

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

*На правах рукописи*

Озорнин Александр Сергеевич

**РАННИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ  
ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ  
ШИЗОФРЕНИИ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
ЗАКОНОМЕРНОСТИ**

14.01.06 – психиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

**Научный консультант:**

Заслуженный врач РФ,  
доктор медицинских наук,  
профессор Н.В. Говорин

Чита – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	<b>стр.</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	9
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	11
<b>ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	23
1.1. Метаболические нарушения у больных шизофренией: актуальность проблемы, понятие о метаболическом синдроме, механизмы его формирования .....	23
1.2. Нарушения липидного обмена у больных шизофренией, предрасполагающие к формированию метаболического синдрома.....	27
1.2.1. Нарушения обмена жирных кислот у больных шизофренией.....	27
1.2.2. Изменение процессов липопероксидации и антирадикальной защиты у больных шизофренией и их значение для формирования метаболического синдрома.....	32
1.2.3. Нарушения обмена холестерина, липопротеинов и триглицеридов у больных шизофренией, предрасполагающие к развитию атерогенной дислипидемии.....	34
1.3. Адипокины – маркеры метаболических нарушений. Изменение их содержания у больных шизофренией.....	35
1.3.1. Физиологическая роль лептина, изменение его содержания при шизофрении.....	36
1.3.2. Метаболические эффекты адипонектина. Изменение содержания адипонектина у больных шизофренией.....	39
1.3.3. Резистин и инсулинорезистентность.....	41
1.3.4. Участие адипсина в регуляции углеводного и липидного обменов .....	42

1.4. Причины формирования метаболических нарушений у пациентов, страдающих шизофренией. Антипсихотическая терапия как один из основных факторов формирования метаболических расстройств.....	44
1.4.1. Общие генетические факторы шизофрении и метаболических расстройств.....	44
1.4.2. Эндокринные, иммунные нарушения и хроническое воспаление как факторы формирования метаболических расстройств у больных шизофренией.....	45
1.4.3. Психопатологические расстройства и поведенческие факторы, способствующие появлению метаболических расстройств у больных шизофренией.....	46
1.4.4. Возникновение метаболических нарушений у больных шизофренией при антипсихотической терапии.....	47
1.5. Клиническое значение исследования полиморфизмов генов дофамин- $\beta$ -гидроксилазы, дофаминовых и серотониновых рецепторов: ассоциация с шизофренией и эффектами антипсихотической терапии.....	51
1.5.1. Исследования полиморфных вариантов генов дофаминергических (D2) рецепторов и дофамин- $\beta$ -гидроксилазы у больных шизофренией.....	51
1.5.2. Полиморфные варианты гена серотониновых (5HT2a) рецепторов у пациентов с шизофренией.....	54
1.6. Роль полиморфизмов генов аполипопротеинов А, В, С3, Е и рецептора лептина в возникновении дислипидемии и метаболических нарушений.....	57
1.6.1. Значение полиморфизмов генов аполипопротеинов А, В, С3, Е для формирования дислипидемии и метаболических расстройств.....	57

1.6.2. Ассоциация полиморфизмов гена рецептора лептина с метаболическими нарушениями, возникающими при антипсихотической терапии, у больных шизофренией.....	62
1.7. Резюме.....	64
<b>ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>65</b>
2.1. Дизайн исследования.....	65
2.2. Методы оценки клинических проявлений шизофрении и клинической динамики при антипсихотической терапии.....	69
2.3. Методы оценки клинических проявлений ранних метаболических нарушений при антипсихотической терапии.....	71
2.4. Лабораторные методы исследования.....	72
2.5. Статистические методы обработки полученных данных.....	74
2.6. Клиническая характеристика больных с первым эпизодом шизофрении. Динамика редукции психопатологической симптоматики, выраженность экстрапирамидных симптомов при терапии галоперидолом и рисперидоном.....	76
2.6.1. Клиническая оценка больных с первым эпизодом шизофрении.....	76
2.6.2. Исследование динамики редукции психопатологической симптоматики у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии галоперидолом и рисперидоном.....	79
2.6.3. Оценка тяжести экстрапирамидных симптомов у больных с первым эпизодом шизофрении в процессе терапии галоперидолом и рисперидоном.....	81
<b>ГЛАВА 3 ИЗМЕНЕНИЕ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ПАРАМЕТРОВ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И КОЛИЧЕСТВА АДИПОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ ПРИ</b>	

<b>ТЕРАПИИ ГАЛОПЕРИДОЛОМ И РИСПЕРИДОНОМ.....</b>	<b>86</b>
3.1. Оценка изменений массы тела, окружностей живота и бедер у больных с первым эпизодом шизофрении в процессе терапии галоперидолом и рисперидоном.....	86
3.2. Исследование изменений в липидном профиле крови при терапии галоперидолом и рисперидоном у больных с первым эпизодом шизофрении.....	89
3.3. Исследование содержания неэстерифицированных жирных кислот и свободного глицерола в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении. Характер изменений неэстерифицированных жирных кислот и свободного глицерола при терапии галоперидолом и рисперидоном.....	94
3.4. Исследование содержания адипокинов в сыворотке крови и их изменений при терапии галоперидолом и рисперидоном у больных с первым эпизодом шизофрении.....	97
3.5. Корреляционный анализ между количеством адипокинов в сыворотке крови и показателями липидного обмена у больных с первым эпизодом шизофрении.....	101
3.5.1. Исследование корреляционных взаимоотношений между содержанием адипокинов в сыворотке крови и параметрами липидного профиля у больных с первым эпизодом шизофрении и субъектов группы контроля.....	101
3.5.2. Исследование корреляционных взаимоотношений между содержанием адипокинов в сыворотке крови и количеством неэстерифицированных жирных кислот, свободного глицерола у больных с первым эпизодом шизофрении и субъектов группы контроля.....	104
 <b>ГЛАВА 4 ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ АПОЛИПОПРОТЕИНОВ, ЛЕПТИНОВЫХ,</b>	

<b>ДОФАМИНОВЫХ, СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ДОФАМИН-<math>\beta</math>-ГИДРОКСИЛАЗЫ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ.....</b>	<b>108</b>
4.1. Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов <i>APOA1</i> (rs670), <i>APOB</i> (rs5742904), <i>APOC3</i> (rs5128), <i>APOE</i> (rs769452), <i>LEPR</i> (rs1137101) у больных с первым эпизодом шизофрении .....	108
4.2. Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов <i>DRD2</i> (rs6277), <i>D<math>\beta</math>H</i> (rs1611115) и <i>HTR2A</i> (rs6313, rs7997012) у больных с первым эпизодом шизофрении.....	112
4.2. Модель индивидуального прогнозирования развития шизофрении на основе анализа полиморфизма генов <i>APOA1</i> ( <i>G75A</i> ), <i>APOC3</i> ( <i>C3238G</i> ), <i>D<math>\beta</math>H</i> ( <i>C1021T</i> ), <i>APOE</i> ( <i>Leu28Pro</i> ).....	114
<b>ГЛАВА 5 ИССЛЕДОВАНИЕ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ ГАЛОПЕРИДОЛОМ И РИСПЕРИДОНОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОСИТЕЛЬСТВА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ.....</b>	<b>118</b>
5.1. Изучение динамики изменений массы тела, окружностей живота и бедер у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии галоперидолом и рисперидоном в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена <i>APOA1</i> (rs670).....	118
5.2. Изучение динамики изменений массы тела, окружностей живота и бедер у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии галоперидолом и рисперидоном в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена <i>APOC3</i> (rs5128).....	123

5.3. Изучение динамики изменений массы тела, окружностей живота и бедер у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии галоперидолом и рисперидоном в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена <i>DβH</i> (rs1611115).....	128
--	-----

<b>ГЛАВА 6 ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И КОЛИЧЕСТВА АДИПОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ ПРИ ТЕРАПИИ ГАЛОПЕРИДОЛОМ И РИСПЕРИДОНОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОСИТЕЛЬСТВА РЯДА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ.....</b>	<b>132</b>
--	------------

6.1. Изучение липидного профиля крови у больных с первым эпизодом шизофрении и его изменений при терапии галоперидолом и рисперидоном в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена <i>APOA1</i> rs670.....	132
--	-----

6.2. Изучение липидного профиля крови у больных с первым эпизодом шизофрении и его изменений при терапии галоперидолом и рисперидоном в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена <i>APOC3</i> rs5128.....	144
---	-----

6.3. Изучение липидного профиля крови у больных с первым эпизодом шизофрении и его изменений при терапии галоперидолом и рисперидоном в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена <i>DβH</i> rs1611115.....	155
--	-----

6.4. Содержание неэстерифицированных жирных кислот и свободного глицерола в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении и характер их изменений при терапии галоперидолом и рисперидоном в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена <i>DβH</i> rs1611115.....	166
--	-----

6.5. Изучение содержания адипокинов в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении и его изменений при терапии галоперидолом и рисперидоном в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена <i>DβH</i> rs1611115.....	176
--	-----

<b>ГЛАВА 7 ИЗУЧЕНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ СИМПТОМОВ И ДИНАМИКИ ИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ ПРИ ТЕРАПИИ ГАЛОПЕРИДОЛОМ ИЛИ РИСПЕРИДОНОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОСИТЕЛЬСТВА ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА RS1611115.....</b>	<b>189</b>
---	------------

7.1. Оценка тяжести психического состояния и выраженности психопатологических симптомов у носителей различных генотипов полиморфного варианта rs1611115.....	189
--	-----

7.2. Динамика изменений симптомов шизофрении при терапии галоперидолом или рисперидоном в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта rs1611115.....	192
--	-----

<b>ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....</b>	<b>202</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>239</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>241</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>246</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>247</b>



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВП – антипсихотики второго поколения
- апоА1 – аполипопротеин А1
- апоВ – аполипопротеин В
- апоЕ – аполипопротеин Е
- апоС3 – аполипопротеин С3
- АПП – антипсихотики первого поколения
- Ген *APOA1* – ген аполипопротеина А1
- Ген *APOB* – ген аполипопротеина В
- Ген *APOE* – ген аполипопротеина Е
- Ген *APOC3* – ген аполипопротеина С3
- Ген *LEPR*- ген рецептора лептина
- ИА – индекс атерогенности
- ИМТ – индекс массы тела
- ЛП(а) – липопротеин (а)
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
- МС – метаболический синдром
- НЭЖК – неэстерифицированные жирные кислоты
- ОХ – общий холестерин
- ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- СЖК – свободные жирные кислоты
- ТАГ – триглицериды
- ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
- ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
- ХС ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности

CGI – Шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale)

CGI-I – подшкала CGI-I общей оценки изменения клинической картины заболевания в процессе терапии

CGI-S – подшкала CGI общей оценки тяжести психического состояния

CI – доверительный интервал

DRD2 – рецептор дофамина 2-го класса

ДβН – дофамин β-гидроксилаза

HTR2A – рецептор серотонина 2-го семейства типа A

HWE – ожидаемые частоты генотипов по закону Харди-Вайнберга

LEPR – рецептор лептина

MDR – многофакторное уменьшение размерности

OR – отношение шансов

PANSS – шкала позитивных и негативных синдромов

SAS – шкала Симпсона-Ангуса

SNP – однонуклеотидный полиморфизм

$\chi^2$  – «хи-квадрат» Пирсона

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Современная антипсихотическая терапия у больных с манифестацией шизофрении сопряжена с высокой вероятностью развития метаболических осложнений, поскольку у этих пациентов нарушения углеводного и липидного обменов выявляются еще до начала лечения [9, 166, 211, 299]. К настоящему времени установлено, что ранние метаболические расстройства диагностируются более чем у трети пациентов с первым эпизодом шизофрении, получающих лечение антипсихотическими препаратами [66]. Эти нежелательные эффекты антипсихотической терапии наиболее часто появляются в течение первого года приема нейролептиков. Поэтому, по мнению некоторых авторов, первый год антипсихотического лечения является критическим периодом для возникновения метаболических нарушений [197, 208, 275]. Известно, что антипсихотическая терапия уже через 2-3 месяца приводит к повышению массы тела, нарушению содержания и соотношения компонентов липидного профиля крови [11, 48, 86, 306]. Важно, что терапия первого эпизода шизофрении может осложняться метаболическими нарушениями при применении антипсихотиков как второго, так и первого поколений [78, 309]. При этом метаболические расстройства могут возникать при использовании нейролептиков, которые у больных с длительно текущей шизофренией редко вызывают подобные побочные эффекты. Так, терапия галоперидолом у пациентов с первым эпизодом шизофрении сопровождается значительным увеличением веса, что не наблюдается у пациентов с хронической шизофренией [266]. Следует учитывать, что обусловленные антипсихотической терапией ранние метаболические нарушения у больных с первым эпизодом шизофрении могут быть начальным этапом формирования метаболического синдрома. Как известно этот синдром ассоциирован с возникновением и более тяжелым течением сердечно-сосудистой патологии, являющейся ведущей причиной ненасильственной смертности больных шизофренией и встречающейся у них

в 2-3 раза чаще, чем в общей популяции [134, 233, 238]. Кроме того, метаболический синдром связан с неблагоприятным развитием самого психического заболевания: при его формировании у больных с расстройствами шизофренического спектра утяжеляются психотические расстройства и нейрокогнитивные нарушения, а также снижается приверженность к лечению, что ухудшает качество ремиссий и повышает вероятность эксацербации психотической симптоматики [45, 76, 94, 118].

Несмотря на многочисленные исследования метаболических побочных эффектов антипсихотической терапии, ранние метаболические нарушения изучены недостаточно. Данные исследований, касающиеся закономерностей их возникновения, являются разрозненными и нередко противоречивыми. Механизмы появления ранних метаболических осложнений и факторы им способствующие исследованы не в полной мере. Изучение прогнозирования ранних метаболических нарушений прежде не проводилось. С этих позиций установление патогенетических механизмов ранних метаболических нарушений, возникающих при терапии нейролептиками, у больных с первым эпизодом шизофрении и факторов, которые им способствуют, является серьезной научно-практической проблемой, решение которой необходимо для разработки критериев индивидуального прогнозирования и профилактики метаболических осложнений антипсихотической терапии.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время у пациентов с шизофренией обсуждается мультифакторная природа метаболических расстройств, включающая в себя фармакологические, нозологические, биологические генетические, социальные и другие факторы [13]. Поскольку больные шизофренией нуждаются в длительной, а нередко пожизненной антипсихотической терапии, фармакологическое воздействие является одной из основных причин, обуславливающих развитие метаболических нарушений. Терапия нейролептиками может осложняться рядом метаболических побочных эффектов: увеличением массы тела, изменением толерантности к глюкозе и

развитием сахарного диабета 2 типа, дислипидемией. В литературе описаны механизмы возникновения некоторых метаболических нарушений при применении антипсихотиков. Увеличение веса при терапии нейролептиками объясняют их блокадой серотониновых, гистаминовых и дофаминовых рецепторов. Предполагают, что гиперпролактинемия, появляющаяся при приеме антипсихотиков, способствует как увеличению массы тела, так и развитию инсулинорезистентности [13, 86]. Возникновение инсулинорезистентности также связывают со снижением дофаминергической стимуляции в стриатуме за счет блокады центральных дофаминовых рецепторов антипсихотиками [172]. В настоящее время при изучении механизмов формирования метаболических расстройств при терапии нейролептиками большое значение уделяется биологически активным веществам, которые секретируются висцеральной жировой тканью – адипокинам, провоспалительным цитокинам, свободным жирным кислотам. Изменение их содержания может приводить к нарушениям углеводного и липидного обменов [4, 15, 35, 224].

Известно, что расстройства метаболизма липидов и углеводов, модификация количества адипокинов в крови диагностируются при манифестации шизофрении. Это обуславливает уязвимость пациентов с первым эпизодом шизофрении к возникновению метаболических нарушений при проведении антипсихотической терапии [138, 166, 180, 211, 299]. Установлено, что наибольшие изменения метаболических параметров происходят в первый год терапии нейролептиками и главным образом проявляются увеличением массы тела и нарушениями в липидном обмене [11, 86, 197, 208, 275, 306]. Предполагается наличие генетического риска развития ранних метаболических нарушений, возникающих вследствие антипсихотической терапии [113].

Учитывая, что ранние метаболические осложнения терапии антипсихотиками предшествуют формированию метаболического синдрома, исследования, направленные на изучение клинических особенностей и

механизмов развития таких побочных эффектов применения нейролептиков, необходимы с целью разработки рекомендаций по их профилактике.

**Цель исследования:** установление клинико-патогенетических закономерностей и критериев прогнозирования формирования ранних метаболических нарушений при психофармакотерапии у пациентов с первым эпизодом шизофрении.

**Задачи исследования:**

1. Оценить клинические проявления ранних метаболических нарушений, возникающих при терапии галоперидолом и рисперидоном, у пациентов с первым эпизодом параноидной шизофрении.

2. Изучить особенности липидного обмена и содержания адипокинов в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении до начала антипсихотической терапии.

3. Установить изменения параметров липидного обмена и содержания адипокинов в сыворотке крови при терапии галоперидолом и рисперидоном у пациентов с первым эпизодом шизофрении.

4. Исследовать частоту носительства полиморфных вариантов генов у больных с манифестацией шизофрении, регулирующих функцию дофаминовых, серотониновых, лептиновых рецепторов, активность фермента дофамин- $\beta$ -гидроксилазы и генов, связанных с нарушениями липидного обмена. Оценить межгенные взаимодействия полиморфных вариантов генов и выявить их сочетания, ассоциированные с риском развития шизофрении.

5. Изучить ассоциации между параметрами липидного обмена, количеством адипокинов в сыворотке крови, тяжестью психических расстройств и носительством генетических полиморфизмов у больных с первым эпизодом шизофрении до начала антипсихотической терапии.

6. Определить ассоциации между клиническими проявлениями ранних метаболических нарушений, особенностями редукции психических

расстройств при применении галоперидола и рисперидона и носительством полиморфных вариантов генов у пациентов с первым эпизодом шизофрении.

7. Установить значения критериев прогнозирования носительства полиморфных вариантов генов в развитии ранних метаболических нарушений при терапии галоперидолом и рисперидоном у пациентов с первым эпизодом шизофрении.

### **Научная новизна исследования**

Проведенное комплексное исследование ранних метаболических нарушений современной антипсихотической терапии вносит определяющий вклад в понимание патогенетических механизмов и генетических факторов риска их развития.

Впервые установлено, что клинические проявления ранних метаболических нарушений у пациентов с первым эпизодом шизофрении схожи при терапии антипсихотиками первого (галоперидолом) и второго (рисперидоном) поколений, и не зависят от носительства генетических полиморфизмов, в то время как возникновение и характер изменений биохимических показателей определяются используемым антипсихотиком и генетическими особенностями больных.

Новыми являются сведения о повышении уровней адипонектина и адипсина в крови у пациентов с первым эпизодом шизофрении, что может быть обусловлено иммунными нарушениями при манифестации шизофрении и иметь значение для формирования ранних метаболических нарушений.

Полученные результаты свидетельствуют о важном участии адипокинов в патогенетических механизмах развития ранних метаболических нарушений, возникающих при антипсихотической терапии, у больных с первым эпизодом шизофрении.

При исследовании липидного обмена у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении новые данные демонстрируют повышение содержания неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в сыворотке

крови и увеличение коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол». Избыточное количество НЭЖК в сыворотке крови патогенетически связано с формированием инсулинорезистентности – ключевого симптома метаболического синдрома.

Впервые установлено, что аллель G и генотип G/G гена *APOA1*, аллель G и гетерозиготный вариант C/G гена *APOC3*, аллель Leu, генотип Leu/Leu гена *APOE*, мажорный аллель C и гомозиготный генотип C/C гена *DβH* предрасполагают к развитию шизофрении. При использовании метода многофакторной редукции размерности было обнаружено, что сочетание полиморфных вариантов генов *APOA1*, *APOC3*, *APOE* и *DβH* может повышать риск развития шизофрении.

Новыми являются результаты исследования, свидетельствующие, что при манифестации параноидной шизофрении носительство минорного аллеля T полиморфного варианта гена *DβH* ассоциировано с более выраженными позитивными симптомами. Показано, что у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении общие симптомы при терапии галоперидолом и рисперидоном, и негативные симптомы при применении галоперидола редуцируются быстрее у носителей генотипов C/T+T/T полиморфизма гена *DβH* по сравнению с обладателями гомозиготного варианта C/C.

Получены принципиально новые данные о нарушениях липидного обмена и содержания адипокинов в сыворотке крови при первом психотическом эпизоде шизофрении, которые определяются генетическими факторами – носительством полиморфизмов генов *apoA1*, *apoC3* и *DβH*.

Установлено, что носительство однонуклеотидных полиморфизмов генов *apoA1*, *apoC3* и *DβH* прогнозирует возникновение и тяжесть нарушений липидного обмена при терапии галоперидолом и рисперидоном у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении. Сведения о том, что носительство полиморфного варианта гена *DβH* прогнозирует характер изменений количества адипокинов в сыворотке крови при использовании



галоперидола и рисперидона у пациентов с первым эпизодом шизофрении, являются новыми.

### **Теоретическая значимость исследования.**

Полученные сведения являются важными для решения проблемы индивидуального прогнозирования формирования ранних метаболических нарушений при антипсихотической терапии у больных с первым эпизодом шизофрении.

Результаты исследования показывают, что у пациентов с первым эпизодом шизофрении клинические проявления ранних метаболических нарушений, возникающие при терапии галоперидолом и рисперидоном, выявляются уже в первый месяц лечения и не зависят от используемого антипсихотика (галоперидола или рисперидона), носительства генетических полиморфизмов, в то время как характер изменений биохимических показателей определяется генетическими особенностями больных и видом антипсихотической терапии.

Сведения, полученные при комплексном изучении липидного обмена и содержания адипокинов в сыворотке крови у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении, позволяют сформировать новые представления о метаболических нарушениях при манифестации шизофрении.

Выявленные изменения содержания адипокинов в крови при терапии галоперидолом и рисперидоном у пациентов с первым эпизодом шизофрении расширяют понимание патогенетических механизмов формирования ранних метаболических нарушений.

Результаты исследования, демонстрирующие ассоциацию между выраженностью нарушений липидного обмена, характером изменений содержания адипокинов в сыворотке крови и носительством ряда полиморфных вариантов генов у пациентов с первым эпизодом шизофрении, получающих терапию антипсихотиками первого (галоперидолом) и второго

(рисперидоном) поколений, содействуют более глубокому пониманию роли генетического фактора в развитии ранних метаболических расстройств.

Полученные сведения, касающиеся выявленной связи между психопатологическими расстройствами и носительством генотипов полиморфного варианта гена *DRH* при манифестации шизофрении, углубляют знания о нарушениях обмена катехоламинов в формировании психопатологических симптомов.

Установленные данные о влиянии терапии галоперидолом и рисперидоном на психопатологические расстройства, показатели липидного обмена и содержания адипокинов в сыворотке крови в зависимости от носительства генетических полиморфизмов способствуют расширению знаний о фармакологических эффектах антипсихотических препаратов.

### **Практическая значимость исследования**

Полученные результаты исследования свидетельствуют о наличии генетического фактора в развитии ранних метаболических нарушений у больных с первым эпизодом шизофрении, получающих лечение антипсихотиками первого (галоперидолом) и второго (рисперидоном) поколений. Они являются основой для разработки критериев прогнозирования ранних метаболических нарушений современной антипсихотической терапии.

### **Методология исследования**

Характер проведенного исследования является проспективным, сравнительным и основывается на комплексном подходе. Объект исследования: пациенты с первым эпизодом параноидной шизофрении (шифр F20.09 по МКБ-10), которые получали купирующую терапию галоперидолом или рисперидоном в течение 8 недель. Контрольная группа: добровольцы, не имеющие в анамнезе психических расстройств и тяжелых соматических заболеваний, ранее никогда не принимавшие

антипсихотические препараты. Все участники исследования родились и проживали на территории Забайкальского края. Возникновение ранних метаболических нарушений оценивалось клинически и при изучении динамики изменений биохимических показателей. Для установления влияния генетических факторов на формирование метаболических осложнений антипсихотической терапии изучались полиморфные варианты генов и их ассоциации с клиническими проявлениями ранних метаболических нарушений и изменениями биохимических параметров. Для анализа полученных данных использовались математико-статистические методы.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Клинические проявления ранних метаболических нарушений у больных с первым эпизодом шизофрении выявляются уже в первый месяц антипсихотической терапии и не различаются между пациентами, получающими лечение антипсихотиками первого (галоперидолом) или второго (рисперидоном) поколений.

2. Манифестация параноидной шизофрении сопровождается нарушениями липидного обмена и изменением количества адипокинов в сыворотке крови. Через 8 недель терапии галоперидолом и рисперидоном у больных с первым эпизодом шизофрении происходит однотипное ухудшение параметров липидного обмена при разнонаправленных изменениях содержания адипокинов в сыворотке крови. Полученные данные указывают на важную роль адипокинов в патогенезе ранних метаболических нарушений, возникающих при антипсихотической терапии.

3. При первом эпизоде шизофрении нарушения липидного обмена и изменения количества адипокинов в сыворотке крови, а также тяжесть психопатологических расстройств ассоциированы с носительством ряда однонуклеотидных полиморфизмов. Межгенное взаимодействие полиморфных вариантов генов *APOA1*, *APOC3*, *APOE* и *DβH* может увеличивать риск развития шизофрении.

4. Клинические проявления ранних метаболических нарушений, возникающие при терапии галоперидолом и рисперидоном у больных с первым эпизодом шизофрении, не зависят от генетических факторов, однако носительство генетических полиморфизмов позволяет прогнозировать нарушения липидного обмена, характер модификации содержания адипокинов и динамику улучшения психического состояния.

#### **Степень достоверности результатов проведенного исследования**

Степень достоверности результатов исследования определяется тщательным его планированием: в исследование были включены пациенты с первым эпизодом шизофрении, ранее никогда не получавшие лечение нейролептиками. Этим самым было исключено влияние предшествующей антипсихотической терапии на биологические параметры. Нахождение пациентов в условиях круглосуточного стационара уравнивало их в физической нагрузке и особенностях питания, что важно при изучении метаболических нарушений. Критерии исключения из исследования позволили устранить влияние различных факторов на изучаемые показатели. Необходимое количество пациентов и добровольцев для включения в исследование было рассчитано при помощи статистического анализа мощности исследования. Было проведено тщательное изучение отечественной и зарубежной литературы при подготовке к исследованию и анализе его результатов. Сбор данных осуществлялся с применением современных психодиагностических шкал и лабораторных методов. При статистическом анализе первоначально была проведена оценка распределения данных, в связи с его ненормальным распределением использовались методы непараметрической статистики.

#### **Внедрение результатов исследования**

Результаты настоящего исследования внедрены в практическую деятельность ГКУЗ «Краевая психиатрическая больница им. В.Х.

Кандинского», а также используются в научно-исследовательской работе и учебном процессе кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

### **Апробация результатов исследования**

Основные результаты исследования были доложены на региональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы психиатрии и наркологии» (г. Чита, 2016), всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы психиатрии и наркологии», посвященной 60-летию кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии Читинской государственной медицинской академии (г. Чита, 2017), IV Российской конференции с международным участием «Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии» (г. Томск, 2018), всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы психиатрии в современных условиях», посвященной 25-летию Краевой клинической психиатрической больницы имени В.Х. Кандинского (г. Чита, 2018), всероссийской научно-практической конференции «I Кандинские чтения», посвященной 170-летию со дня рождения В.Х. Кандинского (г. Чита, 2019), всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы психиатрии и наркологии в современных условиях», посвященной 40-летию Забайкальского краевого наркологического диспансера (г. Чита, 2020), XVII Съезде психиатров России совместно с международным конгрессом Всемирной психиатрической ассоциации «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению» (г. Санкт-Петербург, 2021), всероссийской научно-практической конференции «II Кандинские чтения» (г. Чита, 2021).

### **Публикации**

По материалам диссертационного исследования опубликовано 36 работ, из них 4 – в журналах входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus и Web of Science), 14 – в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 18 тезисов в сборниках материалов международных, российских и межрегиональных научных конференций.

### **Личный вклад автора**

Все этапы исследования проведены при непосредственном участии автора. Вклад автора является ведущим на этапах подготовки и проведения исследования. При участии автора разработаны дизайн и методология, сформулированы цель и задачи исследования. Автор лично принимал участие в отборе пациентов для исследования, проводил их клиническую оценку до лечения и в процессе антипсихотической терапии. Автором собраны данные, касающиеся клинических особенностей первого эпизода шизофрении, результаты оценки психометрических шкал, биохимических и молекулярно-генетических исследований. Лично автором проведены статистический анализ полученных данных, их обобщение и сопоставление с научными достижениями других исследователей.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 289 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 рисунком, 70 таблицами. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания клинического материала и методов исследования, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 36 отечественных и 281 зарубежных источника.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### **1.1. Метаболические нарушения у больных шизофренией: актуальность проблемы, понятие о метаболическом синдроме, механизмы его формирования**

Метаболические нарушения у больных шизофренией широко обсуждаются в отечественной и зарубежной научной литературе с начала XXI столетия. Их появление некоторые авторы связывают с внедрением в клиническую практику антипсихотиков второго поколения (АВП), терапия которыми нередко осложняется нарушениями углеводного и липидного обменов. В то же время, еще в XIX веке, до открытия нейролептиков, у больных шизофренией регистрировали аномальные реакции на инсулин и нарушение толерантности к глюкозе [153]. Изучения липидного обмена у больных с первым эпизодом шизофрении, никогда ранее не принимавших антипсихотики, выявили нарушения содержания липопротеинов и жирных кислот в сыворотке крови и мембранах эритроцитов [24, 26]. В настоящее время обсуждается мультифакторная природа метаболических расстройств у больных шизофренией, включающая в себя фармакологические, нозологические, биологические генетические, социальные и другие факторы [13].

Сейчас в клинической психиатрии укоренился термин «метаболический синдром» (МС). МС или синдром X был впервые описан американским исследователем G. Reaven в 1988 году. По мнению G. Reaven ключевое значение в формировании МС имеет инсулинорезистентность, которая является причиной появления компенсаторной гиперинсулинемии, дислипидемии, артериальной гипертензии и абдоминального ожирения [35]. Распространенность МС среди больных шизофренией по данным разных авторов варьирует от 27% до 67% [188, 134]. Известно, что смертность больных шизофренией в 2-3 раза выше, чем в общей популяции, причем

чаще всего причиной смерти является сердечно-сосудистая патология [188]. Поэтому высокая распространенность МС у больных шизофренией не может не вызывать озабоченность, поскольку МС ассоциирован с возникновением и неблагоприятным развитием сердечно-сосудистых заболеваний [134]. Кроме того, имеются данные о влиянии МС на течение самого психического расстройства. Так, по данным С. Arango et al. (2008) у пациентов, страдающих заболеваниями шизофренического спектра, выраженность психотических нарушений больше по сравнению с больными без МС [45]. Пациенты с МС более склонны к снижению приверженности к лечению и подвержены повышенному риску рецидива психического заболевания [94, 118]. Так, когортное исследование 185 больных шизофренией показало, что МС является сильным предиктором частоты рецидивов шизофрении в течение одного года. Исследователями было отмечено, что риск рецидива в течение 12 месяцев у пациентов с МС в три раза выше, чем у пациентов без МС [118]. Результаты исследований последних лет демонстрируют, что наличие МС негативно сказывается на когнитивных функциях больных шизофренией. В частности, S. Chen et al. (2020) обследовали пациентов с шизофренией с нормальным обменом веществ и МС. Авторы пришли к выводу, что МС может быть ассоциирован с нейрокогнитивным дефицитом у больных шизофренией [76].

