

На правах рукописи

ШТАНЬ МАРИЯ СЕРГЕЕВНА

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА НЕКОТОРЫХ
ГЕНОВ В РАЗВИТИИ ДИСЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ПРИ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ**

14.01.06. – Психиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук,
профессор

Говорин Николай Васильевич

Официальные оппоненты:

Алешкина Галина Андреевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Шмилович Андрей Аркадьевич - доктор медицинских наук, заведующий кафедрой психиатрии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья»

Защита диссертации состоится «05» июня 2018 г. в 13.00 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.024.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России по адресу: 119034, г. Москва, Кропоткинский переулок, д.23.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России и на сайте: www.serbsky.ru

Автореферат разослан « ___ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

И.Н. Винникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В течение длительного времени актуальным остается вопрос изучения патогенетических механизмов развития метаболических нарушений у больных шизофренией, которые не только существенно ухудшают качество жизни данной категории лиц [Мартынихин И. А., 2009], но и ведут к нарушению комплаентности в приеме препаратов и, как следствие, – обострению заболевания [Халикова А. Р., 2014]. Метаболический синдром – это симптомокомплекс, включающий в себя гипергликемию, артериальную гипертензию, ожирение, дислипидемии [NCEP ATR III, 2001; IDF, 2005].

Во многих работах показаны изменения не только показателей липидного обмена, но и веществ, задействованных в регуляции жирового обмена, как при манифестации шизофрении, так и на фоне применения различных антипсихотических препаратов [Барденштейн Л.М. и др., 2010; Говорин Н.В. и др., 2013; Yan H. et al., 2013; Sadibasic B. et al., 2014; Wu X. et al., 2014]. Изучен жирнокислотный профиль сыворотки крови, особенностями которого является снижение доли полиеновых соединений (в основном за счет арахидоновой кислоты), моноеновых аналогов (преимущественно за счет пальмитоолеиновой кислоты) при неизменном уровне насыщенных жирных кислот [Говорин Н.В. и др., 2011]. У пациентов с первым приступом шизофрении выявлено усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижение содержания факторов антирадикальной защиты, тогда как при терапии рисперидоном содержание конечных продуктов ПОЛ уменьшается, а при использовании галоперидола увеличивается [Govorin N.V. et al., 2013].

Новые исследования все больше расширяют представления о биохимических, патофизиологических особенностях у больных шизофренией. Современная доступность проведения молекулярно-генетического анализа раскрывает не только полигенную основу самого заболевания [Badner JA. et al., 2002; Bassett AS. et al., 2011; Кибитов А.О. и др., 2017], но и выявляет группу генетически уязвимых к метаболическим нарушениям лиц с острой шизофренией [Hansen T. et al., 2011; Алфимов П.В., 2014], что позволяет строить прогностические модели риска с учетом гендерной и возрастной принадлежности, применяемого антипсихотика [Gregoor JG. et al., 2011; Brandl E.J. et al., 2012; Мазо Г.Э., Кибитов А.О., 2016].

Цель исследования. Определить прогностическую роль полиморфизма некоторых генов в развитии дислипидемических осложнений у больных шизофренией в условиях психофармакотерапии.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту встречаемости аллелей и генотипов генов *APOA-1* (G-75A), *APOB* (rs5742904), *APOC3* ((3238C/G) rs5128), *APOE* (Leu28/28Pro), *LEPR* (Arg223Gln) у больных шизофренией.

2. Рассмотреть особенности показателей липидного спектра у больных с указанными полиморфизмами при манифестации шизофрении и на фоне терапии антипсихотиками первого (галоперидол) и второго (рисперидон) поколения с учетом гендерных особенностей.
3. Определить относительный риск развития дислипидемических нарушений у носителей различных генотипов генов *APOA-1*, *APOB*, *APOC3*, *APOE*, *LEPR* на фоне антипсихотической терапии.
4. Установить связь полиморфизмов генов *APOA-1* (G-75A), *APOB* (rs5742904), *APOC3* ((3238C/G) rs5128), *APOE* (Leu28/28Pro), *LEPR* (Arg223Gln) с клинической картиной шизофрении.

Научная новизна.

Впервые на выборке пациентов с первым психотическим эпизодом из популяции Забайкальского края изучена распространённость аллелей и генотипов генов *APOA-1*, *APOC3*, *APOB*, *APOE*. Выявлено, что носительство генотипа Gln/Gln гена *LEPR* является генетическим фактором риска развития шизофрении в изучаемом регионе. Установлена группа риска дислипидемических нарушений при манифестации шизофрении с учетом имеющихся генетических особенностей изучаемых мутаций, а также генетически уязвимых лиц в ходе антипсихотической терапии, в том числе с учетом гендерного фактора.

Теоретическая и практическая значимость.

В работе расширены представления о генетических факторах риска развития дислипидемических нарушений у больных с первым приступом параноидной шизофрении. Показано, что у носителей мутантной аллели А гена *APOA-1* при манифестации шизофренического процесса преобладает риск снижения ApoA-1 и ХС-ЛПВП, а применение антипсихотиков у данной категории больных способствует прогрессирующему снижению ХС-ЛПВП и росту холестерина и триглицеридов. Носительство мутантной аллели G гена *APOC3* определяло низкое содержание ХС-ЛПВП при манифестации заболевания, а применение антипсихотической терапии негативно сказывалось на липидном профиле пациентов, независимо от генотипа *APOC3*.

При терапии антипсихотиками первого (галоперидолом) и второго (рисперидоном) поколения выявлено изменение основных атерогенных параметров липидного спектра у резидентов с аллелью А гена *APOA-1*; более низкое содержание ХС-ЛПВП у носителей мутантной аллели G гена *APOC3* по сравнению с нормальными гомозиготами.

