone; ESR, estrogen; SERM, modulator selectiv al receptorului de estrogen; EPO, eritropoetina; DAV, davunetide; MCCB, bateria cognitive MCCB; SCoRS, scala de evaluare a cogniției în schizofrenie; UPSA, evaluarea competențelor bazate pe performanță UCSD (UPSA); TOC, tocilizumab; PL, placebo; SZA,tulburare schizoafectivă; CNK, canakinumab; CRP, proteina C-reactivă; PRD, prednizolon.

**Tabelul A1.16** Relația dintre durata tratamentului antiinflamator și mărimea efectului terapeutic

Tip intervenție	Studiu (autor, anul)	Nr. pacienți total	Efect măsurare	Durata (săpt.)
Aspirin	Laan et al., 2010 [62]	70	4.86	12.0
Aspirin	Weiser et al., 2021 [66]	360	0.0	16.0
Aspirin	Pourghasem et al., 2022 [322]	45	1.0	8.0
Celecoxib	Baheti et al., 2013 [323]	71	-1.3	6
Celecoxib	Zheng et al., 2017 [77]	626	-0.44	8.3
Celecoxib	Zarghami et al., 2024 [74]	49	1.28	5.0
Minocycline	Solmi et al., 2017 [324]	413	-0.59	16.0
Minocycline	Xiang et al., 2017 [84]	548	-0.64	18.5
Minocycline	Deakin et al., 2018 [325]	207	-0.19	52.0
Minocycline	Deakin et al., 2019 [81]	207	-0.186	52.0



**Figura A1.15.** Diagrama de dispersie: Corelația între durata tratamentului și efectul acestuia în terapia antiinflamatoare adjuvantă

**Tabelul A1.17** Corelația dintre vârsta, durata, doza și efectul terapiei antiinflamatoare

<b>Denimire medicament, Autor</b>	<b>Varsta pacient ( ani)</b>	<b>Durata trata- ment aplicat</b>	<b>Indicatori masurați</b>	<b>Rezultate</b>
<b>Aspirina 325 sau 500 mg</b>  Attari N. et al., 2017 [63]	31.4 - 33.5	6 săpt.	PANSS	Rezultatele au arătat că efectul adăugării aspirinei la tratamentul antipsihotic a fost mai mare în ceea ce privește rezultatul final, simptomele pozitive, negative și psihopatologia generală la patru săptămâni după întreruperea intervenției, comparativ cu celelalte momente
<b>Aspirina 1000 mg</b> Laan W. et al., 2010 [62]	—	3 luni	PANSS	Aspirina administrată ca terapie adjuvantă la tratamentul antipsihotic obișnuit reduce simptomele tulburărilor din spectrul schizofreniei. Reducerea este mai pronunțată la persoanele cu funcție imună mai alterată.
<b>Aspirina 325 mg+risperidone</b> Erlyn Limoa., et al., 2023 [67]	20-45	8 săpt.	PANSS	Scădere mai mare a nivelurilor serice de TNF- $\alpha$ comparativ cu cei care au primit doar risperidonă. Efect clinic mai pronunțat în terapia combinată ( 73.46 % față de 35.5%).
<b>Celecoxib 400 mg + risperidone 6 mg</b> <u>Akhondzadeh S.</u> et al., 2006 [86]	19-44	8 săpt.	PANSS	Combinăția de risperidonă și celecoxib a demonstrat o superioritate semnificativă față de risperidonă administrată în monoterapie în tratamentul simptomelor pozitive, al simptomelor de psihopatologie generală, precum și în ceea ce privește scorurile totale PANSS.
<b>Celecoxib 400 mg+risperidone 2-6 mg</b>  <u>Müller N.</u> et al., 2002 [72]	35,9 ani (SD = 12,8) în grupul tratat cu celecoxib și 35,5 ani (SD = 13,6) în grupul placebo.	5 săpt.	PANSS	Tratamentul suplimentar cu celecoxib are efecte pozitive semnificative asupra acțiunii terapeutice a risperidonei în ceea ce privește psihopatologia totală a schizofreniei.
<b>Celecoxib 400 mg +amisulpride (200-1000 mg)</b> <u>Müller N.</u> et al., 2010 [88]	26.2-30.9	6 săpt.	PANSS CGI	Efect terapeutic semnificativ superior a fost observat în grupul tratat cu celecoxib comparativ cu placebo în tratamentul schizofreniei în stadiu incipient. Este pentru prima dată când s-a demonstrat o ameliorare a simptomelor negative la pacienți prin administrarea de celecoxib

<b>Celecoxib 400 mg</b> Rapaport H. et al., 2005 [87]	44.1-47.3	8 săpt.	-	Augmentarea tratamentului cu celecoxib la pacienții ambulatori cu schizofrenie în stare de boală continuă nu a îmbunătățit simptomele clinice sau măsurile de dizabilitate.
<b>Minociclina 200 mg</b> <u>Chaudhry</u> IB et al., 2012 [326]	-	48 săpt	PANSS	Adăugarea minociclinei la tratamentul uzual în stadiile incipiente ale schizofreniei duce predominant la ameliorarea simptomelor negative.
<b>Minociclina 200 mg</b> <u>Ghanizadeh</u> A. et al., 2014 [327]	31-30.2	8 săpt.	PANSS AIMS	Scăderea scorului PANSS pentru simptome negative de la momentul inițial până la săptămâna 8 în grupul tratat cu minociclină a fost mai mare decât în grupul placebo (4,3 (4,2) față de 3,2 (3,3)). Totuși, diferența nu a fost statistic semnificativă. Niciun participant nu a întrerupt studiul din cauza efectelor adverse. Acest studiu susține eficacitatea minociclinei ca tratament adjuvant alături de risperidonă pentru tratarea simptomelor negative la pacienții cu schizofrenie.
<b>Minociclina 200 mg +risperidone max 6 mg</b> Khodaie-Ardakani M. et al.,2013 [328]	41.05-38,95	8 săpt.	PANSS AIMS	Minociclina pare a fi un adjuvant eficient și bine tolerat pe termen scurt la risperidonă pentru tratamentul simptomelor negative și al psihopatologiei generale în schizofrenie.
<b>Minociclina 200 mg + 200-600 mg echivalent clorpromazina</b> <u>Levkovitz</u> Y. et al., 2009 [329]	25.1-24.7	6 luni	SANS CGI	Tratamentul cu minociclină a fost asociat cu ameliorarea simptomelor negative și a funcțiilor executive, ambele corelate cu activitatea lobului frontal.
<b>Minociclina 200 mg</b> Liu F. et al., 2014 [330]	27.05-27.7	16 săpt.	SANS PANSS CGI	Rata de răspuns la tratament (43,6%) în grupul tratat cu minociclină a fost semnificativ mai mare comparativ cu grupul placebo (10,0%) după 16 săptămâni de tratament. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative între cele șapte domenii cognitive ( $P > 0,05$ ), cu excepția domeniului atenției ( $P = 0,044$ ).

**Tabel A1.18** Impactul terapiei adjuvante antiinflamatorii asupra simptomelor și indicatorilor de calitate a vieții

Studiu	Tip intervenție	Instrument de evaluare a calității vieții	Dimensiunea efectului / Semnificația statistică	Rezultate principale
Cho et al., 2019 [85]	Adjuvanți antiinflamatori + antipsihotice	PANSS, Scala de funcționare globală (GAF), scale cognitive	Efecte semnificative pentru simptomele totale, pozitive și negative; îmbunătățire cognitivă cu minociclină/pregnenolon	Reducere semnificativă a scorurilor PANSS; Îmbunătățiri cognitive și funcționale cu unii agenți; Fără diferențe semnificative în efectele adverse
Buchanan et al., 2020 [331]	Combinăție antiinflamatoare + antipsihotice	Scala BPRS, SANS, scala Calgary pentru depresie, bateria de evaluare cognitive MATRICS	Niciun beneficiu semnificativ raportat ( $p>0.05$ )	Fără îmbunătățiri semnificative ale simptomelor pozitive, negative sau cognitive comparativ cu placebo
Chandra et al., 2023 [332]	Adjuvanți antiinflamatori plus antipsihotice	Scala PANSS	Dimensiuni mai mari ale efectului cu calitate mai mare a studiului, dimensiuni mai mici ale eșantionului	Au fost identificați predictorii ai dimensiunii mai mari a efectului; părtinire de publicare
Sommer et al., 2014 [333]	Adjuvanți antiinflamatori plus antipsihotice	Scala PANSS	Aspirină (dimensiunea efectului 0.3), estrogeni (0.51), N-acetilcisteina (NAC)(0.45) semnificativ; Alte substanțe nu au avut dimensiunea efectului semnificativ	Aspirină, estrogeni, NAC au arătat îmbunătățire semnificativă a simptomelor; Alte substanțe nu au avut dimensiunea efectului semnificativ

Hong și Bang, 2020 [20]	Adjuvanți antiinflamatori plus antipsihotice	Scala PANSS pentru simptome pozitive și negative MATRICS, Scala de evaluare cognitivă în schizofrenie, Evaluarea abilităților de viață practică bazată pe performanță – UCSD	Îmbunătățire pozitiv și negativ; rezultate cognitive/funcționale îmbunătățite	PANSS scoruri îmbunătățite Performanța cognitivă și funcțională variabil îmbunătățite
Mongan et al., 2019 [334]	Adjuvanți antiinflamatori plus antipsihotice	Scala PANSS, BPRS	Îmbunătățire pentru unele substanțe antiinflamatorii	Aspirină, NAC, minociclină, statine au arătat îmbunătățiri ale simptomelor; Beneficiile cognitive/funcționale mai puțin clare
Jeppesen et al., 2020 [335]	Adjuvanți antiinflamatori plus antipsihotice	Scala PANSS, evenimente adverse	Diferență medie standardizată -0.29 pentru simptome totale; efecte mici, dar semnificative asupra simptomelor negative, pozitive, generale și a memoriei de lucru	Îmbunătățiri mici, dar semnificative ale simptomelor; fără diferență în reacții adverse; dimensiuni ale efectului mai mari în studiile mai mici

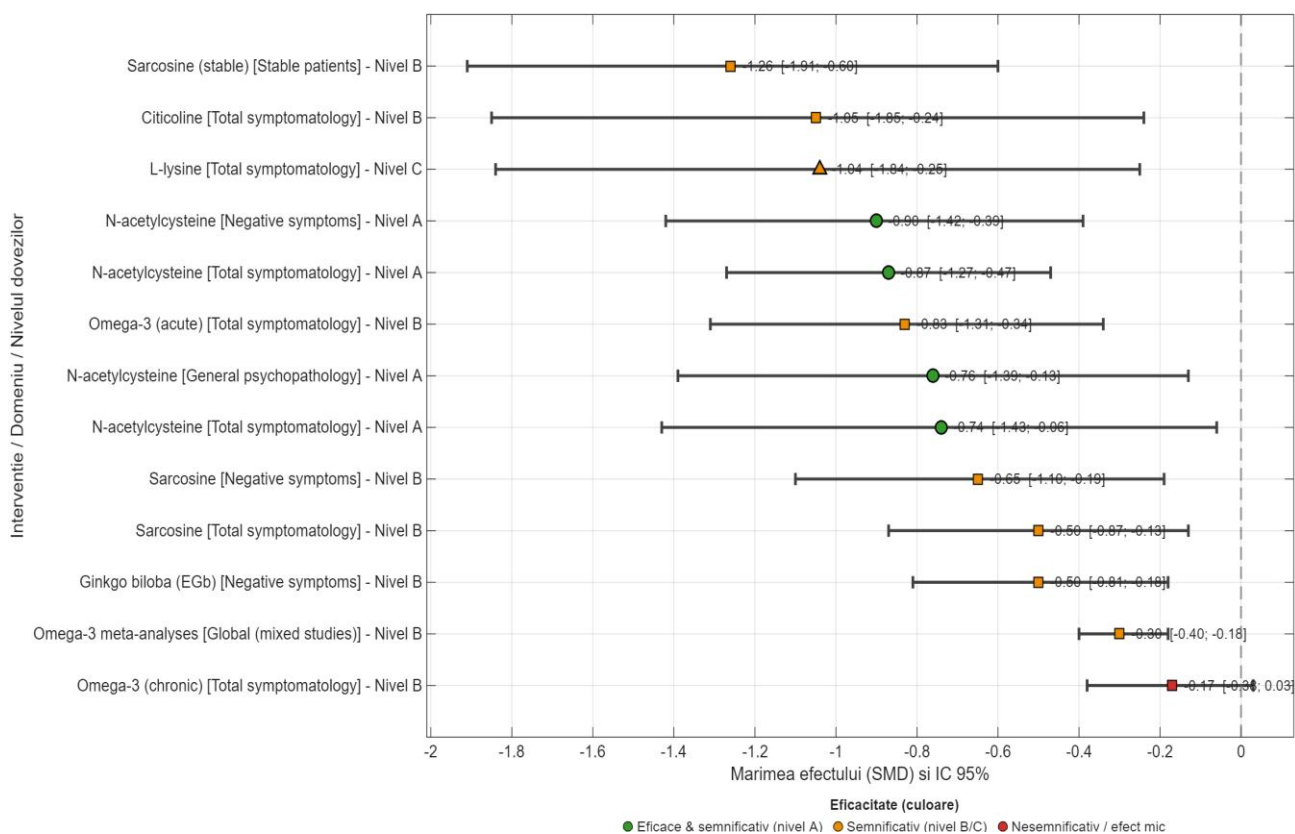
## ANEXA 2 (Capitol 4)

**Tabelul A2.19** Intervenții adjuvante cu țintă mitocondrială în schizofrenie: sinteză a eficacității și nivelului dovezilor

Intervenție	DMS (SMD)	IC 95%	Domeniu rezultat	Țintă mitocondrială principală	Nivelul dovezilor	Referință
Citicolină	-1.05	-1.85 la -0.24	Simptomatologie totală	Metabolism fosfolipidic; metabolism bioenergetic mitocondrial	B	Fornaro et al., 2025 [142]
L-lizină	-1.04	-1.84 la -0.25	Simptomatologie totală	Reglare glutamatergică; influență indirectă asupra mitocondriilor	C	—
N-acetilcisteină (NAC)	-0.87	-1.27 la -0.47	Simptomatologie totală	Sistemul glutation; protecție antioxidantă mitocondrială	A	—
N-acetilcisteină (NAC)	-0.90	-1.42 la -0.39	Simptome negative	Sistemul glutation; protecție antioxidantă mitocondrială	A	—
N-acetilcisteină (NAC)	-0.76	-1.39 la -0.13	Psihopatologie generală	Sistemul glutation; protecție antioxidantă mitocondrială	A	—
Sarcozină	-0.50	-0.87 la -0.13	Simptomatologie totală	Transportul glicinei → reglarea NMDA; influență indirectă; ↑ activarea NMDA; îmbunătățirea mecanismelor ergetice mitocondriale	B	—
Sarcozină	-0.65	-1.10 la -0.19	Simptome negative	Transportul glicinei → reglarea NMDA; influență indirectă	B	—
Sarcozină	-1.26	-1.91 la -0.60	Pacienți stabili	Transportul glicinei → reglarea NMDA; influență indirectă	B	—
Acizi grași omega-3	-0.83	-1.31 la -0.34	Simptomatologie totală (acut, risc scăzut de bias)	Membrane mitocondriale; efect antiinflamator	B	—
N-acetilcisteină (NAC)	-0.74	-1.43 la -0.06	Simptomatologie totală	↑ Glutation; ↓ ROS; stabilizarea $\Delta\Psi_m$	A	Zheng W. et al., 2018 [336]

N-acetilcisteină (NAC)	-0.61	-0.91 la -0.31	Simptomatologie totală (p<0,001)	Sistemul glutatoin; protecție antioxidantă mitocondrială	A	Ghaderi et al., 2020 [336]
N-acetilcisteină (NAC)	-0.58	-0.90 la -0.26	Psihopatologie generală (P=0,0004)	Sistemul glutatoin; protecție antioxidantă mitocondrială	A	Ghaderi et al., 2020 [336]
N-acetilcisteină (NAC)	-0.56	-0.92 la -0.21	Simptome negative (P=0,001)	Sistemul glutatoin; protecție antioxidantă mitocondrială	A	Ghaderi et al., 2020 [336]
Ginkgo biloba (EGb 761)	-0.50	-0.81 la -0.18	Simptome negative	Modulator antioxidant-metabolic; ↓ stresul oxidativ; susține funcția mitocondrială	B	Singh V. et al., 2010 [337]
Acizi grași omega-3	-0.17	-0.38 la -0.03	Simptomatologie totală (schizofrenie cronică)	Membrană neuronală/mitocondrie → efecte antiinflamatoare și antioxidante; stabilizarea neurotransmisiei	—	Rossier et al., 2024 [338]; nesemnificativ statistic (p=0,10)

**Notă:** SMD (DMS)-diferența medie standartizată, IC 95% - Intervalul de încredere, ROS- specii reactive de oxigen,  $\Delta\psi_m$  - potențialul de membrană internă mitocondrială.