Патогенез МС сложен и не до конца изучен. Вопрос о том, представляют ли компоненты МС отдельные заболевания или являются проявлением общего патофизиологического механизма, до сих пор остается спорным [224]. В последние годы в патогенезе МС большое значение уделяется избыточному накоплению висцеральной жировой ткани, которой отводится роль «пускового фактора» в формировании инсулинорезистентности и МС [13]. С одной стороны, висцеральная жировая ткань содержит большое количество рецепторов к катехоламинам, глюкокортикоидам, половым гормонам, с другой – она активно продуцирует биологически активные вещества, такие как адипокины, цитокины, фактор



некроза опухолей- $\alpha$ , экстрагонадные стероиды с эстрогенной активностью и др. [13, 35]. Адипокины и цитокины, секретируемые адипоцитами, способны изменять эффекты инсулина на периферические ткани, тем самым участвовать в развитии инсулинорезистентности [15]. Интенсивный липолиз, происходящий в висцеральной жировой ткани, закономерно приводит к высвобождению избыточного количества свободных жирных кислот (СЖК), которые также участвуют в формировании инсулинорезистентности посредством нескольких механизмов. Во-первых, СЖК через воротную вену проникают в печень, где препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами, ослабляют супрессивное действие инсулина на глюконеогенез. Во-вторых, СЖК, попадая в системный кровоток, нарушают утилизацию глюкозы мышечной тканью и оказывают токсическое действие на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы [4, 13, 224]. Более того, излишнее количество циркулирующих СЖК подавляет активность гормона роста, что в свою очередь негативно сказывается на липидном и углеводном обменах [13].

Инсулинорезистентность приводит к атерогенной дислипидемии несколькими путями. Так, инсулин способен подавлять липолиз в адипоцитах, поэтому нарушенная инсулиновая сигнализация увеличивает липолиз, что приводит к повышению уровня СЖК [141]. Установлено, что избыточное содержание СЖК способствует увеличенному синтезу в печени триглицеридов, аполипоропротеина В и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [224]. Помимо этого, инсулин способен разрушать аполипоропротеин В через Р13К-зависимые пути, поэтому инсулинорезистентность увеличивает продукцию ЛПНП. Более того инсулин может определять активность липопротеинлипазы – фермента, который регулирует уровень липидов в крови, в том числе ЛПНП [141].

В литературе обсуждается, что воспаление сопровождается МС и ожирение. При избыточной массе тела происходит инфильтрация жировой ткани макрофагами, Т- и В- клетками, эозинофилами, тучными клетками, дендритными клетками и другими с последующим развитием

воспалительных реакций. Это приводит к изменению метаболической активности жировой ткани и также является одним из механизмов развития инсулинорезистентности [35, 73].

Снижение сосудорасширяющего действия инсулина из-за инсулинрезистентности и сужение сосудов по причине большого количества СЖК способствуют развитию артериальной гипертензии. Кроме того, инсулинорезистентность вызывает повышение вязкости крови, индуцирует протромбическое состояние и высвобождение провоспалительных цитокинов из жировой ткани. Это, в свою очередь, повышает риск формирования сердечно-сосудистых заболеваний [224].

Открытие эндокринных и иммунных свойств адипоцитов углубило понимание развития МС. Установлено, что синтезируемые жировой тканью адипокины связаны с развитием МС и сердечно-сосудистых заболеваний. Так, увеличение массы жировой ткани коррелирует со снижением уровня адипонектина и повышением уровня лептина [15]. Известно, что высокий уровень лептина имеет прямую корреляционную связь с повышенным сердечно-сосудистым риском, в то время как адипонектин предупреждает развитие сахарного диабета, гипертонии и острого инфаркта миокарда [15, 224].

Активация ренин-ангиотензиновой системы служит важным нейрогуморальным фактором, способствующим развитию МС. Ожирение и инсулинорезистентность сопровождаются повышенной выработкой ангиотензина II, который имеет большое значение для формирования артериальной гипертензии [273]. К тому же было обнаружено, что ангиотензин II стимулирует образование активных форм кислорода, которые окисляют ЛПНП, повреждают эндотелий, вызывают агрегацию тромбоцитов [117, 178].

Таким образом, инсулинорезистентность, гормональная активность жировой ткани и хроническое воспаление являются основными причинами

прогрессирования МС и его трансформации в сердечно-сосудистую патологию.

## **1.2. Нарушения липидного обмена у больных шизофренией, предрасполагающие к формированию метаболического синдрома**

В течение последних нескольких десятилетий отечественными и зарубежными исследователями изучается липидный обмен у больных шизофренией, предпринимаются попытки установить роль нарушений обмена липидов в патогенезе шизофрении. По результатам полученных исследований была сформулирована «мембранная фосфолипидная гипотеза» шизофрении, которая предполагает, что недостаточное поглощение или чрезмерное разрушение мембранных фосфолипидов или изменения в мембранном фосфолипидном составе могут быть связаны с шизофренией [139]. В исследованиях последних лет было подтверждено, что у больных шизофренией нарушен фосфолипидный состав мембран клеток и повышена активность фосфолипазы А<sub>2</sub> [229, 281]. Метаболизм фосфолипидов тесно связан с процессами липопероксидации, жирными кислотами, холестерином, липопротеинами, которые с одной стороны участвуют в патофизиологических механизмах шизофрении, а с другой – имеют значение для формирования МС.

### *1.2.1. Нарушения обмена жирных кислот у больных шизофренией*

Жирные кислоты являются основными компонентами фосфолипидного бислоя, который образует мембрану всех клеток и субклеточных органелл [272]. Они состоят из углеводородных цепей различной длины, могут содержать только насыщенные связи (насыщенные жирные кислоты), одну ненасыщенную связь (мононенасыщенные жирные кислоты) или несколько двойных связей (полиненасыщенные жирные кислоты). Основные ненасыщенные жирные кислоты относятся к серии  $\omega$ -3,  $\omega$ -6 и  $\omega$ -9. Омега-3 и  $\omega$ -6 жирные кислоты называются эссенциальными полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), поскольку человек их не способен

синтезировать *de novo*. Пищевые предшественники – альфа-линоленовая кислота (C18:3 $\omega$ -3) и линоленовая кислота (C18:2 $\omega$ -6) могут ферментативно превращаться в длинноцепочечные ПНЖК элонгазами и десатуразами [108, 189, 272]. Существует конкуренция между элонгазами и десатуразами за  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК, поэтому диетический баланс  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 влияет на синтез других ПНЖК [136]. Несмотря на то, что концентрация жирных кислот в плазме крови связана с их поступлением с пищей, жирнокислотный состав также в значительной степени регулируется эндогенным метаболизмом жирных кислот [136].

Длина и насыщенность жирных кислот влияют на проницаемость, жесткость и текучесть фосфолипидных мембран. Двойные связи вызывают искривления в молекуле жирной кислоты, что приводит к менее компактному расположению мембраны и определяет повышенную текучесть мембраны. Насыщенные жирные кислоты, напротив, благодаря своему компактному расположению, приводят к "более жестким", менее текучим мембранам. Эти два противоположных свойства мембраны очень важны, поскольку текучесть клеточной мембраны влияет на функционирование мембраносвязанных рецепторов, а, следовательно, на передачу сигнала, транспорт ионов, мембранный потенциал и чувствительность рецепторов [101].

Функциональная роль жирных кислот многогранна. Сообщалось об ассоциациях жирных кислот с различными патофизиологическими процессами, участвующими в психических расстройствах, в том числе и шизофрении. Например, жирные кислоты регулируют симпатическую активность, связаны с эндоканнабиноидной сигнализацией и активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [130, 158, 181]. Кроме того, установлены нейропротекторные эффекты  $\omega$ -3 ПНЖК [57]. Помимо этого, жирные кислоты оказывают влияние на сердечно-сосудистую систему: они увеличивают выработку триглицеридов, повышают частоту сердечных

сокращений, сосудистое сопротивление и кровяное давление, способствуют возникновению эндотелиальной дисфункции и тромбоза [184].

Важно отметить, что эффекты жирных кислот могут резко изменяться под влиянием окисления. Жирные кислоты фосфолипидных мембран образуют основную мишень ферментативного и неферментативного окисления. При ферментативном окислении липидов при участии циклооксигеназы и липоксигеназы продуцируются эйкозаноиды, такие как простагландины, лейкотриены и тромбоксаны. Эти эйкозаноиды регулируют воспаление и коагуляцию: как правило, те, которые получены из  $\omega$ -6 ПНЖК (например, из арахидновой кислоты), усиливают эти процессы, в то время как эйкозаноиды, полученные из  $\omega$ -3 ПНЖК (например, из эйкозапентаеновой кислоты), подавляют эти процессы. Кроме того, продукты окисления докозагексаеновой кислоты (резольвины и нейропротектины), обладают нейропротекторным действием [72, 192]. Неферментативное окисление жирных кислот обусловлено атакой свободных форм кислорода на ПНЖК и приводит к появлению множества потенциально вредных липопероксидов, которые регулируют иммунный ответ и активность ферментов [192]. Вместе взятые данные свидетельствуют о том, что в зависимости от состава и концентрации жирные кислоты дают начало специфическим продуктам окисления, которые приобретают новые биологические свойства, не присущие их неокисленным предшественникам, потенциально важным для патофизиологии психических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний [47].

Было установлено, что при МС повышается содержание СЖК в плазме крови, нарушается их состав в плазме и клетках организма. P.J. Randle et al. в 1963 году предположили, что повышенные концентрации СЖК связаны с «несколькими аномалиями углеводного обмена, которые являются общими для многих эндокринных и пищевых расстройств». Одна из описанных аномалий заключалась в нарушениях чувствительности к инсулину из-за большого содержания СЖК в крови. Согласно гипотезы P.J. Randle при

высоких концентрациях СЖК в плазме крови увеличивается их поступление в клетку, где они подвергаются  $\beta$ -окислению. Продукты  $\beta$ -окисления посредством воздействия на ряд ферментов ингибируют гликолиз, в результате чего накапливается субстрат гликолиза глюкозо-6-фосфат, который ингибирует гексокиназу II – ключевой фермент метаболизма глюкозы [216]. К настоящему времени установлено несколько механизмов развития инсулинорезистентности – ключевого компонента МС, при повышении СЖК в крови. Во-первых, при избыточном количестве СЖК в плазме крови в клетках увеличивается содержание их метаболитов (диацилглицерола, ацил-КоА или церамидов), способных блокировать фосфорилирование тирозина инсулинового рецептора, что приводит к нарушению его функционирования. Во-вторых, при развитии инсулинорезистентности в жировой ткани антилиполитическое действие инсулина на жировую ткань снижается, что закономерно усиливает липолиз и приводит к повышению содержания СЖК в плазме. В-третьих, повышенные концентрации СЖК способствуют апоптозу  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и стимулируют глюконеогенез в печени [36].

Кроме того, избыточное содержание СЖК в крови является одной из причин развития дислипидемии – одного из компонента МС: при повышенном поступлении СЖК в печень происходит увеличение синтеза триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [36].

Новгородцева Т.П. и соавт. (2012) обнаружили, что при МС изменяется состав свободных и эстерифицированных жирных кислот плазмы и клеток крови, наблюдается дефицит ПНЖК в мембранах эритроцитов. По мнению авторов, это может быть связано с нарушением активного транспорта жирных кислот в клетки, что приводит к модификации структуры их мембран и дисбалансу про- и противовоспалительных эйкозаноидов [23]. Изменение жирнокислотного состава фосфолипидов и физико-химических свойств плазматических мембран нарушает функционирование рецепторов инсулина и транспортных систем, ответственных за поступления глюкозы в

клетку, что в свою очередь способствует формированию инсулинорезистентности [23].

По данным литературы у больных шизофренией выявляются как нарушение соотношения отдельных жирных кислот в мембранах клеток и плазме, так их повышается содержание циркулирующих СЖК.

P.D. Skosnik et al. (2003) показали, что у пациентов с шизофренией в тканях наблюдается увеличенный распад фосфолипидов и сниженный уровень ПНЖК, в особенности арахидоновой [241]. Другие исследователи в мембранах красных клеток крови у больных с манифестацией шизофрении выявили сниженные уровни арахидоновой, докозапентаеновой, докозагексаеновой жирных кислот [152, 219]. Исследования последних лет подтвердили, что у больных с первым эпизодом шизофрении в фосфолипидных мембранах нарушается содержание жирных кислот. Так, при исследовании больных с первым эпизодом шизофрении до начала антипсихотической терапии в эритроцитарных мембранах были выявлены уменьшение ПНЖК и нарушение их соотношения: дефицит арахидоновой кислоты, увеличенные концентрации  $\gamma$ -линолевой, эйкозапентеновой, докозапентеновой кислот [25]. X. Zhou et al. (2020) также обнаружили дефицит ПНЖК в мембранах клеток у больных с первым психотическим эпизодом шизофрении [316]. M. Nealy-Stoffel et al. (2018) допустили, что низкие уровни  $\omega$ -3 ПНЖК в головном мозге влияют на дофаминовые системы мозга и в сочетании с соответствующими генетическими и другими факторами повышают риск развития психических заболеваний, и/или определяют их тяжесть [135].

J.K. Yao et al. (2004) высказали предположение, что недостаток в мембранах ПНЖК может быть связан с иммунными нарушениями при шизофрении, когда провоспалительные цитокины вызывают повышение активности фосфолипазы  $A_2$  [301]. Другие авторы считают, что снижение ПНЖК происходит за счет их транспортной недопоставки липопротеинами

плазмы и интенсивно протекающих процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [33, 152].

Исследования по изучению жирных кислот в плазме крови у больных немногочисленные. С.С. Wang et al. (2006) выявили у больных шизофренией повышенное содержания СЖК в сыворотке крови [279]. J. Yang et al. (2013) при исследовании 112 больных шизофренией обнаружили повышенные концентрации СЖК не только в крови, но и в моче. Авторы свои наблюдения объяснили повышенным катаболизмом жирных кислот у пациентов, страдающих шизофренией [297].

Получены данные о нарушении соотношения отдельных жирных кислот в плазме крови у больных шизофренией [280]. В плазме крови было обнаружено доминирование ПНЖК  $\omega$ -3 серии у больных с первым эпизодом шизофрении, а у больных с хронической шизофрении их снижение [9, 267]. Нарушение баланса ПНЖК  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 серий может иметь определенное значение для патофизиологии шизофрении, поскольку эйкозаноиды, синтезируемые из ПНЖК  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 серий, имеют противоположные биологические эффекты [9].

Данные, полученные в последние годы, свидетельствуют о том, что введение в терапию шизофрении ПНЖК  $\omega$ -3 серии оказывает благоприятное влияние на метаболические процессы. Так, T. Rawałczyk et al. (2021) при проведении 26-недельного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования установили, что препараты, содержащие ПНЖК  $\omega$ -3 серии позволяют уменьшить частоту МС у больных шизофренией [205].

### *1.2.2. Изменение процессов липопероксидации и антирадикальной защиты у больных шизофренией и их значение для формирования метаболического синдрома*

Процессы и антирадикальной защиты у больных шизофренией изучаются с 70-80-х годов прошлого столетия. Изначально существовало мнение, что у больных шизофренией интенсифицированы процессы ПОЛ и



снижена активность антирадикальной защиты [12, 95]. Однако позже было выявлено, что у больных наряду с повышением интенсивности липопероксидации наблюдается дисбаланс в активности антирадикальных ферментов. Причем после купирования острых психотических расстройств нормализации процессов ПОЛ у пациентов с шизофренией не происходит [28, 232]. По данным Н.В. Говорина и соавт. (1999) интенсификация процессов ПОЛ и ухудшение показателей антиоксидантной защиты зависят от таких клинических характеристик шизофрении как тип течения, длительность заболевания и выраженность психоза в целом [12].

Считается, что мозг особенно уязвим к окислительному стрессу, поскольку он содержит высокие концентрации ПНЖК, которые чувствительны к ПОЛ, потребляет относительно большое количество кислорода для производства энергии и обладает более низкой антиоксидантной защитой по сравнению с другими органами [38]. Участие процессов липопероксидации и антирадикальной защиты в механизмах развития шизофрении подтверждаются тем, что их нарушения определяются у больных с первым эпизодом шизофрении еще до начала лечения [25, 148]. Более того установлено, что некомпенсированные процессы ПОЛ у пациентов с шизофренией играют патогенетическую роль в формировании резистентности к терапии [10].

Данные исследований свидетельствуют о том, что окислительный стресс имеет патогенетическое значение для развития МС. Так, с одной стороны, дислипидемия и инсулинорезистентность увеличивают выработку активных форм кислорода и, следовательно, повышают окисление липидных продуктов, ДНК и белков, а с другой – активные формы кислорода участвуют в механизмах развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа [49, 220]. Кроме того, гидропероксидация липидных компонентов липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) является одним из основных механизмов потери ими антиатеросклеротических функций [144].

### *1.2.3. Нарушение обмена холестерина, липопротеинов и триглицеридов у больных шизофренией, предрасполагающие к развитию атерогенной дислипидемии*

Одним из компонентов МС является атерогенная дислипидемия, признаками которой является высокий уровень триглицеридов (ТАГ), низкое содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и увеличение количества холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП).

ТАГ в плазму крови поступают из кишечника или печени, где они синтезируются из СЖК и глицерина. ТАГ в плазме крови транспортируются в составе ЛПОНП и хиломикронов [269]. Гиперглицидемия является одним из компонентов МС и обуславливает развитие таких патологических состояний как инсулино- и лептинорезистентность [51]. Кроме того, повышенный уровень ТАГ в плазме крови ассоциирован с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [269].

По данным зарубежных и отечественных исследований у больных шизофренией наблюдается повышенное содержание ТАГ в плазме крови [27, 245]. Причем, увеличенное количество ТАГ в крови было зарегистрировано не только у хронически больных, но и у пациентов с первым эпизодом шизофрении до начала антипсихотической терапии [27, 166].

В 80-х годах XX столетия А.В. Картелишев и соавт. описали у больных шизофренией снижение в крови  $\alpha$ -липопротеинов (ЛПВП) и коэффициента отношения ЛПВП к ЛПНП. Авторы пришли к выводу, что величина указанного показателя не зависела от обострения или ремиссии шизофрении, проводимого лечения, длительности заболевания. «Феномен гипо- $\alpha$ -липопротеинемии» также был выявлен в парах однояйцевых близнецов, в которых у одного из близнецов имелись признаки шизофрении, а у второго определялись симптомы вялотекущего процесса. Результаты этих исследований легли в основу открытия квалифицированного как «явление нарушения спектра липопротеидов в крови у больных шизофренией»

(диплом от 12 ноября 1996 года, № 40) [17]. В отечественных зарубежных исследованиях, проведенных позже, было обнаружено, что у больных шизофренией в крови нарушено содержание не только ЛПВП, но и других фракций липопротеинов. Причем, повышение содержания атерогенных фракций липопротеинов и снижение величины ХС ЛПВП было отмечено как у хронических пациентов, так и у больных с первым психотическим эпизодом [11, 166, 179].

Таким образом, у больных шизофренией, в том числе у пациентов с первым эпизодом, в крови нарушено содержание, жирных кислот, ТАГ, липопротеинов, выявляется усиление процессов липопероксидации при дисрегуляции системы антирадикальной защиты. С одной стороны нарушения в липидном обмене имеют определенное значение в патогенезе шизофрении, а с другой – являются основой для формирования метаболических расстройств при антипсихотической терапии.

### **1.3. Адипокины – маркеры метаболических нарушений. Изменение их содержания у больных шизофренией**

В конце прошлого столетия было установлено, что функция жировой ткани не ограничивается только запасом энергии. Оказалось, что жировая ткань является своеобразным «эндокринным органом», который продуцирует биологически активные вещества – адипокины и провоспалительные цитокины (фактор некроза опухолей- $\alpha$ , интерлейкин-1, интерлейкин-6) [19, 20]. Наибольшая метаболическая активность свойственна висцеральной жировой ткани. В настоящее время висцеральная жировая ткань рассматривается в качестве одного из факторов развития инсулинорезистентности – ключевого компонента МС, поскольку она является источником СЖК и местом синтеза адипокинов [3, 4]. Адипокины, воздействуя на различные органы и системы организма (мозг, печень, мышцы, почки, эндотелий, иммунную систему), участвуют в регуляции чувствительности к инсулину, процессов ПОЛ, энергетического обмена,

свертываемости крови и воспалительных реакций [3, 15]. Все больше данных свидетельствует о том, что аберрантная продукция адипокинов из адипоцитов (адипонектина, лептина и резистина) может обуславливать развитие таких патологических состояний как дислипидемия и инсулинорезистентность, и включаться в механизмы развития МС [156]. К настоящему времени некоторые адипокины, такие как лептин и адипонектин, изучены хорошо и всесторонне, другие – не достаточно.

### *1.3.1. Физиологическая роль лептина, изменение его содержания при шизофрении*

В 1994 году был обнаружен гуморальный фактор, который способен осуществлять обратную регуляцию содержания жировых депо в организме. Он был назван белком ob. В настоящее время он широко известен как лептин [313]. Было установлено, что лептин главным образом синтезируется в белой жировой ткани. По этой причине его циркулирующие концентрации зависят от общего объема жировой ткани в организме [313]. Причем содержание лептина в крови имеет половые различия. Так, у женщин количество лептина в крови может в 2 раза быть выше, чем у мужчин. Это связано с влиянием половых гормонов на продукцию лептина, поскольку эстрогены стимулируют его секрецию, а андрогены подавляют [15]. Рецепторы лептина в основном экспрессируются в дугообразном ядре гипоталамуса, легких, печени, селезенке, почках, надпочечниках и репродуктивных органах [137, 237].

Лептин имеет большое значение для энергетического обмена организма за счет регуляции пищевого поведения и модулирования активности симпатической нервной системы. Воздействуя на гипоталамус, лептин способствует снижению потребления пищи. При этом экспрессия лептина и его циркулирующие уровни изменяются в зависимости от состояния питания: так голодание снижает уровень циркулирующего лептина, а питание повышает [187]. Установлено, что при стимуляции активности

симпатической нервной системы лептин может уменьшать потребление энергии и увеличивать ее расход [15].

Физиологически важным является глюкорегуляторное действие лептина. Гипогликемический эффект действия лептина включает как инсулинзависимые, так и инсулиннезависимые механизмы. Лептин с одной стороны может ингибировать секрецию инсулина из поджелудочной железы, а с другой – необходим для нормальной чувствительности организма к инсулину [132]. Инсулиннезависимые механизмы связаны с центральным действием лептина на вегетативную нервную систему, которая контролирует выработку глюкозы в печени и ее утилизацию в периферических тканях [187].

Лептин, регулируя процессы липолиза и липогенеза, участвует в метаболизме жировой ткани [132]. Оказывая воздействие на кроветворение, ангиогенез, костную ткань, лептин способствует гомеостазу лимфоидных органов и системы Т-лимфоцитов [187].

Установлено, что при ожирении повышается уровень лептина. Несмотря на анориксегенную функцию гормона, нарушенное пищевое поведение у людей с ожирением не изменяется. Это обусловлено формированием лептинорезистентности [82]. Механизмы этого состояния до конца не изучены. Обсуждается, что лептинорезистентность может быть связана со снижением транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер, изменениями чувствительности рецепторов и нарушенной обработкой сигналов в головном мозге [84, 231]. Последние исследования показали, что в развитии лептинорезистентности большое значение имеет избыточное содержание в крови ТАГ. Было установлено, что ТАГ способны проникать через гематоэнцефалический барьер и снижать чувствительность рецепторов к лептину [51]. Попытки фармакологической коррекции лептинорезистентности в доклинических и клинических исследованиях продемонстрировали ограниченную их эффективность [231].

Во многих литературных источниках описано изменение содержания лептина у больных шизофренией. Чаще всего исследователи фиксировали у пациентов, страдающих шизофренией, повышение уровня лептина. Так, G.M. Low и соавт. (2006) обнаружили у больных шизофренией повышение содержания лептина и установили положительные корреляции между его уровнем и концентрацией холестерина, индексом массы тела и продолжительностью заболевания. N. Çakıcı и соавт. (2019) зарегистрировали повышение уровней лептина и инсулина у пациентов с шизофренией по сравнению с контрольными величинами. По мнению авторов, инсулинорезистентность и лептинорезистентность могут способствовать высокой соматической коморбидности и снижению продолжительности жизни больных шизофренией [69]. В другом исследовании также было зафиксировано повышение уровня лептина и были обнаружены положительные его корреляции с индексом массы тела, окружностью талии и уровнем инсулина [77]. Закономерно обсуждается вопрос, играет ли лептин определенную роль в патофизиологии шизофрении или нет [251].

Данные о содержании лептина у больных с первым эпизодом шизофрении, ранее никогда не принимавших антипсихотические препараты, неоднозначные. В. Arganz и соавт. (2004) установили увеличение содержания лептина в крови у пациентов с первым эпизодом шизофрении, причем величина лептина зависела от индекса массы тела и пола [46]. L. Martorell и соавт. (2019) при изучении содержания лептина в крови у больных с первым эпизодом шизофрении и у лиц, имеющих риск развития психоза, обнаружили повышение концентрации лептина по сравнению с представителями группы контроля [177]. В то же время, по данным R. Valdětšev и соавт. (2019) уровень лептина у больных с первым эпизодом шизофрении ниже, чем у хронических пациентов [50].

Интерес заслуживают исследования связи между содержанием лептина и клиническими симптомами шизофрении. Y. Takayanagi и соавт. (2013) обнаружили у больных шизофренией обратную зависимость между

выраженностью продуктивных симптомов и уровнем лептина в сыворотке крови [261]. J. Ху и соавт. (2018) выявили значимую отрицательную корреляционную связь между уровнем лептина и баллами депрессивного фактора по шкале позитивных и негативных синдромов [295]. Между тем S.M. Gohar и соавт. (2019) установили, что низкие уровни лептина связаны с высокой степенью суицидального поведения при шизофрении [120].

### *1.3.2. Метаболические эффекты адипонектина. Изменение содержания адипонектина у больных шизофренией*

Адипонектин был впервые описан в 1995 году. Основными органами-мишенями для адипонектина являются печень, сердце,  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, почки, мышцы [288]. Адипонектин имеет большое значение для углеводного обмена и энергетического гомеостаза всего организма. Во-первых, адипонектин способен подавлять печеночный глюконеогенез, ингибируя гены, участвующие в синтезе глюкозы. Во-вторых, он способствует сенсibilизации к инсулину и уменьшению инсулинорезистентности за счет стимуляции фосфорилирования тирозина на рецепторе инсулина. В-третьих, адипонектин может снижать поступление СЖК в печень, тем самым сокращать синтез ТАГ и ЛПОНП [15, 288].

Установлено, что у женщин уровень адипонектина значительно выше, чем у мужчин. Это обусловлено различной секрецией эстрогенов и андрогенов у мужчин и женщин [114].

Поскольку высокий уровень адипонектина отражает адекватную чувствительность организма к инсулину, обсуждается, что адипонектин может быть индикатором инсулинорезистентности [13]. Так, S. Li и соавт. (2009) провели метаанализ 13 проспективных исследований, в которых приняли участие в общей сложности 14 598 человек, среди которых было зафиксировано 2623 случая развития сахарного диабета 2 типа. Исследователи пришли к выводу, что высокие уровни адипонектина ассоциировались с низким риском развития сахарного диабета 2 типа [162].

В исследованиях, проведенных *in vitro*, было установлено, что адипонектин может предотвращать неблагоприятные воздействия фактора некроза опухолей - $\alpha$  и других цитокинов, высоких концентраций глюкозы на эндотелий, которые включают воспалительный сигнальный каскад и приводят к развитию атеросклероза [29]. Было обнаружено, что противовоспалительные эффекты адипонектина проявляются и в других тканях [104]. Протективная роль адипонектина в отношении сердечно-сосудистых заболеваний также связана с тем, что он способствует увеличению в плазме крови содержания ЛПВП [80].

В исследованиях последних лет были глубоко изучены молекулярные эффекты адипонектина. Так, было выявлено, что адипонектин может стимулировать активность церамидазы – фермента, усиливающего катаболизм церамидов. Церамиды – разнообразный класс липидов, который участвует в формировании инсулинорезистентности, наступлении клеточной смерти, воспаления и атеросклероза [288].

Исследования, проведенные в последние два десятилетия, показали, что адипонектин оказывает противоопухолевое действие на эндокринные раковые опухоли. Во-первых, адипонектин, воздействуя непосредственно на раковые клетки через рецептор-опосредованные пути, может влиять на эндокринный рост опухоли. Во-вторых, он может косвенно влиять на биологию рака, модулируя чувствительность к инсулину, воспаление и опухолевый ангиогенез [271].

По данным исследований нарушения в содержании адипонектина непосредственно влияют на метаболизм липидов и глюкозы, способствуя развитию инсулинорезистентности, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа [115]. Было установлено, что пациенты с низким содержанием адипонектина в 9 раз чаще заболевали сахарным диабетом 2 типа, имели нарушенное содержание липидов крови (низкое содержание ХС ЛПВП, высокое содержание ТАГ) [53]. Более того, в литературе описано снижение уровня адипонектина в плазме крови при



развитии МС. Так, у людей с избыточной массой тела уровень адипонектина был ниже, чем у лиц с недостаточной массой тела, кроме того, концентрация этого гормона уменьшалась при увеличении индекса массы тела независимо от пола. У больных с артериальной гипертензией наблюдался более низкий уровень циркулирующего адипонектина по сравнению с лицами, имеющими нормальные цифры артериального давления [53].

По данным литературы у больных шизофренией содержание адипонектина в крови не отличается от контрольных значений. Так, Y.H. Tay, J.Lee (2019), исследовав уровень адипонектина крови у 81 пациента с шизофренией, не нашли различий в его содержании между больными и представителями контрольной группы [265]. К подобным выводам пришли и другие исследователи по результатам проведенного ими метаанализа и систематического обзора [53]. Исследователи едины во мнении, что антипсихотическая терапия, главным образом АВП, сопровождается снижением адипонектина в крови [53].