Установлено преимущественное влияние галоперидола на рост большинства атерогенных показателей у женщин с различными генотипами изучаемых генов, тогда как у мужчин данные изменения установлены на фоне терапии рисперидоном в случае носительства мутации в гене *LEPR*, а также у нормальных гомозигот гена *APOC3*.

Впервые изучены особенности клинических проявлений у пациентов с шизофренией с учетом носительства различных генотипов генов *APOA-1*,

APOC3, *LEPR*. При манифестации шизофрении у мужчин с мутантным генотипом Gln/Gln гена *LEPR* выявлены более низкие показатели позитивных симптомов. Носительство мутантной аллели Gln (Gln/Gln, Arg/Gln) гена *LEPR* у пациентов мужского пола ассоциировано с меньшей выраженностью негативной симптоматики.

Носители мутантного генотипа лептиновых рецепторов встречались чаще среди больных шизофренией по сравнению со здоровыми лицами.

Полученные новые данные важны для понимания механизмов дислипидемических нарушений при проведении антипсихотической терапии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Частота встречаемости аллелей и генотипов 3238C/G гена *APOC3* у пациентов с первым эпизодом шизофрении уроженцев Забайкальского края не отличается от здоровой популяции. Гомозиготы по мутантной аллели 223Gln гена *LEPR* встречаются чаще среди больных.
2. При терапии галоперидолом у пациентов женского пола с различными генотипами генов *APOA-1*, *APOC3*, *LEPR* происходит значимое увеличение атерогенных показателей (ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ApoB). Применение рисперидона у мужчин ассоциировано с увеличением ТГ, ХС-ЛПОНП, ApoB в случае мутации в гене *LEPR*.
3. Риск развития дислипидемических нарушений у пациентов с шизофренией при антипсихотической терапии ассоциирован с носительством мутантной аллели А гена *APOA-1* и мутантной аллели G гена *APOC3*.
4. При манифестации шизофрении у пациентов мужского пола с генотипом Gln/Gln гена *LEPR* позитивные симптомы менее выражены по сравнению с носителями других генотипов гена *LEPR*; у пациентов мужского пола с генотипами Gln/Gln и Gln/Arg гена *LEPR* менее выражены негативные симптомы по сравнению с нормальными гомозиготами гена *LEPR*.

Внедрение результатов в практику. Результаты работы внедрены в лечебную практику ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского» Забайкальского края, а также используются в учебном процессе на кафедре психиатрии, медицинской психологии и наркологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Апробация работы. Основные положения диссертации и результаты исследований доложены и обсуждены на заседаниях РОО «Забайкальская ассоциация психиатров» (г. Чита, 2015; г. Чита, 2016), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы психиатрии и наркологии» (г. Чита, 2017), International Scientific Conference on “Current situation of mental health care and improving quality and sufficiency” (г. Улан-Батор, Монголия, 2017).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 5 статей в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 207 страницах машинописного текста, иллюстрирована 42 таблицами, 7 графиками, 1 диаграммой, содержит 19 приложений. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания клинического материала и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы, включающего 79 отечественных и 256 зарубежных источников.

Исследование не имело спонсорской поддержки, выполнялось в рамках Государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок; авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации и Правилами клинической практики в Российской Федерации. Исследование одобрено в локальном этическом комитете ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России 13.11.2013 (протокол №57). От всех обследованных получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование вошли 80 пациентов (43 мужчины и 37 женщин) европеоидной расы, проходивших лечение в клинике первого психотического эпизода ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница (ККПБ) им. В.Х. Кандинского» города Читы в соответствии с критериями Гуровича И.Я. и Шмуклера А.Б. (длительность заболевания не более 5 лет, наличие в анамнезе не более трех госпитализаций) в период с 2014 по 2016 годы. Средний возраст пациентов составил $26,73 \pm 5,19$ года. Основной клинический диагноз выставляли в соответствии с критериями раздела F20.09 по МКБ-10 («Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года»).

Контрольную группу составили 70 психически и соматически здоровых людей европеоидной расы (35 женщин, 35 мужчин), средний возраст – $25,76 \pm 3,79$ года.

Исследуемая и контрольная группы не имели гендерных и возрастных различий ($p > 0,05$, критерий Манна–Уитни). Все обследованные родились и проживали на территории Забайкальского края.

Критерии включения в исследование:

1. Письменное информированное согласие пациента до начала проведения процедур в рамках исследования.
2. Пациенты женского и мужского пола от 18 до 40 лет включительно.
3. Длительность заболевания от периода манифестации составляла не более 1 года.
4. Форма шизофрении – параноидная.
5. Общая величина оценки по шкале PANSS ≥ 80 .

6. Нормальные показатели при физикальном обследовании жизненно важных функций, клинических лабораторных анализов, электрокардиограммы (ЭКГ).

7. Индекс массы тела от 18 до 25 кг/м² включительно.

Критерии исключения из исследования:

1. Беременные и лактирующие женщины.
2. Пациенты с острым или обострением хронических заболеваний.
3. Пациенты с ИМТ менее 18 и более 25 кг/м².
4. Наличие органической патологии головного мозга.

В зависимости от получаемой антипсихотической терапии все больные разделены на 2 группы:

1 группа (n=41) – пациенты, получавшие лечение антипсихотиком первого поколения - галоперидолом (среднесуточная доза составила 15,85±2,2мг). Данное лечение сопровождалось назначением тригексифенидила (среднесуточная доза составила 4,39 ±1,02 мг).

2 группа (n=39) – больные, получавшие лечение антипсихотиком второго поколения - рисперидоном (среднесуточная доза составила 6,62±1,23 мг). При возникновении экстрапирамидных расстройств в схему лечения включался тригексифенидил (среднесуточная доза составила 3,95±0,32 мг).

Терапевтические группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям.