**Figura A2.16** Forest plot al terapiilor adjuvante cu țintă mitocondrială în schizofrenie: mărimea efectului (SMD) și IC 95%, codificate după nivelul dovezilor ( The MathWorks, Inc. MATLAB, version R2025b. Natick (MA): The MathWorks, Inc.; 2025)

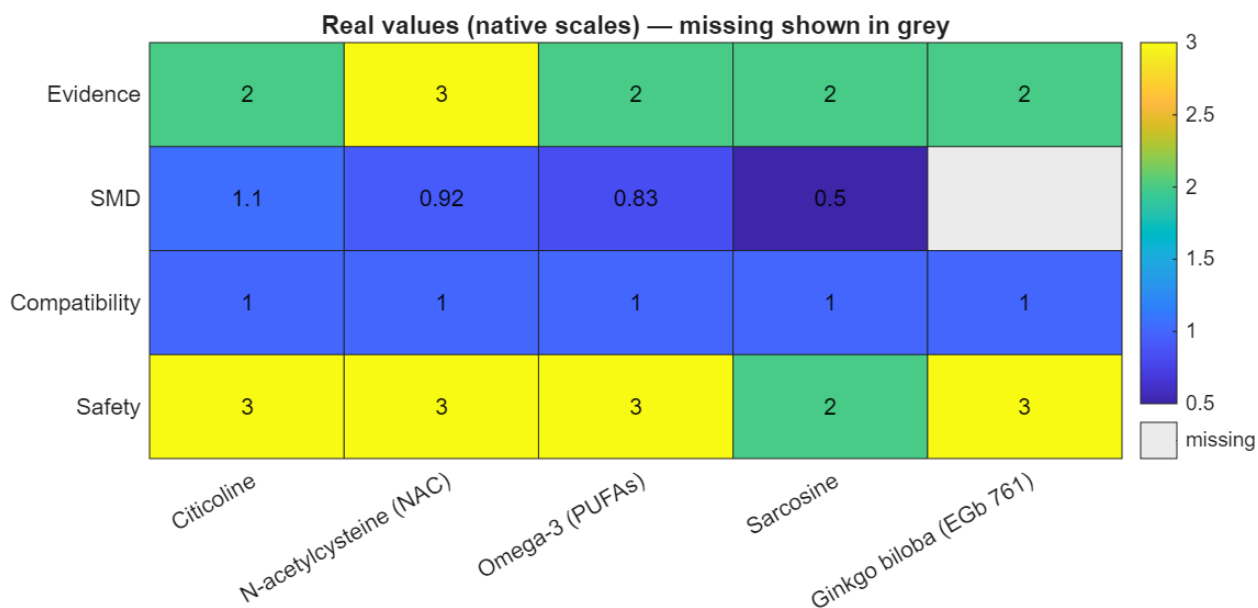
**Tabel A2.20** Clasificarea nivelului dovezilor

Simbol	Nivel de dovezi	Descriere
A	Metaanaliză de studii clinice randomizate (RCT)	Dovezi solide bazate pe analize sistematice și metaanalize ale studiilor RCT, cu rezultate statistice semnificative și reproductibile.
B	Studii clinice randomizate (fără metaanaliză)	Dovezi moderate provenite din studii RCT izolate, dar fără integrare în metaanalize. Necesită confirmare suplimentară.
C	Date preclinice sau studii clinice limitate	Dovezi preliminare bazate pe modele animale, cercetări in vitro sau studii clinice de scară mică / cu design limitat. Interpretarea trebuie făcută cu precauție.

**Tabelul A2.21** Nivelul dovezilor și tipul studiilor care susțin intervențiile mitocondriale adjuvante

Studiu	Compus	Tipul studiului	Dimensiune eșantion	Rezultate primare
Fond et al., 2023 [339]	N-acetylcysteine (NAC), acizi grași polinesaturați (PUFAs; acid eicosapentaenoic [EPA]), sarcosine, minociclină, estradiol	Umbrella review (63 studii randomizate controlate [RCT-uri], 29 meta-analize)	4219 (RCTs)	Eficacitate și siguranța ca adjuvanți la antipsihotice
Marchi et al., 2021 [340]	Sarcosine	Reviu sistematic și meta-analiză (6 RCT-uri)	234	Eficacitatea sarcosinei ca adjuvant
Fornaro et al., 2024 [341]	Citicoline, L-lizină, NAC, sarcosine, omega-3	Reviu sistematic și network meta-analiză (50 studii)	2384	Sarcosina, citicolina și N-acetilcisteina reprezintă intervenții promițătoare de tip adjuvant la pacienții stabili cu schizofrenie, însă calitatea dovezilor este scăzută până la foarte scăzută
Xu et al., 2022 [342]	NAC, folat/B12, vitamina D, omega-3	Reviu sistematic și network meta-analiză (17 RCT-uri)	1165	Eficacitatea suplimentelor nutriționale ca adjuvanți
Chen et al., 2016 [343]	NAC	Reviu sistematic (2 RCT-uri)	Nedeclarat	Eficacitatea NAC ca adjuvant
Sepehrmanesh et al., 2017 [344]	NAC	RCT dublu-orb	84	Eficacitatea și siguranța NAC ca adjuvant
Khadimallah, 2025 [345]	NAC	RCT dublu-orb	61	Eficacitate în psihoza timpurie
Yolland et al., 2019 [346]	NAC	Meta-analiză (7 RCT-uri)	440	Eficacitatea NAC ca adjuvant (simptome, cogniție)
Willborn et al., 2019 [347]	NAC	Reviu sistematic (3 RCT-uri)	Nedeclarat	Eficacitatea și siguranța NAC ca adjuvant

Notă: RCTs – studii clinic randomizate



**Figura A2.17** Harta termică. Intervenții adjunctive mitocondriale: Valori reale ale indicatorilor (scări native). ( MathWorks. *MATLAB Release R2025b*. Natick, MA: The MathWorks, Inc.; 2025.)

**Legendă:**

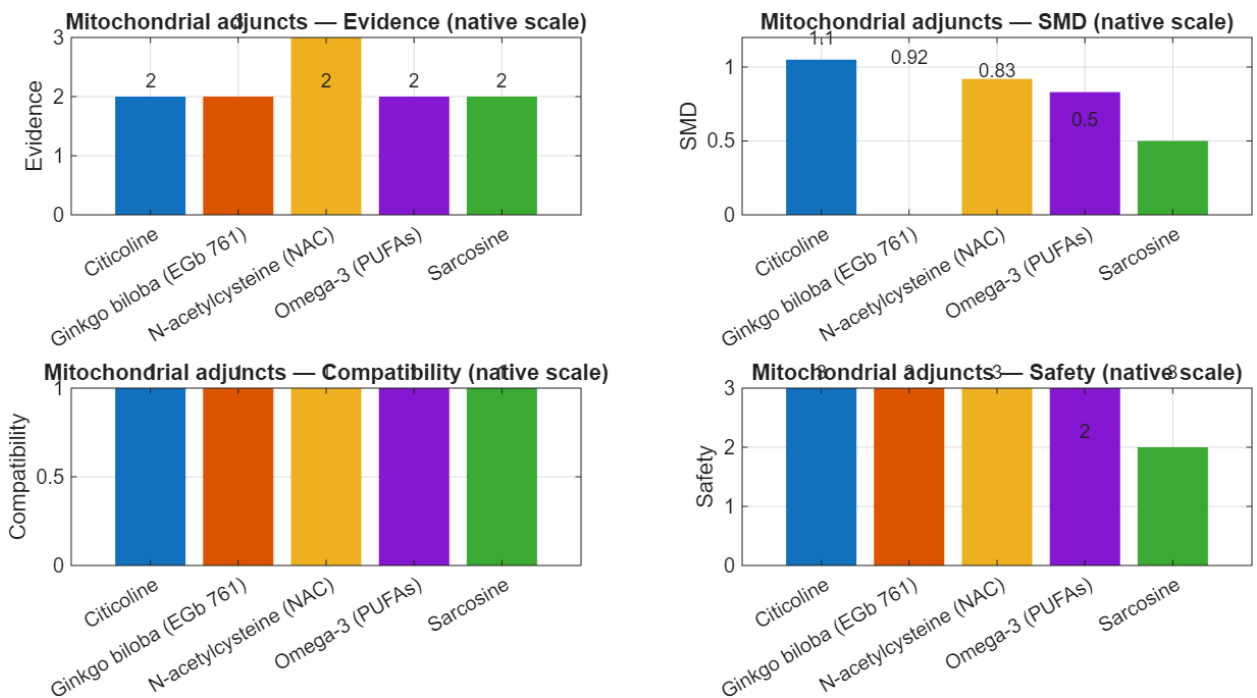
Evidența (Evidence): 0–3 (A = 3, B = 2, C = 1, ns = 0). Ns-fără dovezi semnificative (not significant)

SMD (indicator eficacitate): diferența medie standardizată (SMD)

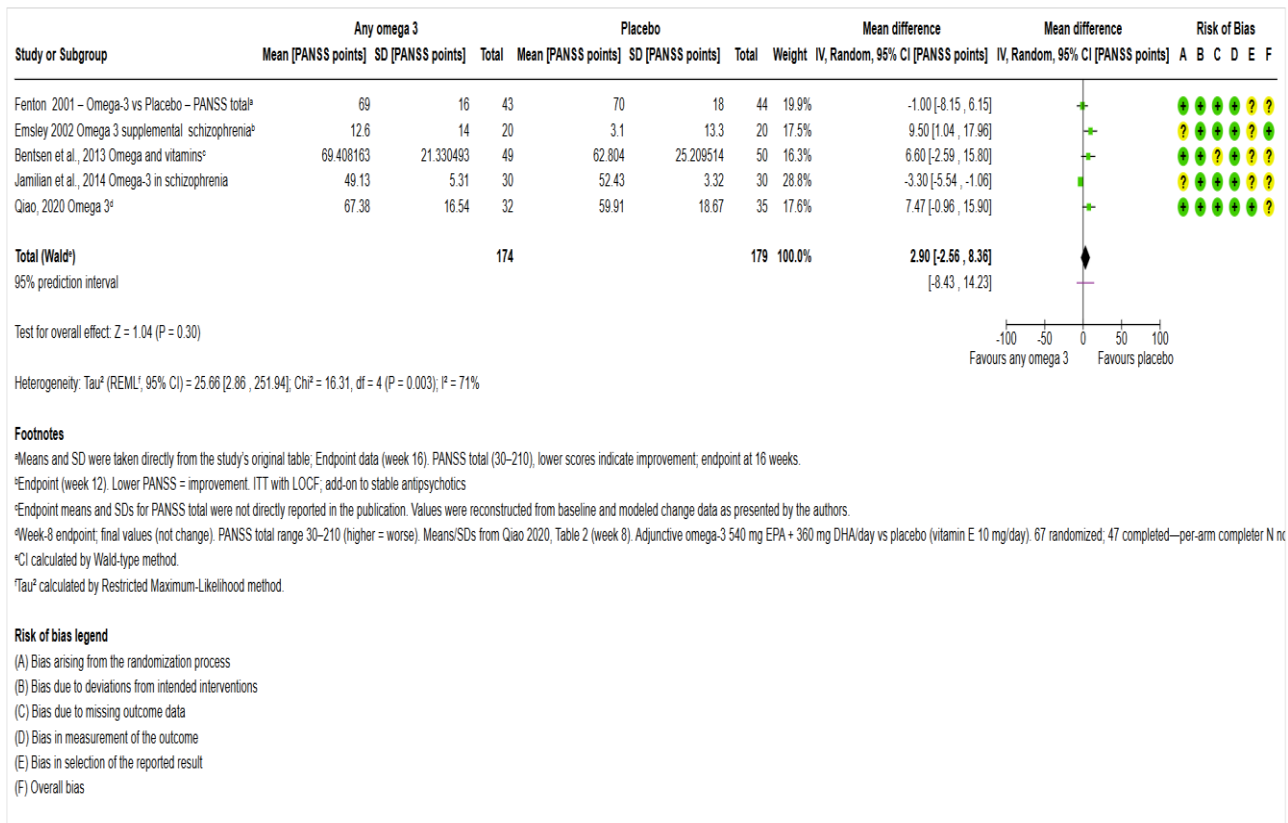
Compatibilitate (Compatibility): 0 = Nu, 1 = Da.

Siguranță (Safety): 1–3 (Scăzută = 1, Moderată = 2, Ridică = 3).