В доступной нам литературе встретились единичные публикации, посвященные изучению содержания адипонектина у пациентов с первым эпизодом шизофрении, которые ранее никогда не принимали нейролептики. X.Q. Song и соавт. (2013) обнаружили увеличение содержания адипонектина и таких провоспалительных цитокинов как интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6, фактор некроза опухолей- $\alpha$  у больных с первым эпизодом шизофрении. Авторы предположили, что воспалительная реакция при шизофрении опосредована адипоцитокинами, а адипонектин может играть уникальную провоспалительную [248].

### *1.3.3. Резистин и инсулинорезистентность*

Резистин был обнаружен *in vivo* в 2001 году. Он секретируется преимущественно преадипоцитами и, в меньшей степени, зрелыми адипоцитами висцеральной жировой ткани. Резистин имеет большое значение для гомеостаза глюкозы [15]. Y. Ren et al. (2016) показали, что

резистин способствует развитию инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа. Авторы указали на то, что молекулярный механизм его действия до сих пор остается нераскрытым [221]. F. Santilli et al. (2016) при исследовании содержания резистина у 79 пациентов с сахарным диабетом 2 типа обнаружили повышение его уровня по сравнению с контрольными значениями [230]. N. Zayani et al. (2018) установили повышение содержания резистина в крови у людей с ожирением, а также зафиксировали прямую связь уровня резистина и индексом массы тела [305]. По мнению некоторых авторов, резистин может принимать участие в формировании МС [156] и даже быть его маркером [304]. Также обсуждается, что повышенное содержание резистина может усиливать окислительный стресс, эндотелиальную дисфункцию и активацию тромбоцитов, утяжелять течение ишемической болезни сердца [7, 230, 311].

Публикации, касающиеся изучения содержания резистина у больных шизофренией, немногочисленны. R. Balōtšev и соавт. (2019) исследовали уровень резистина в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении и обнаружили его повышение [50]. В другом исследовании у больных шизофренией, которые непрерывно в течение двух лет принимали антипсихотики, не было обнаружено изменений количества резистина в плазме крови [151].

#### *1.3.4. Участие адипсина в регуляции углеводного и липидного обменов*

Несмотря на то, что адипсин является первым описанным адипокином, механизмы его влияния на энергетический гомеостаза и системный метаболизм до конца не исследованы. В то же время, хорошо изучена физиологическая роль адипсина как фактора комплемента D, имеющего большое значение в альтернативном пути активации комплемента. К настоящему времени известно, что адипсин поддерживает гомеостаз жировой ткани и увеличивает секрецию инсулина в ответ на глюкозу. Адипсин, катализируя продукцию C3a (активная форма компонента 3, C3),

способствует повышению внутриклеточное содержание ионов кальция в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, что в свою очередь приводит к увеличению секреции инсулина [259]. Адипсин стимулирует транспорт глюкозы для накопления ТАГ в жировой ткани и ингибирует липолиз. Кроме того, адипсин увеличивает поглощение тканями СЖК, тем самым предотвращая их повышенную концентрацию в кровообращении. Известно, что избыток СЖК может ухудшать функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и приводить к формированию резистентности к инсулину [315].

В исследованиях последних лет было обнаружено снижение содержания сывороточного адипсина при инсулинорезистентности и у больных сахарным диабетом 2 типа. Не исключено, что изменение циркулирующего адипсина может иметь определенное значение для формирования сахарного диабета [315]. При ожирении и ожирении, осложненном сахарным диабетом 2 типа, наблюдается увеличение продукции адипсина, что, по мнению отечественных исследователей, является компенсаторной реакцией, направленной на нормализацию параметров липидного и углеводного обменов [6].

В доступной нам литературе не обнаружено публикаций, касающихся изучения содержания адипсина у больных шизофренией.

Таким образом, адипокины играют существенную роль в регуляции метаболических процессов организма человека. При этом одни адипокины (такие как лептин и адипонектин) изучены глубоко и разносторонне, роль других требует дальнейшего уточнения. К настоящему времени установлено, что нарушенное содержание адипокинов в крови имеет большое значение для формирования МС. В то же время их участие развитии метаболических расстройств в условиях психофармакотерапии требует более глубокого изучения.

#### **1.4. Причины формирования метаболических нарушений у пациентов, страдающих шизофренией. Антипсихотическая терапия как один из основных факторов формирования метаболических расстройств**

В настоящее время рассматривается несколько детерминант формирования метаболических нарушений у больных шизофренией: общие генетические факторы шизофрении и метаболических расстройств, эндокринные, иммунные нарушения и хроническое воспаление, психопатологические расстройства и поведенческие факторы, антипсихотическая терапия.

##### *1.4.1. Общие генетические факторы шизофрении и метаболических расстройств*

Еще в XIX веке задолго до внедрения в клиническую практику антипсихотиков была замечена связь между сахарным диабетом и шизофренией. Результаты исследований последних лет больных с манифестацией шизофрении показали, что у них имеются нарушения толерантности к глюкозе, изменения в содержании липопротеинов крови, жирных кислот в сыворотке крови и мембранах эритроцитов [24, 26, 209]. Кроме того, имеются данные о том, что метаболические нарушения выявляются не только у больных с первым эпизодом, но и у их близких родственников [99].

В последние годы внимание исследователей было сосредоточено на изучении однонуклеотидных полиморфизмов у больных шизофренией. Например, было обнаружено, что гомозиготное состояние гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) *C677Thr* ассоциировано с повышенным риском развития шизофрении и ишемической болезни сердца, а аллель гена адренергического рецептора  $\alpha 1A$  (*ADRA1A*) *Arg347* ассоциирован с тяжестью МС у пациентов с шизофренией [164]. Другими исследователями было показано, что аллель Т однонуклеотидного полиморфизма *rs7903146* связан с развитием сахарного диабета 2 типа и шизофрении [2].

Систематический обзор, проведенный S. Malan-Müller et al. (2016), свидетельствует о том, что гены, ассоциированные с массой жировой ткани и ожирением, гены лептина и рецепторов лептина, ген метилентетрагидрофолатредуктазы и ген серотонинового рецептора участвуют в патогенезе как МС, так и шизофрении [175].

#### *1.4.2. Эндокринные, иммунные нарушения и хроническое воспаление как факторы формирования метаболических расстройств у больных шизофренией*

В. Chaumette et al. (2016) установили, что шизофрения сопровождается дизрегуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [74]. Гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси способствует накоплению висцерального жира посредством повышенного депонирования липидов и ускорения адипогенеза. Этот глюкокортикоидный эффект особенно выражен в висцеральной жировой ткани, экспрессирующей большое количество глюкокортикоидных рецепторов. Гиперкортизолемиа индуцирует липолиз, высвобождение СЖК и синтез ЛПОНП, что приводит к гипертриглицеридемии [207].

Белая жировая ткань, особенно в области живота, является активным эндокринным органом, продуцирующим провоспалительные цитокины и гормоны (например, лептин) и, следовательно, основным фактором патогенных иммунометаболических реакций. Активация провоспалительной реакции стимулирует высвобождение липидов в кровоток, что приводит к снижению уровня ЛПВП и фосфолипидов, и увеличению уровня ТАГ. Установлено, что устойчивая дизрегуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и воспалительная активация могут влиять на чувствительность рецепторов к инсулину и изменять метаболизм глюкозы, действуя непосредственно на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы [207].

### *1.4.3. Психопатологические расстройства и поведенческие факторы, способствующие появлению метаболических расстройств у больных шизофренией*

Позитивные симптомы шизофрении, такие как тревога и депрессия, способствуют активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что является одной из причин возникновения метаболических расстройств по механизмам, описанным ранее [207, 255]. Негативные симптомы, проявляющиеся эмоционально-волевым снижением, с одной стороны обуславливают малоподвижный образ жизни и отсутствие физических упражнений, с другой – ухудшают социальное функционирование больных, что в свою очередь не позволяет им своевременно обратиться за медицинской помощью при ухудшении физического здоровья [240].

Пациенты, страдающие шизофренией, зачастую ведут неправильный образ жизни, который заключается в плохой гигиене сна, ненадлежащим питании, курении, чрезмерным употреблением алкоголя. Эти известные поведенческие факторы риска также способствуют формированию метаболических нарушений и повышают вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [207]. Необходимо отметить, что частота употребления табака среди больных шизофренией больше, чем у людей без психических расстройств. Курение табака, во-первых, стимулирует дофаминергическую активность в головном мозге, вызывая высвобождение дофамина и ингибируя его деградацию, а, во-вторых, – изменяет активность ферментов печени, тем самым снижает концентрацию антипсихотических препаратов в крови [198, 227]. По этим причинам пациентам, употребляющим табак, может потребоваться большая доза антипсихотических препаратов, применение которых нередко приводит к метаболическим нарушениям. Помимо этого, курение сигарет оказывает негативное влияние как на количество, так и на функционирование ЛПВП, что приводит к дислипидемическим нарушениям и повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний у курильщиков [133].

#### *1.4.4. Возникновение метаболических нарушений у больных шизофренией при антипсихотической терапии*

Пациенты, страдающие шизофренией, нуждаются в длительной, а нередко пожизненной антипсихотической терапии. В настоящее время в клинической практике широко применяются АВП. АВП в отличие от антипсихотиков первого поколения (АПП) более эффективно устраняют негативные симптомы и когнитивные нарушения у больных шизофренией [81, 317]. Кроме того, терапия АВП редко осложняется экстрапирамидными нарушениями, вследствие чего прием АВП пациентами субъективно переносится лучше, чем лечение АПП. В то же время, именно с использованием АВП изначально связывали появление метаболических расстройств у больных шизофренией. К настоящему времени установлено, что, во-первых, выраженность метаболических побочных эффектов неоднородна у различных АВП, а во-вторых, терапия АПП также может обуславливать появление метаболических нарушений [266].

Как известно фармакологические эффекты антипсихотических препаратов обусловлены их воздействием на различные рецепторы: дофаминовые, серотониновые, адреналиновые, ацетилхолиновые. Именно с блокадой этих нейромедиаторных рецепторов связывают возникновение метаболических расстройств при использовании антипсихотиков [13]. По данным литературы антипсихотическая терапия может осложняться рядом метаболических побочных эффектов: увеличением массы тела, изменением толерантности к глюкозе и развитием сахарного диабета 2 типа, дислипидемией.

D.B. Allison et al. (1999) впервые провели метаанализ по оценке увеличения веса при терапии АПП и АВП. Авторы пришли к выводу, что у пациентов, принимавших плацебо, вес снижался, в то время как при терапии клозапином, оланзапином, тиоридазином, сертиндолом, хлопромазином и рисперидоном он увеличивался в диапазоне от 4,45 до 2,10 кг [42]. Другой метаанализ показал, что оланзапин и клозапин вызывали наибольшее

увеличение веса, хотя терапия кветиапином, рисперидоном, сертиндолом, амисульпридом и арипипразолом приводила к меньшему увеличению массы тела. Авторы отметили, что зипрасидон обуславливал наименьшее увеличение веса [225]. M. Vak et al. (2014) в свой метаанализ включили рандомизированные контролируемые исследования и контролируемые исследования, опубликованные после 1999 года, независимо от диагноза. Большинство нейролептиков, в том числе АПП, за исключением арипипразола, амисульприда и зипразидона, показали значительное увеличение веса. Аналогичные результаты были получены в группах больных, никогда ранее не принимавших антипсихотики, у которых значительное увеличение массы тела наблюдалось даже в течение первых 6 недель терапии [48].

Механизм прибавки массы тела при терапии антипсихотиками объясняют их блокадой серотониновых, гистаминовых и дофаминовых рецепторов [13, 86]. Исследования, проведенные на животных и людях, показали, что блокада серотониновых  $5HT_{2C}$ - и гистаминовых  $H_1$ -рецепторов повышает аппетит и изменяет пищевое поведение [266]. АВП также способны также блокировать  $5HT_{2A}$ -рецепторы, вследствие чего происходит снижение чувствительности гипоталамических нейронов насыщения, что является причиной переедания у психически больных и обуславливает увеличение веса [13].

Как известно, блокада нейролептиками  $D_2$ -рецепторов лактотропных клеток гипофиза приводит к гиперпролактинемии. Повышенное содержание пролактина в крови может способствовать развитию инсулинрезистентности и нарушению соотношения уровня андрогенов и эстрогенов. В свою очередь описанные патологические изменения могут обуславливать увеличение массы тела [13]. Помимо этого, снижение дофаминергической стимуляции в стриатуме за счет блокады центральных дофаминовых рецепторов антипсихотиками также может явиться причиной формирования периферической инсулинрезистентности и ожирения [172].



Ретроспективное исследование показало, что распространенность сахарного диабета у пациентов с шизофренией составляет около 20%, и это в три раза выше, чем в общей популяции [146]. По данным G.P. Reynolds et al. (2010) риск развития сахарного диабета варьируется в зависимости от типа используемых препаратов. Так, оланзапин и клозапин ассоциированы с самым высоким риском развития сахарного диабета, рисперидон и кветиапин – с относительно низким риском, в то время как амисульприд, zipразидон не повышают риск его развития [222]. В других исследованиях было показано, что сахарный диабет может развиваться даже без изменения массы тела, что указывает на то, что медикаментозное увеличение жировой ткани не обязательно является предпосылкой для повышения уровня глюкозы в крови [146].

В настоящее время механизмы антипсихотик-индуцированного сахарного диабета связывают с инсулинорезистентностью, обусловленной прямым действием антипсихотика, а также ожирением, дисфункцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и их апоптозом [75]. Было установлено, что антипсихотики могут воздействовать на сигнальные пути инсулина (фермент фосфоинозитид-3-киназу), и тем самым ослаблять поглощение глюкозы мышечными клетками [75]. Терапия нейролептиками нередко способствует увеличению жировой ткани, которая, как было описано выше, является источником адипокинов (лептина, резистина и др.), провоспалительных цитокинов, СЖК, участвующих в механизмах развития инсулинорезистентности [4, 13, 15, 35, 224]. В моделях на животных были получены данные, что антипсихотики способны оказывать прямое повреждающее действие на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, вызывая их дисфункцию и апоптоз [75].

Дислипидемия – нарушения липидного обмена, которые характеризуются увеличением общего холестерина (ОХ) и ХС ЛПНП, низкой концентрацией ХС ЛПВП и высоким уровнем ТАГ. Известно, что эта метаболическая аномалия ассоциирована с развитием ишемической болезни

сердца и серьезных цереброваскулярных заболеваний [149]. Установлено, что терапия нейролептиками приводит к нарушениям липидного обмена. M. De Hert et al. (2011) обнаружили, что уровень ТАГ и ОХ может повышаться уже в самом начале лечения антипсихотическими препаратами. Также они установили, что эти побочные эффекты могут предшествовать увеличению веса. Авторы предположили, что молекулярные эффекты нейролептиков не всегда связаны с увеличением веса [87]. По данным литературы дислипидемические нарушения могут вызвать как АВП, так и АПП. K. Buhagiar et al. (2019) выявили, что клозапин, оланзапин и рисперидон были связаны с развитием дислипидемии, однако повышение ОХ и ТАГ при терапии оланзапином и рисперидоном статистически не отличалось от изменений этих параметров при применении галоперидола [67]. K. Yoshida, H. Takeuchi (2021) высказали предположение, что развитие дислипидемии не ассоциировано с дозой применяемого нейролептика [303].

Точный механизм ухудшения липидного профиля при терапии антипсихотиками неизвестен. Обсуждается, что ухудшение уровня липидов крови может быть связано с увеличением массы тела и висцеральной жировой ткани [37, 224]. Также предполагается, что нейролептики могут способствовать включению 14 С-ацетата в жирные кислоты и производные липидов, индуцировать синтез холестерина и аполипопротеина В. Кроме того АПП и АВП могут ингибировать различные ферменты биосинтеза холестерина. Это в свою очередь может приводить к накоплению различных стероидных метаболитов и увеличению производства различных сложных липидов (фосфолипидов и триглицеридов) [37].

Таким образом, у больных шизофренией отмечается высокая частота встречаемости метаболических расстройств с разнообразными их клиническими проявлениями. В настоящее время рассматривается мультифакторная модель возникновения метаболических нарушений у пациентов с шизофренией, которая включает в себя не только влияние психофармакотерапии, но и ассоциацию метаболических расстройств с

эндокринными и иммунными нарушениями, психопатологическими симптомами и поведенческими особенностями, и конечно – с генетическими факторами. Поскольку метаболические расстройства предрасполагают к развитию сердечно-сосудистой патологии, которая является основной причиной преждевременной смерти больных шизофренией, их изучение у данной категории пациентов является актуальной задачей современной психиатрии.

### **1.5. Клиническое значение исследования полиморфизмов генов дофамин-β-гидроксилазы, дофаминовых и серотониновых рецепторов: ассоциация с шизофренией и эффектами антипсихотической терапии**

В течение последних десятилетий проводятся интенсивные исследования с целью определения влияния генетических вариаций на эффективность и безопасность антипсихотической терапии. Учитывая механизм действия нейролептиков, внимание исследователей было сосредоточено на дофаминергические и серотонинергические лекарственные мишени, а также гены, ответственные за метаболизм нейромедиаторов [190].

#### *1.5.1. Исследования полиморфных вариантов генов дофаминергических (D<sub>2</sub>) рецепторов и дофамин-β-гидроксилазы у больных шизофренией*

Дизрегуляции дофаминергической системы головного мозга отводится ключевая роль в патогенезе шизофрении. Антипсихотические препараты, блокируя дофаминергические D<sub>2</sub>-рецепторы в мезолимбической области головного мозга, способствуют ослаблению или исчезновению психотических симптомов [71]. Воздействие нейролептиков на D<sub>2</sub>-рецепторы, расположенные в других отделах мозга, является причиной развития побочных эффектов: двигательных и эндокринных нарушений, расстройств пищевого поведения [239].

Внимание многих исследователей было сосредоточено на изучение полиморфизмов генов дофаминовых рецепторов, мутации в которых

приводят к изменению их экспрессии или способности связываться с дофамином, и определяют выраженность антипсихотического действия и побочных эффектов нейролептиков [310]. Установлено, что полиморфизмы гена D<sub>2</sub>-рецептора с одной стороны ответственны за антипсихотический эффект лекарственных препаратов, а с другой – связаны с развитием поздней лекарственной дискинезии и риском развития метаболических нарушений [18].

Ассоциация полиморфного варианта гена дофаминового рецептора D<sub>2</sub> (DRD2) rs6277 (957C>T, Pro319Pro) с шизофренией была обнаружена в различных популяциях. Отечественными исследователями из российской популяции были обследованы 311 больных шизофренией и 364 психически здоровых людей в качестве контроля. Результаты исследования установили связь между полиморфизмом rs6277 и шизофренией, при этом частота аллеля С и генотипа С/С была выше у пациентов по сравнению с контрольной группой [183]. Е.Т. Vetcheva et al. (2009) по результатам исследования, в которое было включено 255 болгарских пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством, и 556 болгарских здоровых добровольцев, сообщили об ассоциации полиморфизма rs6277 с шизофренией [58]. Н. Fan et al. (2010) при изучении rs6277 у больных шизофренией в китайской популяции подтвердили ассоциацию rs6277 с этим заболеванием [103]. При исследовании зависимости клинических особенностей шизофрении от носительства генотипов C957T I. Nkam et al. (2017) указали на связь rs6277 с когнитивными нарушениями, а J. Han et al. (2017) выявили ассоциацию rs6277 с эффективностью терапии рисперидоном [131, 194]. Были изучены возможные ассоциации появления метаболических нарушений у больных шизофренией с носительством генотипов rs6277. В.Р. Lawford et al. (2016) обнаружили, что генотип С/С rs6277 является не только генотипом риска развития шизофрении, но и связан с повышением уровня глюкозы в крови в выборке пациентов с шизофренией [161]. D.J. Müller DJ (2012) сообщили, что в европейской и афроамериканской выборках носительство аллеля С или

генотипа C/C однонуклеотидного полиморфизма rs6277 повышает риск увеличения веса при антипсихотической терапии [185].

Дофамин β-гидроксилаза (DβH) – фермент, который катализирует превращение дофамина в норадреналин в синаптических везикулах или хромаффинных гранулах нейронов и нейросекреторных клетках. Активность этого фермента является высоко наследуемым признаком и, как было установлено, изменяется при различных психических заболеваниях: болезни Альцгеймера, синдроме дефицита внимания и гиперактивности, биполярном аффективном расстройстве, посттравматическом стрессовом расстройстве и шизофрении [83, 124]. Кроме того, нарушение обмена норадреналина и снижение активности DβH участвуют в механизмах формирования инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа и ожирения [124].

Были установлены ассоциации полиморфных вариантов гена *DβH* с шизофренией и с выраженностью психопатологических симптомов. Так, была обнаружена связь полиморфизма rs1611114 с шизофренией и ее клиническими симптомами в одной из китайских популяций [168]. Другими китайскими исследователями установлено, что полиморфизм гена *DβH 5'-Ins/Del* может быть ассоциирован с тяжестью позитивных симптомов и глубиной когнитивных нарушений у больных с первым психотическим эпизодом и особенностями течения шизофрении [142, 143].

Исследования по изучению полиморфного варианта гена *DβH* rs1611115 (*C1021T*) у больных шизофренией немногочисленные. J.F. Cubells et al. (2011) при исследовании плазмы крови и генетического материала, полученных от больных шизофренией и их родственников, обнаружили связь rs1611115 с активностью ДβГ в плазме крови [83]. В исследованиях последних лет у больных шизофренией были выявлены ассоциации rs1611115 с активностью ДβГ плазмы крови, выраженностью общих симптомов и тяжестью поздней дискинезии, связанной с антипсихотической терапией [214, 257]. В доступной нам литературе не встретилось сообщений

об ассоциации rs161115 с метаболическими нарушениями, однако, по данным зарубежных авторов, носительство аллель rs161115 связано с тонусом периферического отдела симпатической нервной системы, контролирующей различные обменные процессы, в том числе липолиз жировой ткани и синтез жирных кислот в печени [52, 65, 260]. Поскольку rs161115 ассоциирован с активностью фермента ДβГ, участвующего обмене дофамина и норадреналина, связь rs161115 с выраженностью клинических и побочных эффектов нейролептиков высоко вероятна.

### *1.5.2. Полиморфные варианты гена серотониновых (5HT<sub>2a</sub>) рецепторов у пациентов с шизофренией*

К настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие о вовлеченности серотонинергической системы головного мозга в патофизиологию шизофрении. Было высказано предположение, что длительная обширная серотонинергическая перегрузка коры головного мозга может быть ключевой причиной этого расстройства. Считается, что сигнализация на основе серотониновых рецепторов играет важную роль в действии атипичных антипсихотиков [250]. АВП имеют сродство к рецепторам серотонина, в том числе типа 2А (HTR2A). Нейровизуализационные исследования показали, что высокая активность АВП в отношении рецепторов HTR2A ассоциирована с уменьшением негативных симптомов и улучшением когнитивных функций. Кроме того, с воздействием АВП на рецепторы HTR2A связывают появление метаболических расстройств [239]. Полиморфные варианты гена серотонинового рецептора HTR2A в настоящее время рассматриваются как наиболее перспективные в отношении прогноза ответа на антипсихотическую терапию [18].

Ген серотонинового рецептора обладает высокой полиморфностью. Одним из полиморфизмов, который был изучен во многих исследованиях, является rs6313 (*T102C*). Изучение ассоциации rs6313 с шизофренией было

проведено в различных популяциях, результаты полученных исследований оказались противоречивыми. Д.Ю. Галактионова и соавт. (2012) исследовали выборку больных шизофренией, проживающих на территории Республики Башкортостан и не обнаружили статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей полиморфного варианта гена *HTR2A* rs6313 между группами больных шизофренией и психически здоровыми донорами [8]. S.H. Yildiz et al. (2013) при исследовании турецкой популяции также не установили значимую связь между шизофренией и генотипическими или аллельными частотами полиморфизмов гена *HTR2A* rs6313 (*102T/C*) [302]. Однако китайские исследователи (2013) выявили генотипическую ассоциацию полиморфизма *T102C* и шизофрении у ханьцев, при этом значимая ассоциация с шизофренией была обнаружена у аллеля Т [191]. S.P. Sujitha et al. (2014) провели исследование на тамильскоязычной популяции в Южной Индии. Они показали достоверную ассоциацию гомозиготного генотипа *C/C* rs6313 с шизофренией, достоверно более высокую частоту гомозиготного генотипа *T/T* rs6313 в контрольной популяции по сравнению со случаями [252].

При изучении полиморфных вариантов *HTR2A* были исследованы ассоциации полиморфизмов с клиническими проявлениями психических расстройств и эффектами лекарственных препаратов. A. Özçetin et al. (2014) обнаружили ассоциацию полиморфизма гена *HTR2A* rs6313 (*T102C*) с исполнительными когнитивными и мягкими неврологическими двигательными дисфункциями у больных шизофренией. При этом пациенты, гомозиготные по аллелю *C*, в отличие от пациентов, несущих аллель *T*, имели значительно худшие результаты теста Струпа и более выраженный двигательный дефицит. И, наоборот, такие параметры тяжести заболевания, как выраженность негативных и положительных симптомов, возраст начала заболевания, количество госпитализаций, семейный анамнез психоза и степень ответа на лечение не различались между генотипами rs6313 [203]. J. Zhang et al. (2008) обследовали 329 психически больных, у которых в

анамнезе были суицидальные попытки и 297 пациентов, у которых их не было. Исследователи не выявили связь между генотипами rs6313 и суицидальным поведением [308]. J.Y. Wang et al. (2015) при проведении метаанализа объединили данные из предыдущих опубликованных работ, чтобы прояснить связь между rs6313 и попытками самоубийства. Сначала не было обнаружено достоверных различий в распределении генотипов rs6313 между теми, кто пытался совершить самоубийство, и здоровыми донорами. Результаты были аналогичны при сравнении с представителями контрольной группы людей, у которых в анамнезе были суицидальные попытки и психические расстройства. Но, когда был проведен подгрупповой анализ типов психических расстройств, была обнаружена ассоциация генотипа C/C rs6313 с риском суицидального поведения у больных шизофренией [283].

Неоднозначные данные были получены при оценке связи rs6313 с ответом на антипсихотическую терапию. L. Zhao et al. (2019) исследовали выборку из 1664 пациента с шизофренией, чтобы определить, ответственны ли полиморфные варианты генов *DRD2* и *HTR2A* за терапевтический эффект АВП. Результаты в отношении полиморфного варианта rs6313 оказались неубедительными [314]. В позднем исследовании E. Maffioletti et al. (2020) провели исследование генетической ассоциации между rs6313 и антипсихотическим ответом в двух группах больных шизофренией, получавших монотерапию рисперидоном (n=121) и оланзапином (n=100). Авторы выявили связь аллеля Т с клиническим улучшением в обеих исследуемых группах [173]. Ассоциация rs6313 с метаболическими побочными эффектами антипсихотиков до конца не выяснена. Имеются сообщения, что у носителей генотипа C/C при терапии рисперидоном масса тела увеличивается меньше, чем у обладателей генотипа T/T. Однако не было обнаружено связи генотипов rs6313 и увеличением веса у пациентов, принимающих клозапин [169].

Исследования по изучению rs7997012 являются единичными. Отечественными авторами не было выявлено статистической разницы частот



генотипов и аллель rs7997012 между больными шизофренией и группой контроля [8]. Однако L. Zhao et al (2019) установили ассоциацию генотипов rs7997012 с редукцией позитивных симптомов у больных шизофренией, получавших лечение АВП, а В. Laika B et al. (2010) – связь генотипов rs7997012 с появлением побочных эффектов терапии оланзапином [160, 314].

Таким образом, к настоящему времени накоплены данные об ассоциации полиморфных вариантов генов, ответственных за дофаминергическую и серотонинергическую нейротрансмиссию, с клиническими особенностями шизофрении, ответом на лечение и появлением побочных эффектов антипсихотической терапии.

## **1.6. Роль полиморфизмов генов аполипопротеинов А, В, С3, Е и рецептора лептина в возникновении дислипидемии и метаболических нарушений**

### *1.6.1. Значение полиморфизмов генов аполипопротеинов А, В, С3, Е для формирования дислипидемии и метаболических расстройств*

Аполипопротеины – белковые компоненты липопротеинов, отвечающих за транспорт липидов. Аполипопротеины соединяются со свободным холестерином, эфирами холестерина, фосфолипидами и ТАГ, образуя липопротеины различной плотности [291].

Аполипопротеин А1 (апоА1) является основным белковым компонентом ЛПВП. АпоА1 присутствует в нейронах головного и спинного мозга, что свидетельствует о возможной его роли в психических процессах. АпоА1 синтезируется в плазме и попадает в мозг, пересекая гематоэнцефалический барьер [291].

Аполипопротеин В (апоВ) вырабатывается преимущественно в печени и кишечнике, и имеет две формы – АпоВ48 и апоВ100. Это основной белок, который входит в состав хиломикронов, ЛПНП и ЛПОНП [291].

Аполипопротеин С3 (апоС3) является белковой составляющей ЛПОНП и ЛПВП. Роль апоС3 в обмене липопротеинов до конца не выяснена. Тем не

менее, установлено, что в состоянии нормолипидемии у людей большая часть апоС3 плазмы связана с ЛПВП, а у пациентов с гипертриглицеридемией апоС3 в основном обнаруживается в ЛПОНП [85].

Аполипопротеин Е (апоЕ) содержится во всех липопротеинах плазмы. Известно, что около 10-20 % ЛПОНП в своем составе имеют апоЕ. АпоЕ встречается в трех изоформах: Е2, Е3 и Е4. Этот липопротеин имеет большое значение для транспорта холестерина и метаболизма липопротеиновых частиц. Также он участвует в иммунной регуляции, регенерации нервов, активации липолитических ферментов, синаптогенезе, является лигандом для различных рецепторов, способствует гомеостазу нейронов и восстановлению тканей. АпоЕ синтезируется в большинстве органов и в значительных количествах вырабатывается в головном мозге, который по величине его синтеза занимает второе место. АпоЕ, связываясь с рецепторами ЛПНП, которые имеются на мембранах нейронов, участвуют в механизмах роста аксонов и выживании нейронов. АпоЕ, как и холестерин, необходим для поддержания миелиновых и нейрональных синапсов [291].