У всех обследуемых забор крови проводили из вены локтевого сгиба, в одно время (8⁰⁰ часов утра), в положении сидя. У здоровых лиц забор крови для молекулярно-генетического и биохимического исследований проводили однократно.

При настоящем исследовании использовались следующие методы: клинико-психопатологический, психометрический, биохимический, молекулярно-генетический.

Клинико-психопатологический метод исследования представлял собой подробный анализ анамнестических сведений, особенностей течения заболевания: длительность и особенности течения инициального периода, периода манифестации, анализа проводимой терапии.

При помощи **психометрического метода** изучалась динамика психического состояния, эффективность терапии и проявлений нейролептического синдрома. С этой целью использовались следующие психометрические шкалы: Шкала Позитивных и Негативных синдромов (PANSS), шкала общего клинического впечатления (CGI), шкала Симпсона-Ангуса (SAS), шкала лекарственно-вызванной акатизии (BAS), шкала оценки аномальных произвольных движений (AIMS).

С помощью **биохимического метода** определяли содержание общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), аполипопротеина А-1 (АpoА), аполипопротеина В (АpoВ), липопротеин

(а) (Лп(а)) определяли при помощи биохимического анализатора Indiko, произведенного Thermoscientific. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле [Климов А.Н., 1999]:

$$\text{ИА} = \frac{\text{ХС ЛПОНП} + \text{ХС ЛПНП}}{\text{ХС ЛПВП}}$$

У пациентов биохимические показатели исследовались до начала лечения и через 8 недель терапии.

При молекулярно-генетическом методе анализу подвергалась геномная ДНК человека, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь». Выделение ДНК и дальнейшее определение полиморфных замен в генах *APOA-1*, *APOC3*, *APOE*, *APOB*, *LEPR* проводили по протоколу производителя.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов STATISTICA 10 для Windows. Для проверки на нормальность распределения количественных показателей применялся критерий Шапиро-Уилка. Описательная статистика изучаемых параметров представлена медианой (Me) и межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей), средним арифметическим значением (M) и стандартным отклонением (SD); сравнение независимых выборок проводилось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для установления внутригрупповых различий между исходными и окончательными результатами применялся непараметрический критерий Вилкоксона. С целью определения достоверности различия средних значений между тремя и более показателями использовался тест Краскела-Уоллиса и медианный тест. Для оценки соответствия частот генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди – Вайнберга (HWE) и для сравнения распределения частот генотипов и аллелей в двух группах наблюдения использовали критерий χ^2 . Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к изучаемой патологии судили по величине относительного риска заболевания (RR) и отношения шансов (OR) с указанием 95 %-го доверительного интервала (95 % CI:) по таблицам сопряженности с поправкой Йетса. В работе мы использовали онлайн программу «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях «случай-контроль»», созданную государственным научным центром Российской Федерации «ГосНИИ генетика» на сайте http://gen-exp.ru/calculator_or.php. Анализ корреляции между различными показателями проводился при помощи непараметрической ранговой корреляции Кендалла (τ), которая позволяет сравнивать между собой качественные порядковые признаки, качественные порядковые с количественными признаками. Прогностические модели риска разрабатывались на основе множественного регрессионного анализа и метода бинарной логистической регрессии. [Реброва О.Ю., 2002]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $p < 0,05$.

Всем участникам исследования проводилось физикальное обследование, которое включало в себя измерение артериального давления у

пациентов при поступлении и через 2,4,8 недель терапии, а также однократно у здоровых лиц. Проводилось изучение показателей окружности живота, окружности бедер, индекса массы тела в тех же контрольных точках у пациентов и в группе сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Частота встречаемости полиморфного варианта-75 G/A гена *APOA-1* и его связь с показателями липидного спектра

Проведенный молекулярно-генетический анализ показал следующее распределение генотипов полиморфных участков (-75G/A) гена *APOA-1* у больных шизофренией: A/A – 5 пациентов (6,25 %), A/G–30 пациентов (37,5 %), G/G – 45 пациентов (56,25%); в контрольной группе: A/A – 10 человек (14,3 %), A/G – 27 человек (38,6 %), G/G – 33 человека (47,1 %).

Общая модель наследования показывает значительное преобладание гомозигот по мутантной аллели -75A в контрольной группе, при этом частота встречаемости генотипов A/G и G/G практически одинаковая (табл. 1).

Таблица 1. Общая модель наследования

Генотипы	Группа наблюдения	Группа контроля	χ^2	p	OR	
	n = 80	n = 70			знач.	95% CI
Генотип A/A	0.063	0.143	3.02	0.22	0.40	0.13 – 1.23
Генотип A/G	0.375	0.386			0.96	0.49 – 1.85
Генотип G/G	0.563	0.471			0,44	0.76 – 2.75

У носителей G/G генотипа содержание основных показателей липидного спектра (ХС, ТГ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ApoA, ApoB, Лп(a), ИА) не отличалось от контрольной группы ($p > 0,05$, критерий Манна-Уитни), тогда как у G/A+A/A – резидентов при манифестации шизофрении по сравнению со здоровыми лицами выявлено более низкое содержание ХС-ЛПВП (1,09 (0,85;1,23) против 1,28 (0,75; 1,91) и ApoA-1 - 1,37 (1,20;1,51) против 1,62 (0,94; 2,33) ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни); а также же высокий уровень ApoB (0,80 (0,68;0,94) против 0,66 (0,42; 1,12) и показатель ИА 2,54 (2,15;3,28) против 1,94 (1,01;3,70) ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни).

Спустя восемь недель антипсихотической терапии у нормальных гомозигот гена *APOA-1* отмечалось увеличение ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ApoB, Лп(a), ИА ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона), не достигавшее значимых различий с показателями здоровых лиц ($p > 0,05$, критерий Манна-Уитни). В то же время, у обладателей мутантной аллели А после курса терапии возросло содержание ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, Лп (a) ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона), превышая при этом показатели группы контроля ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни) (табл. 2).