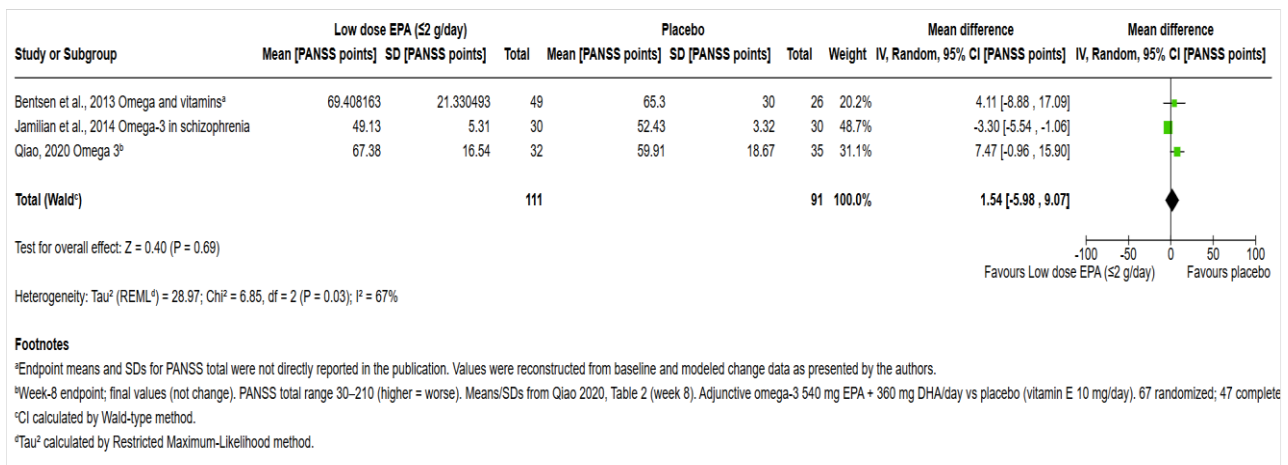
Celula gri (Ginkgo, la SMD) indică lipsă de date numerice.



**Figura A2.18** Adjuvanți mitocondriali în schizofrenie: Valori pe nivel de evidență, compatibilitate cu antipsihotice, siguranță și valoarea efectului standardizat. ( MathWorks. *MATLAB Release R2025b*. Natick, MA: The MathWorks, Inc.; 2025 )

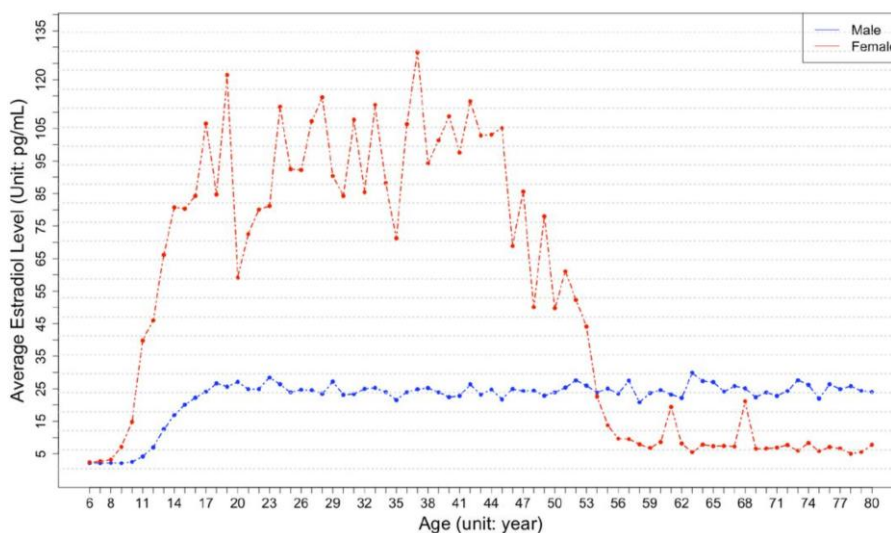


**Figura A2.19** Forest plot: Efectul acizilor grași Omega-3 ca adjuvant la tratamentul antipsihotic asupra scorului PANSS (Review Manager Web, The Cochrane Collaboration, 2023).



**Figura A2.20.** Forest plot al efectului EPA ≤2 g/zi administrat ca adjuvant la antipsihotice asupra scorului PANSS, comparativ cu placebo (meta-analiză, random-effects model)

### ANEXA 3 (Capitol 5)



**Figura A3. 21** Nivelurile de estrogen pe parcursul vieții la femei și bărbați ( Li Fuhai et al.,2022)

**Tabelul A3. 22** Meta-analiza efectului estradiolului transdermic adjuvant asupra simptomelor negative PANSS comparativ cu placebo (Kulkarni et al., 2014; Weiser et al., 2019) (Material primar 3 PANSS negativ)

Study	Group	Mean (PANSS Negative)	SD	Nr. cazuri	Mean Difference (95% CI)	Weight (%)
Kulkarni 2014	Estradiol	15.74	5.06	118	-0.64 [-2.20, 0.92]	24.0%
	Placebo	16.38	5.08	62		
Weiser 2019	Estradiol	14.4	2.8	95	-0.90 [-1.78, -0.02]	76.0%
	Placebo	15.3	3.3	93		
Total (Random effects)	—	—	—	213	-0.84 [-2.27, 0.60]	100%

Test statistics

Test for overall effect:  $T = 7.40$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.09$

Heterogeneity:  $\text{Tau}^2$  (REML)= 0.00,  $\text{Chi}^2 = 0.08$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.77$ ,  $I^2 = 0\%$

#### Footnotes

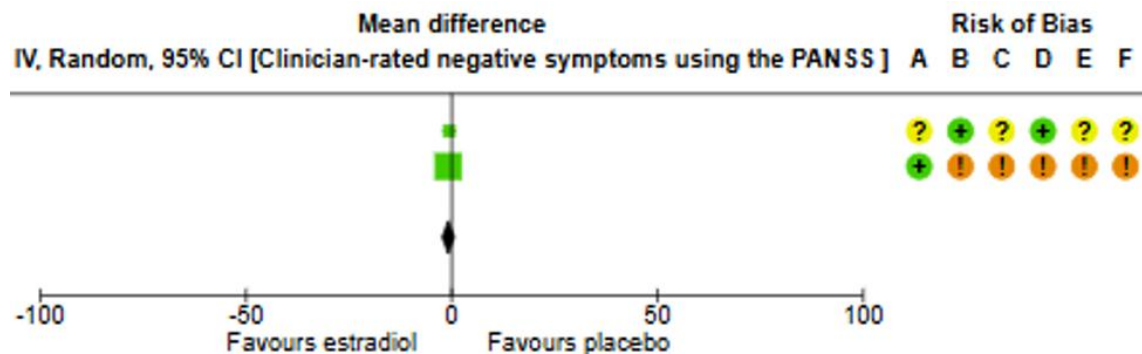
a Overall sample

b CI calculated by Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method.

c  $\text{Tau}^2$  calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

### Risk of Bias legend ( Figura 22)

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias



**Figura A3.22** Efectul estradiolului asupra simptomelor negative PANSS: forest plot și evaluarea riscului de bias PANSS (Review Manager Web, The Cochrane Collaboration, 2023).

**Tabelul A3.23** Meta-analiza efectului estradiolului transdermic adjuvant asupra simptomelor pozitive PANSS comparativ cu placebo (Kulkarni et al., 2014; Weiser et al., 2019)

Study or Subgroup	Estradiol			Placebo			Weight	Mean difference	
	Mean [PANSS score]	SD [PANSS score]	Total	Mean [PANSS score]	SD [PANSS score]	Total		IV, Random, 95% CI [PANSS score]	IV, Random, 95% CI [PANSS score]
Kulkarni 2014 <sup>a</sup>	15.177797	5.346096	118	16.36	5.39	62	18.6%	-1.18 [-2.83, 0.47]	
Weiser 2019 <sup>b</sup>	13.4	2.5	95	14.4	3	93	81.4%	-1.00 [-1.79, -0.21]	
<b>Total (Wald<sup>c</sup>)</b>			<b>213</b>			<b>155</b>	<b>100.0%</b>	<b>-1.03 [-1.75, -0.32]</b>	

Test for overall effect: Z = 2.84 (P = 0.004)

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> (REML<sup>d</sup>) = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 0.04, df = 1 (P = 0.85); I<sup>2</sup> = 0%

-100      -50      0      50      100  
Favours estradiol      Favours placebo

**Footnotes**  
<sup>a</sup>SDs calculated from variances reported in the source article.  
<sup>b</sup>Overall sample  
<sup>c</sup>CI calculated by Wald-type method.  
<sup>d</sup>Tau<sup>2</sup> calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

**Tabelul A3.24** Meta-analiza efectului estradiolului transdermic adjuvant asupra simptomelor generale PANSS comparativ cu placebo (Kulkarni et al., 2014; Weiser et al., 2019)

Study or Subgroup	Estradiol			Placebo			Weight	Mean difference		Mean difference	
	Mean [PANSS score]	SD [PANSS score]	Total	Mean [PANSS score]	SD [PANSS score]	Total		IV, Random, 95% CI [PANSS score]	IV, Random, 95% CI [PANSS score]		
Kulkarni 2014 <sup>a</sup>	32.585085	9.104288	118	33.52	9.18	56	24.4%	-0.93 [-3.85, 1.98]		-	
Weiser 2019 <sup>b</sup>	34	5.1	95	36.5	6.4	93	75.6%	-2.50 [-4.16, -0.84]		-	
<b>Total (Wald<sup>c</sup>)</b>			<b>213</b>			<b>149</b>	<b>100.0%</b>	<b>-2.12 [-3.56, -0.68]</b>		-	

Test for overall effect:  $Z = 2.88$  ( $P = 0.004$ )

Heterogeneity:  $\text{Tau}^2$  (REML<sup>d</sup>) = 0.00;  $\text{Chi}^2 = 0.84$ ,  $df = 1$  ( $P = 0.36$ );  $I^2 = 0\%$

**Footnotes**

<sup>a</sup>SDs calculated from variances reported in the source article.

<sup>b</sup>Overall sample

<sup>c</sup>CI calculated by Wald-type method.

<sup>d</sup> $\text{Tau}^2$  calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

**Tabelul A3.25** Meta-analiza efectului estradiolului transdermic adjuvant asupra scorului total PANSS comparativ cu placebo (Kulkarni et al., 2014; Weiser et al., 2019)

Study or Subgroup	Estradiol			Placebo			Weight	Mean difference		Mean difference	
	Mean [PANSS score]	SD [PANSS score]	Total	Mean [PANSS score]	SD [PANSS score]	Total		IV, Random, 95% CI [PANSS score]	IV, Random, 95% CI [PANSS score]		
Kulkarni 2014 <sup>a</sup>	63.502373	17.061243	118	66.28	17.09	62	23.4%	-2.78 [-8.03, 2.47]		-	
Weiser 2019 <sup>b</sup>	61.8	9.1	95	66.3	11.1	93	76.6%	-4.50 [-7.40, -1.60]		-	
<b>Total (Wald<sup>c</sup>)</b>			<b>213</b>			<b>155</b>	<b>100.0%</b>	<b>-4.10 [-6.64, -1.55]</b>		-	

Test for overall effect:  $Z = 3.16$  ( $P = 0.002$ )

Heterogeneity:  $\text{Tau}^2$  (REML<sup>d</sup>) = 0.00;  $\text{Chi}^2 = 0.32$ ,  $df = 1$  ( $P = 0.57$ );  $I^2 = 0\%$

**Footnotes**

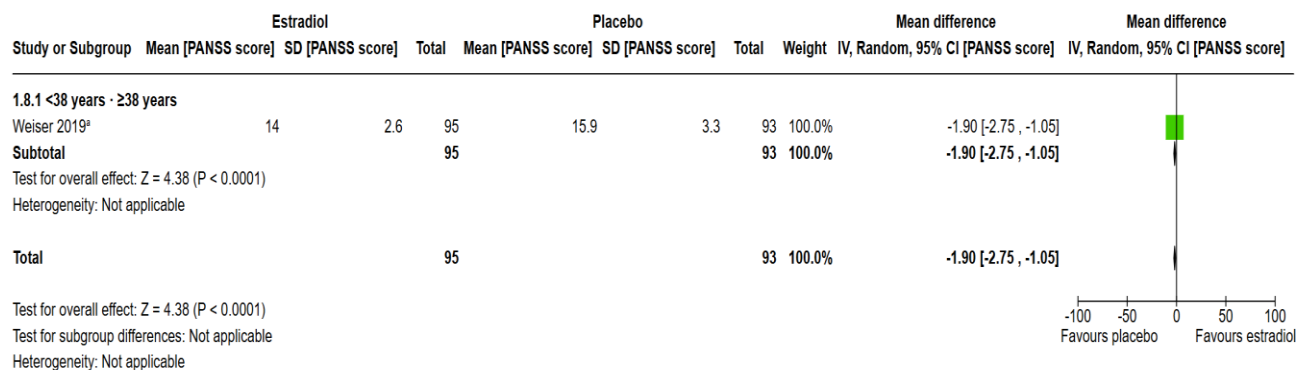
<sup>a</sup>SDs calculated from variances reported in the source article.

<sup>b</sup>Overall sample

<sup>c</sup>CI calculated by Wald-type method.

<sup>d</sup> $\text{Tau}^2$  calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

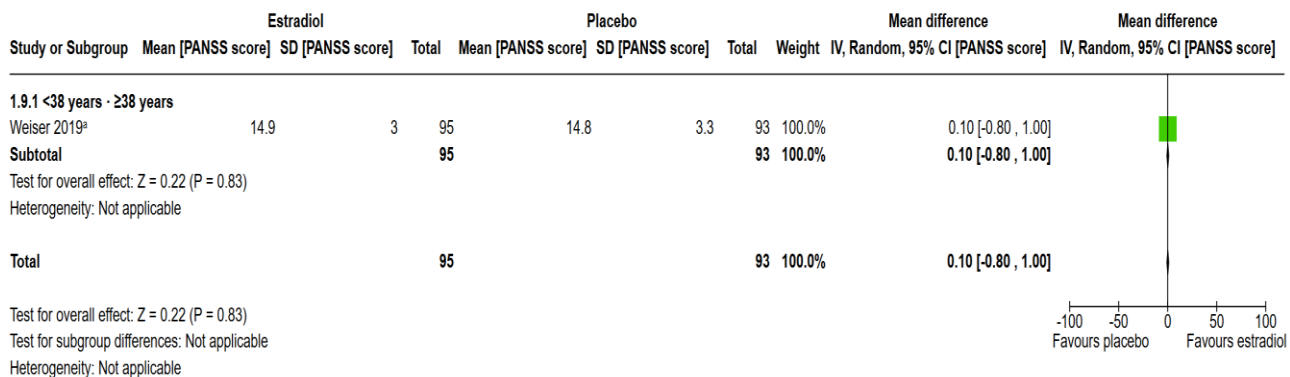
**Tabelul A3.26** Analiza pe subgrupuri în funcție de vârstă ( $\geq 38$  ani): efectul estradiolului comparativ cu placebo asupra scorului PANSS (Weiser 2019)



**Footnotes**

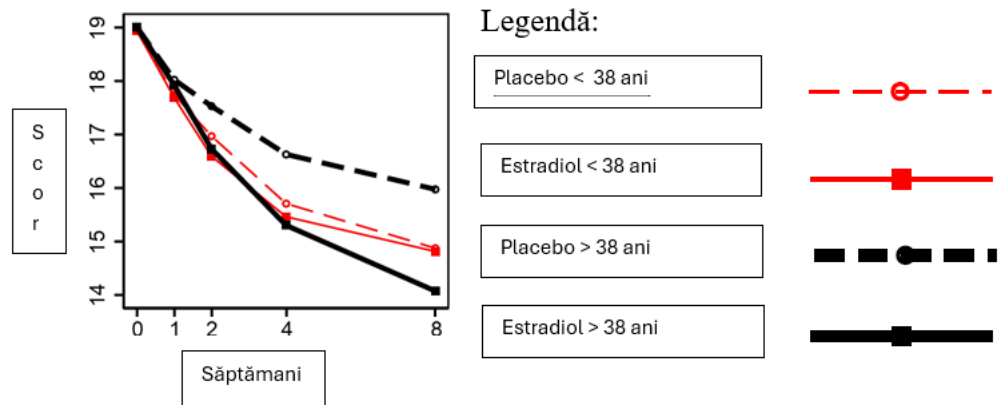
<sup>a</sup> $\geq 38$  years

**Tabelul A3.27** Analiza pe subgrupuri de vârstă (<38 ani): efectul estradiolului comparativ cu placebo asupra scorului PANSS (Weiser 2019)

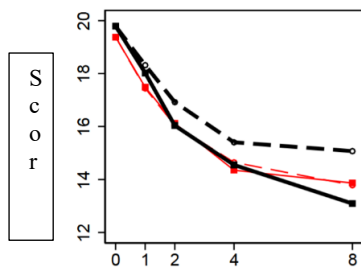


**Footnotes**

<sup>a</sup><38 years

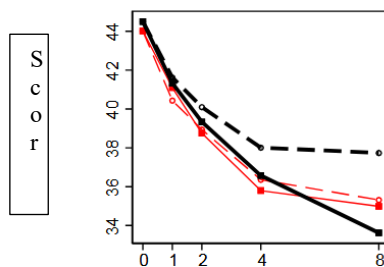


**Figura A3.23** Evoluția simptomelor negative PANSS în grupurile Estradiol și Placebo, stratificate în funcție de vârsta mediană la momentul initial (Reprodus după Weiser et al.,2019. Autorul tezei Este coautor al articolului original.)