К настоящему времени участие апопротеинов в патогенезе шизофрении до конца не установлено. Отечественными зарубежными исследователями было обнаружено снижение содержания АпоА1 в крови у больных шизофренией [61, 157]. Интересные данные получили X. Song et al. (2014), которые на 8-й недели терапии риспериδοном зарегистрировали значимое повышение АпоА1 у больных с первым эпизодом шизофрении, ранее никогда не принимавших антипсихотики [246]. С. Walss-Bass et al (2019) наблюдали повышенные уровни АпоВ у больных шизофренией, получавших лечение нейролептиками [278]. По данным некоторых авторов апоВ повышен у больных с манифестацией шизофрении еще до начала антипсихотической терапии [27]. A.S. Voiko et al. (2019) зарегистрировали повышение содержания апоС3 у больных шизофренией только при развитии у них МС [61]. J.G. Sutcliffe, E.A. Thomas (2002) сообщили о повышении уровня апоЕ в крови у больных шизофренией [258]. Однако, В. Dean B et al. (2008) выявили

снижение этого биохимического параметра у больных с расстройствами шизофренического спектра [90], а в исследованиях последних лет не было обнаружено статистических различий между содержанием апоЕ у пациентов с шизофренией и представителями контрольной группы [61].

Ген *APOA1* кодирует апоА1, который является основным белковым компонентом ЛПВП. Одним из полиморфных вариантов *APOA1* является rs670 (*G75A*). В литературе описана ассоциация rs670 с нарушением содержания не только ХС ЛПВП, но и липидов других фракций. S.A. Al-Bustan et al. (2013) сообщили, что носители аллеля А rs670 были в 1,77 раза более подвержены «рisku» повышения уровня ОХ и в 1,66 раза более склонны к повышению уровня ЛПНП [41]. Ряд исследований продемонстрировал ассоциацию rs670 с МС и его компонентами. Y. Wu et al. (2016) обнаружили, что субъекты, несущие генотипы G/A и A/A rs670, имели повышенный риск развития МС по сравнению с субъектами с генотипом G/G [293]. F. Hosseini-Esfahani et al. (2017) при исследовании более 414 человек с МС и 414 представителей группы контроля также зарегистрировали связь rs670 с риском развития МС [140]. При изучении влияния rs670 на некоторые компоненты МС D.A. de Luis et al. (2019) выявили ассоциацию генотипов rs670 с такими характеристиками МС как уровень глюкозы и инсулина в сыворотке крови, индекс инсулинорезистентности, масса тела, окружность талии [89].

Ген *APOB* находится на 2-й хромосоме и играет ключевую роль в метаболизме липопротеинов и тесно связано с возникновением и развитием гиперлипидемии [307]. Так, по данным китайских исследователей полиморфизмы гена *APOB* rs1042034, rs2163204, rs512535, rs676210 и rs679899 ассоциированы с риском возникновения гиперлипидемии [128]. Кроме того, установлено, что полиморфные варианты гена *APOB* связаны с развитием семейной гиперхолестеринемии – наследственного аутосомно-доминантного заболевания, возникающего в результате дефектов рецептора ЛПНП, апоВ или генов пропротеинконвертазы [106]. Полиморфизм гена

*APOB* rs5742904 (*R3500Q*, *Arg3527Gln*) изучен недостаточно. К настоящему времени известно, что rs5742904 связан с гиперлипидемией, повышенным риском развития атеросклероза и семейной гиперхолестеринемией [43].

Ген *APOC3* был открыт и охарактеризован почти 50 лет назад. Этот ген находится в мультигеновом кластере *APOA5/APOA4/APOC3/APOA1* на длинном плече хромосомы человека 11q23. Полиморфизм rs5128 также известный как *C3238G* был первым полиморфным сайтом, обнаруженным в гене *APOC3* [93]. Несмотря на то, что опубликованные данные демонстрировали некоторые противоречивые результаты, недавний метаанализ показал, что полиморфизм rs5128 достоверно связан с уровнями АпоС3, ТАГ, ОХ, ЛПНП в плазме крови натощак, причем носители аллеля G имели более высокие уровни апоС3, ТАГ и ЛПНП [249]. Z.H. Malalla et al. (2019) обнаружили не только связь аллеля G rs5128 с повышенным уровнем ТАГ, но и выявили ассоциацию аллеля G с высоким индексом массы тела и увеличением содержанием ЛПОНП в плазме крови [174]. Y. Wu et al. (2016) при изучении полиморфизма rs5128 у людей с МС установили, что распределение аллеля G или C rs5128 достоверно не отличалось между группой с МС и группой без МС, однако субъекты с генотипом G/C имели повышенный риск развития МС по сравнению с субъектами, несущими генотипы G/G или C/C [293].

Ген *APOE* расположен на 19-й хромосоме. Он полиморфен с тремя общими аллелями,  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  и  $\epsilon 4$ , кодирующими три изоформы белка; E2, E3 и E4. Шесть наиболее распространенных генотипов ранжируются от наиболее распространенных до наименее распространенных:  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 2$ ,  $\epsilon 4/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 4/\epsilon 2$  и  $\epsilon 2/\epsilon 2$ .  $\epsilon 3$  является наиболее встречающимся аллелем, и примерно 60% североамериканцев являются гомозиготами по этому генетическому варианту [159]. В литературе описаны ассоциации полиморфизмов гена *APOE* с развитием дислипидемии. По данным нескольких метаанализов аллель  $\epsilon 4$  ассоциирован с повышением уровня ОХ, ХС ЛПНП, увеличением смертности от ишемической болезни сердца и снижением концентрации ХС

ЛПВП [102]. В исследованиях последних лет было обнаружено, что уровни ТАГ и ХС ЛПНП были ниже у носителей аллеля  $\epsilon 2$ , чем у носителей аллеля  $\epsilon 3$ . Напротив, носители аллеля  $\epsilon 4$  имели значительно более высокие средние значения этих уровней липидов плазмы, чем носители аллелей  $\epsilon 2$  и  $\epsilon 3$  [256]. Данные о связи полиморфизмов гена *APOE* с МС противоречивые. N. Vućinić (2014) et al. при исследовании полиморфизмов гена *APOE* у людей с МС в Сербии предположили, что аллель  $\epsilon 4$  может выступать в качестве одной из детерминант развития МС [277]. Y. Sun Y et al. (2016) установили, что аллель  $\epsilon 4$  связан со многими отдельными компонентами МС, в то время как аллель  $\epsilon 2$  был связан со снижением риска МС у мужчин китайской уйгурской национальности [256]. Однако при исследовании хорватской чешской и американских популяций не было обнаружено ассоциации полиморфизмов гена *APOE* с развитием МС [150, 159].

Полиморфный вариант гена *APOE* rs769452 (*Leu28Pro*) впервые был описан в 1999 году и в настоящее время является наименее изученным полиморфизмом гена *APOE*. Отечественными исследователями была выявлена ассоциация rs769452 с показателями липидного обмена: у носителей генотипа Leu/Pro содержание холестерина в крови превышало значения аналогичного показателя у носителей генотипа Leu/Leu [22].

Полиморфизмы гена *APOE* ранее изучались у больных шизофренией. S.M. Al-Asmary et al. (2015) выявили, что частоты аллеля  $\epsilon 2$  и генотипов  $\epsilon 2/\epsilon 3$  и  $\epsilon 2/\epsilon 4$  были значительно выше у больных шизофренией по сравнению с контролем, напротив, частоты аллеля  $\epsilon 3$  и генотипа  $\epsilon 3/\epsilon 3$  были ниже у пациентов по сравнению с контролем. Авторы предположили, что аллель  $\epsilon 2$  и его гетерозиготные генотипы могут повышать восприимчивость к шизофрении, а аллель  $\epsilon 3$  обладает защитным эффектом в отношении развития шизофрении [40]. T.B. González-Castro et al. (2015) по результатам проведенного метаанализа сообщили о возможном защитном эффекте аллеля  $\epsilon 3$  в отношении возникновения расстройств шизофренического спектра [123]. В доступной литературе нам встретилось описание только одного

исследования ассоциации у больных шизофренией параметров липидного обмена с полиморфизмами гена *APOE*. W. Li (2020) сообщил, что у китайских больных шизофренией аллель  $\epsilon 2$  был связан с более низким уровнем сывороточного ЛПНП [163]. Опубликованы данные об ассоциации полиморфизмов гена *APOE* у больных шизофренией с выраженностью галлюцинаторных, бредовых, аффективных и когнитивных расстройств [147, 163, 290].

*1.6.2. Ассоциация полиморфизмов гена рецептора лептина с метаболическими нарушениями, возникающими при антипсихотической терапии, у больных шизофренией*

Рецептор лептина – это рецептор цитокинов типа I, который кодируется геном *LEPR* и функционирует как рецептор гормона лептина. Рецептор лептина представляет собой единый трансмембранно-доменный рецептор и состоит из внеклеточных, трансмембранных и внутриклеточных секций. Полиморфизм гена *LEPR* rs1137101 (*Arg223Gln*) является одним из наиболее распространенных полиморфизмов, и считается, что он связан с увеличением массы тела и высоким уровнем лептина из-за повреждения способности рецептора лептина к передаче сигналов [218]. Поскольку развитие инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа патогенетически связано с ожирением, были проведены исследования по установлению возможной роли полиморфизмов гена *LEPR* в возникновении нарушений углеводного обмена. M.M Yang et al. (2016) обнаружили, что rs1137101 достоверно ассоциирован с развитием сахарного диабета 2 типа. Генетический эффект с аллелем Arg показал положительную ассоциацию с сахарным диабетом 2 типа в 1,19-1,82 раза в различных генетических моделях [298].

Данные зарубежных исследований по изучению ассоциации полиморфизма *Arg223Gln* с метаболическими нарушениями у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию, неоднозначные.

V.L. Ellingrod et al. (2007) показали связь rs1137101 с повышением массы тела у больных шизофренией, принимавших оланзапин [97]. J.G. Gregoor et al. (2009) сообщили, что у женщин, получавших лечение нейролептиками, генотипы Gln/Arg и Arg/ Arg были связаны с более низким риском развития ожирения [127]. Однако в поздних исследованиях не были обнаружены ассоциации rs1137101 с изменениями веса и МС у больных шизофренией при антипсихотической терапии [64, 213].

Имеются единичные сообщения о связи rs1137101 с возникновением дислипидемии у больных при терапии антипсихотиками. E. Fernández et al. (2010) исследовали параметры липидного обмена у больных, принимающих клозапин. Авторы установили, что носители генотипа Gln/Gln имели наиболее низкие уровни ТАГ в крови [105]. J.G. Gregoor et al. (2010) сообщили о более низком значении коэффициента, показывающего отношение ОХ к ЛПВП, у носителей аллеля Arg, получающих лечение антипсихотическими препаратами [126].

Таким образом, полиморфные варианты генов аполипопротеинов и рецептора лептина могут быть связаны с формированием метаболических нарушений, в том числе у больных шизофренией. Нередко опубликованные данные демонстрировали противоречивые результаты, что могло быть связано с изучением авторами разнородных выборок. В связи с этим ассоциации полиморфизмов генов аполипопротеинов и рецептора лептина с метаболическими нарушениями, возникающих при антипсихотической терапии, требуют дальнейшего изучения.

## 1.7. Резюме

Компоненты МС (инсулинорезистентность, дислипидемия, ожирение, артериальная гипертензия) представляет собой единую метаболическую цепь, которая связывает несколько факторов риска. Это совокупность взаимосвязи по принципу порочного круга, когда неблагоприятное изменение одного из факторов может привести к усугублению другого. Распространенность МС у больных шизофренией по данным разных авторов составляет от 27 до 67%. МС тесно связан с развитием сердечно-сосудистой патологии, которая является основной причиной ненасильственной смертности у больных шизофренией. По этой причине МС не только нарушает качество жизни у пациентов, страдающих шизофренией, но и сокращает ее продолжительность. Причины и механизмы формирования МС сложны и многогранны. К настоящему времени установлено, что адипокины имеют большое значение в развитии и прогрессировании МС, однако роль многих из них в патогенезе МС требует дальнейшего изучения. Необходимо учитывать, что разнообразные метаболические нарушения определяются у пациентов с первым эпизодом шизофрении. По этой причине больные шизофренией, получающие антипсихотическую терапию, изначально уготованы к появлению метаболических расстройств. Кроме того, на возникновение и выраженность метаболических нарушений у больных шизофренией оказывает влияние не только лечение нейролептиками, но и генетические факторы. Поэтому, комплексное изучение клинических, биохимических параметров метаболических расстройств и полиморфизмов генов, ответственных за метаболические нарушения, дает возможность не только глубже понять механизмы формирования МС при антипсихотической терапии, но и позволяет прогнозировать появление метаболических расстройств, что актуально для разработки клинических рекомендаций персонализированной терапии.



## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Дизайн исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки, выполнялось в рамках Государственного задания Министерства Здравоохранения Российской Федерации на осуществление научных исследований и разработок.

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 года. Исследование одобрено в локальном этическом комитете ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России 22.01.2016 года, протокол № 76. От всех обследованных получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование проводилось с 2016 по 2020 годы на базе ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница им. В.Х. Кандинского» в отделении клиники первого психотического эпизода, в котором получают стационарную психиатрическую помощь все пациенты с первым психотическим эпизодом, проживающие на территории Забайкальского края.

*Критерии включения в исследование для пациентов:*

1. Пациенты мужского и женского пола европеоидной расы, родившиеся и проживающие на территории Забайкальского края.
2. Диагноз «Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года», выставленный на основании критериев МКБ-10.
3. Наличие острого психотического состояния (общий балл по шкале позитивных и негативных синдромом (PANSS) не менее 80).
4. Возраст от 18 до 40 лет.
5. Индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 25 кг/м<sup>2</sup>.

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

*Критерии исключения из исследования для пациентов:*

1. Беременность или период лактации.

2. Злоупотребление алкоголем или употребление других психоактивных веществ в течение 6 месяцев перед включением в исследование.

3. Наличие в анамнезе эндокринных заболеваний, хронического вирусного гепатита В или С, опухолевых образований, судорожного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения, менингита, энцефалита.

*Критерии включения в исследования для субъектов контрольной группы:*

1. Субъекты мужского и женского пола европеоидной расы, родившиеся и проживающие на территории Забайкальского края.

2. Отсутствие в анамнезе каких-либо психических расстройств.

3. Отсутствие в анамнезе периода приема антипсихотических препаратов.

4. Возраст от 18 до 40 лет.

5. Индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 25 кг/м<sup>2</sup>.

6. Нормальные показатели при физикальном обследовании жизненно важных функций.

*Критерии исключения из исследования для субъектов контрольной группы:*

1. Беременность или период лактации.

2. Злоупотребление алкоголем или употребление других психоактивных веществ в течение 6 месяцев перед включением в исследование.

3. Субъект имеет острое заболевание или обострение хронического, по поводу чего получает терапию.

4. Наличие в анамнезе эндокринных заболеваний, хронического вирусного гепатита В или С, опухолевых образований, судорожного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения, менингита, энцефалита.

Согласно вышеописанным критериям изначально было скринировано 238 больных, но в дальнейшем 26 пациентов выбыли из исследования по разным причинам (отказ от продолжения лечения в психиатрическом стационаре, необходимость изменения схемы терапии в связи с выраженным ухудшением психического состояния, выявление клинически значимой соматической патологии). Таким образом, исследование завершили 212 пациентов (109 больных мужского пола и 103 – женского). Возраст больных составил  $27 \pm 6$  лет.

Согласно критериям включения и исключения из исследования, в группу контроля вошли 152 здоровых добровольца (мужчин было 70, женщин – 82, средний возраст составил  $26 \pm 4$  лет). Субъекты контрольной группы и группы пациентов по количеству мужчин и женщин не имели статистических различий ( $\chi^2=0,892$ ,  $p=0,345$ ). Также представители контрольной группы и пациенты были сопоставимы по возрасту, массе тела и индексу массы тела (ИМТ) (табл. 1).

Таблица 1

Параметры для сравнения	Пациенты	Субъекты контрольной группы	Значение p
Возраст	$27,1 \pm 6,2$	$26,9 \pm 4,4$	0,845
Масса тела	$64,0 \pm 10,8$	$63,9 \pm 10,9$	0,758
ИМТ	$21,8 \pm 2,8$	$21,5 \pm 3,5$	0,696

*p* – уровень значимости различий между группами.

Включенные в исследование больные для купирования острой психотической симптоматики получали терапию галоперидолом или

рисперидоном. Выбор основного препарата, а также его дозы осуществлялся эмпирическим путем, на усмотрение лечащего врача. При необходимости, в связи с развитием экстрапирамидных расстройств к терапии добавлялся тригексифенидил, в качестве корректора.

Были сформированы две клинические группы.

В 1-й группе (n=105) больным проводилась терапия галоперидолом. Учитывая наличие инъекционной формы галоперидола, лечение начинали с внутримышечного введения раствора галоперидола в дозе 10 мг в сутки, разделенную на 2 приема. Через 5-7 дней пациентов переводили на прием галоперидола перорально в дозе 10-20 мг в сутки. Средняя суточная доза препарата составила  $14,7 \pm 2,3$  мг. При появлении экстрапирамидных расстройств в схему лечения включался тригексифенидил, средняя суточная доза которого составила  $4,3 \pm 0,9$  мг.

Во 2-й группе (n=107) пациенты для купирования психотических расстройств принимали рисперидон перорально в дозе 4-8 мг в сутки. Средняя суточная доза рисперидона составила  $5,9 \pm 1,4$  мг. При возникновении нейролептического синдрома к лечению добавляли тригексифенидил в средней суточной дозе  $3,6 \pm 0,7$  мг.

По количеству мужчин и женщин, ИМТ, общему баллу по шкале PANSS клинические группы статистически не различались ( $p=0,781$ ,  $p=0,775$ ,  $p=0,974$ , соответственно).

Антипсихотическая терапия проводилась в течение восьми недель. В это время все пациенты находились на стационарном лечении, в связи с этим физическая нагрузка и питание у них были идентичными.

Оценку психического состояния по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS), выраженности экстрапирамидных расстройств по шкале Симпсона-Ангуса (SAS), расчет ИМТ, измерение окружностей живота и бедер осуществляли 4 раза: до начала антипсихотической терапии, а также через 2, 4, и 8 недель лечения. Для молекулярно-генетического исследования

кровь у пациентов забирали однократно, для изучения биохимических параметров – дважды (до начала терапии и через 8 недель лечения).

## **2.2. Методы оценки клинических проявлений шизофрении и клинической динамики при антипсихотической терапии**

### *2.2.1. Клинико-психопатологический метод исследования*

Клинико-психопатологический метод исследования заключался в подробном анализе анамнестических сведений, полученных из медицинской карты стационарного больного, от его родственников, самого пациента. Изучались наследственная отягощенность по психическим заболеваниям, протекание беременности и родов у матери, особенности развития, полученное образование, характерологические свойства, перенесенные соматические и неврологические заболевания, характер потребления алкоголя и других психоактивных веществ. Исследовались длительность и клинические проявления инициального периода заболевания, продолжительность периода манифестации, характер и динамика развития симптомов и синдромов. Психическое состояние и его изменение при антипсихотической терапии оценивались клиническим методом на основе беседы с пациентом, анализе сведений, полученных от лечащих врачей и медицинского персонала.

### *2.2.2. Психометрический метод*

Изучение динамики психического состояния, проявлений нейрорепроductive синдрома и эффективности терапии проводилась при помощи психометрического метода. Для этого использовались следующие психометрические шкалы: шкала позитивных и негативных синдромов (PANSS), шкала общего клинического впечатления (CGI), шкала Симпсона-Ангуса (SAS). Показатели оценочных шкал регистрировали 4 раза: при

включении пациентов в исследование (до антипсихотической терапии), через 2, 4, и 8 недель от начала лечения.

Шкала позитивных и негативных синдромов (PANSS) состоит из трех разделов. Шкала PANSS используется для оценки тяжести симптомов и ответа на лечение при шизофрении и других психотических расстройствах. Шкала PANSS стала “золотым стандартом” для измерения психопатологии в клинических исследованиях [145]. Шкала PANSS оценивает наличие/отсутствие и тяжесть положительных симптомов, негативных симптомов и общей психопатологии у лиц с шизофренией или другими психотическими расстройствами. Шкала позитивных расстройств включает 7 симптомов: бред, концептуальная дезорганизация, галлюцинаторное поведение, возбуждение, грандиозность, подозрительность/преследование, враждебность. Шкала негативных расстройств имеет также 7 признаков: уплощение аффекта, эмоциональная отстраненность, недостаточный раппорт, пассивно-апатический социальный уход, трудности в абстрактном мышлении, недостаток спонтанности и плавности беседы, стереотипное мышление. В шкалу общих синдромов вошли 16 симптомов, которые не были включены в первые две шкалы. Каждый из психопатологических признаков всех трех шкал оценивается по степени выраженности в градациях от 1 до 7 баллов [201].

Шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale – CGI) используется для оценки тяжести симптомов и ответа на лечение в исследованиях больных с психическими расстройствами [68].

Подшкала CGI общей оценки тяжести психического состояния (CGI-S) – это 7-балльная шкала, которая требует, чтобы клиницист оценил тяжесть заболевания пациента на основе своего клинического опыта при работе с пациентами с таким же диагнозом. Возможные рейтинги: психически здоров, на грани психического заболевания, болен в легкой степени, болен в умеренной степени, болен в значительной степени, болен в тяжелой степени, относится к группе наиболее тяжело больных пациентов.

Подшкала CGI-I общей оценки изменения клинической картины заболевания в процессе терапии состоит из 7 пунктов, каждый из которых субъективно оценивает улучшение психического состояния пациента в процессе терапии. Подшкала представлена следующими клиническими характеристиками: существенное улучшение, выраженное улучшение, минимальное улучшение, без изменений, минимальное ухудшение, выраженное ухудшение [68].

Степень выраженности экстрапирамидной симптоматики регистрировали в соответствии со шкалой Симпсона-Ангуса (SAS) [5]. Шкала состоит из 10 симптомов, каждый из которых оценивается по пятибальной системе, отражающей выраженность экстрапирамидной симптоматики. Экстрапирамидные расстройства представлены следующими симптомами: походка, падение рук, дрожание плечевых мышц, скованность в локтях, скованность в кистях рук, покачивание ногами, опускание головы, постукивание по лбу над переносицей, тремор, слюнотечение. Для каждого симптома отмечался балл, наиболее соответствующий состоянию больного: 1 – вариант нормы, 2 – слабая выраженность, 3 – умеренная выраженность, 4 – сильная выраженность, 5 – очень сильная выраженность, 9 – не определяется из-за тяжести состояния.

### **2.3. Методы оценки клинических проявлений ранних метаболических нарушений при антипсихотической терапии**

Для исследования клинических проявлений ранних метаболических нарушений использовались антропометрические измерения: измерялись окружности живота и бедер, масса тела. Рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{Масса тела (кг)}}{\text{Рост в квадрате (м}^2\text{)}}$$

Антропометрические измерения осуществляли 4 раза: до начала антипсихотической терапии, а также через 2, 4, и 8 недель лечения.

#### **2.4. Лабораторные методы исследования**

Молекулярно-генетические и биохимические исследования были проведены на базе лаборатории молекулярной генетики и лаборатории экспериментальной и клинической биохимии Научно-исследовательского института молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Взятие венозной крови из кубитальной вены осуществлялось натощак, в одно и то же время (08:00). Для молекулярно-генетического исследования кровь у пациентов забирали однократно, для изучения биохимических показателей – дважды (до начала терапии и через 8 недель лечения).

##### *2.4.1 Молекулярно-генетические исследования*

Геномную ДНК человека выделяли из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (производитель НПФ «Литех», г. Москва).

Выявление полиморфных вариантов генов рецептора лептина (*LEPR*) rs1137101 (*Arg223Gln*), рецептора дофамина 2-го класса (*DRD2*) rs6277 (*957C>T, Pro319Pro*), дофамин-β-гидроксилазы (*DβH*) rs1611115 (*C1021T*) в геноме человека методом полимеразно-цепной реакции осуществляли с помощью реагентов «SNP-экспресс» (производитель НПФ «Литех», г. Москва). С образцом выделенной ДНК параллельно проводили две реакции амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров с помощью термоциклера «МахуGene» (США) с последующей электрофоретической детекцией продуктов.

Для анализа полиморфных вариантов генов аполиопротейна А1 (*APOA1*) rs670 (*G75A*), аполипопротеина С3 (*APOC3*) rs5128 (*C3238G*), аполипопротеина Е (*APOE*) rs769452 (*Leu28Pro*) применяли реагенты



производителя НПФ «Литех» (г. Москва), а для исследования полиморфного варианта аполипопротеина В (АРОВ) rs5742904 (R3500Q, Arg3527Gln), рецептора серотонина 2-го семейства типа А (HTR2A) rs6313 (T102C), rs7997012 – реагенты производителя ООО «ТестГен» (г. Ульяновск). Генетические полиморфизмы изучали методом полимеразно-цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием детектирующего амплификатора «ДТ 96» (Россия).

Молекулярно-генетические исследования были проведены у всех пациентов (n=212) и субъектов контрольной группы (n=152).

#### 2.4.2. Биохимические исследования

В сыворотке крови исследовали показатели липидного профиля, содержание незэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), глицерола, некоторых адипокинов.

Содержание общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТАГ), аполипопротеина А1 (апоА1), аполипопротеина В (апоВ), липопротеина (а) (ЛП(а)) определяли, используя стандартные коммерческие наборы (производитель «Thermo Fisher Scientific», США), при помощи биохимического анализатора «Indiko» (производитель «Thermo Fisher Scientific», США).

Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле:

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

Для определения общего уровня НЭЖК использовали колориметрический метод определения медных солей [1]. Уровень глицерола в сыворотке крови определяли методом ферментативного фотометрического

теста с глицерол-3-фосфатодексазой [223, 268]. Рассчитывали коэффициент «НЭЖК/глицерол», отражающий степень утилизации жирных кислот [31].

Для изучения адипокинов применялся мультиплексный анализ, который является разновидностью иммуноферментного анализа. Использовалась метаболическая панель «LEGENDplex» (производитель «BioLegend», США), которая позволяла одновременно определить содержание четырех человеческих адипокинов – лептина, адипонектина, адипсина, резистина. Метаболическая панель «LEGENDplex» обеспечивает более высокую чувствительность и более широкий динамический диапазон, чем традиционные методы иммуноферментного анализа. Количественное измерение адипокинов производили на цитофлуориметре «CytoFLEX LX» (производитель «Beckman Coulter», США).

Липидный профиль, содержание адипокинов, НЭЖК и глицерола в сыворотке крови были исследованы у 212 пациентов и 132 представителей контрольной группы.

## **2.5. Статистические методы обработки полученных данных**

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с применением пакетов анализа программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), MDR 3.0 (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR или многофакторное уменьшение размерности). Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ .

Проверку на нормальность распределения количественных показателей проводили с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Если изучаемые показатели не подчинялись нормальному закону распределения, применялись непараметрические методы статистической обработки данных. Описательная статистика изучаемых параметров представлена средним значением и средним квадратическим отклонением, медианой и межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей). Сравнение независимых выборок производилось при помощи U-критерия

Манна-Уитни, для сравнения двух зависимых групп по одному признаку применялся критерий Вилкоксона. При оценки связи между количественными признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена, значимым результат считался  $r > 0,3$  при  $p < 0,05$

При описании качественных данных использовали проценты или доли. При определении статистических различий между группами применяли критерий «хи-квадрат» Пирсона ( $\chi^2$ ).

Оценивалось распределение генотипов соответствию закону Харди-Вайнберга (использовали онлайн ресурс <https://www.easycalculation.com/health/hardy-weinberg-equilibrium-calculator.php>). При сравнении частот аллелей и генотипов использовали критерий «хи-квадрат» Пирсона ( $\chi^2$ ). Для оценки ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом рассчитывали показатель отношения шансов (OR) с расчетом для него 95% доверительного интервала (CI) по методу Б. Вульфа. Ассоциация сочетания полиморфных вариантов генов с развитием заболевания определялась методом MDR.

## 2.6. Клиническая характеристика больных с первым эпизодом шизофрении. Динамика редукции психопатологической симптоматики, выраженность экстрапирамидных симптомов при терапии галоперидолом и рисперидоном

### 2.6.1. Клиническая оценка больных с первым эпизодом шизофрении

При изучении анамнестических данных было установлено, что у 57,1% больных с первым эпизодом шизофрении наследственность психопатологически не отягощена. О наличии близких родственников, страдающих шизофренией, сообщили 6,1% пациентов. У 15,1% больных имелись родственники, страдающие другими психическими заболеваниями, у 15,6% родственники имели алкогольную зависимость, у 6,1% некоторые члены семьи погибли в результате суицидальных действий (табл. 2).

Таблица 2

#### Распределение больных по наследственной отягощенности (n=212)

Не отягощена		Шизофрения		Другие психические заболевания		Суициды у родственников		Алкоголизм	
абс	%	абс	%	абс	абс	%	абс	%	абс
121	57,1	13	6,1	32	121	57,1	13	6,1	32

В клинической группе преобладали пациенты со средне-специальным образованием (29,7%), неполное среднее образование имели 25,5% больных, высшее – 18,8% и незаконченное высшее – 6,6% (табл. 3).

Таблица 3

#### Распределение больных по полученному образованию (n=212)

Неполное среднее		Общее среднее		Средне-специальное		Незаконченное высшее		Высшее	
абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
54	25,5	39	18,4	63	29,7	14	6,6	42	19,8

При оценке социального статуса обследуемых пациентов было установлено, что на момент включения в исследование большая часть больных (60,4%) не работала, 28,8% имели официальное трудоустройство, 10,8% являлись студентами средних и высших учебных заведений (табл. 4).

Таблица 4

**Социальный статус пациентов с первым эпизодом шизофрении  
(n=212)**

Работает		Студент		Не занят	
абс	%	абс	%	абс	%
61	28,8	23	10,8	128	60,4

При сборе анамнестических данных от пациентов и их родственников инициальный период удалось проследить у 82,1% больных (табл. 5). Продолжительность инициального периода у 41% пациентов была менее 6 месяцев, у 31,2% больных инициальный период протекал в течение 1 года, у 9,9% пациентов длительность инициального периода прослеживалась в течение 2-5 лет. В этот период наблюдались замкнутость, утрата прежних интересов, отмечались невыраженные аффективные колебания, неврозоподобные расстройства, эпизоды психопатоподобного поведения.

Таблица 5

**Распределение больных по длительности инициального периода  
(n=212)**

Не прослеживается		До 6 месяцев		1 год		2-3 года		4-5 лет		Более 5 лет	
абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
38	17,9	87	41,0	66	31,2	11	5,2	6	2,8	4	1,9

Продолжительность периода от начала психотических расстройств до обращения в психиатрический стационар составила  $4,7 \pm 2,6$  недель. Большая часть пациентов (36,3%) в связи с выраженной дезинтеграцией поведения была доставлена в стационар специализированной бригадой скорой медицинской помощи, 20,8% больных были направлены участковыми психиатрами из диспансерного отделения больницы, 22,6% – районными психиатрами, 20,3% пациентов обратилось за психиатрической помощью самостоятельно по настоянию родственников.