Таблица 2. Изменение показателей липидного спектра к концу 8-й недели антипсихотической терапии у носителей различных генотипов *APOA-I*

Показатели	До/после лечения	G/G (n=45)		G/A+A/A (n=35)	
		Me (25; 75)	<i>p</i>	Me (25; 75)	<i>p</i>
ХС, ммоль/л	до лечения	3,86 (2,92; 6,48)	0,62947	4,05 (3,55;4,42)	0,71044
	после лечения	4,42 (2,22;9,45) p₁= 0,000369	0,09450	4,52 (3,98; 5,03) p₁=0,002182	0,00498
ТГ, ммоль/л	до лечения	1,01 (0,49; 3,44)	0,69532	0,95 (0,79;1,20)	0,29807
	после лечения	1,19 (0,41;4,36) p₁=0,007222	0,23398	1,29 (1,01;1,70) p₁=0,000147	0,00022
ХС-ЛПВП, ммоль/л	до лечения	1,08 (0,84; 2,27)	0,07645	1,09 (0,85;1,23)	0,00451
	после лечения	1,05 (0,59; 1,96) p₁=0,645284	0,27297	1,04 (0,87;1,30) p₁=0,907541	0,01538
ХС-ЛПНП, ммоль/л	до лечения	1,96 (1,08; 4,05)	0,95204	2,14 (1,79;2,61)	0,20953
	после лечения	2,48 (0,87; 5,93) p₁=0,000139	0,13981	2,50 (2,14;2,93) p₁=0,010892	0,00163
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	до лечения	0,46 (0,22; 1,57)	0,69532	0,43 (0,36;0,55)	0,31248
	после лечения	0,54 (0,19; 1,98) p₁=0,006412	0,22185	0,59 (0,46;0,77) p₁=0,000136	0,00019
АpoA, мг/дл	до лечения	1,44 (1,06; 2,21)	0,85676	1,37 (1,20;1,51)	0,03120
	после лечения	1,47 (0,96; 2,45) p₁=0,770474	0,88045	1,36 (1,26;1,66) p₁=0,065465	0,35837
АpoB, мг/дл	до лечения	0,74 (0,45; 1,44)	0,85676	0,80 (0,68;0,94)	0,01027
	после лечения	0,87 (0,49; 2,02) p₁=0,000795	0,13981	0,90 (0,75;1,07) p₁=0,000861	0,00001
Лп (а), мг/дл	до лечения	13,19 (5,70;27,13)	0,13981	15,38 (11,47;17,61)	0,96979
	после лечения	17,24(5,99;50,34) p₁=0,000107	0,85676	16,57(14,80;21,54) p₁=0,005169	0,04747

ИА, ЕД	до лечения	2,51 (0,68; 5,22)	0,46784	2,54 (2,15;3,28)	0,00330
	после лечения	3,20 (1,31; 6,67) p₁=0,000058	0,52581	3,18 (2,20;4,00) p₁=0,014730	0,00003

Примечание: p₁ – различие между показателями липидного спектра у больных шизофренией на фоне терапии (критерий Вилкоксона), p – различие между показателями липидного спектра у пациентов и здоровых лиц (критерий Манна-Уитни).

При манифестации эндогенного процесса для носителей мутантной аллели А гена *APOA-1* установлены риски развития дислипидемических нарушений за счет снижения следующих показателей: ХС-ЛПВП (OR=3,82 при доверительном интервале 1,09-13,79, $\chi^2=4,51$, p=0,034) и ApoA-1 (OR=9,78, CI:1,10-222,47, $\chi^2=4,35$, p=0,037), повышения ApoB (OR=5,23, CI:0,9-39,15, $\chi^2=3,27$, p=0,033), что могло обуславливать риск высокого значения индекса атерогенности. После восьминедельной антипсихотической терапии увеличился риск гипертриглицеридемии (OR=9,38, CI :1,06-212,84, $\chi^2=4,13$, p=0,042); риск снижения ХС-ЛПВП (OR=4,4, CI: 1,24-16,17, $\chi^2=5,56$, p=0,018), при этом сохранялся риск высокого значения индекса атерогенности. У пациентов с G/G генотипом значимые риски в отношении отдельных показателей липидного спектра не выявлены, тогда как, на фоне применения антипсихотиков вырос показатель ИА при OR=6,00 (CI: 1,13-42,06, $\chi^2=4,66$, p=0,031).

Согласно проведенному бинарному логистическому анализу, носительство мутантной аллели А гена *APOA-1* связано с уровнем ТГ и ХС у пациентов с первым психотическим эпизодом.

Частота встречаемости полиморфизма 3238C/G гена *APOC3* и связь с показателями липидного спектра

Анализ полученных данных показал следующее распределение генотипов полиморфных участков 3238C/G гена *APOC3* у больных шизофренией: C/C – 50 пациентов (62,5 %), C/G – 25 пациентов (31,25 %), G/G – 5 пациентов (6,25 %); в контрольной группе распределение было следующим: C/C – 46 человек (65,7 %), C/G – 19 человек (27,2 %), G/G – 5 человека (7,1 %). Общая модель показала незначительное преобладание гетерозигот в основной группе (табл. 3).

Таблица 3. Общая модель наследования

Генотипы	Группа наблюдения	Группа контроля	χ^2	p	OR	
	n = 80	n = 70			знач.	95% CI
Генотип C/C	0,625	0,657	0,34	0,84	0,87	0,45 – 1,70
Генотип C/G	0,313	0,271			1,22	0,60 – 2,48
Генотип G/G	0,063	0,071			0,87	0,24 – 3,13

Значимые различия показателей липидного спектра по сравнению со здоровыми лицами при первом психотическом эпизоде установлены только в отношении носителей мутантной аллели G, так выявлено более низкое содержание ApoA-1, значение которого составило 1,35 (1,21; 1,51) против 1,56 (1,33; 1,70) в группе контроля ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни).