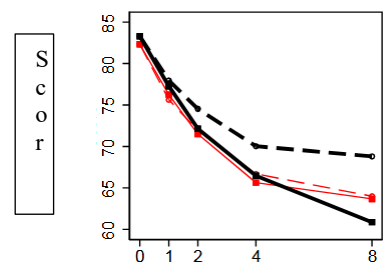
Săptămâni

**Figura A3.24** Evoluția simptomelor pozitive PANSS în grupurile Estradiol și Placebo, stratificate în funcție de vârsta mediană la momentul initial (Weiser et al.,2019) \*



Săptămâni

**Figura A3.25** Evoluția simptomelor generale PANSS în grupurile Estradiol și Placebo, stratificate în funcție de vârsta mediană la momentul initial (Weiser et al.,2019) \*

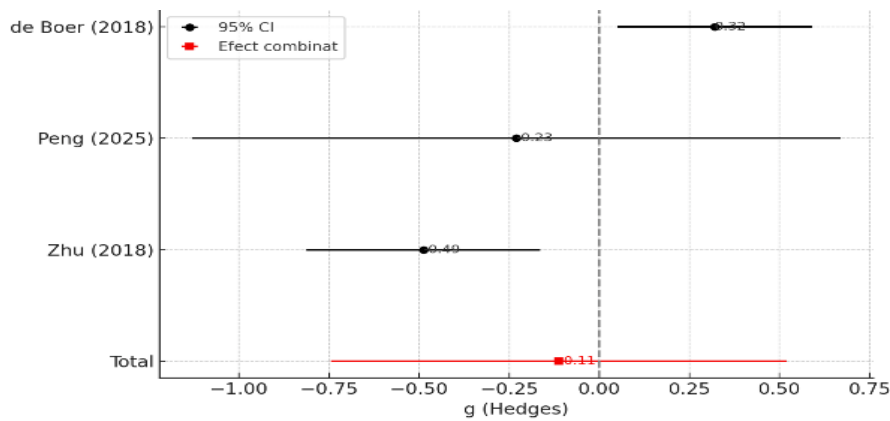


Săptămâni

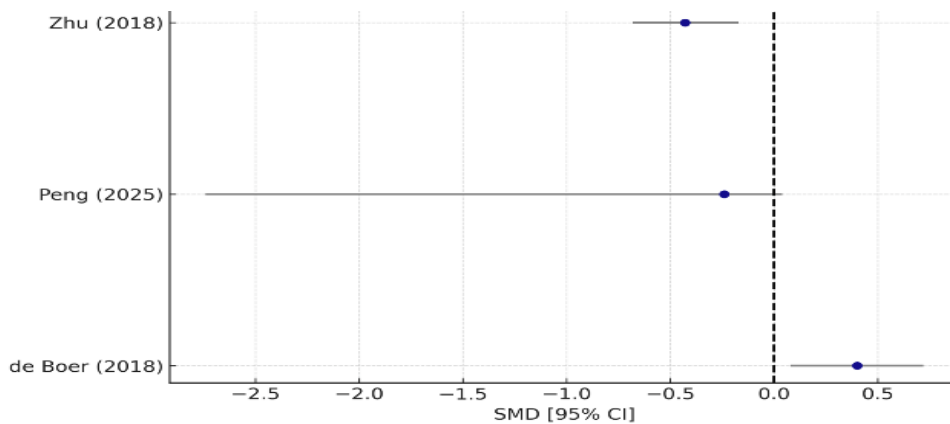
**Figura A3.26** Evoluția simptomelor totale PANSS în grupurile Estradiol și Placebo, stratificate în funcție de vârsta mediană la momentul initial (Weiser et al.,2019) \*

**Tabelul A3.30** Valorile heterogenității ( $I^2$ ) pentru subscalele PANSS în metaanalizele studiate

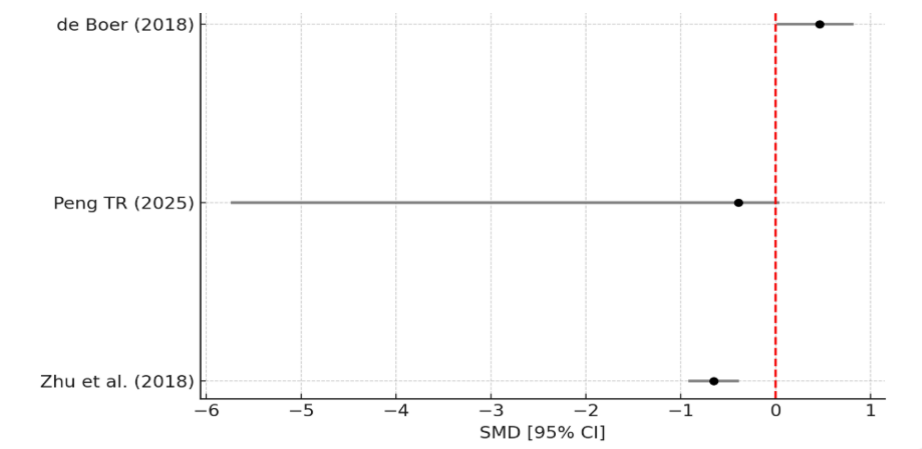
Domeniu	Heterogenitate $I^2$	Interpretare
PANSS Pozitiv	29% – 54%	moderată
PANSS Negativ	67% – 71%	ridicată
PANSS General	74% – 74.01%	ridicată
PANSS Total	58% – 77%	ridicată



**Figura A3.27** Forest plot al efectului tratamentului adjuvant cu raloxifen asupra simptomelor pozitive (PANSS pozitiv)



**Figura A3. 28** Forest plot al efectului tratamentului adjuvant cu raloxifen asupra simptomelor negative (PANSS negativ)



**Figura A3.29** Forest plot al efectului tratamentului adjuvant cu raloxifen asupra simptomelor generale (PANSS general)

**Tabel A3.28** Rezultatele principale ale meta-analizelor privind tratamentul adjuvant cu raloxifen în schizofrenie (2018–2025)

Autor (An)	Studii (n)	Pacienți	Durata tratamentului (săpt.)	PANSS Total (g, p)	PANSS Pozitiv	PANSS Negativ	PANSS General	Evenimente adverse	Heterogenitate (I <sup>2</sup> )	Interval CI 95%	Test Egger
de Boer (2018) [252]	9	561	12.22*	g = 0.57, p = 0.009 (n=482)	g = 0.32, p = 0.02 (n=561)	g = 0.40, p = 0.02 (n=561)	g = 0.46, p = 0.01 (n=526)	NR	Pozitiv-54.24, Negativ-67.23, General-74.01, Total-77.51	Pozitiv-(0.05–0.59), Negativ-(0.08–0.72), General-(0.01–0.82), Total-(0.41–0.99)	Pozitiv-0.11, Negativ-0.03, General-0.005, Total-0.05
Li Z. et al., 2023 [348]	6 estradiol și 7 raloxifen vs placebo	724 estradiol și 419 raloxifen vs placebo		g* = -2.75, p = 0.006, k = 8, n = 432			g* = -2.94, p < 0.005, k = 8, n = 432		PANSS Total I <sup>2</sup> = 67.8%; General I <sup>2</sup> = 65.3%	Total: [-11.69 la -1.97]; General: [-6.36 la -1.28]	
Peng TR (2025)	10	675 (345 raloxifen vs 330 placebo)	12	g* = -0.426	g* = -0.23	g* = -0.24	g* = -0.395		Pozitiv-48, Negativ-71, General-74, Total-74	Pozitiv [-2.00, -0.20], Negativ [-2.74, 0.04], General [-5.74, -0.83], Total [-11.89, -2.36]	
Zhu et al. (2018)[254]	5	240	8-24	g* = 0.638, p < 0.0001	g* = 0.488, p = 0.003	g* = 0.428, p = 0.001	g* = 0.658, p < 0.0001	RR = 1.32, p = 0.44	PANSS total 0%, Pozitiv 29%, Negativ 0%,	PANSS total [-0.90, -0.37], Pozitiv [-0.81, -0.16],	

									General 0%.	Negativ [0.68, - 0.17], Ge neral [- 0.92, - 0.39].
--	--	--	--	--	--	--	--	--	----------------	---

Notă: \* Calculat de autor. Vezi Rezultate A3.28

**Rezultate A3.28** : Pentru calcularea lui  $g$  ( Hedges) lipsă în metaanaliza

1. *Peng TR, 2025* a fost calculat inițial SD combinat pentru lotul cu raloxifen și lotul cu placebo pentru PANSS pozitiv, negativ, general și total. Astfel pentru PANSS pozitiv au fost obținute SD raloxifen 4.869, placebo-4.889. Pentru PANSS negativ SD 5.662, placebo 5.712. Pentru PANSS general SD 8.146. placebo 8.489. Pentru PANSS total SD raloxifen 16.303, placebo 17.03. Astfel pentru PANSS pozitiv avem următoarele calcule:

<i>Variabilă</i>	<i>Valoare</i>
MD (diferența medie)	-1.10
SD raloxifen ( $SD_1$ )	4.869
SD placebo ( $SD_2$ )	4.889
$n_1$ (Raloxifene)	345
$n_2$ (Placebo)	343

1. Calculul SD combinat (Pooled SD)

$$SD_{pooled} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \cdot SD_1^2 + (n_2 - 1) \cdot SD_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

$$SD_{pooled} = \sqrt{\frac{(344)(4.869)^2 + (342)(4.889)^2}{686}} = \sqrt{\frac{8165.38 + 8162.47}{686}} = \sqrt{23.80} \approx 4.878$$

2. Calculul lui Cohen's  $d$

$$d = \frac{MD}{SD_{pooled}} = \frac{-1.10}{4.878} \approx -0.2255$$

3. Aplicarea corecției Hedges ( $g$ )

$$J = 1 - \frac{3}{4(n_1 + n_2) - 9} = 1 - \frac{3}{4(688) - 9} = 1 - \frac{3}{2743} \approx 0.9989$$

$$g = d \cdot J = -0.2255 \cdot 0.9989 \approx \boxed{-0.2253}$$

Rezultat final Hedges'  $g = -0.23$  (rotunjit la două zecimale)

După aceeași formula a fost calculat  $g$  pentru PANSS negativ = -0.24, general = - 0.395, total = - 0.426.

2. Pentru metaanaliza *Li Z., 2023* Hedges' *g* a fost calculat după următoarea metodă:  
SE a fost estimată pe baza intervalului de încredere:

$$SE = \frac{CI \text{ superior} - CI \text{ inferior}}{2 \times 1.96}$$

Hedges' *g* a fost ajustat față de Cohen's *d* folosind factorul de corecție:

$$J = 1 - \frac{3}{4df - 1}$$

3. Pentru metaanaliza *Zhu et al., 2018* a fost constatat Hedges' *g* Conform metodologiei:

$$\text{Hedges' } g \approx \text{SMD} \cdot \left(1 - \frac{3}{4df - 1}\right)$$

Pentru un total de 240 pacienți distribuiți în două grupuri (presupunem 120 vs 120),  $df \approx 238$ , deci corecția este foarte mică:

Aplicăm corecția: subscor PANSS SMD Hedges' *g*  $\approx \text{SMD} \times 0.9968$

Hedges' *g* (Total PANSS): -0.638

Hedges' *g* (Pozitiv): -0.488

Hedges' *g* (Negativ): -0.428

Hedges' *g* (General): -0.658

$$\text{Factor de corecție} \approx 1 - \frac{3}{4 \cdot 238 - 1} \approx 0.9968$$

**Tabel A3.29** Date sintetice extrase din meta-analizele tratamentului adjuvant cu raloxifen (tab A3.28)

Autor (An)	Studii (n)	Pacienți	PANSS Total (g, p)	Pozitiv	Negativ	General	CI PANSS Total	Heterogenitate I <sup>2</sup>
de Boer (2018)	9	561	g = 0.57, p = 0.009	g = 0.32	g = 0.40	g = 0.46	(0.41–0.99)	77.51%
Li Z. (2023)	8 (raloxifen)	419 (raloxifen)	g = -2.75, p = 0.006	—	g = -2.94, p < 0.005	—	[-11.69 la -1.97]	67.8%
Peng TR (2025)	10	675	g = -0.426	-0.23	-0.24	-0.395	[-11.89, -2.36]	74%
Zhu (2018)	5	240	g = -0.638, p < 0.00001	-0.488	-0.428	-0.658	[-0.90, -0.37]	0–29%

**Tabelul A3.31** Calculul EQ-5D pentru valorile PANSS pozitiv, negativ și general conform modelului Singapore ( Weiser,2019)

Grup	Moment evaluare	PANSS Pozitiv	PANSS Negativ	PANSS General	Utilitate EQ-5D
<b>Estradiol</b>	Inițial	19.4	19.0	43.8	0.546
	Final	13.4	14.4	34.0	0.704
	$\Delta$ (Final – Inițial)				+0.158
<b>Placebo</b>	Inițial	19.8	18.9	44.7	0.531
	Final	14.4	15.3	36.5	0.666
	$\Delta$ (Final – Inițial)				+0.135
<b>Efect între grupuri</b>	$\Delta$ Estradiol – $\Delta$ Placebo				0.023

Notă: În Weiser 2019 ambele brațe au inclus doar femei, (deci female = 1) pentru toate liniile (+0.0149 adăugat la toate ).