В клинике психотических расстройств галлюцинаторно-бредовая симптоматика встречалась чаще всего (в 68% случаев), аффективно-

параноидные расстройства были диагностированы у 21%, а параноидные – у 11% больных.

По шкале общей оценки тяжести психического состояния (CGI-S) больные распределились следующим образом: психические расстройства в умеренной степени были определены у 32 (15,1%) пациентов, психические расстройства в значительной и тяжелой степени – у 91 (42,9%) и 89 (42%) больных, соответственно.

Результаты обследования по шкале PANSS показали, что в количественном отношении преобладала сумма баллов общих симптомов, второе и третье место заняли суммы позитивных и негативных симптомов (табл 6).

Таблица 6

**Симптомы шизофрении по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) у больных с первым эпизодом шизофрении до начала терапии (Ме (25-й; 75-й)) (n=212)**

Симптомы	Баллы
<b>Позитивные</b>	
P1. Бред	6,0 (5,0; 6,0)
P2. Концептуальная дезорганизация	4,0 (4,0; 5,0)
P3. Галлюцинаторное поведение	5,0 (2,0; 6,0)
P4. Возбуждение	4,0 (3,0; 4,0)
P5. Грандиозность	1,0 (1,0; 1,0)
P6. Подозрительность/преследование	5,0 (4,0; 6,0)
P7. Враждебность	1,0 (1,0; 4,0)
<b>Сумма баллов позитивных симптомов</b>	<b>26,0 (24,0; 30,0)</b>
<b>Негативные</b>	
N1. Уплотнение аффекта	3,0 (3,0; 4,0)
N2. Эмоциональная отстраненность	3,0 (3,0; 4,0)
N3. Недостаточный раппорт	3,0 (3,0; 4,0)
N4. Пассивно-апатический социальный уход	3,0 (2,0; 4,0)
N5. Трудности в абстрактном мышлении	2,0 (1,0; 3,0)
N6. Недостаток спонтанности и плавности беседы	3,0 (3,0; 4,0)
N7. Стереотипность мышления	3,0 (3,0; 4,0)
<b>Сумма баллов негативных симптомов</b>	<b>20,0 (17,0; 23,0)</b>
<b>Общие</b>	
G1. Соматическая озабоченность	1,0 (1,0; 1,0)
G2. Тревога	5,0 (4,0; 5,0)
G3. Чувство вины	1,0 (1,0; 3,0)
G4. Напряжение	5,0 (4,0; 5,0)
G5. Манерность и поза	3,0 (3,0; 3,0)
G6. Депрессия	4,0 (3,0; 5,0)

<b>Общие симптомы</b>	<b>Баллы</b>
G7. Двигательная заторможенность	3,0 (1,0; 3,0)
G8. Некооперативность	3,0 (1,0; 4,0)
G9. Мысли с необычным содержанием	4,0 (3,0; 4,0)
G10. Дезориентация	1,0 (1,0; 1,0)
G11. Нарушение внимания	3,0 (1,0; 4,0)
G12. Снижение рассудительности (критики) и осознания болезни	5,0 (5,0; 6,0)
G13. Волевые нарушения	4,0 (3,0; 4,0)
G14. Недостаточный контроль импульсивности	1,0 (1,0; 3,0)
G15. Погруженность во внутренние переживания (самопоглощенность)	4,0 (3,0; 4,0)
G16. Активное социальное уклонение	4,0 (3,0; 4,0)
<b>Сумма баллов общих симптомов</b>	<b>50,0 (46,0; 55,0)</b>
<b>ОБЩИЙ БАЛЛ</b>	<b>97,0 (91,0; 105,0)</b>

Бред, галлюцинаторное поведение, подозрительность концептуальная дезорганизация, возбуждение – позитивные симптомы, которые при оценке получили балл от 4 до 6. Негативные симптомы были выражены в легкой степени и чаще всего оценивались баллом 3. Из общих симптомов преобладали тревога, напряжение, снижение критики к болезни, депрессия, мысли с необычным содержанием, волевые нарушения, погруженность во внутренние переживания, активное социальное уклонение. Общий балл составил 97,0 (91,0; 105,0) (табл. 6).

### *2.6.2. Исследование динамики редукции психопатологической симптоматики у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии галоперидолом и рисперидоном*

При анализе изменений психического состояния при терапии галоперидолом по шкале CGI-i на 2-й неделе лечения было установлено незначительное улучшение у 80% пациентов, у 7,6% было отмечено существенное улучшение, у 10,5% – состояние было без изменений, а у 1,9% зарегистрировано незначительное ухудшение. В группе больных, принимавших рисперидон, у 73,8% пациентов произошло незначительное улучшение, у 12,2% – существенное улучшение и у 14% пациентов состояние

не изменилось. На 4-й неделе терапии в группе больных, получавших галоперидол, у 73,3% отмечено существенное улучшение, у 17,1% – незначительное улучшение и у 9,6% – выраженное улучшение. В группе, где проводилась терапии рисперидоном, у 74,8% пациентов выявлено существенное улучшение, у 13,1% – незначительное улучшение, у 12,1% – выраженное улучшение. На 8-й неделе терапии в группе пациентов, принимавших галоперидол, у 72,4% зафиксировано выраженное улучшение, а у 27,6% – существенное улучшение. В группе больных, получавших лечение рисперидоном, у 75,7% было отмечено выраженное улучшение, у 24,3% – существенное улучшение. Статистически значимых различий в оценке тяжести психического состояния между двумя клиническими группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (табл. 7).

По шкале PANSS при антипсихотической терапии изменение симптомов происходило следующим образом. В группе больных, принимавших галоперидол, позитивные симптомы по сравнению с начальным уровнем через 2 недели лечения снизились на 24% ( $p = 0,000001$ ), через 4 недели – на 44% ( $p = 0,000001$ ), через 8 недель – на 64% ( $p = 0,000001$ ). В группе пациентов, получавших лечение рисперидоном, позитивные симптомы по сравнению с уровнем до лечения через 2 недели терапии уменьшились на 28% ( $p = 0,000001$ ), через 4 недели – на 48% ( $p = 0,000001$ ) и через 8 недель – на 64% ( $p = 0,000001$ ). На 2-й недели терапии выраженность позитивных симптомов во 2-й клинической группе была меньше чем в 1-й ( $p = 0,004$ ), на 4-й и 8-й неделях лечения статистических различий между клиническими группами выявлено не было ( $p = 0,079$  и  $p = 0,162$ , соответственно).

В группе больных, получавших галоперидол, негативные симптомы через 2 недели лечения увеличились на 7,5% ( $p = 0,0007$ ), а в группе пациентов, принимавших рисперидон уменьшились на 4,8% ( $p = 0,026$ ). По сравнению с исходным уровнем, в группе больных, получавших лечение галоперидолом, через 4 недели негативные симптомы не изменились, через 8



недель уменьшились на 5% ( $p=0,0007$ ), а в группе больных, получавших терапию рисперидоном, через 4 недели снизились на 19% ( $p=0,000001$ ), через 8 недель – на 33,3% ( $p=0,000001$ ). Сумма негативных симптомов во 2-й группе была меньше чем в 1-й группой через 4 недели на 10,5% ( $p=0,004$ ), а через 8 недель – на 26,3% ( $p=0,000001$ ).

В группе пациентов, принимавших галоперидол, общие симптомы через 2 недели уменьшились на 18% ( $p=0,000001$ ), через 4 недели – на 43% ( $p=0,000001$ ), через 8 недель – на 60% ( $p=0,000001$ ). В группе больных, получавших рисперидон, общие симптомы через 2 недели редуцировались на 20% ( $p=0,000001$ ), через 4 недели – на 46% ( $p=0,000001$ ), через 8 недель – 60% ( $p=0,000001$ ). Статистических различий между группами по выраженности общих симптомов выявлено не было.

В группе больных, получавших лечение галоперидолом, общий балл через 2 недели снизился на 17,7% ( $p=0,000001$ ), через 4 и 8 недель на 35,4% и 50%, соответственно ( $p=0,000001$ ). В группе пациентов, принимавших рисперидон, общий балл через две недели уменьшился на 18% ( $p=0,000001$ ), через 4 и 8 недель на 40,2% и 55,7%, соответственно ( $p=0,000001$ ). Зафиксировано, что общий балл во 2-й группе через 4 и 8 недель терапии был меньше, чем в 1-й группе ( $p=0,049$  и  $p=0,0002$ , соответственно) за счет менее выраженных в этой группе негативных симптомов (табл. 8).

### *2.6.3. Оценка тяжести экстрапирамидных симптомов у больных с первым эпизодом шизофрении в процессе терапии галоперидолом и рисперидоном*

При оценке выраженности экстрапирамидных симптомов по шкале SAS было установлено, что в обеих клинических группах наибольшая их выраженность была через 2 недели терапии, затем их интенсивность уменьшилась, что было связано с включением в терапию тригексифенидила. Сумма баллов по шкале SAS в группе больных, получавших галоперидол, была больше суммы баллов группы пациентов, принимавших рисперидон во

всех контрольных точках исследования ( $p=0,000001$ ). В связи с этим доза тригексифенидила в 1-й клинической группе была больше чем во 2-й ( $p=0,0008$ ) (табл. 9).

Таким образом, при терапии галоперидолом и рисперидоном наблюдалась схожая клиническая динамика. Однако было выявлено, что с 4-й недели терапии в группе больных, принимавших галоперидол, негативные симптомы были более выраженным по сравнению с группой пациентов, получавших лечение рисперидоном. В связи с этим с 4-й недели лечения появились различия между клиническими группами по значениям общего балла. В группе пациентов, принимавших галоперидол, экстрапирамидные симптомы были больше, чем в группе больных, получавших рисперидон.

Таблица 7

**Динамика изменения психического состояния по шкале общего клинического впечатления (CGI-i) у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии галоперидолом и рисперидоном**

Динамика психического состояния	2 неделя терапии				4 неделя терапии				8 неделя терапии			
	1-я группа (n=105)		2-я группа (n=107)		1-я группа (n=105)		2-я группа (n=107)		1-я группа (n=105)		2-я группа (n=107)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Выраженное улучшение	0	0	0	0	10	9,6	13	12,1	76	72,4	81	75,7
					p=0,539				p=0,582			
Существенное улучшение	8	7,6	13	12,2	77	73,3	80	74,8	29	27,6	26	24,3
	p=0,271				p=0,812				p=0,582			
Незначительное улучшение	84	80,0	79	73,8	18	17,1	14	13,1	0	0	0	0
	p=0,287				p=0,410							
Без изменений	11	10,5	15	14,0	0	0	0	0	0	0	0	0
	p=0,432											
Незначительное ухудшение	2	1,9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	p=0,162											

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий между показателями 1-й и 2-й клинических групп (критерий «хи-квадрат» Пирсона).

Таблица 8

**Симптомы шизофрении по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии галоперидолом и рисперидоном (Ме (25-й; 75-й))**

Параметры	До начала терапии		2 неделя терапии		4 неделя терапии		8 неделя терапии	
	1-я группа (n=105)	2-я группа (n=107)	1-я группа (n=105)	2-я группа (n=107)	1-я группа (n=105)	2-я группа (n=107)	1-я группа (n=105)	2-я группа (n=107)
Позитивные симптомы	25,0 (25,0; 30,0)	25,0 (24,0; 33,0) p=0,091	19,0 (17,0; 22,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	18,0 (16,0; 20,0) p=0,004 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	14,0 (13,0; 15,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	13,0 (12,0; 15,0) p=0,079 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	9,0 (9,0; 9,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	9,0 (9,0; 9,0) p=0,162 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>
Негативные симптомы	20,0 (16,0; 23,0)	21,0 (17,0; 23,0) p=0,148	21,5 (17,0; 23,0) <b>p<sub>1</sub>=0,00007</b>	20,0 (17,0; 23,0) p=0,835 <b>p<sub>1</sub>=0,026</b>	19,0 (16,0; 22,0) p <sub>1</sub> =0,054	17,0 (15,0; 21,0) p=0,004 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	19,0 (15,0; 21,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000007</b>	14,0 (11,0; 18,0) p=0,000001 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>
Общие симптомы	50,0 (46,0; 55,0)	50,0 (46,0; 55,0) p=0,908	41,0 (37,0; 44,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	40,0 (37,0; 44,0) p=0,798 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	28,5 (25,0; 32,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	27,0 (24,0; 30,0) p=0,249 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	20,0 (19,0; 22,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	20,0 (18,0; 21,0) p=0,151 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>
Общий балл	96,0 (91,0; 105,0)	97,0 (92,0; 105,0) p=0,974	79,0 (74,0; 86,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	79,5 (72,0; 85,0) p=0,547 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	62,0 (54,0; 70,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	58,0 (52,0; 64,0) p=0,049 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	48,0 (44,0; 51,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	43,0 (40,0; 48,0) p=0,0002 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий между показателями 1-й и 2-й клинических групп (критерий Манна-Уитни); p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий по сравнению с группами до лечения (критерий Вилкоксона). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Таблица 9

**Оценка тяжести экстрапирамидных симптомов по Симпсона-Ангуса (SAS) у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии галоперидолом и рisperидоном (Ме (25-й; 75-й))**

Параметры	2 неделя терапии		4 неделя терапии		8 неделя терапии	
	1-я группа (n=105)	2-я группа (n=107)	1-я группа (n=105)	2-я группа (n=107)	1-я группа (n=105)	2-я группа (n=107)
Сумма баллов	12,0 (11,0; 13,0)	9,0 (8,0; 10,0) <b>p=0,000001</b>	10,0 (9,0; 11,0)	8,0 (7,0; 9,0) <b>p=0,000001</b>	6,0 (5,0; 6,0)	5,0 (3,0; 5,0) <b>p=0,000001</b>

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий между показателями 1-й и 2-й клинических групп (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

### ГЛАВА 3

## ИЗМЕНЕНИЕ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ПАРАМЕТРОВ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И КОЛИЧЕСТВА АДИПОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОРФРЕНИИ ПРИ ТЕРАПИИ ГАЛОПЕРИДОЛОМ И РИСПЕРИДОНОМ

*3.1. Оценка изменений массы тела, окружностей живота и бедер у больных с первым эпизодом шизофрении в процессе терапии галоперидолом и рисперидоном*

В обеих клинических группах масса тела увеличилась через 2 недели терапии ( $p=0,0006$  и  $p=0,0001$ , соответственно). Через 8 недель лечения по сравнению с исходным уровнем масса тела в группе больных, получавших лечение галоперидолом, увеличилась на 4,6% ( $p=0,000001$ ) и превысила контрольные значения ( $p=0,017$ ), в группе пациентов, принимавших рисперидон, выросла на 5,7% ( $p=0,000001$ ) и не отличалась от контрольных показателей ( $p=0,075$ ). Статистических различий по массе тела между клиническими группами во всех контрольных точках не установлено ( $p>0,05$ ) (табл. 10).

Увеличение ИМТ по сравнению с исходными значениями выявлено в обеих группах со 2-й недели терапии. Через 8 недель лечения ИМТ вырос в группе больных, принимавших галоперидол, на 4,6% ( $p=0,000001$ ), в группе пациентов, получавших терапию рисперидоном, на 4,1% ( $p=0,000001$ ). Значения ИМТ превысили контрольные показатели в 1-й группе через 4 и 8 недель терапии ( $p=0,043$  и  $p=0,004$ , соответственно), а во 2-й группе через 8 недель лечения ( $p=0,004$ ). Показатели ИМТ между группами статистически не различались ( $p>0,05$ ).

Окружность живота и окружность бедер увеличивались в обеих клинических группах, начиная с 4-й недели терапии. Через 8 недель лечения окружность живота в группе больных, получавших галоперидол, выросла на

2,6% ( $p=0,000001$ ), в группе пациентов, принимавших рисперидон, – на 2,7% ( $p=0,000001$ ). От контрольных значений показатели окружности живота отличались в 1-й группе на 4-й и 8-й неделях терапии ( $p=0,045$  и  $p=0,013$ , соответственно), во 2-й группе на 8-й неделе лечения ( $p=0,018$ ). Значения окружности живота между 1-й и 2-й группами статистически не различались ( $p>0,05$ ).

В группе больных, получавших лечение галоперидолом, через 8 недель окружность бедер увеличилась на 1,1% ( $p=0,000001$ ), а в группе пациентов, принимавших терапию рисперидоном, – на 2,2% ( $p=0,000001$ ). В обеих клинических группах значения окружности бедер статистически не отличались от контрольных величин ( $p>0,05$ ). Показатели окружности бедер между группами статистически не различались ( $p>0,05$ ) (табл. 10).

Таким образом, в обеих клинических группах со 2-й недели терапии прослеживалось увеличение массы тела и ИМТ, а с 4-й недели – окружности живота. Через 8 недель лечения значения массы тела, ИМТ, окружности живота превышали контрольные показатели в обеих клинических группах. Статистические различия значений массы тела, ИМТ, окружностей живота и бедер между клиническими группами за весь период наблюдения обнаружены не были.

Таблица 10

**Оценка изменений массы тела, индекса массы тела, окружностей живота и бедер у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии галоперидолом и рисперидоном (Ме (25-й; 75-й))**

Параметры	До начала терапии		2 неделя терапии		4 неделя терапии		8 неделя терапии	
	1-я группа (n=105)	2-я группа (n=107)	1-я группа (n=105)	2-я группа (n=107)	1-я группа (n=105)	2-я группа (n=107)	1-я группа (n=105)	2-я группа (n=107)
Масса тела, кг	65,0 (58,3; 70,5) p=0,362	61,0 (56,0; 69,0) p=0,701 p <sub>2</sub> =0,232	66,0 (58,4; 72,0) p=0,246 <b>p<sub>1</sub>=0,0006</b>	61,5 (58,0; 69,0) p=0,982 <b>p<sub>1</sub>=0,0001</b> p <sub>2</sub> =0,272	67,0 (58,5; 73,0) p=0,077 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	62,5 (58,1; 70,0) p=0,623 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,204	68,0 (59,5; 74,0) <b>p=0,017</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	64,5 (59,0; 73,30) p=0,075 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,441
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	21,7 (19,6; 24,1) p=0,505	21,6 (19,5; 23,7) p=0,991 p <sub>2</sub> =0,438	21,9 (19,6; 24,3) p=0,317 <b>p<sub>1</sub>=0,000002</b>	22,0 (19,5; 23,9) p=0,548 <b>p<sub>1</sub>=0,0001</b> p <sub>2</sub> =0,629	22,2 (20,1; 24,4) <b>p=0,043</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	22,3 (19,9; 24,0) p=0,138 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,551	22,7 (20,6; 24,9) <b>p=0,004</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	22,6 (20,7; 24,7) <b>p=0,004</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,966
Окружность живота, см	77,0 (71,0; 82,0) p=0,122	75,0 (70,0; 80,0) p=0,181 p <sub>2</sub> =0,405	77,0 (71,0; 82,0) p=0,113 p <sub>1</sub> =0,789	74,0 (71,0; 80,0) p=0,124 p <sub>1</sub> =0,109 p <sub>2</sub> =0,462	77,0 (72,0; 83,0) <b>p=0,045</b> <b>p<sub>1</sub>=0,00007</b>	75,0 (71,0; 81,0) p=0,064 <b>p<sub>1</sub>=0,0001</b> p <sub>2</sub> =0,411	79,0 (72,0; 84,0) <b>p=0,013</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	77,0 (71,0; 83,0) <b>p=0,018</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,489
Окружность бедер, см	93,0 (88,0; 96,0) p=0,187	91,0 (87,0; 96,0) p=0,051 p <sub>2</sub> =0,719	93,0 (88,0; 96,0) p=0,171 p <sub>1</sub> =0,789	91,0 (87,0; 96,0) p=0,072 p <sub>1</sub> =0,109 p <sub>2</sub> =0,817	93,0 (88,0; 97,0) p=0,351 <b>p<sub>1</sub>=0,00007</b>	92,0 (87,0; 96,0) p=0,209 <b>p<sub>1</sub>=0,0002</b> p <sub>2</sub> =0,856	94,0 (89,0; 97,0) p=0,703 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	93,0 (88,0; 97,0) p=0,548 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,974

Примечание: n – число обследованных; p - уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни); p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий между группами до и после лечения (критерий Вилкоксона); p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий между показателями 1-й и 2-й клинических групп (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.



### 3.2. Исследование изменений в липидном профиле крови при терапии галоперидолом и рисперидоном у больных с первым эпизодом шизофрении

При изучении липидного спектра крови у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении до начала антипсихотической терапии установлено, что содержание ОХ, ХС ЛПНП, апоА1 и апоВ не отличалось от контрольных значений. Обнаружено, что количество ТАГ, ХС ЛПОНП и ЛП(а) превысило контрольные показатели на 6,8% ( $p=0,032$ ), 3,9% ( $p=0,042$ ) и 7,0% ( $p=0,029$ ), соответственно. Значение ХС ЛПВП было меньше контрольных величин на 17,9% ( $p=0,000001$ ). Изменения в содержании ХС ЛПОНП и ХС ЛПВП привели к тому, что ИА превысил контрольный показатель на 23,1% ( $p=0,0001$ ) (табл. 11).

Таблица 11

#### Уровень параметров липидного профиля у больных с первым эпизодом шизофрении по сравнению с группой контроля (Ме (25-й; 75-й))

Параметры	Группа контроля (n= 132)	Пациенты (n=212)	p
Холестерин общий, ммоль/л	4,02 (3,49; 4,59)	3,89 (3,46; 4,45)	$p=0,283$
Триглицериды, ммоль/л	0,88 (0,64; 1,20)	0,94 (0,73; 1,32)	<b><math>p=0,032</math></b>
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,23 (0,99; 1,53)	1,01 (0,85; 1,26)	<b><math>p=0,000001</math></b>
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,13 (1,73; 2,61)	2,20 (1,78; 2,85)	$p=0,393$
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,40 (0,29; 0,54)	0,43 (0,33; 0,61)	<b><math>p=0,029</math></b>
Аполипопротеин А1, ммоль/л	1,49 (1,27; 1,71)	1,44 (1,23; 1,65)	$p=0,148$
Аполипопротеин В, ммоль/л	0,72 (0,57; 0,90)	0,74 (0,61; 0,90)	$p=0,555$
Липопротеин (а), ммоль/л	14,70 (11,62; 17,85)	15,28 (11,60; 22,24)	<b><math>p=0,042</math></b>
Индекс атерогенности, ЕД	2,03 (1,49; 3,13)	2,64 (1,97; 3,48)	<b><math>p=0,0001</math></b>

Примечание: n - число обследованных; p - уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

При терапии галоперидолом через 8 недель произошел рост показателей ОХ, ТАГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, апоА1, апоВ, ЛП(а) на 16,6% ( $p=0,000001$ ), 28,9% ( $p=0,000001$ ), 26,4% ( $p=0,000002$ ), 29,5% ( $p=0,000001$ ), 8,2% ( $p=0,001$ ), 16,0% ( $p=0,000001$ ), 34% ( $p=0,000001$ ), соответственно. В результате изменений количества ОХ, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП ИА увеличился на 26,6% ( $p=0,00003$ ). К концу 8-й недели терапии значение ОХ

превысило контрольную величину на 12,4% ( $p=0,000008$ ), ТАГ – на 42,0% ( $p=0,000001$ ), ХС ЛПНП – на 30,5% ( $p=0,000001$ ), ХС ЛПОНП – на 42,5% ( $p=0,000001$ ), апоА1 – на 6% ( $p=0,04$ ), апоВ – на 20,8%, ЛП(а) – на 51,9% ( $p=0,000001$ ), ИА – на 64% ( $p=0,0000001$ ). Содержание ХС ЛПВП статистически не изменилось и оставалось ниже контрольного показателя ( $p=0,00001$ ) (табл. 12).

Через 8 недель у больных, принимавших рисперидон, обнаружено увеличение количества ОХ на 12,1% ( $p=0,000001$ ), ТАГ – на 39,8% ( $p=0,000001$ ), ХС ЛПНП – на 14,0% ( $p=0,000001$ ), ХС ЛПОНП – на 42,5% ( $p=0,000001$ ), апоА1 – на 4,8% ( $p=0,0005$ ), апоВ на 10,9% ( $p=0,000001$ ), ЛП(а) – на 31,5% ( $p=0,000001$ ). Зарегистрировано повышение ИА относительно начального уровня на 14,8% ( $p=0,0000001$ ). Через 8 недель терапии рисперидоном показатель ОХ стал больше контрольного на 7,9% ( $p=0,001$ ), ТАГ – на 39,7% ( $p=0,000002$ ), ХС ЛПНП – на 14,5% ( $p=0,00004$ ), ХС ЛПОНП – на 42,5% ( $p=0,000002$ ), апоВ – на 12,5% ( $p=0,001$ ), ЛП(а) – на 24,2% ( $p=0,000001$ ), ИА – на 41,3% ( $p=0,00001$ ). Значение апоА1 до начала терапии рисперидоном было меньше контрольных показателей ( $p=0,044$ ), через 8 недель статистически от них не отличалось ( $p=0,529$ ). Спустя 8 недель наблюдения величина ХС ЛПВП не отличалась от начального значения ( $p=0,728$ ) и была ниже контрольной величины ( $p=0,001$ ).

При сравнении динамики изменений изучаемых показателей между клиническими группами установлено, что через 8 недель терапии у больных, принимавших галоперидол, показатели ХС ЛПНП и апоВ превысили значения аналогичных параметров у пациентов, получавших рисперидон, на 13,9% ( $p=0,029$ ) и 7,4% ( $p=0,013$ ), соответственно (табл. 12).

Таким образом, до начала антипсихотической терапии у больных с первым эпизодом шизофрении выявлены изменения в липидном профиле крови, которые заключались в превышении контрольных величин следующих показателей: ТАГ, ХС ЛПОНП и ЛП(а) и ИА. Кроме того, у больных было обнаружено статистически значимое снижение величины ХС

ЛПВП. При терапии галоперидолом и рисперидоном произошли похожие изменения в липидном спектре крови: повысилось содержание ОХ, ТАГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, апоА1, апоВ, ЛП(а), величины ИА. К концу 8-й недели терапии в группе больных, получавших лечение галоперидолом, количество апоВ и ЛПНП превысило величину подобных показателей в группе пациентов, принимавших рисперидон. В обеих клинических группах в конце терапии содержание ХС ЛПВП было ниже контрольных значений.

**Значения параметров липидного профиля у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии галоперидолом и рисперидоном (Ме (25-й; 75-й))**

Параметры	Группа контроля (n=132)	1-я группа (n=105)		2-я группа (n=107)	
		До лечения	8 неделя терапии	До лечения	8 неделя терапии
Холестерин общий, ммоль/л	4,02 (3,49; 4,59)	3,92 (3,39; 4,45) p=0,337 p <sub>2</sub> =0,995	4,57 (4,04; 5,13) <b>p=0,000008</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,097	3,87 (3,46; 4,37) p=0,168 p <sub>2</sub> =0,995	4,34 (3,74; 5,03) <b>p=0,001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,097
Триглицериды, ммоль/л	0,88 (0,64; 1,20)	0,97 (0,80; 1,37) <b>p=0,012</b> p <sub>2</sub> =0,111	1,25 (0,88; 1,81) <b>p=0,000001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,486	0,88 (0,65; 1,20) p=0,678 p <sub>2</sub> =0,111	1,23 (0,82; 1,60) <b>p=0,000002</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,486
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,23 (0,99; 1,53)	0,99 (0,84; 1,24) <b>p=0,000002</b> p <sub>2</sub> =0,153	1,04 (0,83; 1,23) <b>p=0,000001</b> p <sub>1</sub> =0,249 p <sub>2</sub> =0,561	1,05 (0,89; 1,32) <b>p=0,001</b> p <sub>2</sub> =0,153	1,07 (0,88; 1,29) <b>p=0,001</b> p <sub>1</sub> =0,728 p <sub>2</sub> =0,561
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,13 (1,73; 2,61)	2,20 (1,81; 2,90) p=0,209 p <sub>2</sub> =0,287	2,78 (2,28; 3,29) <b>p=0,000001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000002</b> <b>p<sub>2</sub>=0,029</b>	2,14 (1,71; 2,60) p=0,899 p <sub>2</sub> =0,287	2,44 (2,09; 3,20) <b>p=0,000004</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> <b>p<sub>2</sub>=0,029</b>
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,40 (0,29; 0,54)	0,44 (0,36; 0,62) <b>p=0,014</b> p <sub>2</sub> =0,158	0,57 (0,40; 0,82) <b>p=0,000001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,493	0,40 (0,30; 0,56) p=0,595 p <sub>2</sub> =0,158	0,57 (0,37; 0,73) <b>p=0,000002</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,493

Параметры	Группа контроля (n=132)	1-я группа (n=105)		2-я группа (n=107)	
		До лечения	8 неделя терапии	До лечения	8 неделя терапии
Аполипопротеин А1, ммоль/л	1,49 (1,27; 1,71)	1,46 (1,27; 1,75) p=0,685 p <sub>2</sub> =0,142	1,58 (1,31; 1,89) <b>p=0,040</b> <b>p<sub>1</sub>=0,001</b> p <sub>2</sub> =0,178	1,40 (1,20; 1,62) <b>p=0,044</b> p <sub>2</sub> =0,142	1,47 (1,28; 1,78) p=0,529 <b>p<sub>1</sub>=0,0005</b> p <sub>2</sub> =0,178
Аполипопротеин В, ммоль/л	0,72 (0,57; 0,90)	0,75 (0,62; 0,90) p=0,288 p <sub>2</sub> =0,125	0,87 (0,75; 1,11) <b>p=0,000001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> <b>p<sub>2</sub>=0,013</b>	0,73 (0,57; 0,88) p=0,659 p <sub>2</sub> =0,125	0,81 (0,67; 1,00) <b>p=0,001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> <b>p<sub>2</sub>=0,013</b>
Липопротеин (а), ммоль/л	14,70 (11,62; 17,85)	16,66 (12,30; 24,97) <b>p=0,006</b> p <sub>2</sub> =0,064	22,33 (15,54; 28,57) <b>p=0,000001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,091	13,89 (11,13; 20,32) p=0,827 p <sub>2</sub> =0,064	18,27 (14,47; 25,51) <b>p=0,000001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,091
Индекс атерогенности, ЕД	2,03 (1,49; 3,13)	2,63 (2,24; 3,62) <b>p=0,00002</b> p <sub>2</sub> =0,072	3,33 (2,50; 4,49) <b>p=0,000001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,00003</b> p <sub>2</sub> =0,087	2,50 (1,69; 3,21) p=0,085 p <sub>2</sub> =0,072	2,87 (2,22; 3,94) <b>p=0,000001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,087

Примечание: n – число обследованных; p - уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни).; p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий между группами до и после лечения (критерий Вилкоксона); p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий между показателями в группах с различными видами лечения (критерий Манна–Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

*3.3. Исследование содержания неэстерифицированных жирных кислот и свободного глицерола в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении. Характер изменений неэстерифицированных жирных кислот и свободного глицерола при терапии галоперидолом и рисперидоном*

Установлено, что у больных с первым эпизодом шизофрении до начала антипсихотической терапии содержание НЭЖК в сыворотке крови превысило аналогичный показатель группы контроля на 17,7% ( $p=0,000001$ ), количество свободного глицерола не отличалось от контрольных значений ( $p=0,509$ ). Из-за высокого показателя НЭЖК у больных коэффициент «НЭЖК/свободный глицерол» был на 2,5% больше контрольной величины ( $p=0,016$ ) (табл. 13).