Спустя восемь недель антипсихотической терапии у носителей мутантной аллели G отмечалось увеличение ТГ, ХС-ЛПОНП, ApoB, Лп (a), ИА ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона), при этом значимо отличались от контрольной группы изменения уровня ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ApoB и индекс атерогенности ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни). У обладателей C/C генотипа после курса лечения возросло содержание ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ApoB, Лп(a) ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона), отличаясь от показателей здоровых лиц ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни) (табл. 4).

Анализ межгруппового сравнения через 8 недель после начала приема антипсихотиков выявил более низкий уровень ХС-ЛПВП ($p = 0,028464$, критерий Манна-Уитни) и высокий показатель ИА ($p = 0,017139$, критерий Манна-Уитни) у носителей мутантной аллели G по сравнению с нормальными гомозиготами (табл. 4).

Таблица 4. Изменение показателей липидного спектра к концу 8й недели антипсихотической терапии у носителей различных генотипов APOC3 (Ме (25й; 75й))

Показатели	До/после лечения	C/G + G/G (n=30)		C/C (n=50)		p ₂
		Ме (25; 75)	p	Ме (25; 75)	p	
ХС, ммоль/л	До лечения	3,88 (3,64; 4,44)	0,9884	3,93 (3,53; 4,42)	0,7078	0,6401
	После лечения	4,39 (3,85; 5,48) $p_1=0,061505$	0,0325	4,55 (3,98; 5,04) $p_1=0,004854$	0,0010	0,9424
ТГ, ммоль/л	До лечения	1,07 (0,80; 1,29)	0,2760	0,92 (0,74; 1,19)	0,5566	0,2141
	После лечения	1,26 (0,98; 1,74) $p_1=0,019118$	0,0143	1,22 (0,91; 1,47) $p_1=0,001644$	0,0012	0,3836
ХС-ЛПВП, ммоль/л	До лечения	1,05 (0,92; 1,18)	0,4780	1,14 (0,91; 1,38)	0,9152	0,2924
	После лечения	1,02 (0,84; 1,06) $p_1=0,058289$	0,1253	1,16 (0,88; 1,40) $p_1=0,586175$	0,8423	0,0284
ХС-ЛПНП,	До лечения	2,17 (1,82; 2,62)	0,4426	1,95 (1,61; 2,61)	0,8278	0,4292

ммоль/ л	После лечения	2,51 (2,21; 3,37) $p_1=0,055214$	0,0131	2,46 (2,02; 2,96) $p_1=0,006490$	0,0060	0,5669
ХС- ЛПОН П, ммоль/ л	До лечения	0,49 (0,35; 0,61)	0,3027	0,42 (0,33; 0,54)	0,5691	0,2133
	После лечения	0,57 (0,45; 0,79) $p_1=0,019118$	0,0143	0,57 (0,41; 0,67) $p_1=0,001931$	0,0009	0,4398
АроА, мг/дл	До лечения	1,35 (1,21; 1,51)	0,0219	1,47 (1,24; 1,62)	0,5945	0,0597
	После лечения	1,38(1,23; 1,60) $p_1=0,864705$	0,1253	1,49 (1,26; 1,75) $p_1=0,331832$	0,3712	0,2900
АроВ, мг/дл	До лечения	0,81 (0,69; 1,00)	0,2056	0,74 (0,60; 0,96)	0,2154	0,2200
	После лечения	0,92 (0,80; 1,23) $p_1=0,016823$	0,0012	0,86 (0,70; 1,11) $p_1=0,004508$	0,0003	0,1547
Лп (а), мг/дл	До лечения	13,86 (11,16; 17,93)	0,6282	12,70 (10,67;17,61)	0,3328	0,4011
	После лечения	17,33 (14,69; 22,23) $p_1=0,006285$	0,1857	16,19 (13,46;21,60) $p_1=0,003090$	0,0486	0,7633
ИА, ЕД	До лечения	2,74 (2,25; 3,48)	0,4601	2,34 (1,62; 2,98)	0,7777	0,1399
	После лечения	3,47 (2,88; 4,24) $p_1=0,001002$	0,0003	2,66 (1,88; 4,10) $p_1=0,012947$	0,0164	0,0171

Примечание: p – различия между исследуемой и контрольной группами (критерий Манна-Уитни); p_1 – критерий Вилкоксона, p_2 - различия между показателями исследуемой группы в зависимости от генотипа (критерий Манна-Уитни).

В ходе исследования не выявлены значимые изменения показателей липидного спектра в зависимости от применяемого антипсихотика и носительства генотипов гена *АРОС3*, тогда как в сравнении с контрольной группой установлены некоторые особенности. Так, у носителей мутантной аллели G до начала приема рисперидона уровень АроА-1 был ниже ($p<0,05$): медиана и интерквартильный размах составили 1,24 (1,18; 1,39), тогда как в группе здоровых - 1,56 (1,33; 1,70), а применение рисперидона сопровождалось тенденцией к его увеличению. При этом в данной группе через восемь недель терапии возросло содержание АроВ и ИА ($p<0,05$, критерий Манна-Уитни). У пациентов с C/G + G/G генотипом, принимающих

галоперидол, уровни ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ApoB, ИА превышали показатели здоровых лиц ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни), тогда как ХС-ЛПВП значимо снизился с 1,06 (0,81;1,29) до 0,98 (0,66;13,5) ($p = 0,048664$, критерий Манна-Уитни). В первой группе пациентов с генотипом С/С выявлены высокие значения ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ApoB, Лп (а), ИА по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни). Во второй группе через восемь недель терапии также отмечается значимый рост ХС, ТГ, ХС-ЛПОНП, ApoB ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни).