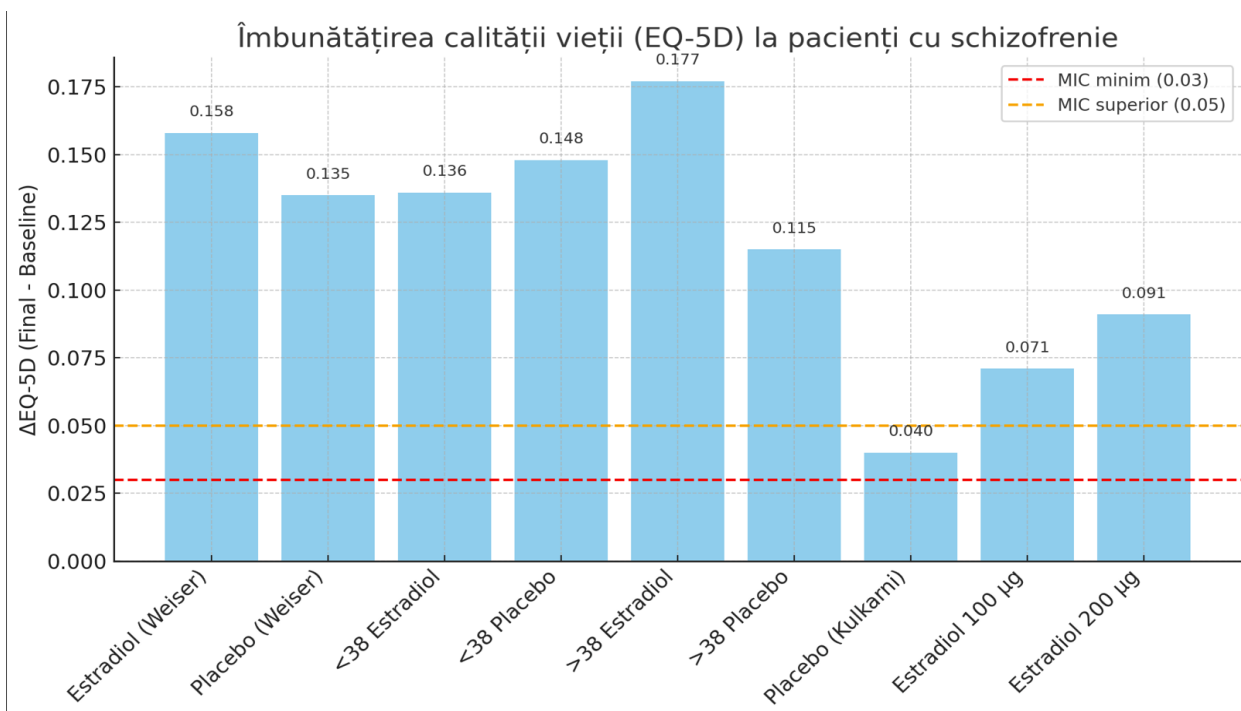
**Tabelul A3.32** Calculul EQ-5D pentru valorile PANSS pozitiv, negativ și general conform modelului Singapore – repartizarea pe varste ( Weiser,2019)

Grup (Ani, Tratament)	PANSS Pozitiv	PANSS Negativ	PANSS General	PANSS Total	EQ-5D Baseline	EQ-5D Final
<38 Estradiol	19.2 → 13.8	18.9 → 14.9	43.3 → 34.9	81.3 → 63.6	0.566	0.702
<38 Placebo	19.6 → 13.8	19.0 → 14.8	44.6 → 35.5	83.2 → 64.1	0.545	0.693
>38 Estradiol	19.6 → 13.0	19.1 → 14.0	44.3 → 33.3	83.1 → 60.2	0.520	0.697
>38 Placebo	20.0 → 15.1	18.9 → 15.9	44.7 → 37.8	83.6 → 68.8	0.512	0.627

Notă: Varsta medie pentru grupul pana la 38 ani este 31,1. Varsta medie pentru grupul peste 38 ani este 41,3 ani ( Varsta medie a fost calculată de autor din datele proprii ale studiului Weiser, 2019 în care autorul este coautor).

**Tabelul A3.33** Procentul de ameliorare a scorurilor PANSS conform criteriilor Leucht, stratificat după vârstă și tratament

Grup (Ani, Tratament)	PANSS pozitiv	PANSS negativ	PANSS general
<38 Estradiol	44% – minim	34% – minim	23% – sub prag
<38 Placebo	46% – minim	35% – minim	24% – sub prag
>38 Estradiol	<b>52% – mult</b>	42% – minim	30% – minim
>38 Placebo	38% – minim	25% – minim	18% – sub prag



**Figura A3.30** Modificarea utilității EQ-5D ( $\Delta$ EQ-5D) la pacienți cu schizofrenie tratați adjuvant cu estradiol comparativ cu placebo, în funcție de vârstă și doză

## ANEXA 4 (Capitol 6)

**Tabelul A4.34** Puterea diagnostică a genelor lncRNA evaluate prin analiza ROC în schizofrenie (Manafzadeh et al., 2025)

Gena	Specificitate	Sensibilitate	AUC	P-valoare
PTCSC3	0.56	0.92	0.77	<0.0001
CCAT2	0.96	0.88	0.97	<0.0001
DANCR	0.70	0.92	0.85	<0.0001
SNHG5	0.84	0.64	0.78	<0.0001

**Tabel A4.35** Exosomii ca biomarkeri diagnostici și prognostici în schizofrenie: sinteză a studiilor clinice

Autor, anul	Grup studiat	Lot control	Biomarkeri constatați	Concluzii
Du et al., 2019 [290]	Training set: 49 SCZ (primul episod, netratați, drug-free) Validare: 100 SCZ (57 prim episod netratați + 43 evoluție cronică sub tratament)	46 sănătoși (training set) 100 controale (validare)	miR-206, miR-145-5p, miR-133a-3p, miR-144-5p/3p, miR-184, miR-619-5p; panouri din 11 miARN	microARN exosomal (în special miR-206) sunt implicați în patogeneza SCZ prin reglarea BDNF și a căilor de O-glicozilare/ECM; panourile de microARN exosomal pot servi drept biomarkeri diagnostici.
Zhang et al., 2024 [311]	50 SCZ (primul episod; tratament cu risperidonă 3 luni); subset PBA: 10 respondenți (RES), 10 non-respondenți (NRES)	10 sănătoși	SCZ vs HC: * - ↑ FN1, ITGB3, PECAM1, ITGA6, CD5; RES vs NRES: ITGB3↓ la NRES, CD36↑ la NRES; panou: ITGB3, CD33, CD40, CD36, TENM2, EGFR. clusterul 11-12 (PECAM1/ITGA6/ITGB3) crește în SCZ; clusterul 12 este mai mare la RES vs NRES.	Proteinele de suprafață ale exozomilor disting SCZ de controale și RES de NRES; subpopulațiile de exozomi sunt promițătoare ca biomarkeri diagnostici și pentru prognosticul răspunsului la tratament.
Dong et al., 2025 [310]	10 SZ (primul episod, netratați; PANSS > 60)	10 sănătoși	167 microARN diferențial exprimați (111↑, 56↓), 274 proteine diferențial exprimate (98↑, 176↓);	microARN-urile și proteinele exozomale sunt implicate în procese

			rețele ceRNA: 21 miARN↓–21 proteine↑ și 64 miARN↑–86 proteine↓; miR-3127-3p↓ → UBE2K↑; miR-34a-3p ↔ CTNNB1; miR-223-5p ↔ EGF	imune, catabolism proteazomal, căile FoxO și AGE-RAGE, precum și autofagie; reglaje cheie (miR-34a–CTNNB1, miR-223–EGF). Un panou multi-omic este promițător pentru diagnosticul precoce și pentru ghidarea terapiei în SZ.
Xue et al., 2024 [300]	100 SCZ cronică, 34 FEP netratați (drug-naïve), 27 SCZ (follow-up, sub tratament antipsihotic)	149 sănătoși; 35 TB (bipolari), 25 TDM (depresie majoră)	C3, C4, C4BPA, PROS1 derivate din EV (DEPs ale sistemului complement)-proteine depistate în/pe EV	DEPs ale complementului derivate din EV sunt mai fiabile decât cele plasmatice; un scor PDS bazat pe proteine EV poate servi ca instrument diagnostic și prognostic personalizat; confirmă rolul complementului în patogeneza schizofreniei.
Tunset et al., 2020 [349]	25 pacienți cu psihoză (12 schizofrenie, 4 psihoză indusă de substanțe, 3 episod acut, 3 nespecificată, 3 alte diagnostice); vârsta medie 33 ± 11 ani; reevaluare după ~79 zile (18 pacienți).	25 persoane sănătoase, potrivite după vârstă și sex.	1.853 proteine; 45 „brain-elevated” (cu expresie crescută în creier); 5 semnificative: Neurogranin (NRGN) ↓, Beta-adducin (ADD2) ↓, Ankyrin-2 (ANK2) ↓, Hippocalcin (HPCA) ↑, Kalirin (KALRN) ↑.	Veziculele extracelulare (EV) la pacienții cu psihoză diferă de cele ale controalelor. Modificările proteinelor (NRGN, HPCA, KALRN, ADD2, ANK2) indică alterarea plasticității sinapselor glutamatergice. EV pot servi ca biomarkeri ai psihozei.

Funahashi et al., 2023 [302]	9 TRS (pe clozapină), 50 non-TRS (alte antipsihotice), DSM-5;	9 sănătoși (microarray), 50 sănătoși (validare)	miR-675-3p (validat ↑ la TRS, ↓ la non-TRS); 13↑ și 18↓ miARN (microarray; o parte nesemnificative după corecție)	miR-675-3p ↑ la TRS (clozapină), ↓ la non-TRS; clozapina induce ↑ miR-675-3p în exozomi (EXO) in vitro; miR-675-3p și căile asociate sunt implicate în efectele clozapinei și în patogeneza TRS.
------------------------------	---	---	---	--

**Notă tabel A 4.35:** ECM-Matrice extracelulară; *ceRNA* - *competing endogenous RNA* (ARN endogeni competitor); SCZ-schizofrenie; HC-health control(sănătoși); BDNF - Brain-Derived Neurotrophic Factor (factor neurotrofic derivat din creier); miRNA=microRNA; \* - proteine de suprafață exosomală; FEP-First psychotic episode (primul episod psihotic); EV-vezicule extracelulare; DEPs - *differentially expressed proteins* - proteine cu expresie (abundență) diferită semnificativ între grupuri; scor PDS - *Proteomic Diagnostic/Prediction Score* (scor compozit calculat din combinația nivelurilor mai multor proteine EV, instrument diagnostic și prognostic personalizat); TRS - Treatment-Resistant Schizophrenia (schizofrenie rezistentă la tratament).

**Tabelul A4.36** Performanța diagnostică a biomarkerilor exosomalii în schizofrenie: sensibilitate, specificitate, AUC și indicele Youden (sinteză din 56 de surse bibliografice)

Sensibilitate %	Specificitate %	AUC %	Indice Youden *	Autor, sursa
86.9	87.1	91	74	(Du et al., 2021)
73.1	80.3	82.7	53.4	
97.9	95.2	99	93.1	
76.9	78.3	75.3	55.2	(Du et al., 2019)
85.3	82	89.5	67.3	Xue T et al. (2024)

**Notă:** \* - Calcul efectuat de autor

**Tabelul A4.37** Performanța diagnostică a biomarkerilor exosomalii în schizofrenie: valori mediane și intervale intercuartilice (IQR)

<b>AUC:</b> Mediană = <b>0.895</b> , IQR = 0.827 – 0.910
<b>Sensibilitate:</b> Mediană = <b>85.3%</b> , IQR = 76.9 – 86.9
<b>Specificitate:</b> Mediană = <b>82.0%</b> , IQR = 80.3 – 87.1
<b>Youden J:</b> Mediană = <b>67.3</b> , IQR = 55.2 – 74.0

**Tabelul A4.38** Analiza normalității distribuțiilor: skewness, curtosis și testul de normalitate (StatsKingdom. Online statistical tests and calculators. Available from: <https://www.statskingdom.com>. Accessed 2025)

Skewness:	0.48071	1.166904	-0.206172	-0.206172
Excess kurtosis:	-0.221077	0.72423	-0.139712	-0.139712
Normality	0.9489	0.5319	0.9996	0.9996
Outliers				
Mean	84.02	84.58	0.875	0.875
S	9.65049	6.77399	0.089496	0.089496

## ANEXA 5 (Capitol 7)

**Tabel A 5.39** Instrumente utilizate pentru screeningul și diagnosticul sindroamelor de risc crescut de psihoză și al primului episod psihotic

<b>Abreviere</b>	<b>Instrument</b>	<b>Descriere</b>
<b>SIPS</b> (Structured Interview for Psychosis-Risk Syndromes)	Interviu structurat pentru sindroamele de risc psihotic	Interviu semi-structurat realizat de un clinician instruit pentru evaluarea simptomelor și sindroamelor de risc de psihoză și a primului episod psihotic.
<b>CAARMS</b> (Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States)	Evaluare cuprinzătoare a stărilor asociate riscului de psihoză	Interviu semi-structurat pentru evaluarea stărilor asociate cu riscul de psihoză.
<b>PSYCHS</b> (Positive Symptoms and diagnostic Criteria for the Harmonized diagnosis of Psychosis-risk Syndromes)	Simptome pozitive și criterii de diagnostic (armonizat cu SIPS)	Evaluare a simptomelor pozitive și a criteriilor de diagnostic armonizate cu cele din SIPS.
<b>BSABS</b> (Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms)	Scala Bonn pentru evaluarea simptomelor de bază	Este utilizat pentru evaluarea așa-numitelor simptome de bază (basic symptoms) – adică modificări subiective precoce ale percepției, cogniției și afectivității, raportate de pacient înainte de apariția psihozei manifeste.
<b>SPI</b> (Schizophrenia Proneness Instrument)	Instrument pentru identificare a predispoziției la schizofrenie	Este un instrument clinic semi-structurat dezvoltat pentru a identifica persoanele cu risc crescut de dezvoltare a schizofreniei, în special în stadii foarte timpurii (preprodromale).
<b>SCID-5</b> (SCID-5 – Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders)	Interviu clinic structurat pentru DSM-5	Interviu semi-structurat pentru evaluarea criteriilor de diagnostic ale tulburărilor psihotice și altor tulburări psihiatrice conform DSM-5.
<b>SADS</b> (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia)	Program de evaluare a tulburărilor afective și schizofreniei	Interviu semi-structurat pentru diagnosticarea tulburărilor afective și a schizofreniei.