Таблица 13

**Значения неэстерифицированных жирных кислот и свободного глицерола в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении по сравнению с группой контроля (Me (25-й; 75-й))**

<b>Параметры</b>	<b>Контроль (n= 132)</b>	<b>Пациенты (n=212)</b>	<b>p</b>
НЭЖК, мкмоль/л	401,13 (360,36; 460,16)	472,01 (388,32; 583,33)	<b>p=0,000001</b>
Свободный глицерол мкмоль/л	48,08 (35,79; 68,77)	50,15 (38,36; 68,28)	p=0,509
НЭЖК/глицерол, условные единицы	9,36 (5,65; 10,48)	9,59 (5,89; 14,43)	<b>p=0,016</b>

Примечание: n - число обследованных; p - уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

При терапии галоперидолом через 8 недель содержание НЭЖК выросло на 4,9% ( $p=0,000003$ ), при этом превысило контрольные значения на 27,2% ( $p=0,000001$ ). Количество свободного глицерола уменьшилось на 19,9% ( $p=0,000004$ ) и стало на 19,8% меньше контрольных показателей ( $p=0,002$ ). Описанные изменения привели к росту коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол» на 31,4% ( $p=0,000001$ ), в результате чего он превысил подобный показатель из группы контроля на 46,2% ( $p=0,000001$ ).

В группе больных, принимавших рисперидон, через 8 недель лечения величина НЭЖК увеличилась на 5,9% ( $p=0,003$ ) и превысила контрольные показатели на 19,8% ( $p=0,000001$ ). Значение свободного глицерола статистически не изменилось ( $p=0,093$ ). По причине роста содержания НЭЖК произошло увеличение коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол» на 7,2% ( $p=0,011$ ), при этом он стал больше этого показателя из группы контроля на 4,3% ( $p=0,003$ ) (табл. 14).

При сравнении изучаемых параметров между двумя клиническими группами обнаружено, что до начала антипсихотической терапии они статистически не различались, но через 8 недель лечения в группе больных, получавших лечение галоперидолом, содержание НЭЖК превысило аналогичный показатель из группы пациентов, принимавших рисперидон, на 6,2% ( $p=0,045$ ). Количество свободного глицерола в 1-й клинической группе стало меньше на 25,5% подобного показателя 2-й группы ( $p=0,006$ ). Коэффициент «НЭЖК/свободный глицерол» в группе больных, которым проводилась терапия галоперидолом, через 8 недель стал на 40% больше коэффициента группы пациентов, получавших рисперидон ( $p=0,012$ ).

Таким образом, до начала антипсихотической терапии у больных выявлено статистически значимое повышение содержания НЭЖК в сыворотке крови по отношению к контрольным величинам, количество свободного глицерола в сыворотке крови не отличалось от контрольных показателей. При терапии галоперидолом и рисперидоном через 8 недель произошло увеличение количества НЭЖК, но более выраженным оно было у больных, получавших лечение галоперидолом. У пациентов, принимавших галоперидол, обнаружено снижение уровня свободного глицерола в сыворотке крови, в то время как в группе больных, получавших рисперидон, изменений величины свободного глицерола не произошло. Через 8 недель лечения коэффициент «НЭЖК/свободный глицерол» в группе пациентов, получавших терапию галоперидолом, стал на 40,0% больше подобного показателя в группе больных, которым проводилось лечение рисперидоном.

**Значения незэстерифицированных жирных кислот и свободного глицерола в сыворотке крови у больных с первым приступом шизофрении при терапии галоперидолом и рисперидоном (Ме (25-й; 75-й))**

Параметры	Группа контроля (n=132)	1-я группа (n=105)		2-я группа (n=107)	
		До лечения	8 неделя терапии	До лечения	8 неделя терапии
НЭЖК, мкмоль/л	401,13 (360,36; 460,16)	486,8 (408,57; 596,56) <b>p=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,154	510,41 (456,3; 690,84) <b>p=0,000001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,00003</b> <b>p<sub>2</sub>=0,045</b>	453,97 (375,59; 581,56) <b>p=0,00007</b> p <sub>2</sub> =0,154	480,67 (407,06; 682,35) <b>p=0,000001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,003</b> <b>p<sub>2</sub>=0,045</b>
Свободный глицерол мкмоль/л	48,08 (35,79; 68,77)	50,14 (38,66; 63,2) p=0,691 p <sub>2</sub> =0,675	40,18 (33,77; 52,13) <b>p=0,002</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000004</b> <b>p<sub>2</sub>=0,006</b>	50,39 (37,96; 72,78) p=0,482 p <sub>2</sub> =0,675	49,59 (34,65; 65,62) p=0,781 p <sub>1</sub> =0,093 <b>p<sub>2</sub>=0,006</b>
НЭЖК/глицерол, условные единицы	9,36 (5,65; 10,48)	10,41 (6,63; 13,68) <b>p=0,004</b> p <sub>2</sub> =0,331	13,68 (8,89; 18,67) <b>p=0,000001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> <b>p<sub>2</sub>=0,012</b>	9,11 (5,42; 14,82) p=0,203 p <sub>2</sub> =0,331	9,77 (6,77; 18,31) <b>p=0,003</b> <b>p<sub>1</sub>=0,011</b> <b>p<sub>2</sub>=0,012</b>

Примечание: n – число обследованных; p - уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни).; p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий между группами до и после лечения (критерий Вилкоксона); p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий между показателями в группах с различными видами лечения (критерий Манна–Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.



### 3.4. Исследование содержания адипокинов в сыворотке крови и их изменений при терапии галоперидолом и рисперидоном у больных с первым эпизодом шизофрении

Установлено, что до начала антипсихотической терапии у пациентов с первым эпизодом шизофрении по сравнению с показателями группы контроля было повышено количество адипонектина на 45,9% ( $p=0,007$ ) и адипсина на 66,7% ( $p=0,001$ ). Содержание лептина и резистина статистически не различалось между группой больных и группой контроля ( $p=0,898$  и  $p=0,088$ , соответственно). Значение коэффициента «лептин/адипонектин» у пациентов было на 62,5% меньше, чем в группе контроля ( $p=0,011$ ) (табл. 15).

Таблица 15

**Значения адипокинов в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении по сравнению с группой контроля (Me (25-й; 75-й))**

Параметры	Группа контроля (n=132)	Пациенты (n=212)	p
Адипонектин, нг/мл	383,82 (257,83; 695,56)	559,84 (282,52; 1565,73)	<b>p=0,007</b>
Адипсин, нг/мл	54,35 (40,88 93,30)	90,60 (48,52; 249,76)	<b>p=0,0001</b>
Лептин, нг/мл	5,85 (5,49; 6,11)	5,81(4,80; 6,50)	p=0,898
Резистин, нг/мл	2,07 (1,95; 2,18)	2,11 (1,84; 2,43)	p=0,088
Лептин/адипонектин, условные единицы	0,013 (0,006; 0,021)	0,008 (0,003; 0,019)	<b>p=0,011</b>

Примечание: n - число обследованных; p - уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

При терапии галоперидолом через 8 недель обнаружено увеличение количества адипонектина на 23,4% ( $p=0,003$ ) и снижение концентрации резистина на 8,8% ( $p=0,003$ ). Показатели адипсина и лептина статистические не изменились ( $p=0,129$  и  $p=0,143$ , соответственно). К концу 8-й недели терапии количество адипонектина и адипсина превысило контрольные значения на 93,2% ( $p=0,000001$ ) и 216,3% ( $p=0,000001$ ), соответственно, а содержание лептина было меньше аналогичного показателя группы контроля

на 6% ( $p=0,047$ ). Величина резистина была сопоставима с контрольным показателем ( $p=0,307$ ). Коэффициент «лептин/адипонектин» снизился на 50% ( $p=0,007$ ) и стал на 225% меньше контрольного значения ( $p=0,000001$ ).

При использовании рисперидона выявлено снижение количества адипонектина на 3,1% ( $p=0,043$ ) и увеличение содержания лептина на 0,8% ( $p=0,025$ ). К концу терапии концентрации адипсина и лептина превысили контрольные показатели на 57,5% ( $p=0,026$ ) и 1,5% ( $p=0,026$ ), соответственно. Количество адипонектина и резистина статистически не различалось между группой больных и группой контроля ( $p=0,069$  и  $p=0,998$ , соответственно). Значение коэффициента «лептин/адипонектин» статистически не изменилось ( $p=0,307$ ) и через 8 недель лечения статистически не отличалось от подобного показателя группы контроля ( $p=0,153$ ) (табл. 16).

При сопоставлении изучаемых параметров между клиническими группами выявлено, что до начала антипсихотической терапии значение резистина у больных, принимавших лечение галоперидолом, превышало величину такого же показателя у больных, получавших рисперидон ( $p=0,002$ ). Остальные показатели статистически не различались между клиническими группами. Через 8 недель терапии количество адипонектина и адписина в группе больных, получавших галоперидол, превысило аналогичные показатели группы пациентов, принимавших рисперидон, на 54% ( $p=0,028$ ) и 100,8% ( $p=0,029$ ), соответственно. Величина лептина в группе больных, получавших лечение рисперидоном, стала больше на 7,6% ( $p=0,001$ ) подобного параметра группы пациентов, принимавших галоперидол. Концентрация резистина была сопоставима между двумя клиническими группами ( $p=0,489$ ). Коэффициент «лептин/адипонектин» в группе больных, у которых психотическая симптоматика купировалась рисперидоном, превысил значение коэффициента группы пациентов, получавших галоперидол, на 125% ( $p=0,0007$ ) (табл. 16).

**Значения адипокинов в сыворотке крови у больных с первым приступом шизофрении при терапии галоперидолом и рисперидоном (Ме (25-й; 75-й))**

Параметры	Группа контроля (n=132)	1-я группа (n=105)		2-я группа (n=107)	
		До лечения	8 неделя терапии	До лечения	8 неделя терапии
Адипонектин, нг/мл	383,82 (257,83; 695,56)	600,73 (281,52; 1469,0) <b>p=0,009</b> p <sub>2</sub> =0,743	741,52 (393,25; 2022,18) <b>p=0,000001</b> p <sub>1</sub> =0,003 p <sub>2</sub> =0,028	496,92 (278,48; 1487,26) <b>p=0,029</b> p <sub>2</sub> =0,743	481,48 (244,05; 1840,21) p=0,069 <b>p<sub>1</sub>=0,043</b> <b>p<sub>2</sub>=0,028</b>
Адипсин, нг/мл	54,35 (40,88 93,30)	81,86 (43,16; 275,47) <b>p=0,002</b> p <sub>2</sub> =0,731	171,89 (59,46; 256,67) <b>p=0,000001</b> p <sub>1</sub> =0,129 p <sub>2</sub> =0,029	86,81 (49,22; 213,99) <b>p=0,0007</b> p <sub>2</sub> =0,731	85,62 (38,45; 234,91) <b>p=0,026</b> p <sub>1</sub> =0,968 <b>p<sub>2</sub>=0,029</b>
Лептин, нг/мл	5,85 (5,49; 6,11)	5,72 (4,80; 6,22) p=0,584	5,52 (4,11; 6,35) <b>p=0,047</b> p <sub>1</sub> =0,143 p <sub>2</sub> =0,001	5,89 (4,59; 6,70) p=0,605 p <sub>2</sub> =0,545	5,94 (5,15; 8,05) <b>p=0,034</b> p <sub>1</sub> =0,025 <b>p<sub>2</sub>=0,001</b>
Резистин, нг/мл	2,07 (1,95; 2,18)	2,17 (2,01; 2,84) <b>p=0,0009</b> <b>p<sub>2</sub>=0,002</b>	1,98 (1,69; 2,49) p=0,307 <b>p<sub>1</sub>=0,003</b> p <sub>2</sub> =0,489	1,99 (1,70; 2,28) p=0,531 <b>p<sub>2</sub>=0,0009</b>	2,05 (1,71; 2,29) p=0,998 p <sub>1</sub> =0,959 p <sub>2</sub> =0,489
Лептин/адипонектин, условные единицы	0,013 (0,006; 0,021)	0,008 (0,003; 0,021) <b>p=0,034</b> p <sub>2</sub> =0,878	0,004 (0,002; 0,01) <b>p=0,000001</b> p <sub>1</sub> =0,007 p <sub>2</sub> =0,0007	0,009 (0,003; 0,019) <b>p=0,033</b> p <sub>2</sub> =0,878	0,009 (0,003; 0,022) p=0,153 p <sub>1</sub> =0,307 <b>p<sub>2</sub>=0,0007</b>

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни); p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий между группами до и после лечения (критерий Вилкоксона); p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий между показателями в группах с различными видами лечения (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Таким образом, у больных с первым эпизодом шизофрении до начала антипсихотической терапии по сравнению с группой контроля обнаружено повышение содержания адипонектина и адипсина, снижение коэффициента «лептин/адипонектин». При терапии галоперидолом произошло повышение содержания адипонектина, а при лечении рисперидоном – его снижение. При применении рисперидона отмечено увеличение уровня лептина, в то время как при использовании галоперидола его концентрация не изменилась. В группе больных, принимавших галоперидол, содержание резистина снизилось, а в группе пациентов, получавших рисперидон, – не изменилось. Коэффициент «лептин/адипонектин» уменьшился при терапии галоперидолом и не претерпел изменений при использовании рисперидона. Через 8 недель терапии у больных, получавших галоперидол, содержание адипонектина и адипсина было больше, а значения лептина и коэффициента «лептин/адипонектин» меньше, чем в группе пациентов, принимавших рисперидон.

### 3.5. Корреляционный анализ между количеством адипокинов в сыворотке крови и показателями липидного обмена у больных с первым эпизодом шизофрении

*3.5.1. Исследование корреляционных взаимоотношений между содержанием адипокинов в сыворотке крови и параметрами липидного профиля у больных с первым эпизодом шизофрении и субъектов группы контроля*

При анализе корреляционных зависимостей в группе контроля установлено, что больше всего связей было между содержанием адипсина и показателями липидного профиля, но все они были слабой силы: между количеством адипсина и ОХ ( $r=0,22$ ;  $p<0,05$ ), адипсина и ХС ЛПНП ( $r=0,27$ ;  $p<0,05$ ), адипсина и апоВ ( $r=0,25$ ;  $p<0,05$ ), адипсина и апоА1 ( $r=0,20$ ;  $p<0,05$ ), адипсина и ЛП(а) ( $r=0,22$ ;  $p<0,05$ ). Корреляционные взаимоотношения между концентрацией адипонектина и апоА1, содержанием резистина и ХС ЛПВП, и апоВ были также слабой силы. Между значениями лептина и показателями липидного спектра статистически значимые взаимосвязи выявлены не были (табл. 17).

Таблица 17

**Величины коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между содержанием адипокинов в сыворотке крови и показателями липидного профиля у субъектов группы контроля (n=132)**

Параметры	Лептин	Адипонектин	Адипсин	Резистин
ХС	-	-	0,22	-
ТАГ	-	-	-	-
ХС ЛПВП	-	-	-	0,20
ХС ЛПНП	-	-	0,27	-
ХС ЛПОНП	-	-	-	-
апоВ	-	-	0,25	0,20
апоА1	-	0,20	0,20	-
ИА	-	-	-	-
Лп(а)	-	-	0,22	-

Примечание: указаны только статистически значимые зависимости ( $p<0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа у больных с первым эпизодом шизофрении обнаружено, что большинство корреляционных взаимоотношений были слабой силы, но были выявлены 2 зависимости средней силы: между содержанием адипсина и ЛП(а) ( $r=0,39$ ;  $p<0,05$ ), количеством резистина и ЛП(а) ( $r=0,32$ ;  $p<0,05$ ) (табл. 18).

Таблица 18

**Величины коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между содержанием адипокинов в сыворотке крови и показателями липидного профиля у больных с первым эпизодом шизофрении (n=212)**

Параметры	Лептин	Адипонектин	Адипсин	Резистин
ХС	-	-	-	0,14
ТАГ	-	-	0,15	-
ХС ЛПВП	-	-	-0,15	-
ХС ЛПНП	0,16	-	0,22	0,27
ХС ЛПОНП	-	-	0,15	-
апоВ	-	-0,16	-	-
апоА1	0,26	0,26	0,19	0,15
ИА	-	-	0,25	0,18
Лп(а)	0,25	0,28	<b>0,39</b>	<b>0,32</b>

Примечание: указаны только статистически значимые зависимости ( $p<0,05$ ).

При терапии галоперидолом у больных с первым эпизодом шизофрении количество зависимостей средней силы увеличилось, причем больше их стало между концентрацией резистина и параметрами липидного профиля: между величиной резистина и ОХ ( $r=0,31$ ;  $p<0,05$ ), резистина и ХС ЛПНП ( $r=0,31$ ;  $p<0,05$ ), резистина и апоВ ( $r=0,35$ ;  $p<0,05$ ), резистина и ЛП(а) ( $r=0,34$ ;  $p<0,05$ ). Между содержанием адипсина и ЛП(а) взаимоотношения сохранились ( $r=0,36$ ;  $p<0,05$ ), появились связи между количеством адипсина и значением ИА ( $r=0,33$ ;  $p<0,05$ ), между величиной адипонектина и апоА1 ( $r=0,32$ ;  $p<0,05$ ). Между количеством лептина и показателями липидного спектра обнаружены связи только слабой силы: между значениями лептина и апоА1 ( $r=0,29$ ;  $p<0,05$ ), лептина и ЛП(а) ( $r=0,27$ ;  $p<0,05$ ) (табл. 19).

Таблица 19

**Величины коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между содержанием адипокинов в сыворотке крови и показателями липидного профиля у больных с первым эпизодом шизофрении через 8 недель терапии галоперидолом (n=105)**

Параметры	Лептин	Адипонектин	Адипсин	Резистин
ХС	-	-	-	<b>0,31</b>
ТАГ	-	-	-	-
ХС ЛПВП	-	-	-	-
ХС ЛПНП	-	-	-	<b>0,31</b>
ХС ЛПОНП	-	-	-	0,22
апоВ	-	-	-	<b>0,35</b>
апоА1	0,29	<b>0,38</b>	0,25	0,27
ИА	-	-	<b>0,33</b>	0,23
Лп(а)	0,27	0,27	<b>0,36</b>	<b>0,34</b>

Примечание: указаны только статистически значимые зависимости ( $p < 0,05$ ).

У больных, получавших терапию рисперидоном, сохранилась связь средней силы между содержанием адипсина и ЛП(а) ( $r=0,38$ ;  $p < 0,05$ ), а также появилась новая корреляционная зависимость средней силы между количеством лептина и ЛП(а) ( $r=0,40$ ;  $p < 0,05$ ). Зафиксированы слабые связи между концентрацией адипсина и ХС ЛПВП ( $r=-0,26$ ;  $p < 0,05$ ), адипсина и ХС ЛПНП ( $r=0,25$ ;  $p < 0,05$ ), адписина и значением ИА ( $r=0,28$ ;  $p < 0,05$ ), величиной адипонектина и апоА1 ( $r=0,21$ ;  $p < 0,05$ ), адипонектина и значением ИА ( $r=0,29$ ;  $p < 0,05$ ), содержанием лептина и ХС ЛПНП ( $r=0,21$ ;  $p < 0,05$ ), лептина и апоА1 ( $r=0,29$ ;  $p < 0,05$ ), лептина и значением ИА ( $r=0,24$ ;  $p < 0,05$ ). Корреляционные зависимости между количеством резистина и параметрами липидного спектра выявлены не были (табл. 20).

Таблица 20

**Величины коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между содержанием адипокинов в сыворотке крови и показателями липидного профиля у больных с первым эпизодом шизофрении через 8 недель терапии рисперидоном (n=107)**

Параметры	Лептин	Адипонектин	Адипсин	Резистин
ХС	-	-	-	-
ТАГ	-	-	-	-
ХС ЛПВП	-	-	-0,26	-
ХС ЛПНП	0,21	-	0,25	-
ХС ЛПОНП	-	-	-	-
апоВ	-	-	-	-
апоА1	0,29	0,21	-	-
ИА	0,24	-	0,28	-
Лп(а)	<b>0,40</b>	0,29	<b>0,38</b>	-

Примечание: указаны только статистически значимые зависимости ( $p < 0,05$ ).

*3.5.2. Исследование корреляционных взаимоотношений между содержанием адипокинов в сыворотке крови и количеством неэстерифицированных жирных кислот, свободного глицерола у больных с первым эпизодом шизофрении и субъектов группы контроля*

В группе контроля выявлены корреляционные связи только слабой силы между содержанием резистина и свободного глицерола ( $r = -0,23$ ;  $p < 0,05$ ), резистина и значением коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол» ( $r = 0,21$ ;  $p < 0,05$ ). Корреляционные зависимости между адипсином, адипонектином, лептином и концентрацией НЭЖК, и свободного глицерола обнаружены не были (табл. 21).

Таблица 21

**Величины коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между содержанием адипокинов, НЭЖК и глицерола в сыворотке крови у субъектов контрольной группы (n=132)**

Параметры	Лептин	Адипонектин	Адипсин	Резистин
НЭЖК	-	-	-	-
Глицерол	-	-	-	-0,23
НЭЖК/глицерол	-	-	-	0,21

Примечание: указаны только статистически значимые зависимости ( $p < 0,05$ ).



Между содержанием адипонектина, адипсина, резистина и НЭЖК выявлены корреляционные связи средней силы ( $r=0,43$ ,  $r=0,43$  и  $r=0,32$  при  $p<0,05$ , соответственно). Обнаружена зависимость средней силы между количеством адипсина и величиной коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол» ( $r=0,34$ ;  $p<0,05$ ). Корреляционные связи между концентрацией лептина и НЭЖК, адипсина и глицерола, величиной адипонектина и значением коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол», концентрацией резистина и коэффициентом «НЭЖК/свободный глицерол» были слабой силы ( $r=0,22$ ,  $r=-0,20$ ,  $r=0,26$ ,  $r=0,19$  при  $p<0,05$ , соответственно) (табл. 22).

Таблица 22

**Величины коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между содержанием адипокинов, НЭЖК и глицерола в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении (n=212)**

Параметры	Лептин	Адипонектин	Адипсин	Резистин
НЭЖК	0,22	<b>0,43</b>	<b>0,43</b>	<b>0,32</b>
Глицерол	-	-	-0,20	-
НЭЖК/глицерол	-	0,26	<b>0,34</b>	0,19

Примечание: указаны только статистически значимые зависимости ( $p<0,05$ ).

При терапии галоперидолом сохранились связи средней силы между количеством адипонектина, адипсина и НЭЖК, но их сила уменьшилась ( $r=0,34$ ,  $r=0,32$  при  $p<0,05$ , соответственно). Корреляционные взаимосвязи между концентрацией лептина и НЭЖК, резистина и НЭЖК, значением адипсина и коэффициентом «НЭЖК/свободный глицерол», величиной резистина и коэффициентом «НЭЖК/свободный глицерол» были слабой силы ( $r=0,27$ ,  $r=0,26$ ,  $r=0,28$ ,  $r=0,25$  при  $p<0,05$ , соответственно) (табл. 23).

Таблица 23

**Величины коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между содержанием адипокинов, НЭЖК и глицерола в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении через 8 недель терапии галоперидолом (n=105)**

Параметры	Лептин	Адипонектин	Адипсин	Резистин
НЭЖК	0,27	<b>0,34</b>	<b>0,32</b>	0,26
Глицерол	-	-	-	-
НЭЖК/глицерол	-	-	0,28	0,25

Примечание: указаны только статистически значимые зависимости ( $p < 0,05$ ).

У пациентов, принимавших рисперидон, связи между количеством резистина и НЭЖК, резистином и свободным глицеролом исчезли. Увеличилась сила зависимости между содержанием адипонектина и НЭЖК ( $r=0,47$ ;  $p < 0,05$ ), адипсина и НЭЖК ( $r=0,50$ ;  $p < 0,05$ ). Появились связи средней силы между концентрацией лептина и НЭЖК ( $r=0,44$ ;  $p < 0,05$ ), лептина и свободного глицерола ( $r=0,-31$ ;  $p < 0,05$ ), адипсина и свободного глицерола ( $r=-0,36$ ;  $p < 0,05$ ). Сформировались корреляционные зависимости средней силы между количеством лептина, адипонектина, адипсина и значением коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол» ( $r=0,41$ ,  $r=0,36$ ,  $r=0,46$ , при  $p < 0,05$ , соответственно) (табл. 24).

Таблица 24

**Величины коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между содержанием адипокинов, НЭЖК и глицерола в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении через 8 недель терапии рисперидоном (n=107)**

Параметры	Лептин	Адипонектин	Адипсин	Резистин
НЭЖК	<b>0,44</b>	<b>0,47</b>	<b>0,50</b>	-
Глицерол	<b>-0,31</b>	-0,20	<b>-0,36</b>	-
НЭЖК/глицерол	<b>0,41</b>	<b>0,36</b>	<b>0,46</b>	-

Примечание: указаны только статистически значимые зависимости ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у субъектов группы контроля зависимости между адипокинами и параметрами липидного профиля были только слабой силы. У больных с первым эпизодом шизофрении выявлены две корреляционные связи средней силы: между содержанием адипсина и ЛП(а), резистина и ЛП(а). При терапии галоперидолом количество связей средней силы увеличилось, причем больше всего зависимостей обнаружено между количеством резистина и параметрами липидного спектра. Связи между содержанием лептина и изучаемыми показателями липидного профиля были только слабой силы. При использовании рисперидона в основном связи были слабой силы. Тем не менее сохранилась связь средней силы между концентрацией адипсина и ЛП(а), и появилась зависимость средней силы между величиной лептина и ЛП(а).

При анализе взаимосвязей адипокинов с содержанием НЭЖК и свободного глицерола у представителей группы контроля выявлены зависимости только слабой силы, а у больных с первым эпизодом обнаружены связи средней силы между содержанием адипонектина, адипсина, резистина и НЭЖК. При терапии галоперидолом связи средней силы сохранились только между количеством адипонектина, адипсина и НЭЖК. При использовании рисперидона количество связей средней силы было больше: сохранились зависимости между концентрацией адипонектина, адипсина и НЭЖК, появились положительные связи между содержанием лептина и НЭЖК, количеством лептина, адипонектина, адипсина и значением коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол», отрицательные зависимости между величиной лептина, адипсина и свободного глицерола.

## ГЛАВА 4

### ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ АПОЛИПОПРОТЕИНОВ, ЛЕПТИНОВЫХ, ДОФАМИНОВЫХ, СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ДОФАМИН- $\beta$ - ГИДРОКСИЛАЗЫ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ

*4.1. Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов APOA1 (rs670), APOB (rs5742904), APOC3 (rs5128), APOE (rs769452), LEPR (rs1137101) у больных с первым эпизодом шизофрении*

При проведении молекулярно-генетического исследования в группах больных и контроля были получены генотипы в гомо- и гетерозиготных состояниях для полиморфных вариантов генов APOA1 (rs670), APOC3 (rs5128), APOE (rs769452) и LEPR (rs1137101). При изучении полиморфного варианта гена APOB (rs5742904) у пациентов с шизофренией и в контрольной группе были обнаружены только генотипы G/G, в связи с чем дальнейший анализ этого генетического полиморфизма не осуществлялся.

Установлено, что у больных и представителей контрольной группы распределение наблюдаемых и ожидаемых частот для rs670, rs5128 и rs769452 согласовалось с равновесием Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Распределение частот генотипов у больных с первым эпизодом и в группе контроля для rs1137101 не соответствовало эквилибриуму Харди-Вайнберга ( $p < 0,05$ ) (табл. 25). По этой причине последующее изучение этого полиморфного варианта не проводилось.

Обнаружено, что распределение полиморфных вариантов rs670 тестируемых групп существенно отличалось. Среди пациентов аллель G встречался с частотой 0,792 – в 1,2 раза чаще, а минорный аллель A – 1,4 раза реже по сравнению с контрольной группой ( $\chi^2=4,301$ ;  $p=0,03$ ).

**Соответствие частот генотипов полиморфных вариантов генов *APOA1* (rs670), *APOC3* (rs5128), *APOE* (rs769452), *LEPR* (rs1137101) равновесию Харди-Вайнберга**

Группа	Генотип	Наблюдаемые частоты	HWE	$\chi^2$	p
<b>rs670</b>					
F 20.09, n = 212	G/G	0,637	0,627	0,022	0,883
	G/A	0,311	0,330		
	A/A	0,052	0,043		
Контроль, n = 152	G/G	0,507	0,50	0,145	0,703
	G/A	0,401	0,414		
	A/A	0,092	0,086		
<b>rs5128</b>					
F 20.09, n = 212	C/C	0,598	0,601	0,054	0,974
	C/G	0,355	0,349		
	G/G	0,047	0,051		
Контроль, n = 152	C/C	0,710	0,753	0,295	0,864
	C/G	0,257	0,229		
	G/G	0,033	0,017		
<b>rs769452</b>					
F 20.09, n = 212	Leu/Leu	0,976	0,981	1,593	0,451
	Leu/Pro	0,014	0,018		
	Pro/Pro	0,010	0,001		
Контроль, n = 152	Leu/Leu	0,947	0,910	0,319	0,853
	Leu/Pro	0,053	0,088		
	Pro/Pro	0	0,002		
<b>rs1137101</b>					
F 20.09, n = 212	Arg/Arg	0,469	0,397	<b>20,076</b>	<b>0,0001</b>
	Arg/Gln	0,322	0,466		
	Gln/Gln	0,209	0,137		
Контроль, n = 152	Arg/Arg	0,618	0,509	<b>43,186</b>	<b>0,0001</b>
	Arg/Gln	0,191	0,409		
	Gln/Gln	0,191	0,082		

*Примечание:* n – количество обследованных, HWE – ожидаемые частоты по закону Харди-Вайнберга,  $\chi^2$  – хи-квадрат, p – уровень значимости различий между группами. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Генотип G/G встречался в 1,3 раза чаще в группе больных шизофренией, в то время как генотипы A/A и G/A чаще регистрировались среди здоровых добровольцев (в 1,8 и 1,3 раза соответственно) ( $\chi^2=7,836$ ; p=0,03). Исходя из полученных данных, шанс развития шизофрении повышается у носителей мажорного аллеля G (OR=1,66 [CI95%: 1,03-2,68]) и гомозиготного варианта G/G (OR=1,80 [CI95%: 1,18-2,75]) (табл. 26).