У носителей мутантной аллели G установлен риск развития дислипидемических нарушений при манифестации шизофрении за счет снижения ХС-ЛПВП (OR=4,5, CI:1,21-17,53, $\chi^2 = 5,27$, $p = 0,022$), что могло обуславливать высокие значения индекса атерогенности (OR=9,86, CI:1,09-225,73, $\chi^2 = 4,31$, $p = 0,038$). На фоне восьминедельной антипсихотической терапии возрос риск снижения ХС-ЛПВП (OR=6,0, CI: 1,58-24,06 ($\chi^2 = 7,68$, $p = 0,006$), а также повышения индекса атерогенности (OR=26,29, CI:3,01-591,15, $\chi^2 = 12,75$, $p = 0,001$). Для нормальных гомозигот значимых рисков не выявлено. Однако, на фоне лечения увеличился риск гиперхолестеринемии (OR=9,88, CI:1,18-217,25, $\chi^2 = 4,85$, $p = 0,028$), повышения ХС-ЛПОНП (OR=8,57, CI:1,01-190,57, $\chi^2 = 3,89$, $p = 0,049$), обуславливающие при этом рост индекса атерогенности при OR=4,08 (CI:1,11-16,28, $\chi^2 = 4,66$, $p = 0,031$).

Частота встречаемости полиморфных вариантов генов *APOE*, *APOB* и их связь с показателями липидного спектра

При исследовании в основной и контрольной группах выявлены только гомозиготные состояния, отсутствовали гетерозиготы и гомозиготы по мутантной аллели, в связи с чем, не проводилось дальнейшее изучение данных полиморфных вариантов и их связи с основными показателями липидного спектра.

Частота встречаемости полиморфизма Arg223Gln гена *LEPR* и его связь с показателями липидного спектра

Среди лиц, страдающих острой шизофренией в Забайкалье, обнаружено следующее соотношение частот генотипов полиморфных участков Arg223Gln гена *LEPR*: Arg/Arg – у 60% (48 пациентов), Arg/Gln – у 15% (12 пациентов), Gln/Gln – у 25% (20 пациентов); в контрольной группе Arg/Arg - 81,43% (57 человек), Arg/Gln – 11,43% (8 человек), Gln/Gln – 7,14% (5 человек).

В соответствии с общей моделью наследования отмечается значительное преобладание генотипа Gln/Gln в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой ($p = 0,01$) (табл. 5).

Таблица 5. **Общая модель наследования**

Генотипы	Случаи	Контроли	χ^2	p	OR	
	n = 80	n = 70			знач.	95% CI
Генотип Arg/Arg	0,650	0,814	8,60	0,01	0,42	0,20 – 0,90

Генотип Arg/Gln	0,100	0,114			0,86	0,31 – 2,43
Генотип Gln/Gln	0,250	0,071			4,33	1,53 – 12,27

У нормальных гомозигот гена, кодирующего лептиновые рецепторы, при первом психотическом эпизоде выявлено высокое содержание ApoB - 0,79 (0,62;1,00) против показателя здоровых лиц - 0,70 (0,57; 0,85) ($p=0,042045$, критерий Манна-Уитни).

Проведенный сравнительный анализ изучаемых данных липидного обмена между искомыми генотипами гена *LEPR* при манифестации эндогенного процесса выявил сниженное содержание ApoA-1 у нормальных гомозигот ($p=0,0179$, критерий Краскела-Уоллеса). На фоне психофармакотерапии у мутантных гомозигот увеличились показатели ХС-ЛПОНП ($p=0,05$) и индекса атерогенности ($p=0,01524$, критерий Вилкоксона), при этом, не отличаясь от группы сравнения ($p>0,05$, критерий Манна-Уитни). У гетерозигот не выявлено значимого увеличения показателей липидного спектра, тогда как у носителей генотипа Arg/Arg выявлен рост всех атерогенных показателей: ХС ($p=0,00151$), ТГ ($p=0,00409$), ХС-ЛПНП ($p=0,00092$), ХС-ЛПОНП ($p=0,00363$), ApoB ($p=0,00181$), Лп (a) ($p=0,00720$, критерий Вилкоксона), отличающийся от показателей здоровых лиц ($p<0,05$, критерий Манна-Уитни).

Согласно полученным данным по таблице сопряженности у носителей мутантного Gln/Gln генотипа на фоне приема антипсихотиков возрос риск дисбаланса между атерогенными и антиатерогенными показателями (OR=2,15 [0,16-61,40], $\chi^2=0,92$, $p=0,011$). У гетерозигот как до начала терапии, так и после не выявлено рисков. Пациенты с нормальным генотипом Arg/Arg при манифестации шизофрении имели тенденцию к развитию гиперхолестеринемии (OR=6,51 [0,69-152,91], $\chi^2=2,19$, $p=0,138$), однако, через восемь недель терапии риск гиперхолестеринемии значительно увеличился (OR=20,8 [2,63-444,61], $\chi^2=12,36$, $p=0,0001$). У этой же группы пациентов после лечения выявлен риск гипертриглицеридемии (OR=6,35 [1,18-45,21], $\chi^2=4,93$, $p=0,026$), в основном на фоне приема галоперидола (OR=20,36 [2,32-460,197], $\chi^2=10,60$, $p=0,001$). Изменение соотношения показателей липидного спектра приводит к риску увеличения индекса атерогенности как до применения антипсихотиков (OR=6,21 [1,076-46,41], $\chi^2=4,30$, $p=0,038$), так и после (OR=16,5 [3,32-110,78], $\chi^2=17,38$, $p=0,0001$). Значимых гендерных рисков не выявлено ($p>0,05$, критерий Манна-Уитни).