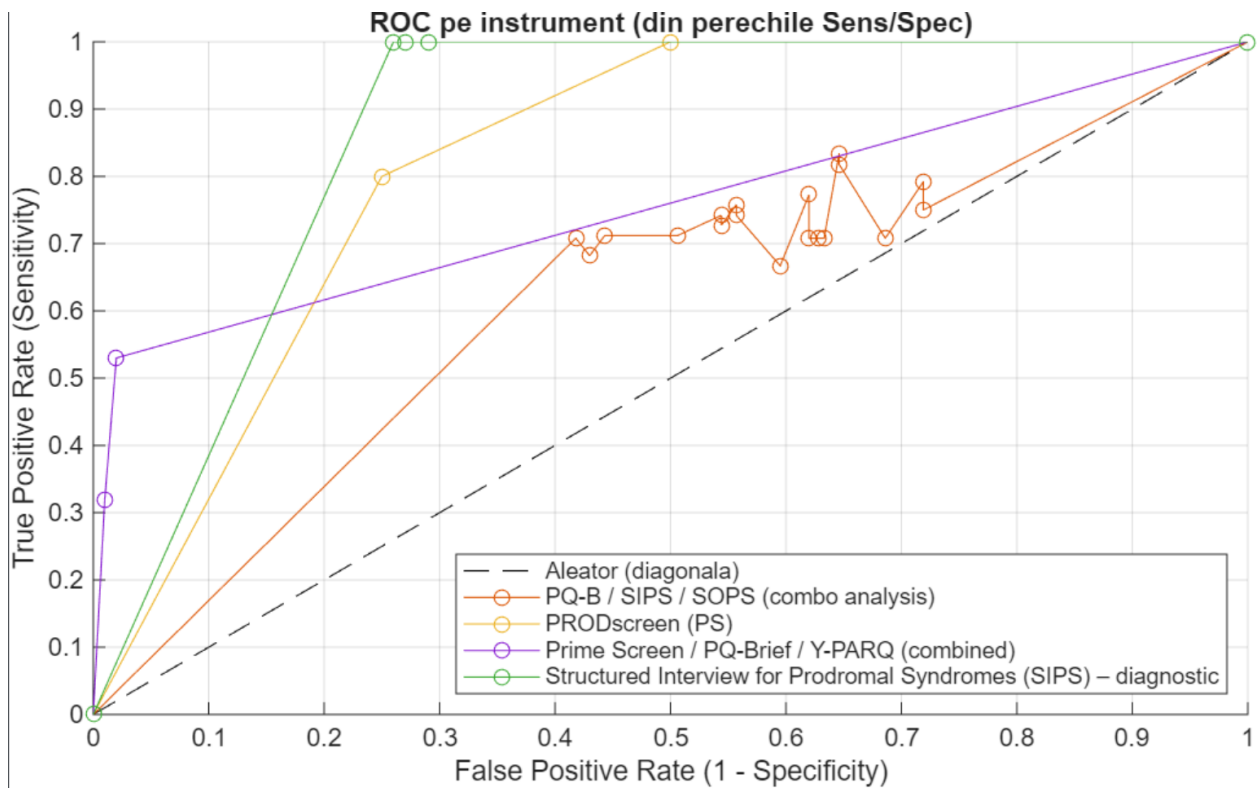
<b>K-SADS</b> (Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia)	Program Kiddie pentru tulburări afective și schizofrenie la școlari	Evaluarea tulburărilor psihiatrice la copii și adolescenți.
<b>PQ-B</b> (Prodromal Questionnaire–Brief Version)	Chestionar prototip – versiune scurtă	Exemplu de chestionar de autoevaluare pentru screeningul riscului de psihoză.
<b>PS-R</b> (PRIME Screen-Revised)	Versiune revizuită a chestionarului PRIME	Instrument de screening pentru identificarea riscului de psihoză, versiune revizuită a PRIME.
<b>YPARQ</b> (Youth Psychosis At-Risk Questionnaire)	Chestionar pentru autoevaluarea riscului de psihoză la tineri	Chestionar pentru identificarea riscului de psihoză la tineri.
<b>EPS-26</b> (Early Psychosis Screener (26-item version))	Instrument de screening pentru psihoza timpurie	Scală de screening pentru psihoza incipientă.

**Tabel A 5.40** Instrumente de screening și diagnostic pentru sindroamele prodromale și riscul de psihoză: sensibilitate și specificitate

<b>Instrumente</b>	<b>Destinația</b>	<b>Componente</b>	<b>Sensibilitate</b>	<b>Specificitate</b>	<b>Autori</b>
<b>PRODScreen (PS)</b>	Recunoașterea timpurie a riscului de psihoză	9 generale, 12 psihotice, 7 sociale	80 % 100 %	75 % 50 %	[317] <u>M. Heinimaa</u> (2006)
<b>Prodromal Questionnaire (PQ)</b>	Chestionar de autoevaluare (instrument de screening)	92 itemi versiunea completă	90 % 87 % 31 % 89 % 88% 90% 87-90 % (88.5) 96 % 93 % 32 % 85 %	63 % 73% 100 % 58% 68% 49 % 63-77% (70) 16 % 58 % 95 % 68 %	[318] Loewy RL (2011)
<b>Structured Interview for Prodromal Syndromes</b>	Interviu clinic structurat, instrument de diagnostic.	19 itemi	100 %	71 % 73 % 74 %	[319] T.Miller (2003)

<b>(SIPS)</b>	Standard de aur pentru intervenția timpurie				
<b>(PS-R) PRIME Screen-Revised</b>	Instrument de screening pentru identificarea simptomelor prodromale de psihoză	21 itemi	98,41 %	90,74 %	[350] S.Tikka (2025)
<b>Youth Psychosis at Risk Questionnaire (Y-PARQ)</b>	instrument de autoevaluare utilizat pentru identificarea simptomelor psihotice atenuate la adolescenți și tineri adulți	28 itemi	100 %	80 %	[351] Fonseca-Pedrero E. (2016)
<b>1.Prime Screen; 2.Prodromal Questionnaire-Brief; 3.Youth Psychosis At Risk Questionnaire</b>	Trei instrumente de autoevaluare pentru simptome pozitive		53 %  32 %	98 %  99%	[352] Phalen PL (2019)
<b>SIPS Screen (SS)</b>	chestionar scurt destinat clinicienilor instrument scurt de screening derivat din interviul clinic SIPS	12 itemi	89%	58 %	[318] Loewy RL (2011)
<b>PQ-B/SIPS/SOPS</b>	Trei instrumente: Chestionar de autoevaluare,  interviu clinic structurat	21+20+19 itemi	79.2 % 75.0% 70.8 % 70.8 % 70.8 % 70.8 % 66.7 % 83.3 % 81.8 % 77.3 %	28.1 28.1 31.4 36.7 37.2 38 40.5 35.4 35.4 38	[353] Savill M. (2024)

	și scală de severitate		75.8 %	44.3	
			74.2 %	44.3	
			74.2 5	45.6	
			74.2 %	45.6	
			72.7 %	49.4	
			71.2 %	55.7	
			71.2 %	57.0	
			68.2%	58.2	



**Figura A5.31** Curbe ROC comparative ale instrumentelor de screening și diagnostic utilizate în stadiul prodromal al schizofreniei, modelate pe baza valorilor de sensibilitate și specificitate raportate în literatură. (MathWorks. MATLAB [computer program]. R2025b, licensed version. Natick, MA: MathWorks, Inc.; 2025).

**Notă:** Linia diagonală reprezintă modelul „guessing”, adică o performanță aleatorie ( $AUC = 0.5$ ). Orice instrument situat deasupra acestei linii are o valoare diagnostică reală. Orice instrument suficient apropiat de diagonală indică o discriminare slabă.

**SIPS** (verde) - Punctele sunt concentrate în regiunea superioară stângă a graficului, un semn al unei combinații excelente între sensibilitate și specificitate. Curba este aproape de forma ideală, ceea ce sugerează performanță clinică foarte bună în detectarea sindroamelor prodromale.

**PQ-B / SIPS / SOPS** – combinație de instrumente (portocaliu). Curba prezintă variabilitate mare deoarece combină multiple studii cu diferite praguri și contexte. Punctele sunt dispersate și unele se apropie mult de diagonală, mai ales în zona centrală. Această variabilitate reflectă faptul că instrumentele combinate sunt sensibile, dar inegale în precizie. Punctele se situează clar deasupra diagonalei, sugerând un instrument bun pentru screening, dar nu neapărat pentru diagnostic complet.

**PRODScreen** (galben) - Curba tinde să fie relativ abruptă, având sensibilitate ridicată în raport cu specificitatea.

**Prime Screen / PQ-Brief / Y-PARQ** – instrumente combinate de autoevaluare (mov). Sensibilitatea este ridicată, dar la costul unui număr crescut de fals pozitive

**Tabelul A5.41** Praguri PRODScreen și acțiuni clinice recomandate în evaluarea riscului prodromal de psihoză ( Faza 1-2)

<b>Criteriu PROD-screen (din 12 simptome specifice )</b>	<b>Semnificație clinică</b>	<b>Acțiune recomandată</b>
≥ 2/12 simptome specifice	Prag oficial validat în studiul original; sensibilitate 80%, specificitate 75%. Indică probabilă prezență a simptomelor prodromale.	Evaluare diagnostică prin SIPS (Structured Interview for Prodromal Symptoms)
≥ 3/12 simptome specifice	Prag alternativ validat; crește puterea predictivă pozitivă, dar reduce sensibilitatea. Indică un risc mai înalt pentru un sindrom prodromal de tip APS.	Evaluare SIPS + Testul cu niacină (NIACIN Skin Flush Test – NSFT) ca biomarker suplimentar pentru vulnerabilitate psihoză

**Tabelul A5.42** Principalele sindroame de risc Clinical High Risk (CHR) pentru psihoză conform SIPS (APSS/APS, BIPS, GRD)

<b>Sindrom (abreviere)</b>	<b>Denumire completă</b>	<b>Semnificație clinică (parametrii conform SIPS )</b>	<b>Diagnostic stabilit prin SIPS</b>
<b>APS / APSS</b>	<i>Attenuated Positive Symptom Syndrome</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cel puțin un simptom pozitiv (P1–P5) evaluat cu scor 3, 4 sau 5 = severitate atenuată, sub-psihotică</li> <li>• Frecvență: ≥ odată pe săptămână în ultima lună („<i>frequency criterion</i>”)</li> <li>• Simptomele NU trebuie explicate mai bine de o altă tulburare („<i>attribution criterion</i>”)</li> <li>• Include: idei neobișnuite, suspiciozitate, percepții anormale, dezorganizare conceptuală.</li> </ul>	<b>CHR – Clinical High Risk</b> (Simptome pozitive atenuate, dar persistente și clinico-functionale)
<b>BIPS</b>	<i>Brief Intermittent Psychotic Syndrome</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un simptom pozitiv la nivel psihotic = scor 6 pe P1–P5 („<i>severity criterion</i>”)</li> <li>• Durată: câteva minute pe zi</li> <li>• Frecvență: ≥ 1 dată/lună („<i>frequency criterion</i>”)</li> <li>• Episodul NU îndeplinește criteriul de durată/urgență pentru psihoză completă (<i>nu îndeplinește POPS B</i>).</li> </ul>	<b>CHR ridicat / psihoză intermitentă</b> (Psihoză reală, dar scurtă, intermitentă, fără criteriul de durată pentru episod psihotic)

<b>GRD</b>	<i>Genetic Risk and Deterioration Syndrome</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risc genetic: ruda de gradul I cu tulburare psihotică SAU îndeplinește criteriile DSM-5 pentru personalitate schizotipală („<i>genetic risk criterion</i>”) • Declin funcțional <math>\geq 30\%</math> în GAF într-un an („<i>functional deterioration criterion</i>”) • Ambele criterii necesare: risc genetic + deteriorare recentă</li> </ul>	<b>CHR – Clinical High Risk</b> (Vulnerabilitate biologică + deteriorare funcțională recentă = risc mare de tranziție)
------------	--	---	---

**Notă:** Pentru a diagnostica episod psihotic actual, conform SIPS următoarele criterii A și B trebuie să fie îndeplinite.

**Criteriul A — Severitatea simptomelor pozitive**

Trebuie să fie prezent cel puțin un simptom pozitiv (P1–P5) evaluat la nivel psihotic (scor = 6):

- idei delirante (convingere delirantă completă)
- suspiciozitate persecutorie de intensitate psihotică
- idei grandioase cu convingere psihotică
- halucinații (perceptual abnormality of hallucinatory intensity)
- discurs incoerent / dezorganizat sever

**Criteriul B — Durata și frecvența simptomelor psihotice**

Pentru ca un simptom la nivel psihotic să fie considerat episod psihotic actual, trebuie îndeplinit unul dintre criteriile B1 sau B2:

**B1. Criteriul de durată–frecvență:**

- simptomul psihotic a fost prezent  $\geq 1$  oră/zi,
- în medie  $\geq 4$  zile/săptămână,
- pe durata unei perioade de 1 lună.

**B2. Criteriul de urgență:**

- chiar dacă durata nu ajunge la o lună, episodul este considerat psihotic dacă simptomul este:
  - grav dezorganizant, sau
  - periculos pentru pacient sau ceilalți.

**Tabelul A5.44** Mecanisme biologice și biomarkeri relevanți în stările de risc pentru psihoză

Mecanism	Marker propus	Ce indică	Corelații biologice
Fosfolipidic (niacină)	Testul la niacină (niacin flush test)	Răspuns prostaglandinic scăzut	Disfuncția membranei celulare și a căii inflamatorii (prostaglandine, COX)
Mitocondrial / Redox	Raport NAD <sup>+</sup> /NADH	Dezechilibru energetic	Disfuncție mitocondrială, stres oxidativ, creștere ROS
Lipidic	Indice Omega-3 (EPA + DHA)	Balanță omega-3/omega-6; integritatea membranelor neuronale	Capacitate antiinflamatorie ↓, fluiditate membranară ↓, semnalizare celulară alterată
Inflamator	IL-6, hs-CRP	Activare inflamatorie periferică și microglială	IL-6 crescută → CRP crescut → NAD <sup>+</sup> scădere → răspuns la niacină redus/absent
Oxidativ/Redox sistemic	Indicele de stres oxidativ (OSI = TOS/TAS × 100)	Dezechilibru între producția de specii reactive de oxigen (ROS) și capacitatea antioxidantă totală; reflectă stres oxidativ sistemic crescut	Creșterea OSI este asociată cu disfuncție mitocondrială, scăderea raportului NAD <sup>+</sup> /NADH, peroxidare lipidică (MDA ↑), activare inflamatorie (IL-6, CRP ↑) și alterarea funcției membranare neuronale; în CHR-P indică vulnerabilitate biologică și risc de progresie către psihoză, mai ales în combinație cu markeri inflamatori și miARN exosomal
Exosomal / microARN	miARN exosomal	Reglare epigenetică, comunicare intercelulară neuro-imună anormală	miARN exosomal derivați din neuronii și celulele gliale modulează căile inflamatorii și redox; nivelurile alterate se corelează cu creșterea IL-6, scăderea NAD <sup>+</sup> /NADH, disfuncție mitocondrială și vulnerabilitate CHR-P