Таблица 26

**Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта гена  
APOA1 (rs670) в исследуемой и контрольной группах**

Генотипы и аллели	F 20.09 n = 212	Контроль n = 152	$\chi^2$	p	OR (95% CI)
G/G	0,637	0,507	7,836	<b>0,02</b>	1,80 (1,18-2,75)
G/A	0,311	0,401			0,64 (0,41-0,98)
A/A	0,052	0,092			0,54 (0,24-1,22)
G	0,792	0,70	4,30	<b>0,03</b>	1,66 (1,03-2,68)
A	0,208	0,30			0,60 (0,37-0,98)

*Примечание:* n – количество обследованных,  $\chi^2$  – хи-квадрат, p – уровень значимости различий между группами, OR – отношение шансов, 95% CI – 95 % доверительный интервал OR. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Частота генотипов и аллелей rs5128 представлена в таблице 27. Выявлено, что мажорный аллель С в 1,1 раза реже, а минорный аллель G в 1,7 раз чаще выявлялись среди пациентов ( $\chi^2=5,24$ ; p=0,02). В группе больных в 1,2 раза реже регистрировались гомозиготные варианты C/C, и чаще обнаруживались варианты C/G и G/G по сравнению с группой контроля (в 1,6 и 1,8 раз, соответственно) ( $\chi^2=10,75$ ; p=0,005). Распределение генотипов среди здоровых резидентов оказалось следующим: C/C – 71,0%, C/G – 25,7%, G/G – 3,3% ( $\chi^2=10,75$ ; p=0,005). Полученные данные показывают, что вероятность развития шизофрении выше у носителей минорного аллеля G (OR=1,92 [CI95%: 1,09-3,41]) и гетерозиготного варианта C/G (OR=2,05 [CI95%: 1,27-3,32]) (табл. 27).

Таблица 27

**Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта гена  
APOC3 (rs5128) в исследуемой и контрольной группах**

Генотипы и аллели	F 20.09 n = 212	Контроль n = 152	$\chi^2$	p	OR (95% CI)
C/C	0,598	0,710	10,75	<b>0,005</b>	<b>0,46 (0,29-0,74)</b>
C/G	0,355	0,257			<b>2,05 (1,27-3,32)</b>
G/G	0,047	0,033			<b>1,83 (0,56-5,95)</b>
C	0,776	0,868	5,24	<b>0,02</b>	<b>0,52 (0,29-0,92)</b>
G	0,225	0,132			<b>1,92 (1,09-3,41)</b>

*Примечание:* n – количество обследованных,  $\chi^2$  – хи-квадрат, p – уровень значимости различий между группами, OR – отношение шансов, 95% CI – 95 % доверительный интервал OR. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

При изучении rs769452 обнаружено, что среди больных в 4,6 раза реже выявлялись носители минорного аллеля Pro ( $\chi^2=4,92$ ;  $p=0,03$ ) (табл. 28). Среди пациентов преобладали гомозиготные варианты Leu/Leu, носители гетерозигот Leu/Pro регистрировались в 3,8 раза реже (0,014), гомозиготный вариант Pro/Pro – определялся с частотой 0,010, тогда как в группе контроля носители генотипов Pro/Pro не обнаруживались ( $\chi^2=15,05$ ;  $p=0,001$ ) (табл. 4). Шанс развития заболевания у носителей генотипа Leu/Leu равен 7,07 [CI95%: 1,99-25,05], для носителей генотипа Leu/Pro – 0,09 [CI95%: 0,02-0,42]; для лиц, имеющих мажорный аллель, составляет 5,07 [CI95%: 1,04-24,75], для резидентов, несущих минорный аллель – 0,20 [CI95%: 0,04-0,96].

Таблица 28

**Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта гена APOE (rs769452) в исследуемой и контрольной группах**

Генотипы и аллели	F 20.09 n = 212	Контроль n = 152	$\chi^2$	p	OR (95% CI)
Leu/Leu	0,976	0,947	<b>15,05</b>	<b>0,001</b>	7,07 (1,99-25,05)
Leu/Pro	0,014	0,053			0,09 (0,02-0,42)
Pro/Pro	0,010	0			0
Leu	0,990	0,954	<b>4,92</b>	<b>0,03</b>	5,07 (1,04-24,75)
Pro	0,010	0,046			0,20 (0,04-0,96)

*Примечание:* n – количество обследованных,  $\chi^2$  – хи-квадрат, p – уровень значимости различий между группами, OR – отношение шансов, 95% CI – 95 % доверительный интервал OR. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Таким образом, частоты встречаемости генотипов и аллелей в группе больных и группе контроля отличались: у пациентов с шизофренией носители минорного аллеля A rs670 регистрировались в 1,4 раза реже, чем у участников контрольной группы; частота носителей генотипа C/G полиморфизма rs5128 у пациентов была в 1,6 раза чаще по сравнению со здоровыми добровольцами; среди больных и здоровых людей преобладали носители нормальных гомозигот Leu/Leu полиморфного варианта rs769452, при этом в группе больных носители гетерозигот Leu/Pro регистрировались в 3,8 раза реже, гомозиготный вариант Pro/Pro определялся с частотой 0,010, тогда как в группе контроля носители генотипов Pro/Pro не были выявлены.

Полученные результаты позволяют заключить, что аллель G и генотип G/G гена *APOA1* (rs670), аллель G и гетерозиготный вариант C/G гена *APOC3* (rs5128), аллель Leu и генотип Leu/Leu гена *APOE* (rs769452) предрасполагают к развитию шизофрении.

4.2. Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *DRD2* (rs6277), *DβH* (rs1611115) и *HTR2A* (rs6313, rs7997012) у больных с первым эпизодом шизофрении

Проведенное молекулярно-генетическое исследование позволило обнаружить все искомые генотипы полиморфных вариантов генов *DRD2* (rs6277), *DβH* (rs1611115) и *HTR2A* (rs6313, rs7997012), при этом только для генетического полиморфизма rs1611115 распределение частот в группе больных и группе контроля соответствовало Закону Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ) (табл. 29). В связи с этим дальнейшее исследование полиморфных вариантов *DRD2* (rs6277) и *HTR2A* (rs6313, rs7997012) было прекращено.

Таблица 29

**Соответствие частот генотипов полиморфных вариантов генов *DRD2* (rs6277), *DβH* (rs1611115) и *HTR2A* (rs6313, rs7997012) равновесию Харди-Вайнберга**

Группа	Генотип	Наблюдаемые частоты	HWE	$\chi^2$	p
<b>rs6277</b>					
F 20.09, n = 212	C/C	0,374	0,409	3,283	0,070
	C/T	0,531	0,461		
	T/T	0,095	0,130		
Контроль, n = 152	C/C	0,283	0,354	13,427	0,0001
	C/T	0,625	0,482		
	T/T	0,092	0,164		
<b>rs1611115</b>					
F 20.09, n = 212	C/C	0,679	0,694	0,253	0,882
	C/T	0,298	0,278		
	T/T	0,023	0,028		
Контроль, n = 152	C/C	0,532	0,543	0,368	0,736
	C/T	0,409	0,388		
	T/T	0,059	0,069		



Группа	Генотип	Наблюдаемые частоты	HWE	$\chi^2$	p
<b>rs6313</b>					
F 20.09, n = 212	C/C	0,265	0,347	<b>24,695</b>	<b>0,0001</b>
	C/T	0,649	0,484		
	T/T	0,086	0,169		
Контроль, n = 152	C/C	0,343	0,371	2,135	0,144
	C/T	0,532	0,476		
	T/T	0,125	0,153		
<b>rs7997012</b>					
F 20.09, n = 212	G/G	0,038	0,178	<b>69,530</b>	<b>0,0001</b>
	G/A	0,768	0,488		
	A/A	0,194	0,334		
Контроль, n = 152	G/G	0,046	0,174	<b>42,404</b>	<b>0,0001</b>
	G/A	0,743	0,486		
	A/A	0,211	0,339		

*Примечание:* n – количество обследованных, HWE – ожидаемые частоты по закону Харди-Вайнберга,  $\chi^2$  – хи-квадрат, p – уровень значимости различий между группами. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

При сравнении частот генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма (SNP) rs1611115 (*C-1021T*) мы обнаружили статистически значимые различия между группой больных и группой контроля (табл. 30).

Таблица 30

**Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта гена *DβH* (rs1611115) в исследуемой и контрольной группах**

Генотипы и аллели	F 20.09 n = 212	Контроль n = 152	$\chi^2$	p	OR (95% CI)
C/C	0,679	0,532	9,15	<b>0,01</b>	<b>1,85 (1,21-2,85)</b>
C/T	0,298	0,409			<b>0,61 (0,40-0,95)</b>
T/T	0,023	0,059			<b>0,38 (0,13-1,17)</b>
C	0,827	0,737	4,170	<b>0,04</b>	<b>1,69 (1,02-2,80)</b>
T	0,173	0,263			<b>0,59 (0,36-0,98)</b>

*Примечание:* n – количество обследованных,  $\chi^2$  – хи-квадрат, p – уровень значимости различий между группами, OR – отношение шансов, 95% CI – 95 % доверительный интервал OR. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

У больных с шизофренией в 1,3 раза чаще (p=0,01) встречался C/C-генотип полиморфного варианта rs1611115, для носителей которого относительный риск развития заболевания составил 1,85 [CI95%: 1,21-2,85].

Носители С/Т-генотипа и Т/Т-генотипа регистрировались в 1,4 и 2,6 раза чаще ( $p=0,01$ ) в контрольной группе. Для них шанс развития шизофрении составил 0,61 [CI95%: 0,40-0,95] и 0,38 [CI95%: 0,13-1,17], соответственно. Аллель С в 1,12 раза чаще ( $p=0,04$ ) присутствовал в клинической группе. Следовательно, для обладателей референсного аллеля С OR было равно 1,69 [CI95%: 1,02-2,80], а для носителей мутантного аллеля Т OR составило 0,59 [CI95%: 0,36-0,98].

Таким образом, в настоящем исследовании было возможно оценивать только распределения генотипов полиморфизма гена *DβH* (rs1611115). Аллель С и гомозиготный генотип С/С полиморфного варианта rs1611115 чаще встречались у больных с первым эпизодом шизофрении, а генотипы С/Т и Т/Т, аллель Т – в группе контроля. По результатам проведенного молекулярно-генетического исследования можно сделать вывод, что аллель С и генотип С/С полиморфного варианта гена *DβH* (rs1611115) являются предрасполагающими к развитию шизофрении.

#### *4.3. Модель индивидуального прогнозирования развития шизофрении на основе анализа полиморфизма генов APOA1 (G75A), APOC3 (C3238G), DβH (C1021T), APOE (Leu28Pro)*

Выявление ассоциации сочетания полиморфных вариантов, связанных с развитием шизофрении, проводили методом MDR (Multifactor Dimensionality Reduction или многофакторное уменьшение размерности). Данный метод позволяет оценить, как ген-генные, так и генно-средовые взаимодействия, ассоциированные с формированием мультифакториального фенотипа [Пономаренко И.В. 2019].

Среди всех возможных вариаций выделяются комбинации с наименьшей ошибкой классификации в обучающей и тестовой выборках. Результатом такого анализа является обнаружение лучших моделей для 2n, 3n, 4n и т.д. сочетаний SNP, имеющих наибольший показатель

согласованности (CVC) и наименьшую ошибку предсказания (наибольшую точность предсказания модели – Testing Balanced Accuracy) [Пономаренко И.В. 2019].

В анализе ассоциаций выявлены лучшие модели комбинаций генотипов для изучаемых SNP со значимыми показателями отношения шансов по критерию  $\chi^2$  при тестировании ( $p < 0,05$ ). Определено, что модель с максимальным балансом точности тестирования кросс-валидацией (Bal. Acc. CV Testing) (0,7216) – комбинация полиморфных вариантов генов *APOA1* (G75A), *APOC3* (C3238G), *DβH* (C1021T), *APOE* (Leu28Pro) ( $\chi^2=6,77$ ,  $p=0,01$ , OR=4,82), увеличивающая риск развития шизофрении, в среднем, в 4,82 раза (табл. 31).

Таблица 31

**Лучшие модели Multifactor Dimensionality Reduction для прогнозирования развития шизофрении**

Модель	Баланс точности кросс-валидации подготовки	Баланс точности кросс-валидации тестирования	Взаимосогласованность кросс-валидации
<i>APOC3</i> (C3238G)	0,6514	0,6514	10/10
<i>APOC3</i> (C3238G), <i>APOE</i> (Leu28Pro)	0,6875	0,6658	8/10
<i>APOA1</i> (G75A), <i>APOC3</i> (C3238G), <i>DβH</i> (C1021T)	0,7042	0,6998	10/10
<i>APOA1</i> (G75A), <i>APOC3</i> (C3238G), <i>DβH</i> (C1021T), <i>APOE</i> (Leu28Pro)	0,7843	0,7216	10/10

Результат моделирования ген-генных взаимодействий представлен в таблице 32.

С риском развития шизофрении ассоциированы следующие сочетания полиморфных вариантов:

- 1) -75GA *APOA1* / -3238CC *APOC3* / -1021CT *DβH* / -28ProPro *APOE*;
- 2) -75GA *APOA1* / -3238CG *APOC3* / -1021CC *DβH* / -28LeuPro *APOE*;
- 3) -75GA *APOA1* / -3238CG *APOC3* / -1021CT *DβH* / -28LeuPro *APOE*;

- 4) -75GA APOA1 / -3238CG APOC3 / -1021CC DβH / -28ProPro APOE;
- 5) -75GA APOA1 / -3238GG APOC3 / -1021CT DβH / -28LeuLeu APOE;
- 6) -75GA APOA1 / -3238GG APOC3 / -1021TT DβH / -28LeuLeu APOE;
- 7) -75AA APOA1 / -3238CG APOC3 / -1021CC DβH / -28LeuLeu APOE;
- 8) -75AA APOA1 / -3238GG APOC3 / -1021TT DβH / -28LeuLeu APOE.

Обнаружено, что имеются и протективные комбинации генов, максимально снижающие риск возникновения шизофрении (табл. 32):

- 1) -75GG APOA1 / -3238GG APOC3 / -1021CT DβH / -28LeuLeu APOE;
- 2) -75GG APOA1 / -3238CG APOC3 / -1021CT DβH / -28LeuPro APOE;
- 3) -75GA APOA1 / -3238CG APOC3 / -1021TT DβH / -28LeuPro APOE.

Таким образом, определение полиморфных вариантов *APOA1* (*G75A*), *APOC3* (*C3238G*), *DβH* (*C1021T*), *APOE* (*Leu28Pro*) может использоваться для прогнозирования развития шизофренического процесса, особенно в инициальном его периоде, когда психопатологические симптомы лишены нозологической специфичности.

**Отношение шансов (OR) генетической предрасположенности к шизофрении для модели *APOA1 (G75A)*, *APOC3 (C3238G)*, *DBH (C1021T)*, *APOE (Leu28Pro)***

<b>Комбинация генотипов SNP <i>APOA1 (G75A)</i>, <i>APOC3 (C3238G)</i>, <i>DBH (C1021T)</i>, <i>APOE (Leu28Pro)</i></b>	<b>OR</b>	<b>Предрасположенность к шизофрении (0-нет; 1-есть)</b>
<u><i>GA, CC, CT, ProPro</i></u>	∞	1
<i>GA, CC, TT, LeuLeu</i>	0,25	0
<i>GA, CG, CC, LeuLeu</i>	1,8571	1
<u><i>GA, CG, CC, LeuPro</i></u>	∞	1
<i>GA, CG, CT, LeuLeu</i>	7	1
<u><i>GA, CG, CT, LeuPro</i></u>	∞	1
<u><i>GA, CG, CT, ProPro</i></u>	∞	1
<i>GA, CG, TT, LeuPro</i>	0	0
<i>GA, GG, CC, LeuLeu</i>	1	0
<u><i>GA, GG, CT, LeuLeu</i></u>	∞	1
<u><i>GA, GG, TT, LeuLeu</i></u>	∞	1
<i>AA, CC, CC, LeuLeu</i>	0,4286	0
<i>AA, CC, CT, LeuLeu</i>	0,2	0
<u><i>AA, CG, CC, LeuLeu</i></u>	∞	1
<i>AA, CG, CT, LeuLeu</i>	2,5	1
<u><i>AA, GG, TT, LeuLeu</i></u>	∞	1
<i>GG, CC, CC, LeuLeu</i>	1,6452	1
<i>GG, CC, CT, LeuLeu</i>	0,2778	0
<i>GG, CC, CT, LeuPro</i>	0,5	0
<i>GG, CC, TT, LeuLeu</i>	0,5	0
<i>GG, CG, CC, LeuLeu</i>	1,4444	1
<i>GG, CG, CT, LeuLeu</i>	3,8889	1
<i>GG, CG, CT, LeuPro</i>	0	0
<i>GG, CG, TT, LeuLeu</i>	2	1
<i>GG, CG, TT, LeuPro</i>	1	0
<i>GG, GG, CC, LeuLeu</i>	4	1
<i>GG, GG, CT, LeuLeu</i>	0	0
<i>GA, CC, CC, LeuLeu</i>	0,6364	0
<i>GA, CC, CT, LeuLeu</i>	0,2941	0
<i>GA, CC, CT, LeuPro</i>	1	0

Примечание: выделенным курсивом с подчеркиванием обозначены рисковые комбинации генотипов, связанные с развитием шизофрении;

## ГЛАВА 5

### ИССЛЕДОВАНИЕ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ ГАЛОПЕРИДОЛОМ И РИСПЕРИДОНОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОСИТЕЛЬСТВА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ

Ввиду того, что при изучении полиморфизма гена *APOE* в группах больных и контроля частота носительства генотипа Leu/Leu была более 95% расчёт антропометрических и биохимических параметров для генотипов этого полиморфного варианта гена не проводился. Поэтому изменения антропометрических и биохимических показателей у больных с первым эпизодом шизофрении при антипсихотической терапии оценивались для обладателей различных генотипов полиморфных вариантов генов *APOA1*, *APOC3* и *DβH*. В связи с тем, что гомозиготные генотипы по минорному аллелю этих генетических полиморфизмов у пациентов и в группе контроля встречались с частотой менее 10%, носители гомозиготных генотипов по минорному аллелю и гетерозиготных вариантов были объединены в одну группу. Таким образом, анализ биохимических показателей в зависимости от генотипов полиморфных вариантов генов *APOA1*, *APOC3* и *DβH* осуществлялся у обладателей генотипов G/G и G/A+A/A, C/C и C/G+G/G, C/C и C/T+T/T, соответственно.

*5.1. Изучение динамики изменений массы тела, окружностей живота и бедер у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии галоперидолом и рисперидоном в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена *APOA1* (rs670)*

В группе больных с первым эпизодом шизофрении, получавших терапию галоперидолом, значения массы тела, ИМТ, окружностей живота и бедер до начала терапии статистически не различались между носителями

генотипов G/G и G/A+A/A. Через 2 недели терапии масса тела и ИМТ у обладателей генотипа G/G увеличились на 1,8% ( $p=0,008$ ) и 0,4% ( $p=0,008$ ), соответственно, а у носителей генотипов G/A+A/A указанные показатели выросли на 1,5% ( $p=0,003$ ) и 2,9% ( $p=0,003$ ), соответственно. Окружности живота и бедер статистически не изменились у обладателей обоих генотипов. Через 4 недели терапии у носителей генотипа G/G масса тела по сравнению с начальным уровнем увеличилась на 3,1% ( $p=0,0005$ ), ИМТ – на 1,3% ( $p=0,0006$ ), окружность живота – на 0,6% ( $p=0,003$ ). У обладателей генотипов G/A+A/A обнаружен рост по сравнению с уровнем до начала терапии массы тела на 4,8% ( $p=0,00007$ ), ИМТ – на 5,4% ( $p=0,00008$ ), окружности живота – на 2,7% ( $p=0,007$ ). Окружность бедер у носителей генотипов G/G и G/A+A/A статистически не изменилась ( $p=0,528$  и  $p=0,332$ , соответственно). Через 8 недель лечения у обладателей генотипа G/G по сравнению с исходным уровнем зарегистрировано увеличение массы тела на 3,8% ( $p=0,00007$ ), ИМТ – на 2,2% ( $p=0,00007$ ), окружности живота – на 0,6% ( $p=0,0004$ ), окружности бедер – на 0,5% ( $p=0,025$ ). У обладателей генотипов G/A+A/A масса тела выросла на 6,3% ( $p=0,00001$ ), ИМТ – на 8,3% ( $p=0,00001$ ), окружность живота – на 2,7 ( $p=0,0005$ ), окружность бедер – на 2,2% ( $p=0,028$ ). В течение всего периода наблюдения статистических различий между носителями генотипов G/G и G/A+A/A выявлено не было. У обладателей генотипа G/G на 4-й и 8-й неделях терапии ИМТ превысил контрольные значения ( $p=0,048$  и  $p=0,013$ , соответственно). У носителей генотипов G/A+A/A показатели во всех контрольных точках не отличались от аналогичных контрольных величин (табл. 33).

При терапии риспериδοном через 2 недели выявлено увеличение массы тела и ИМТ у носителей генотипа G/G на 3,3% ( $p=0,0006$ ) и 1,8% ( $p=0,0005$ ), соответственно, у обладателей генотипов G/A+A/A – на 0,8% ( $p=0,043$ ) и 0,5% ( $p=0,043$ ), соответственно. Значения окружностей живота и бедер не претерпели статистических изменений у носителей генотипов G/G и G/A+A/A. Установлено, что через 4 недели лечения по сравнению с

начальным уровнем у обладателей генотипа G/G масса тела выросла на 3,3% ( $p=0,000001$ ), ИМТ – на 3,2% ( $p=0,000001$ ), окружность живота – на 2,6% ( $p=0,003$ ), окружность бедер – на 1,1% ( $p=0,0009$ ). У носителей генотипов G/A+A/A зафиксирован рост массы тела на 1,6% ( $p=0,0009$ ), ИМТ на 1,4% ( $p=0,0009$ ). Окружности бедер и живота статистически не изменились. Через 8 недель наблюдения у обладателей генотипа G/G по сравнению с уровнем до лечения произошло увеличение массы тела на 6,6% ( $p=0,000001$ ), ИМТ – на 5% ( $p=0,000001$ ), окружности живота – на 2,6% ( $p=0,0002$ ), окружности бедер – на 1,6% ( $p=0,00003$ ). У носителей генотипов G/A+A/A масса тела выросла на 3,2% ( $p=0,0001$ ), ИМТ – на 3,2% ( $p=0,0001$ ), окружность живота – на 1,4% ( $p=0,0007$ ), окружность бедер – на 0,5% ( $p=0,021$ ). У обладателей генотипа G/G на 8-й неделе только ИМТ превысил контрольные величины ( $p=0,006$ ). У носителей генотипов G/A+A/A изучаемые показатели на протяжении всего исследования соответствовали контрольным значениям. Статистических различий исследованных параметров до начала терапии и в процессе лечения между обладателями генотипов G/G и G/A+A/A выявлено не было (табл. 34).



**Оценка изменений массы тела, индекса массы тела, окружностей живота и бедер у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии галоперидолом у носителей генотипов полиморфного варианта гена *APOA1* rs670 (Me (25-й; 75-й))**

Параметры	До начала терапии		2 неделя терапии		4 неделя терапии		8 неделя терапии	
	Носители генотипа G/G (n=61)	Носители генотипов G/A+A/A (n=44)	Носители генотипа G/G (n=61)	Носители генотипов G/A+A/A (n=44)	Носители генотипа G/G (n=61)	Носители генотипов G/A+A/A (n=44)	Носители генотипа G/G (n=61)	Носители генотипов G/A+A/A (n=44)
Масса тела, кг	65,5 (60,0; 74,0) p=0,260	63,0 (54,0; 70,0) p=0,923 p <sub>2</sub> =0,209	66,7 (61,0; 74,0) p=0,189 <b>p<sub>1</sub>=0,008</b>	64,0 (54,0; 71,0) p=0,849 <b>p<sub>1</sub>=0,003</b> p <sub>2</sub> =0,258	67,5 (62,0; 74,0) p=0,142 <b>p<sub>1</sub>=0,0005</b>	66,0 (55,0; 71,0) p=0,469 <b>p<sub>1</sub>=0,00007</b> p <sub>2</sub> =0,370	68,0 (63,0; 75,0) p=0,086 <b>p<sub>1</sub>=0,00007</b>	67,0 (56,0; 72,00) p=0,271 <b>p<sub>1</sub>=0,00001</b> p <sub>2</sub> =0,377
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	22,9 (21,1; 24,3) p=0,147	20,5 (18,8; 22,6) p=0,567 p <sub>2</sub> =0,051	23,0 (21,1; 24,3) p=0,108 <b>p<sub>1</sub>=0,008</b>	21,1 (19,4; 22,9) p=0,745 <b>p<sub>1</sub>=0,003</b> p <sub>2</sub> =0,063	23,2 (21,6; 24,4) <b>p=0,048</b> <b>p<sub>1</sub>=0,0006</b>	21,6 (19,8; 23,9) p=0,698 <b>p<sub>1</sub>=0,00008</b> p <sub>2</sub> =0,108	23,4 (22,0; 24,7) <b>p=0,013</b> <b>p<sub>1</sub>=0,00007</b>	22,2 (20,2; 23,7) p=0,306 <b>p<sub>1</sub>=0,00001</b> p <sub>2</sub> =0,097
Окружность живота, см	79,5 (74,0; 83,0) p=0,213	74,0 (69,5; 80,5) p=0,348 p <sub>2</sub> =0,118	79,5 (74,0; 83,0) p=0,193 p <sub>1</sub> =0,179	74,0 (69,5; 80,5) p=0,359 p <sub>1</sub> =0,998 p <sub>2</sub> =0,104	80,0 (75,0; 84,0) p=0,136 <b>p<sub>1</sub>=0,003</b>	76,0 (70,5; 81,0) p=0,116 <b>p<sub>1</sub>=0,007</b> p <sub>2</sub> =0,149	80,0 (75,0; 84,0) p=0,071 <b>p<sub>1</sub>=0,00004</b>	76,0 (72,0; 83,0) p=0,097 <b>p<sub>1</sub>=0,0005</b> p <sub>2</sub> =0,097
Окружность бедер, см	94,0 (90,0; 97,0) p=0,813	91,0 (87,5; 95,0) p=0,051 p <sub>2</sub> =0,119	94,0 (90,0; 97,0) p=0,785 p <sub>1</sub> =0,789	91,0 (87,5; 94,5) p=0,056 p <sub>1</sub> =0,109 p <sub>2</sub> =0,087	94,0 (90,0; 97,0) p=0,598 p <sub>1</sub> =0,528	91,5 (88,0; 94,5) p=0,074 p <sub>1</sub> =0,332 p <sub>2</sub> =0,064	94,5 (90,0; 97,0) p=0,538 <b>p<sub>1</sub>=0,025</b>	93,0 (88,5; 94,5) p=0,108 <b>p<sub>1</sub>=0,028</b> p <sub>2</sub> =0,087

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни); p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий между группами до и после лечения (критерий Вилкоксона); p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов G/G и G/A+A/A (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

**Оценка изменений массы тела, индекса массы тела, окружностей живота и бедер у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии рисперидоном у носителей генотипов полиморфного варианта гена *APOA1* rs670 (Me (25-й; 75-й))**

Параметры	До начала терапии		2 неделя терапии		4 неделя терапии		8 неделя терапии	
	Носители генотипа G/G (n=74)	Носители генотипов G/A+A/A (n=33)	Носители генотипа G/G (n=74)	Носители генотипов G/A+A/A (n=33)	Носители генотипа G/G (n=74)	Носители генотипов G/A+A/A (n=33)	Носители генотипа G/G (n=74)	Носители генотипов G/A+A/A (n=33)
Масса тела, кг	61,0 (56,0; 74,0) p=0,967	62,0 (58,0; 65,0) p=0,587 p <sub>2</sub> =0,772	63,0 (57,0; 74,0) p=0,776 <b>p<sub>1</sub>=0,0006</b>	62,5 (58,5; 65,0) p=0,754 <b>p<sub>1</sub>=0,043</b> p <sub>2</sub> =0,660	63,0 (58,1; 75,0) p=0,492 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	63,0 (59,0; 65,0) p=0,994 <b>p<sub>1</sub>=0,0009</b> p <sub>2</sub> =0,610	65,0 (59,0; 76,0) p=0,223 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	64,0 (61,0; 67,0) p=0,417 <b>p<sub>1</sub>=0,0001</b> p <sub>2</sub> =0,576
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	21,9 (19,7; 24,0) p=0,571	21,3 (19,3; 22,0) p=0,535 p <sub>2</sub> =0,157	22,3 (19,7; 24,0) p=0,277 <b>p<sub>1</sub>=0,0005</b>	21,4 (19,4; 22,2) p=0,739 <b>p<sub>1</sub>=0,043</b> p <sub>2</sub> =0,079	22,6 (20,2; 24,3) p=0,079 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	21,6 (19,9; 22,5) p=0,893 <b>p<sub>1</sub>=0,0009</b> p <sub>2</sub> =0,091	23,0 (21,0; 25,1) <b>p=0,006</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	22,0 (20,5; 23,1) p=0,319 <b>p<sub>1</sub>=0,0001</b> p <sub>2</sub> =0,126
Окружность живота, см	76,5 (70,0; 83,0) p=0,369	74,0 (72,0; 76,0) p=0,237 p <sub>2</sub> =0,415	76,0 (71,0; 83,0) p=0,282 p <sub>1</sub> =0,183	74,0 (72,0; 76,0) p=0,192 p <sub>1</sub> =0,996 p <sub>2</sub> =0,440	78,5 (71,0; 83,0) p=0,177 <b>p<sub>1</sub>=0,003</b>	74,0 (72,0; 76,0) p=0,164 p <sub>1</sub> =0,086 p <sub>2</sub> =0,411	78,5 (72,0; 84,0) p=0,089 <b>p<sub>1</sub>=0,0002</b>	75,0 (73,0; 78,0) p=0,095 <b>p<sub>1</sub>=0,0007</b> p <sub>2</sub> =0,276
Окружность бедер, см	92,0 (87,0; 97,0) p=0,597	91,0 (88,0; 94,0) p=0,051 p <sub>2</sub> =0,378	92,0 (88,0; 97,0) p=0,746 p <sub>1</sub> =0,789	91,0 (88,0; 94,0) p=0,051 p <sub>1</sub> =0,109 p <sub>2</sub> =0,261	93,0 (89,0; 98,0) p=0,803 <b>p<sub>1</sub>=0,0009</b>	91,0 (87,0; 94,0) p=0,083 p <sub>1</sub> =0,402 p <sub>2</sub> =0,856	93,5 (89,0; 98,0) p=0,559 <b>p<sub>1</sub>=0,00003</b>	91,5 (88,0; 96,0) p=0,229 <b>p<sub>1</sub>=0,021</b> p <sub>2</sub> =0,261

Примечание: n – число обследованных; p - уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни); p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий между группами до и после лечения (критерий Вилкоксона); p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов G/G и G/A+A/A (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

При сравнении показателей массы тела, ИМТ, окружностей живота и бедер между пациентами, получавших лечение галоперидолом и рисперидоном у носителей генотипов G/G и G/A+A/A статистических различий выявлено не было.