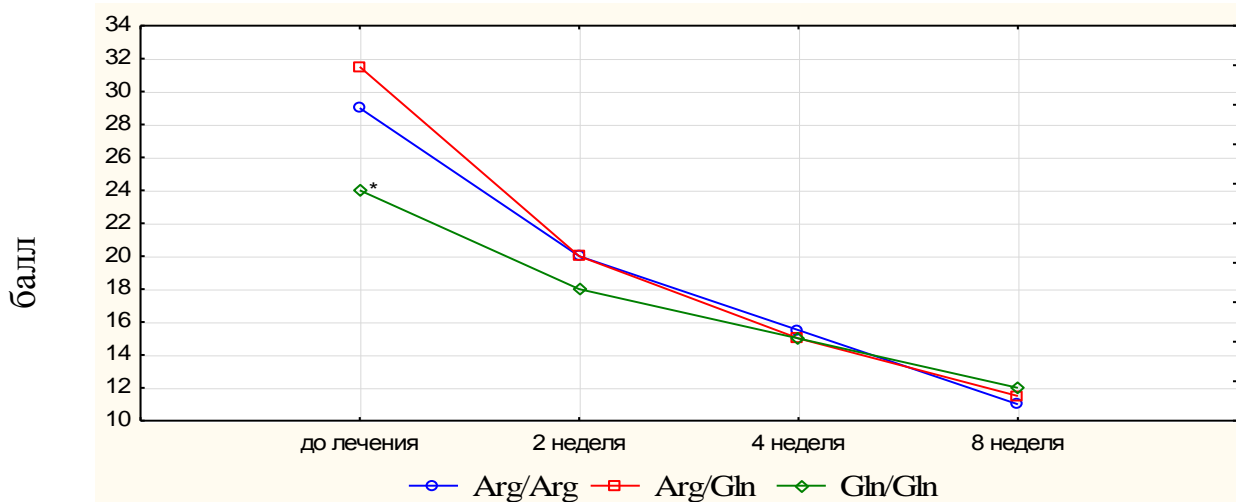
Анализ изменения клинических проявлений шизофрении в зависимости от носительства изучаемых полиморфизмов

На фоне проводимой антипсихотической терапии у представителей гомо- и гетерозиготных состояний генов *APOA-1*, *APOC3*, *LEPR* значительно снизились все показатели по шкале PANSS ($p<0,05$, критерий Вилкоксона). При этом темп редукции продуктивной, негативной, общей симптоматики не отличался у носителей мутантных аллелей и нормальных гомозигот

изучаемых генов ($p > 0,05$, критерий Манна-Уитни). Анализ выраженности и редукции клинических проявлений по шкале PANSS у носителей мутантных и нормальных аллелей генов *APOA-1*, *APOC3* с учетом гендерных особенностей не показал различий ($p > 0,05$, критерий Манна-Уитни).

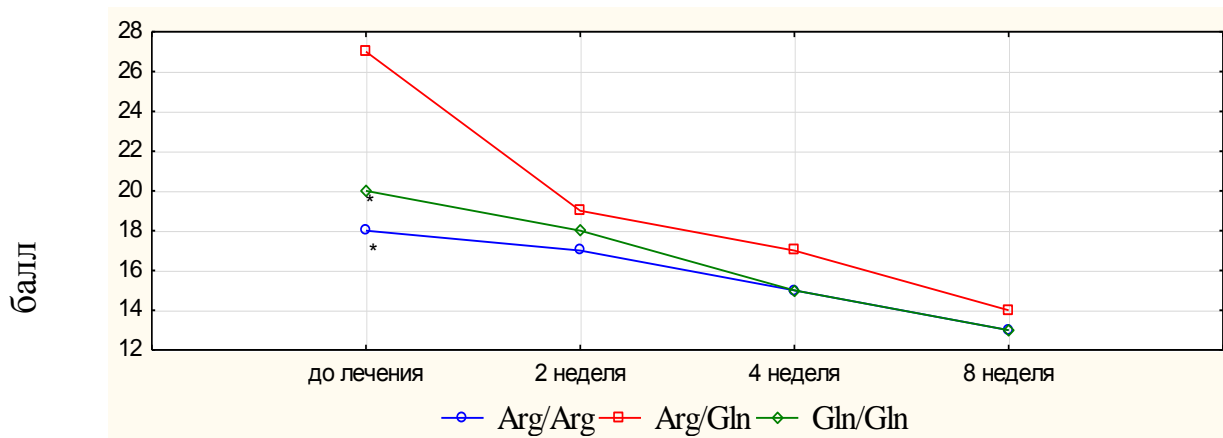
При манифестации шизофренического процесса у больных мужского пола с генотипом Gln/Gln гена *LEPR* по шкале PANSS выявлены более низкие показатели позитивных симптомов по сравнению с Arg/Arg- и Arg/Gln-носителями ($p = 0,0307$, критерий Манна-Уитни) (график 1).

График 1. Редукция позитивных симптомов PANSS у мужчин в зависимости от носительства генотипов *LEPR*



Тогда как дефицитарные проявления были менее выражены у мужчин с мутантной аллелью 223Gln в гомо- и гетерозиготном состоянии гена *LEPR* ($p = 0,0450$, критерий Манна-Уитни) (график 2).

График 2. Редукция негативных симптомов PANSS у мужчин в зависимости от носительства генотипов *LEPR*



Таким образом, уже при манифестации шизофренического процесса выявлен риск развития дислипидемических нарушений у носителей различных генотипов генов *APOA-1*, *APOC3*, а также установлена группа генетически уязвимых в отношении расстройств липидного обмена лиц на фоне приема антипсихотиков. Терапия галоперидолом и рисперидоном с

учётом гендерных особенностей по-разному влияет на изученные показатели липидного спектра. Можно сделать вывод о том, что динамика дислипидемических расстройств зависит от соотношения модифицирующих предрасположительно-факторов и внешней среды.