# ANEXA INFORMAȚIILE PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII

	<p>INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate</p>	Pag. 1 / 1
<p>APROB Prorector pentru activitatea de cercetare și inovare, conf. univ., dr. hab. șt. med. Jana CHIHAI 24 Decembrie 2024</p>		
<p>ACTUL nr. 138 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)</p>		
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Denumirea ofertei pentru implementare: <b>METODA DE TRATAMENT ADJUVANT CU ESTRADIOL LA PACIENTELE CU SCHIZOFRENIE ÎN PERIOADA DE PREMENOPAUZĂ.</b></li><li>2. Autori: <b>Nastas Igor.</b></li><li>3. Numărul inovației: <b>Nr. 6297 din 13 noiembrie 2024.</b></li><li>4. Unde și când a fost implementată: Propunerea este implementată în calitate de instrument științific pentru realizarea proiectului de cercetare postdoctorală: „Efecte clinice ale tratamentului adjuvant asupra simptomelor schizofreniei” în cadrul Catedrei de sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie” a USMF „Nicolae Testemițanu”.</li><li>5. Eficacitatea implementării: Metodologia reprezintă o implementare bazată pe studiu clinic elaborat în cadrul IMSP, centrelor comunitare de sănătate mintală din Republica Moldova, având aprobarea Comitetului național de etică și a servit drept bază a culegerii materialului primar pentru studiul aprobat în cadrul proiectului de cercetare postdoctorală.</li><li>6. Rezultatele: Rezultatele obținute oferă oportunitatea de a elabora noi intervenții asupra grupurilor țintă de pacienți cu schizofrenie în perioada premenopauzală. Reducerea simptomelor clinice, ameliorarea funcționalității acestor pacienți, va contribui la creșterea gradului de adaptabilitate a acestui grup la mediul populațional.</li></ol>		
<p><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i></p>		
<p>Șefa Departamentului Cercetare, dr. hab. șt. med., prof. univ.</p>		<p>Elena RAEVSCHI</p>
<p>Director IMSP Spital Clinic de Psihiatrie</p>		<p>Victor FURTUNĂ</p>

V



SALONUL INTERNAȚIONAL DE

**INVENTII  
INOVAȚII**

„TRAIAN VUIA” TIMIȘOARA



# *Diploma and Gold Medal*

IS AWARDED TO

*Nastas Igor*

FOR

*Debernarea mecanismelor patogenetice  
in testul cutanat cu niacina la  
pacientii cu risc clinic ridicat de  
psihoză și schizofrenie*

EUROINVENT - IASI

Rector of the ULST,  
Professor Cosmin Alin POPESCU

President of the IEII Traian Vuia,  
Professor Narcisa MEDERLE



8-10 May, 2025



# Book Salon 2025 organised under the **EUROINVENT 17** EUROPEAN EXHIBITION OF CREATIVITY AND INNOVATION EDITION



Academy of  
Romanian Scientists  
Academia Oamenilor  
de Știință din România

## DIPLOMA OF EXCELLENCE

with the support of



### TELEMEDICINA ÎN SNTATEA MINTALĂ Monografie

Igor NASTAS, Larisa BORONIN, Radislav COȘULEAN, Mădălina BIVOL,  
Mihaela BELOUS, Dorin JELAGA, Jana CHIHAI



May 9, 2025  
Iasi, Romania



President of Scientific Committee  
Prof. Dr. Ion SANDU

*Ion Sandu*



The Innovation is our Future

17  
EDITION

# EUROINVENT

EUROPEAN EXHIBITION OF CREATIVITY AND INNOVATION

# DIPLOMA

with the support of  
MINISTERUL EDUCATIEI SI CERCETARII  
SI TIPOGRAFIA NAȚIONALĂ A PREȘII CERCETĂRI

www.euroinvent.org

Determination of pathogenetic mechanisms in the niacin skin test  
for patients with high clinical risk of psychosis and schizophrenia in the  
Republic of Moldova

Nastas Igor

# SILVER MEDAL

Iași, Romania: May 8-10, 2025

President of Scientific Committee  
Prof. Dr. ION SANDU

President of International Jury  
Prof. Dr. Eng. MOHD MUSTAFA AHBAKRI ABUJUAH



# DIPLOMA

## SPECIAL AWARD



**CORNELIU  
GROUP**

On the occasion of the Excellent IDEA 2025  
International Exhibition of Innovation and Technology Transfer  
September 11-12.2025, Chisinau - Republic of Moldova

**AWARDED FOR**

**Schizophrenia. Pathobiological mechanisms  
and early diagnostic strategies**

*Bons Offices, 2025, 118 pag.,  
ISBN 975-5-36241-511-2.616.895.8-07*

**TO**

**Nastas Igor**

*Nicolae Testemițanu State University of Medicine  
and Pharmacy of the Republic of Moldova*



President,  
Associate Professor  
Corneliu BIRTOK BĂNEASĂ

[www.corneliugroup.ro](http://www.corneliugroup.ro)



The 4th Edition of the International Exhibition of Innovation and Technology Transfer  
EXCELLENT IDEA – 2025

# Diploma of gold medal

Is awarded to: *monografie Schizofrenia. Mecanisme patobiologice și strategii de diagnostic precoce.*

Autor/s: Nastas Igor

From the: „Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy

President of Jury Professor doctor ISTUDOR Nicolae

President of Organization Committee,  
Academic, Habilitation in economics,  
Professor STRATAN Alexandru



Expoziția Internațională Specializată

# „INFOINVENT”

Ediția a XIX-a

## DIPLOMĂ

### MEDALIA DE AUR

se acordă

Igor Nastas, Larisa Boronin, Radislav Coșulean, Mădălina Bivol,  
Mihaela Belous, Dorin Jelaga, Jana Chihai

pentru

Ciclul de monografii: TELEMEDICINA ÎN TULBURĂRILE  
DEPRESIVE; TELEMEDICINA ÎN DEPRESIA POSTPARTUM;  
TELEMEDICINA ÎN SĂNĂTATEA MINTALĂ

Eugeniu RUSU,  
Președintele  
Comitetului organizatoric

Ion TIGHINEANU,  
Președintele Juriului

3-5 decembrie 2025,  
Chișinău, Republica Moldova

## ADNOTARE

**Date de identificare:** Nastas Igor, *Efecte clinice ale tratamentului adjuvant asupra simptomelor schizofreniei*. Lucrare de sinteză de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 2026.

**Actualitatea cercetării:** Schizofrenia afectează aproximativ 23 de milioane de persoane la nivel mondial, reprezentând circa 0,29% din populație. Costurile indirecte, care constituie între 48,9% și 81,4% din totalul cheltuielilor asociate bolii, reprezintă o povară socio-economică semnificativă, iar aproximativ 60–70% dintre pacienți prezintă eșec terapeutic.

**Scopul lucrării:** Evaluarea eficacității terapiilor adjuvante în schizofrenie la pacienții aflați sub tratament antipsihotic.

**Obiectivele cercetării:** Analiza mecanismelor de acțiune ale terapiilor adjuvante, evaluarea eficacității acestora în funcție de vârstă, durata tratamentului și tipul terapiei utilizate, determinarea impactului social și economic, corelarea terapiilor adjuvante cu indicatorii calității vieții și elaborarea unui algoritm de intervenție.

**Noutatea și originalitatea științifică:** Au fost evidențiate procesele patologice moleculare asociate schizofreniei și au fost propuși markeri biologici pentru identificarea stărilor cu risc înalt de psihoză.

**Rezultatele majore noi obținute:** A fost argumentat efectul clinic al terapiilor adjuvante în reducerea severității simptomelor schizofreniei și în îmbunătățirea calității vieții pacienților.

**Semnificația teoretică:** A fost demonstrată disfuncția mitocondrială ca mecanism patogenetic comun în schizofrenie, contribuind la extinderea cunoștințelor teoretice privind baza biologică a bolii.

**Valoarea aplicativă:** Identificarea markerilor biologici oferă suport diagnostic în etapele prodromale ale bolii, iar algoritmul de intervenție propus furnizează soluții practice pentru gestionarea stărilor cu risc înalt de psihoză.

**Implementarea rezultatelor științifice:** Rezultatele cercetării au fost implementate în cadrul Spitalului Clinic de Psihiatrie, în procesul didactic universitar și în elaborarea obiectelor de proprietate intelectuală.

**Structura :** Lucrarea de sinteză este structurată în 7 capitole, cuprinde 84 pagini de text de bază, concluzii generale și recomandări, 353 surse bibliografice, 8 anexe, 57 tabele, 31 figuri și 36 publicații la tema tezei.

**Cuvinte-cheie:** schizofrenie, terapie adjuvantă, inflamație, citokine, simptome negative, simptome prodromale, estradiol, stres oxidativ, metabolism lipidic, exosomi.

## ABSTRACT

**Identification data:** Nastas Igor, *Clinical Effects of Adjuvant Treatment on the Symptoms of Schizophrenia*. Habilitation Thesis in Medical Sciences (publication-based). Chişinău, 2026.

**Relevance of the research:** Schizophrenia affects approximately 23 million people worldwide, representing about 0.29% of the global population. Indirect costs, accounting for 48.9%–81.4% of the total disease-related expenses, constitute a substantial socio-economic burden, while approximately 60–70% of patients experience therapeutic failure.

**Purpose of the study:** To evaluate the effectiveness of adjuvant therapies in schizophrenia among patients receiving antipsychotic treatment.

**Research objectives:** To analyze the mechanisms of action of adjuvant therapies; to assess their effectiveness depending on age, treatment duration, and type of adjuvant intervention; to determine social and economic impact; to correlate adjuvant therapies with quality-of-life indicators; and to develop an intervention algorithm.

**Scientific novelty and originality:** Molecular pathological processes associated with schizophrenia were identified, and biological markers were proposed for the detection of states with a high risk of psychosis.

**Major new results obtained:** The clinical efficacy of adjuvant therapies in reducing the severity of schizophrenic symptoms and improving patients' quality of life was substantiated.

**Theoretical significance:** Mitochondrial dysfunction was demonstrated as a common pathogenetic mechanism in schizophrenia, contributing to the expansion of theoretical knowledge regarding the biological basis of the disorder.

**Practical applicability:** The identification of biological markers provides diagnostic support during the prodromal stages of the disease, while the proposed intervention algorithm offers practical solutions for managing states associated with a high risk of psychosis.

**Implementation of scientific results:** The research findings were implemented within the Clinical Psychiatric Hospital, in the university teaching process, and in the development of intellectual property objects.

**Structure of the habilitation thesis:** The thesis comprises 7 chapters and includes 84 pages of main text, general conclusions and recommendations, 353 bibliographic sources, 8 appendices, 57 tables, 31 figures related to the topic of the thesis.

**Keywords:** schizophrenia, adjuvant therapy, inflammation, cytokines, negative symptoms, prodromal symptoms, estradiol, oxidative stress, lipid metabolism, exosomes.

## АННОТАЦИЯ

**Идентификационные данные:** Настас Игорь, Влияние адъювантной терапии на клинические симптомы шизофрении. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Кишинёв, 2026.

**Актуальность исследования:** Шизофрения поражает около 23 миллионов человек во всём мире, что составляет приблизительно 0,29% населения. Косвенные затраты, составляющие от 48,9% до 81,4% от общих расходов, связанных с заболеванием, представляют значительное социально-экономическое бремя, при этом приблизительно у 60–70% пациентов наблюдается терапевтическая резистентность.

**Цель исследования:** Оценка эффективности адъювантных терапий при шизофрении у пациентов, получающих антипсихотическое лечение.

**Задачи исследования:** Анализ механизмов действия адъювантных терапий; оценка их эффективности в зависимости от возраста, длительности лечения и типа применяемой терапии; определение социального и экономического воздействия; установление взаимосвязи между адъювантными терапиями и показателями качества жизни; разработка алгоритма лечебного вмешательства.

**Научная новизна и оригинальность:** Выявлены молекулярные патологические процессы ассоциированные с шизофренией и предложены биологические маркеры для идентификации состояний высокого риска развития психоза.

**Основные новые результаты:** Обоснован клинический эффект и влияние адъювантных терапий на снижение выраженности симптомов шизофрении и улучшение качества жизни пациентов.

**Теоретическая значимость:** Доказана митохондриальная дисфункция как общий патогенетический механизм при шизофрении, что способствует расширению теоретических представлений о биологической основе заболевания.

**Практическая ценность:** Идентификация биологических маркеров обеспечивает диагностическую поддержку на продромальных этапах заболевания, а предложенный алгоритм вмешательства предоставляет практические решения для ведения пациентов с высоким риском развития психоза.

**Внедрение результатов исследования:** Результаты исследования внедрены в деятельность клинической психиатрической больницы, в образовательный процесс высших учебных заведений, а также использованы при разработке объектов интеллектуальной собственности.

**Структура диссертации:** Диссертация состоит из 7 глав, включает 84 страниц основного текста, общие выводы и рекомендации, 353 библиографических источника, 8 приложений, 57 таблиц, 31 рисунок по теме диссертации.

**Ключевые слова:** Шизофрения, адъювантная терапия, воспаление, цитокины, негативные симптомы, продромальные симптомы, эстрадиол, оксидативный стресс, липидный обмен, экзосомы.

## CV



### Informații personale

Nume / Prenume

**Nastas Igor**

Adresă

Serviciu : bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, MD-2004,  
Chișinău, Republica Moldova

Telefon

E-mail

[igor.nastas@usmf.md](mailto:igor.nastas@usmf.md) , ORCID 0000- 0001-8751-9101

Naționalitate

Republica Moldova

Data nașterii

1965

Titlul științific

Doctor în științe medicale, diploma seria A Nr. 0004808 eliberată la 18 aprilie 2000 de Ministerul Educației Naționale din România (Certificat de echivalare și nostrificare din 19 decembrie 2002, proces verbal nr.5 în baza hotărârii Prezidiului C.S.A. a Republicii Moldova)

Titlul științifico-  
didactic

Conferențiar universitar, diploma seria CU nr. 0594 în baza Hotărârii CNAA Nr. AT-1/6 din 11 februarie 2010

### Experiența profesională

<b>Perioada</b>	2023-prezent
Funcția sau postul ocupat	Coordonator științific laboratorul de sănătate mintală
Numele și adresa angajatorului	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Tipul activității	Cercetare proiecte instituționale și internaționale
<b>Perioada</b>	2008 – prezent (ianuarie 2026)
Funcția sau postul ocupat	Conferențiar universitar Catedră de sănătate mintală, psihologie medicală și 1
Numele și adresa angajatorului	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Tipul activității	Cursuri didactice și lucrări practice pentru medici, psihologi clinicieni, master științifică și curativă
<b>Perioada</b>	2003-2008
Funcția sau postul ocupat	Asistent universitar ( prin cumul)
Numele și adresa angajatorului	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Tipul activității	Activitate didactică, științifică și curativă.
<b>Perioada</b>	2000-2008
Funcția sau postul ocupat	Medic psihiatru Spitalul Clinic de Psihiatrie, Chișinău
Numele și adresa angajatorului	Spitalul Clinic de Psihiatrie, Chișinău
Tipul activității	Activitate curativă
<b>Perioada</b>	1989-1994
Funcția sau postul ocupat	Medic psihiatru Spitalul Clinic de Psihiatrie, Chișinău

Numele și adresa angajatorului	Spitalul Clinic de Psihiatrie, Chișinău
Tipul activității	Activitate curativă
<b>Perioada</b>	1988-1989
Funcția sau postul ocupat	Medic rezident
Numele și adresa angajatorului	Spitalul Clinic de Psihiatrie, Chișinău
Tipul activității	Activitate curativă și educație
<b>Educație și formare</b>	
<b>Perioada</b>	2024 - 2025
Calificarea / diploma obținută	Postdoctorand Agenția Națională pentru Cercetare și Dezvoltare
Numele și tipul instituției de învățământ	Cercetare postdoctorat
Disciplinele principale studiate / competențe	
<b>Perioada</b>	1994 – 1999
Calificarea / diploma obținută	Doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie `` Gr. T. Popa``, Iași
Numele și tipul instituției de învățământ	UMF ``Gr.T.Popa``, Iași
Disciplinele principale studiate / competențe	Cercetare doctorat
<b>Perioada</b>	1982-1988

Calificarea / diploma obținută	Student la Facultatea de Medicină Generală, diploma IIB Nr.609531 eliberată 25.06.1988
Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite	Medic
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Institutul de Stat de Medicină din Chișinău
<b>Educație profesională continuă</b>	
24 ianuarie 2026	ICH Good Clinical Practice E6 (R3) — e-learning course, completed via The Global Health Network, January 24, 2026. Certification.
Noiembrie-decembrie 2025	Curs de instruire pentru membrii echipelor intersectoriale teritoriale de intervenție pentru sănătate și bunăstare mintală a copiilor și adolescenților sponsorizat de UNICEF.
4-6 iulie 2025	National Scientific and Practical Summer School “Future Mental Health: Innovation and Digital Intervention in Mental Health,” Republic of Moldova
2025	SAFER Training for “A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of NBI 1065845 as Adjunctive Treatment in Subjects with Major Depressive Disorder (MDD)”
2025	SAFER training for “A Multicenter, Double-Blind, Randomized Withdrawal Study in Patients with Schizophrenia Receiving Either Iloperidone Long-Acting Injection (LAI) or Placebo Injection,” protocol VP-VYV-683-3102 (the “Study”).

Octombrie 2024	Training of Trainers (ToT) Program in mhGAP, organized by INTERSOS Moldova in collaboration with MENSANA
2024	Structured Interview Guide for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale for MGH SAFER interview
2024	Structured Interview Guide for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale for MGH SAFER interview
Noiembrie 2024	SAFER training for JNJ-67953964MDD3005 (Aticaprant)
Martie-Aprilie 2023	Curs de instruire ”Probleme de sănătate mintală la copii și adolescenți” în cadrul spitalului clinic de psihiatrie ”Prof. Dr. Al. Obregia”, București.
09-30 aprilie 2021	ICD-11 Diagnostic Guidelines for Mental, Behavioral and Neurodevelopmental Disorders Course, Rep. Moldova
Martie 2017-iunie 2018	Specialitate complementară în psihoterapia cognitiv- comportamentală  Colegiul Psihologilor din România, Liga Română de Sănătate Mintală Cursul de instruire complementară în psihoterapie cognitiv- comportamentală pentru specialiștii care lucrează în domeniul sănătății mintale, acreditat de Colegiul Psihologilor din România ( 500 ore )
Septembrie 2016- martie 2017	Formator de instruire în reforma sănătății mintale din RM. Institutul Trimbos, Olanda; Luzerner psychiatrie, Elveția;

**Participare  
conferințe**

ECNP Roadmap Meeting on Precision Psychiatry 2025. Innovations in precision diagnostics and treatment strategies: from recognition to implementation – Virtual. 20-21 January 2025, Frankfurt, Germany

3The 8th ECNP Congress 11–14 October 2025, Amsterdam, The Netherlands

7th INTERNATIONAL CONFERENCE on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, Chisinau, Republic of Moldova, October 7–10, 2025

80 de ani de inovație în sănătate și educație medicală. Congresul aniversar. Chișinău: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”; 2025.

Conferința Națională „Smart Diaspora”, Cluj-Napoca, România, 4–7 noiembrie 2025.

Congresul Național de Psihiatrie, ediția a IX-a, Sibiu, România, 19–22 martie 2025

Zilele Institutului de Psihiatrie „Socola”, Iași, România, 30 octombrie 2025.

The 37th ECNP Congress; 21–24 Sept 2024; Milan, Italy.

The 32nd EUROPEAN CONGRESS OF PSYCHIATRY, Budapest, Hungary, 6–9 April 2024

7th Eastern European Conference of Mental Health “In and Out of Your Mind”, 4th International Public Mental Health Conference, 3rd International Congress of the SPNPPC. Chișinău (Republic of Moldova); 12–15 Oct 2023.

Conferința Internațională a Societății Psihiatrilor, Narcologilor, Psihoterapeuților și Psihologilor Clinicieni din Republica Moldova „Sănătatea mintală pentru toți: dezvoltăm reziliența și servicii de calitate”. Chișinău, 24-26 noiembrie 2022.

Conferința Internațională a Societății Psihiatrilor, Narcologilor, Psihoterapeuților și Psihologilor Clinicieni din Republica Moldova „Sănătatea mintală: într-o lume plină de provocări”. Chișinău, 24-26 iunie 2021.

	Mental health – a priority, a presence and a necessity of the contemporary society. The first international congress of the society of psychiatrists, narcologists, psychotherapists and clinical psychologists of the republic of moldova, 27–29 june, chişinău, 2018
<b>Domeniul de activitate științifică</b>	
<b>Specialitatea de bază</b>	321.06. Psihiatrie și Narcologie
<b>Domenii de cercetare</b>	Probleme de diagnostic și tratament al bolilor psihice
<b>Participare proiecte</b>	
2025-2026	Proiect ANCD „Stimularea excelenței în cercetare” 2025–2026 „Fenotiparea extrafină și fundamentarea explorării factorilor genetici în Tulburarea de spectru autism în Republica Moldova” , cod: 25.80012.8007.06SE., investigator
2024-2025	The HEARD project "Assessing the effectiveness and/or performance of community-based mental health interventions for high-risk communities in low- and middle-income countries" RFA-VOT-2023-001 finanșat de USAID, expert
2023-2027	Evaluarea depresiei, anxietății și deficitului cognitiv la pacienții post-avc pentru îmbunătățirea indicatorilor de calitate a vieții ]n cadrul proiectului Agenției Naționale pentru cercetare și dezvoltare, laboratorul de sănătate mintală. Unitatea de cercetare: 080501, Centrul de sănătate a creierului., coordonator
2023-2026	Fază a treia a Proiectului „Suport pentru reforma serviciilor de sănătate mintală în Republica Moldova (MENSANA)” cu susținerea Agenției Elvețiane pentru Dezvoltare și Cooperare, HG din 29.03.2023 pentru perioada 2023-2026, trainer
2024-2025	Proiect din cadrul Programului de postdoctorat 2024–2025 „Efecte clinice ale tratamentului adjuvant asupra simptomelor schizofreniei” cifrul 24.00208.8007.06/PD II, conducator

## Studii clinice

Studiu randomizat în care se administrează minociclină, acid acetilsalicilic sau pramipexol vs. placebo ca medicație adițională pentru cea antipsihotică la pacienți cu schizofrenie sau tulburare schizoafectivă – MAP – S-01.

Investigator principal, Sheba Medical Center, Israel, 2011-2012

Studiu randomizat raloxifen versus placebo administrat aditional medicatiei antipsihotice la pacientii cu schizofrenie sau tulburare schizoafectiva post menopauza – RAL-S- 01. Investigator principal, Sheba Medical Center, Israel, 2011-2012

Proiect privind studierea raspandirii consumului de alcool, droguri si tutun în cadrul tinerilor, realizat în cadrul Laboratorului de Narcologie

USMF "Nicolae Testemițanu" cu suportul AȘ Republica Moldova 2009, 2011-2012

Studiu randomizat dublu orb comparativ RP5063 versus aripiprazol si placebo. Protocol Nr: RVP-20-001. Codul studiului: RP5063-II-0811.

Sponsor Reviva pharmaceuticals, USA.

Allopurinol în manie: Un studiu randomizat, ce compară Allopurinol cu placebo, administrat ca terapie adjuvantă stabilizatoarelor de dispozitie și/sau antipsihoticelor la pacienți cu tulburare bipolară, aflați în episod maniacal acut - ALL-BP-01. Investigator principal, Sheba Medical Center, Israel, 2010

Studiu randomizat, dublu-orb, controlat activ, de faza 2/3 pentru determinarea eficacității cognitive și antipsihotice, siguranței și tolerabilității pe termen scurt (6 săptămâni) și pe termen lung (6 luni) a preparatului CYP-1020, comparativ cu Risperidona, la pacienții cu schizofrenie. Protocol: 1020-CLIN-201

Randomized, multiple-dose, multi-national, multi-center, open-label, two-way crossover pharmacokinetic study to assess the bioequivalence of Risperidone Long-Acting Injection, 12.5, 25, 37.5 and 50 mg, manufactured by Pharmathen International S.A. for Actavis Group PTC ehf (TEST) compared to RISPERDAL CONSTA® (risperidone) LONG-ACTING INJECTION, 12.5, 25, 37.5 and 50 mg, Janssen Pharmaceuticals, Inc., USA (REFERENCE), in patients

A Randomized, Open-Label, Cross-over Study to Assess the Relative Bioavailability of LY03004 and EU Risperdal® Consta® at 50 mg Following Multiple Intramuscular Injections in Stable Patients with Schizophrenia;CLY16001

Randomized, multiple-dose, multi-national, multi-center, open-label, two-way crossover pharmacokinetic study to assess the bioequivalence of Paliperidone palmitate 156 mg (100 mg Paliperidone) extended release injectable suspension for intramuscular use, manufactured by Pharmathen International S.A., Greece (TEST) compared to 156 mg INVEGA SUSTENNA® (paliperidone palmitate) extended-release injectable suspension, for intramuscular use, Janssen Pharmaceuticals, Inc., USA (REFERENCE), in schizophrenic patients

A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2 Fixed Doses (5.0 mg or 2.5 mg) of MIN-117 in Adult Patients with Major Depressive Disorder; Protocol MIN-117C03

A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Monotherapy, 12-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 2 Fixed Doses of MIN-101 in Adult Patients with Negative Symptoms of Schizophrenia, Followed by 40-Week Open-Label Extension

A randomized trial administering estradiol patch vs. placebo patch as add-on to antipsychotics in female patients above the age of 38 with schizophrenia, schizoaffective or schizophreniform disorder, Study Product: ESTRADIOL or MATCHING PLACEBO, Protocol: EST-S-02

**Alte activități  
didactice și  
metodice**

Membru al Grupului de lucru nr. 28 (componenta-Sănătate) de monitorizare a implementării acțiunilor planificate în Programul național de aderare la UE 2025-2029

Membru comisia de specialitate narcologie și toxicodependență a MS din Republica Moldova

Expert Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din Republica  
Moldova

Expert Consiliului Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate

**Publicații relevante**

1. Nastas I. Schizofrenia. Mecanisme patobiologice și strategii de diagnostic precoce : Monografie / Nastas Igor ; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra de sănătate mintală, psihologie medicală și psihoterapie. – Chișinău : [S. n.], 2025 (Bons Offices). – 118 p. : fig., tab. Bibliogr.: p. 97-118 (313 tit.).– [200] ex. ISBN 978-5-36241-511-2. 616.895.8-07 N 24
2. Nastas I, Boronin L, Coșulean R, Bivol M, Belous M, Jelaga D, Chihai J. Telemedicina în sănătatea mintală. Monografie. Coordonator: Igor Nastas: USMF „ Nicolae Testemițanu”, Laboratorul de sănătate mintală.- Chișinău: CEP Medicina, 2024.-322 p.:fig.,tab. ISBN 978-9975-82-399-9. [614.2+616.89]:004.7 T34
3. Levi L, Zamora D, Nastas I, Gonen I, Radu P, Matei V, et al. Add-on pramipexole for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2022;83(5):21m14233. doi:10.4088/JCP.21m14233. <https://doi.org/10.4088/jcp.21m14233>
4. Weiser M, Zamora D, Levi L, Nastas I, Gonen I, Radu P, Matei V, Nacu A, Boronin L, Davidson M, Davis JM. Adjunctive aspirin vs placebo in patients with schizophrenia: results of two randomized controlled trials. *Schizophr Bull*. 2021;47(4):1077–1087. doi:10.1093/schbul/sbaa198 <https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/47/4/1077/6105814>
5. Weiser M, Levi L, Zamora A, Biegon A, SanGiovanni J, Davidson M, Burshtein S, Gonen I, Radu P, Slobodzean Pavalache K, Nastas I, Hemi R, Ryan T, Davis J. Effect of adjunctive estradiol on schizophrenia among women of childbearing age: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(10):1009–1017. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1842 <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2738766>
6. Weiser M, Levi L, Park J, Nastas I, Matei V, Davidson M, Arad I, Dudkiewicz I, Davis JM. A randomized controlled trial of add-on naproxen,

- simvastatin and their combination for the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2023;73:65–74. doi:10.1016/j.euroneuro.2023.04.007 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924977X23000718>
7. Boronin L, Spinei L, Nastas I. Omega-3 fatty acids as adjuvant therapy in mental disorders. *Arch Balk Med Union.* 2024;59(2):201–210. doi:10.31688/ABMU.2024.59.2.07 <https://umbalk.org/omega-3-fatty-acids-as-adjuvant-therapy-in-mental-disorders/>
8. Boronin L, Spinei L, Nastas I. Niacin skin test in schizophrenia: a systematic review. *Arch Balk Med Union.* 2025;60(2):284–294. doi:10.31688/ABMU.2025.60.2.13 <https://umbalk.org/niacin-skin-test-in-schizophrenia-a-systematic-review/>
9. Nastas I, Boronin L. Estrogen hormonal therapy, clinical picture, and course of schizophrenia and postpartum disorders: review of the current state of evidence. *Arch Psychiatry Res.* 2025;61(2):115–124. <https://doi.org/10.20471/may.2025.61.02.01> <https://hrcak.srce.hr/en/334580>
11. Boronin L, Nastas I. Terapii alternative în perioada de sarcină și de lactație a pacientelor cu patologie gastro-intestinală în practica psihiatrică. *Sănătate Publică Econ Manag Med.* 2023;(4):73–80. <https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/26947/1/>
12. Nastas I, Boronin L. Mechanisms of niacin skin test pathogenesis in patients at clinical high risk for psychosis and schizophrenia. *Mold J Health Sci.* 2024;4(11):54–61. doi:10.52645/MJHS.2024.4.09 <https://mjhs.md/article/mechanisms-niacin-skin-test-pathogenesis-patients-clinical-high-risk-psychosis-and>

(\*) Nivelul Cadrului European Comun de Referință Pentru Limbi Străine

Limba(i) maternă(e)

Alte limbi străine  
cunoscute

INTELEGERE		VORBIRE		SCRIERE
Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	

Rusa

C2 C2 C2 C2 C2

Scrieți denumirea certificatului. Scrieți nivelul, dacă îl cunoașteți.

Engleza

B2 B2 B2 B2 B2

Franceza

B1 B1 B1 B1 B1

Germana

B1 B1 B1 B1 A2

Scrieți denumirea certificatului. Scrieți nivelul, dacă îl cunoașteți.

Niveluri: A1/2: Utilizator elementar - B1/2: Utilizator independent - C1/2: Utilizator experimentat

Cadrul european comun de referință pentru limbi străine

**Aptitudini și  
competențe  
personale**

**Competențe și  
aptitudini PC**

Cunoaștere la nivel de utilizator experimentat: Windows , Linux, Microsoft Office (Word, Excel, Power Point)

**Informații  
suplimentare**

Permis de conducere categoria B

**Persoane de referință**

Anatol Nacu, profesor universitar, USMF “Nicolae Testemițanu”  
Jana Chihai, conferențiar universitar, USMF “Nicolae Testemițanu”,  
prorector pentru activitate de cercetare și inovare