ВЫВОДЫ

1. Результаты проведенного молекулярно-генетического анализа показали преобладание носителей мутантного генотипа гена, кодирующего лептиновые рецепторы у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми лицами.
2. При манифестации параноидной шизофрении у пациентов, имеющих мутантные аллели генов *APOA-1* или *APOC3*, выявлены изменения показателей липидного спектра крови, значительно отличающиеся от контрольных значений.
3. Применение антипсихотической терапии у пациентов с мутантной аллелью гена *APOA-1* сопровождалось значимым увеличением атерогенных показателей.
У носителей мутантной аллели гена *APOC3* через 8 недель терапии уровень ХС-ЛПВП снизился по сравнению с нормальными гомозиготами.
4. В процессе терапии установлены гендерные различия с учетом носительства различных генотипов. Так, у мужчин с мутантным генотипом гена *LEPR*, получавших рisperидон, увеличилось содержание ТГ, ХС-ЛПОНП, ApoB. У женщин, имеющих различные генотипы генов *APOA-1*, *APOC3*, *LEPR*, на фоне приема галоперидола произошло увеличение атерогенных показателей (ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ApoB).
5. Выделена группа генетически уязвимых лиц к развитию дислипидемических нарушений как при манифестации шизофрении, так и на фоне приема антипсихотических препаратов. При манифестации параноидной шизофрении носители мутантной аллели гена *APOA-1* уязвимы к снижению ApoA-1 и ХС-ЛПВП; носители аллели G гена *APOC3* - к снижению ХС-ЛПВП. На фоне антипсихотической терапии выявлен риск развития гипертриглицеридемии и снижения ХС-ЛПВП в случае носительства аллели A гена *APOA-1*, риск снижения ХС-ЛПВП у носителей мутантной аллели G гена *APOC3*.
6. Клинические проявления параноидной шизофрении у пациентов мужского пола с мутантным генотипом гена *LEPR* характеризовались меньшей выраженностью позитивных симптомов, тогда как у мужчин с гомо- и гетерозиготным состоянием по мутантной аллели данного гена негативная симптоматика была меньше, чем у нормальных гомозигот.
7. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности персонифицированного подхода в прогнозировании дислипидемических осложнений при психофармакотерапии у пациентов с параноидной шизофренией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В связи с полученными результатами о риске развития дислипидемических нарушений при манифестации шизофрении у носителей SNP мутаций в генах *APOA-1* и *APOC3*, возрастающем на фоне приема антипсихотиков, является целесообразным проведение молекулярно-генетического анализа данных генов перед назначением антипсихотических препаратов или на ранних этапах их применения для своевременного выявления нарушений липидного обмена и их коррекции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Нарушения липидного обмена у больных шизофренией при современной психофармакотерапии / Н.В. Говорин, А.С. Озорнин, Н.В. Озорнина, М.С. Солопова (Штань) // Доктор. ру. – 2014. – № 6 (94). – С. 72-76.**
2. Говорин, Н.В. Изучение полиморфизма гена *LEPR* у больных с первым психотическим эпизодом / Н.В. Говорин, А.С. Озорнин, М.С. Штань // Школа В.М. Бехтерева: от истоков до современности: материалы Всероссийская науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб, 2017. – С. 106-107.
3. Говорин, Н.В. Изучение полиморфного варианта *-75G/A* гена *APOA-1* и показателей липидного спектра у лиц с шизофренией / Н.В. Говорин, А.С. Озорнин, М.С. Штань, А.В. Сахаров // Актуальные проблемы психиатрии и наркологии: материалы Всероссийской науч.-практ. конф. – Чита, 2017. – С. 57-59.
4. Говорин, Н.В. Полиморфные варианты генов аполипопротеинов *B*, *C3* у больных шизофренией / Н.В. Говорин, А.С. Озорнин, М.С. Штань // «Современные тенденции развития психиатрической помощи: от региональных моделей к общей концепции»: материалы Всероссийская науч.-практ. конф. / Под ред. Н.Г. Незнанова, О.В. Лиманкина. – СПб.: Альта Астра, 2017. – С. 42-43.
5. **Озорнин, А.С. Клинический случай изучения некоторых полиморфных вариантов генов у монозиготных братьев-близнецов, страдающих шизофренией / А.С. Озорнин, М.С. Штань, Н.В. Говорин // Психическое здоровье. – 2017. - №9. – С. 48-53.**
6. **Озорнин, А.С. Распространенность некоторых полиморфных локусов генов аполипопротеинов у больных шизофренией в Забайкальском крае / А.С. Озорнин, М.С. Штань, Н.В. Говорин // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2017. - №2. – С. 154-160.**

7. Штань, М.С. Исследование генетического полиморфизма аполипопротеина А-1 и липидного спектра у больных шизофренией / М.С. Штань, А. С. Озорнин, Н.В. Говорин, А. В. Сахаров // Российский психиатрический журнал. – 2017. – № 3. – С. 41-49.
8. Штань, М.С. Носительство полиморфизма Arg223Gln гена LEPR у больных шизофренией в Забайкалье / М.С. Штань, А.С. Озорнин, Н.В. Говорин // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - 2017. - №2 (95). – С. 12-15.
9. Штань, М.С. Полиморфизм 75G/A гена APOA-1 в взаимосвязи с показателями липидного обмена у лиц с шизофренией / М.С. Штань, А.С. Озорнин, Н.В. Говорин, А.В. Сахаров // Journal of Mental Health. – 2017. – Vol. 1. – P. 57-59.
10. Штань, М.С. Риск развития дислипидемических нарушений у больных шизофренией при психофармакотерапии / М.С. Штань, А.С. Озорнин, Н.В. Говорин // Современные проблемы психиатрии и наркологии: Материалы межрегиональной научно-практической конференции / под ред. В.С. Собенникова, О.П. Ворсиной, О.В. Петрунько. - Иркутск: ИНЦХТ, 2017. – С. 122-124.