Таким образом, антропометрические показатели в процессе лечения статистически не различались между носителями генотипов G/G и G/A+A/A, динамика их изменений была примерно одинаковой. В то же время, у обладателей генотипа G/G через 8 недель терапии галоперидолом и рисперидоном ИМТ превысил контрольные величины, а у носителей генотипов G/A+A/A все изучаемые показатели статистически не отличались от контрольных значений. Статистических различий антропометрических параметров у носителей генотипов G/G и G/A+A/A между двумя клиническими группами выявлено не было.

*5.2. Изучение динамики изменений массы тела, окружностей живота и бедер у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии галоперидолом и рисперидоном в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена APOC3 (rs5128)*

Через 2 недели терапии галоперидолом у носителей генотипа C/C произошло изменение только массы тела: она увеличилась на 2,6% ( $p=0,002$ ). У обладателей генотипов C/G+G/G обнаружены рост массы тела на 0,8% ( $p=0,012$ ) и ИМТ на 2,8% ( $p=0,011$ ). Через 4 недели лечения у носителей генотипа C/C отмечено увеличение массы тела по сравнению с исходным уровнем на 3,8% ( $p=0,0001$ ), ИМТ на 0,9% ( $p=0,002$ ), окружностей живота и бедер на 1,3% ( $p=0,001$ ) и 2,2% ( $p=0,017$ ), соответственно. У обладателей генотипов C/G+G/G масса тела выросла на 1,5% ( $p=0,0002$ ), ИМТ – на 2,8% ( $p=0,0002$ ), окружность живота – на 1,3% ( $p=0,013$ ). Окружность бедер статистически не изменилась. Через 8 недель антипсихотической терапии галоперидолом у носителей генотипа C/C, по сравнению с уровнем до

лечения, установлено увеличение массы тела на 4,6% ( $p=0,00004$ ), ИМТ на 2,7% ( $p=0,00004$ ), окружностей живота и бедер на 2,6% ( $p=0,00005$ ) и 2,2% ( $p=0,015$ ), соответственно. У обладателей генотипов C/G+G/G зарегистрирован рост массы тела на 1,5% ( $p=0,00002$ ), ИМТ на 5,6% ( $p=0,00002$ ), окружности живота на 3,3% ( $p=0,0005$ ). Значение окружности бедер не претерпело статистических изменений.

До начала терапии у носителей генотипов C/G+G/G окружность живота была больше аналогичного показателя группы контроля ( $p=0,037$ ). Статистические различия окружности живота между группой пациентов и группой контроля сохранялись до конца наблюдений. У обладателей этого генотипа через 8 недель терапии ИМТ превысил контрольные значения ( $p=0,041$ ). У носителей генотипа C/C на протяжении всего исследования изучаемые показатели соответствовали контрольным значениям. При сопоставлении исследованных параметров между обладателями генотипов C/C и C/G+G/G статистических различий выявлено не было (табл. 35).

При анализе изменений антропометрических показателей у больных, получавших лечение рисперидоном, установлено, что через 2 недели терапии у носителей генотипа C/C масса тела увеличилась на 0,8% ( $p=0,0004$ ), ИМТ – на 1,4% ( $p=0,0003$ ), окружность бедер – на 0,5% ( $p=0,043$ ). У обладателей генотипов C/G+G/G изучаемые показатели статистически не изменились. Через 4 недели лечения по сравнению с начальным уровнем у носителей генотипа C/C произошел рост массы тела на 0,8% ( $p=0,0004$ ), ИМТ на 2,7% ( $p=0,000001$ ), окружностей живота и бедер на 2,6% ( $p=0,002$ ) и 1,1% ( $p=0,004$ ), соответственно. У обладателей генотипов C/G+G/G масса тела выросла на 3,3% ( $p=0,001$ ), ИМТ – на 3,4% ( $p=0,001$ ), окружность живота – на 1,4% ( $p=0,043$ ). Статистических изменений окружности бедер выявлено не было ( $p=0,074$ ). К концу 8-й недели терапии у носителей генотипа C/C по сравнению с исходными значениями выявлено увеличение массы тела на 3,2% ( $p=0,000001$ ), ИМТ на 5% ( $p=0,000001$ ), окружностей бедер и живота на 2,6 ( $p=0,000001$ ) и 2,2% ( $p=0,00004$ ), соответственно. У обладателей

генотипов C/G+G/G масса тела увеличилась на 4,9% ( $p=0,0009$ ), ИМТ – на 5,4% ( $p=0,0009$ ), окружность бедер – на 2,1% ( $p=0,022$ ). Величина окружности бедер статистически не изменилась (табл. 36).

У носителей генотипов C/G+G/G до начала терапии и в процессе лечения показатель окружность живота превышал контрольные значения. Остальные параметры не отличались от контрольных величин. У обладателей генотипа C/C до начала терапии все показатели соответствовали контрольным значениям, через 8 недель ИМТ превысил контрольные величины ( $p=0,002$ ). При сопоставлении изучаемых показателей между носителями генотипов C/C и C/G+G/G статистических различий выявлено не было.

Анализ изучаемых параметров у носителей генотипов C/C и C/G+G/G показал, что они статистически не различались между группами больных, получавших терапию галоперидолом и рисперидоном.

Таким образом, у носителей генотипов C/G+G/G в обеих клинических группах до начала терапии и в процессе лечения окружность бедер превышала контрольные значения. При терапии галоперидолом динамика изменений антропометрических показателей у носителей обоих генотипов была примерно одинаковой, но у обладателей генотипов C/G+G/G в конце терапии ИМТ превысил контрольные величины. У больных, принимавших рисперидон, у носителей генотипа C/C, увеличение массы тела, ИМТ, окружности бедер зарегистрировано уже через 2 недели терапии и к концу 8-й недели лечения ИМТ превысил контрольные показатели. У обладателей генотипов C/G+G/G через 2 недели антропометрические параметры статистически не изменились, их рост зарегистрирован только через 4 недели лечения. В обеих клинических группах изучаемые показатели между носителями генотипов C/C и C/G+G/G на протяжении всего периода наблюдения статистически не различались.

**Оценка изменений массы тела, индекса массы тела, окружностей живота и бедер у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии галоперидолом у носителей генотипов полиморфного варианта гена *APOC3* rs5128 (Me (25-й; 75-й))**

Параметры	До начала терапии		2 неделя терапии		4 неделя терапии		8 неделя терапии	
	Носители генотипа C/C (n=54)	Носители генотипов C/G+G/G (n=55)	Носители генотипа C/C (n=54)	Носители генотипов C/G+G/G (n=55)	Носители генотипа C/C (n=54)	Носители генотипов C/G+G/G (n=55)	Носители генотипа C/C (n=54)	Носители генотипов C/G+G/G (n=55)
Масса тела, кг	65,0 (60,0; 72,0) p=0,595	65,0 (58,0; 70,0) p=0,285 p <sub>2</sub> =0,684	66,7 (60,0; 72,0) p=0,821 <b>p<sub>1</sub>=0,002</b>	65,5 (59,0; 72,0) p=0,201 <b>p<sub>1</sub>=0,012</b> p <sub>2</sub> =0,704	67,5 (60,0; 74,0) p=0,225 <b>p<sub>1</sub>=0,0001</b>	66,0 (59,0; 72,0) p=0,126 <b>p<sub>1</sub>=0,0002</b> p <sub>2</sub> =0,654	68,0 (60,0; 73,0) p=0,119 <b>p<sub>1</sub>=0,00004</b>	66,0 (59,0; 74,00) p=0,081 <b>p<sub>1</sub>=0,00002</b> p <sub>2</sub> =0,705
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	22,2 (19,6; 23,6) p=0,792	21,6 (19,7; 24,7) p=0,311 p <sub>2</sub> =0,705	22,2 (19,6; 23,6) p=0,577 p <sub>1</sub> =0,188	22,2 (19,7; 24,7) p=0,235 <b>p<sub>1</sub>=0,011</b> p <sub>2</sub> =0,847	22,4 (20,1; 24,3) p=0,208 <b>p<sub>1</sub>=0,0002</b>	22,2 (20,1; 25,0) p=0,131 <b>p<sub>1</sub>=0,0002</b> p <sub>2</sub> =0,831	22,8 (20,5; 24,1) p=0,068 <b>p<sub>1</sub>=0,00004</b>	22,8 (20,6; 25,3) <b>p=0,041</b> <b>p<sub>1</sub>=0,00002</b> p <sub>2</sub> =0,751
Окружность живота, см	77,0 (72,0; 82,0) p=0,362	76,0 (71,0; 82,0) <b>p=0,037</b> p <sub>2</sub> =0,597	77,0 (72,0; 82,0) p=0,339 p <sub>1</sub> =0,988	76,0 (71,0; 82,0) <b>p=0,036</b> p <sub>1</sub> =0,654 p <sub>2</sub> =0,587	78,0 (72,0; 83,0) p=0,194 <b>p<sub>1</sub>=0,001</b>	77,0 (72,0; 82,0) <b>p=0,021</b> <b>p<sub>1</sub>=0,013</b> p <sub>2</sub> =0,568	79,0 (72,0; 84,0) p=0,096 <b>p<sub>1</sub>=0,00005</b>	78,5 (72,5; 83,5) <b>p=0,011</b> <b>p<sub>1</sub>=0,0005</b> p <sub>2</sub> =0,592
Окружность бедер, см	92,0 (87,0; 96,0) p=0,188	93,0 (88,0; 96,0) p=0,914 p <sub>2</sub> =0,961	92,0 (87,0; 96,0) p=0,187 p <sub>1</sub> =0,273	93,0 (88,0; 96,0) p=0,953 p <sub>1</sub> =0,986 p <sub>2</sub> =0,944	94,0 (88,0; 96,0) p=0,281 <b>p<sub>1</sub>=0,017</b>	93,0 (88,0; 95,0) p=0,898 p <sub>1</sub> =0,362 p <sub>2</sub> =0,843	94,0 (89,0; 96,0) p=0,383 <b>p<sub>1</sub>=0,015</b>	93,0 (89,0; 96,0) p=0,637 p <sub>1</sub> =0,053 p <sub>2</sub> =0,933

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни); p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий между группами до и после лечения (критерий Вилкоксона); p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов C/C и C/G+G/G (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

**Оценка изменений массы тела, индекса массы тела, окружностей живота и бедер у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии рисперидоном у носителей генотипов полиморфного варианта гена *APOC3* rs5128 (Me (25-й; 75-й))**

Параметры	До начала терапии		2 неделя терапии		4 неделя терапии		8 неделя терапии	
	Носители генотипа C/C (n=73)	Носители генотипов C/G+G/G (n=30)	Носители генотипа C/C (n=73)	Носители генотипов C/G+G/G (n=30)	Носители генотипа C/C (n=73)	Носители генотипов C/G+G/G (n=30)	Носители генотипа C/C (n=73)	Носители генотипов C/G+G/G (n=30)
Масса тела, кг	63,0 (56,0; 71,5) p=0,731	61,0 (59,0; 63,0) p=0,639 p <sub>2</sub> =0,678	63,5 (57,5; 73,5) p=0,996 <b>p<sub>1</sub>=0,0004</b>	61,5 (59,0; 63,0) p=0,573 p <sub>1</sub> =0,108 p <sub>2</sub> =0,572	63,5 (58,5; 74,5) p=0,685 <b>p<sub>1</sub>=0,0004</b>	63,0 (60,0; 65,0) p=0,372 <b>p<sub>1</sub>=0,001</b> p <sub>2</sub> =0,666	65,0 (60,0; 76,0) p=0,128 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	64,0 (63,0; 66,00) p=0,234 <b>p<sub>1</sub>=0,0009</b> p <sub>2</sub> =0,588
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	21,9 (19,6; 23,9) p=0,465	20,2 (19,4; 21,7) p=0,594 p <sub>2</sub> =0,119	22,2 (20,0; 24,0) p=0,164 <b>p<sub>1</sub>=0,0003</b>	20,4 (19,4; 21,9) p=0,661 p <sub>1</sub> =0,108 p <sub>2</sub> =0,069	22,5 (20,6; 24,3) <b>p=0,042</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	20,9 (20,0; 22,3) p=0,839 <b>p<sub>1</sub>=0,001</b> p <sub>2</sub> =0,117	23,0 (21,0; 24,9) <b>p=0,002</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	21,3 (20,3; 23,1) p=0,356 <b>p<sub>1</sub>=0,0009</b> p <sub>2</sub> =0,065
Окружность живота, см	76,0 (70,0; 83,0) p=0,372	73,0 (71,0; 76,0) p= <b>0,037</b> p <sub>2</sub> =0,342	76,0 (71,0; 83,0) p=0,264 p <sub>1</sub> =0,183	73,0 (71,0; 76,0) <b>p=0,027</b> p <sub>1</sub> =0,992 p <sub>2</sub> =0,355	78,0 (71,0; 83,0) p=0,183 <b>p<sub>1</sub>=0,002</b>	74,0 (72,0; 77,0) <b>p=0,017</b> <b>p<sub>1</sub>=0,043</b> p <sub>2</sub> =0,278	78,0 (72,0; 84,0) p=0,061 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	74,5 (72,0; 78,0) <b>p=0,018</b> <b>p<sub>1</sub>=0,022</b> p <sub>2</sub> =0,181
Окружность бедер, см	92,0 (88,0; 97,0) p=0,303	89,0 (88,0; 93,0) p=0,189 p <sub>2</sub> =0,185	92,5 (89,0; 97,0) p=0,704 <b>p<sub>1</sub>=0,043</b>	89,0 (87,0; 93,0) p=0,189 p <sub>1</sub> =0,994 p <sub>2</sub> =0,137	93,0 (90,0; 97,0) p=0,759 <b>p<sub>1</sub>=0,004</b>	89,5 (89,0; 93,0) p=0,239 p <sub>1</sub> =0,074 p <sub>2</sub> =0,071	94,0 (89,0; 98,0) p=0,729 <b>p<sub>1</sub>=0,00004</b>	89,5 (88,0; 93,0) p=0,259 p <sub>1</sub> =0,128 p <sub>2</sub> =0,068

Примечание: n – число обследованных; p - уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни); p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий между группами до и после лечения (критерий Вилкоксона); p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов C/C и C/G+G/G (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

*5.3. Изучение динамики изменений массы тела, окружностей живота и бедер у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии галоперидолом и рисперидоном в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена DBH (rs1611115)*

При терапии галоперидолом, через 2 недели обнаружено увеличение массы тела и ИМТ у носителей генотипа С/С на 0,8% ( $p=0,0009$ ) и 0,5% ( $p=0,011$ ), соответственно, у обладателей генотипов С/Т+Т/Т на 0,7% ( $p=0,003$ ) и 1,3% ( $p=0,003$ ), соответственно. Окружности живота и бедер статистически не изменились. Через 4 недели лечения у носителей генотипа С/С по сравнению с начальным уровнем выросли масса тела на 2,3% ( $p=0,00007$ ), ИМТ на 2,8% ( $p=0,0001$ ), окружность живота на 2,0% ( $p=0,001$ ). У обладателей генотипов С/Т+Т/Т произошло увеличение массы тела, ИМТ и окружности бедер на 4,4% ( $p=0,0004$ ), 0,9% ( $p=0,0003$ ) и 3,2% ( $p=0,001$ ), соответственно. У носителей обоих генотипов статистических изменений окружности бедер не зарегистрировано. Через 8 недель исследования по сравнению с исходными показателями у обладателей генотипа С/С выявлены рост массы тела на 2,3% ( $p=0,000004$ ), ИМТ на 5,1% ( $p=0,000008$ ), окружностей живота и бедер на 3,3% ( $p=0,00002$ ) и 0,5% ( $p=0,014$ ), соответственно. У носителей генотипов С/Т+Т/Т масса тела увеличилась на 5,9% ( $p=0,0001$ ), ИМТ – на 2,7% ( $p=0,00007$ ), окружность живота – на 3,9% ( $p=0,001$ ), окружность бедер – на 1,1% ( $p=0,033$ ).

При сравнении с контрольными показателями обнаружено, что у носителей генотипов С/Т+Т/Т масса тела превысила контрольные значения уже на 4-й недели терапии, а на 8-й недели лечения контрольные величины превысили значения массы тела и ИМТ. У обладателей генотипа С/С на протяжении всего исследования антропометрические параметры соответствовали контрольным показателям. Изучаемые параметры во всех контрольных точках исследования статистически не различались между носителями генотипов С/С и С/Т+Т/Т (табл. 37).



В группе пациентов, которым проводилась терапия рисперидоном, через 2 недели масса тела и ИМТ увеличились у носителей генотипа С/С на 0,8% ( $p=0,027$ ) и 0,9% ( $p=0,021$ ), соответственно, у обладателей генотипов С/Т+Т/Т на 1,6% ( $p=0,002$ ) и 1,9% ( $p=0,002$ ), соответственно. Окружности живота и бедер у носителей обоих генотипов не претерпели статистических изменений. Через 4 недели лечения по сравнению с исходным уровнем у носителей генотипа С/С произошел рост массы тела на 4,1% ( $p=0,000003$ ), ИМТ на 2,8% ( $p=0,000003$ ), окружности живота на 1,3% ( $p=0,021$ ). Окружность бедер статистически не изменилась ( $p=0,074$ ). У обладателей генотипов С/Т+Т/Т зарегистрировано увеличение массы тела на 3,3% ( $p=0,0001$ ), ИМТ на 2,4% ( $p=0,0001$ ), окружностей живота и бедер на 4,9% ( $p=0,004$ ) и 1,6% ( $p=0,004$ ), соответственно. Через 8 недель наблюдения по сравнению с начальными показателями у носителей генотипа С/С масса тела выросла на 4,1% ( $p=0,000001$ ), ИМТ – на 5% ( $p=0,000001$ ), окружность живота – на 2,6% ( $p=0,000007$ ), окружность бедер – на 1,1% ( $p=0,001$ ). У обладателей генотипов С/Т+Т/Т увеличились масса тела на 5,7% ( $p=0,00001$ ), ИМТ на 5,7% ( $p=0,00002$ ), окружности живота и бедер на 6,3% ( $p=0,0003$ ) и 3,3% ( $p=0,004$ ), соответственно.

При сопоставлении с контрольными величинами выявлено, что через 8 недель терапии у носителей генотипа С/С ИМТ и окружность бедер превысили аналогичные показатели у представителей группы контроля ( $p=0,004$  и  $p=0,026$ , соответственно). У обладателей генотипов С/Т+Т/Т антропометрические показатели до начала терапии и в процессе лечения статистически не отличались от контрольных значений. Изучаемые параметры на протяжении всего исследования статистически не различались между носителями генотипов С/С и С/Т+Т/Т (табл. 38).

**Оценка изменений массы тела, индекса массы тела, окружностей живота и бедер у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии галоперидолом у носителей генотипов полиморфного варианта гена *DBH* rs161115 (Ме (25-й; 75-й))**

Параметры	До начала терапии		2 неделя терапии		4 неделя терапии		8 неделя терапии	
	Носители генотипа C/C (n=71)	Носители генотипов C/T+T/T (n=34)	Носители генотипа C/C (n=71)	Носители генотипов C/T+T/T (n=34)	Носители генотипа C/C (n=71)	Носители генотипов C/T+T/T (n=34)	Носители генотипа C/C (n=71)	Носители генотипов C/T+T/T (n=34)
Масса тела, кг	64,0 (58,3; 70,0) p=0,896	68,0 (58,0; 75,0) p=0,145 p <sub>2</sub> =0,238	64,5 (58,9; 71,0) p=0,986 <b>p<sub>1</sub>=0,0009</b>	68,5 (60,0; 75,0) p=0,085 <b>p<sub>1</sub>=0,003</b> p <sub>2</sub> =0,175	65,5 (58,0; 72,0) p=0,712 <b>p<sub>1</sub>=0,00007</b>	71,0 (62,3; 76,0) <b>p=0,037</b> <b>p<sub>1</sub>=0,0004</b> p <sub>2</sub> =0,141	65,5 (57,5; 72,5) p=0,437 <b>p<sub>1</sub>=0,000004</b>	72,0 (64,0; 77,00) <b>p=0,021</b> <b>p<sub>1</sub>=0,0001</b> p <sub>2</sub> =0,099
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	21,6 (19,7; 23,8) p=0,906	22,6 (19,5; 24,9) p=0,312 p <sub>2</sub> =0,441	21,7 (19,7; 24,1) p=0,715 <b>p<sub>1</sub>=0,011</b>	22,9 (19,6; 24,5) p=0,204 <b>p<sub>1</sub>=0,003</b> p <sub>2</sub> =0,399	22,2 (19,8; 24,3) p=0,384 <b>p<sub>1</sub>=0,0001</b>	22,8 (20,1; 24,8) p=0,051 <b>p<sub>1</sub>=0,0003</b> p <sub>2</sub> =0,335	22,7 (20,3; 24,2) p=0,102 <b>p<sub>1</sub>=0,000008</b>	23,2 (20,6; 25,1) <b>p=0,021</b> <b>p<sub>1</sub>=0,00007</b> p <sub>2</sub> =0,368
Окружность живота, см	75,5 (71,0; 82,0) p=0,298	77,5 (71,0; 83,0) p=0,221 p <sub>2</sub> =0,414	76,0 (71,0; 82,0) p=0,276 p <sub>1</sub> =0,789	77,5 (71,0; 83,0) p=0,221 p <sub>1</sub> =0,993 p <sub>2</sub> =0,411	77,0 (71,5; 83,0) p=0,153 <b>p<sub>1</sub>=0,001</b>	80,0 (72,0; 83,0) p=0,149 <b>p<sub>1</sub>=0,016</b> p <sub>2</sub> =0,448	78,0 (72,0; 84,0) p=0,063 <b>p<sub>1</sub>=0,00002</b>	80,5 (74,0; 85,0) p=0,123 <b>p<sub>1</sub>=0,001</b> p <sub>2</sub> =0,452
Окружность бедер, см	92,5 (87,0; 96,0) p=0,162	93,0 (88,0; 97,0) p=0,859 p <sub>2</sub> =0,362	92,5 (87,0; 95,0) p=0,137 p <sub>1</sub> =0,992	93,0 (88,0; 97,0) p=0,881 p <sub>1</sub> =0,996 p <sub>2</sub> =0,335	93,0 (87,0; 95,0) p=0,218 p <sub>1</sub> =0,101	93,5 (88,0; 99,0) p=0,978 p <sub>1</sub> =0,059 p <sub>2</sub> =0,335	93,0 (89,0; 95,5) p=0,358 <b>p<sub>1</sub>=0,014</b>	94,0 (88,0; 99,0) p=0,871 <b>p<sub>1</sub>=0,033</b> p <sub>2</sub> =0,335

Примечание: n – число обследованных; p - уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни); p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий между группами до и после лечения (критерий Вилкоксона); p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов C/T и C/T+T/T (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

**Оценка изменений массы тела, индекса массы тела, окружностей живота и бедер у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии рисперидоном у носителей генотипов полиморфного варианта гена *DβH* rs1611115 (Me (25-й; 75-й))**

Параметры	До начала терапии		2 неделя терапии		4 неделя терапии		8 неделя терапии	
	Носители генотипа C/C (n=74)	Носители генотипов C/T+T/T (n=33)	Носители генотипа C/C (n=74)	Носители генотипов C/T+T/T (n=33)	Носители генотипа C/C (n=74)	Носители генотипов C/T+T/T (n=33)	Носители генотипа C/C (n=74)	Носители генотипов C/T+T/T (n=33)
Масса тела, кг	61,5 (57,0; 68,0) p=0,711	61,5 (56,0; 71,5) p=0,884 p <sub>2</sub> =0,826	62,0 (58,0; 69,0) p=0,878 <b>p<sub>1</sub>=0,027</b>	62,5 (57,0; 72,5) p=0,845 <b>p<sub>1</sub>=0,002</b> p <sub>2</sub> =0,947	64,0 (59,0; 70,0) p=0,837 <b>p<sub>1</sub>=0,000003</b>	63,5 (58,1; 73,5) p=0,496 <b>p<sub>1</sub>=0,0001</b> p <sub>2</sub> =0,826	64,0 (61,0; 74,0) p=0,241 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	65,0 (59,5; 75,00) p=0,166 <b>p<sub>1</sub>=0,00001</b> p <sub>2</sub> =0,852
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	21,8 (19,7; 23,9) p=0,496	21,2 (19,4; 23,1) p=0,925 p <sub>2</sub> =0,298	22,0 (19,7; 23,9) p=0,303 <b>p<sub>1</sub>=0,021</b>	21,6 (19,4; 23,8) p=0,701 <b>p<sub>1</sub>=0,002</b> p <sub>2</sub> =0,558	22,4 (20,2; 24,2) p=0,111 <b>p<sub>1</sub>=0,000003</b>	21,7 (19,9; 24,3) p=0,293 <b>p<sub>1</sub>=0,0001</b> p <sub>2</sub> =0,617	22,9 (20,9; 24,7) <b>p=0,004</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	22,4 (20,5; 24,7) p=0,088 <b>p<sub>1</sub>=0,00002</b> p <sub>2</sub> =0,456
Окружность живота, см	76,0 (72,0; 80,0) p=0,081	72,0 (70,0; 80,0) p=0,773 p <sub>2</sub> =0,142	76,0 (72,0; 80,0) p=0,081 p <sub>1</sub> =0,987	72,0 (71,0; 80,0) p=0,492 p <sub>1</sub> =0,108 p <sub>2</sub> =0,256	77,0 (73,0; 81,0) <b>p=0,031</b> <b>p<sub>1</sub>=0,021</b>	75,5 (71,0; 80,5) p=0,323 <b>p<sub>1</sub>=0,004</b> p <sub>2</sub> =0,451	78,0 (73,0; 83,0) <b>p=0,026</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000007</b>	76,5 (71,5; 82,5) p=0,211 <b>p<sub>1</sub>=0,0003</b> p <sub>2</sub> =0,422
Окружность бедер, см	92,0 (89,0; 94,0) p=0,107	92,0 (86,5; 97,0) p=0,585 p <sub>2</sub> =0,908	92,0 (89,0; 94,0) p=0,124 p <sub>1</sub> =0,109	92,0 (87,0; 97,5) p=0,691 p <sub>1</sub> =0,273 p <sub>2</sub> =0,764	92,0 (89,0; 96,0) p=0,211 p <sub>1</sub> =0,074	93,5 (89,0; 98,0) p=0,878 <b>p<sub>1</sub>=0,004</b> p <sub>2</sub> =0,384	93,0 (89,0; 96,0) p=0,463 <b>p<sub>1</sub>=0,001</b>	95,0 (88,5; 99,5) p=0,608 <b>p<sub>1</sub>=0,004</b> p <sub>2</sub> =0,328

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни); p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий между группами до и после лечения (критерий Вилкоксона); p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов C/T и C/T+T/T (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

## ГЛАВА 6

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И КОЛИЧЕСТВА АДИПОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОРФРЕНИИ ПРИ ТЕРАПИИ ГАЛОПЕРИДОЛОМ И РИСПЕРИДОНОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОСИТЕЛЬСТВА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ**

*6.1. Изучение липидного профиля крови у больных с первым эпизодом шизофрении и его изменений при терапии галоперидолом и рисперидоном в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена APOA1 rs670*

При анализе липидного профиля крови у представителей контрольной группы установлено, что у носителей генотипа G/G количество ХС ЛПВП было меньше, чем у обладателей генотипов G/A+A/A ( $p=0,036$ ). По этой причине величина ИА у обладателей генотипов G/A+A/A превысила подобный показатель у носителей генотипа G/G (табл. 39).

Таблица 39

**Значения параметров липидного профиля в группе контроля в зависимости от генотипов полиморфного варианта гена APOA1 rs670 Me (25-й; 75-й)**

Параметры	Носители генотипа G/G (n=67)	Носители генотипов G/A+A/A (n=65)	p
Холестерин общий, ммоль/л	3,91 (3,41; 4,56)	3,93 (3,48; 4,42)	p=0,759
Триглицериды, ммоль/л	0,95 (0,61; 1,23)	0,83 (0,65; 1,02)	p=0,184
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,14 (0,95; 1,44)	1,31 (1,10; 1,57)	<b>p=0,036</b>
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,17 (1,72; 2,61)	2,01 (1,74; 2,41)	p=0,446
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,43 (0,28; 0,56)	0,38 (0,30; 0,46)	p=0,189

Параметры	Носители генотипа G/G (n=67)	Носители генотипов G/A+A/A (n=65)	p
Аполипопротеин А1, ммоль/л	1,38 (1,27; 1,63)	1,50 (1,20; 1,67)	p=0,436
Аполипопротеин В, ммоль/л	0,72 (0,57; 0,92)	0,67 (0,55; 0,81)	p=0,229
Липопротеин (а), ммоль/л	14,95 (11,79; 17,66)	13,40 (11;10; 16,39)	p=0,309
Индекс атерогенности, ЕД	2,15 (1,68; 3,22)	1,88 (1,37; 2,46)	<b>p=0,036</b>

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов G/G и G/A+A/A (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Обнаружено, что в группе больных с первым эпизодом шизофрении у обладателей генотипа G/G содержание ХС ЛПВП превысило количество ХС ЛПВП носителей генотипов G/A+A/A (p=0,016). Остальные параметры липидного спектра между обладателями генотипов G/G и G/A+A/A статистически не различались (табл. 40).

Таблица 40

**Значения параметров липидного профиля у больных с первым эпизодом шизофрении в зависимости от генотипов полиморфного варианта гена *APOA1* rs670 Me (25-й; 75-й))**

Параметры	Носители генотипа G/G (n= 135)	Носители генотипов G/A+A/A (n=77)	p
Холестерин общий, ммоль/л	3,88 (3,46; 4,44)	3,89 (3,34; 4,44)	p=0,684
Триглицериды, ммоль/л	0,94 (0,69; 1,30)	0,91 (0,74; 1,20)	p=0,621
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,05 (0,91; 1,31)	0,93 (0,81; 1,21)	<b>p=0,016</b>
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,18 (1,71; 2,82)	2,15 (1,79; 2,85)	p=0,731
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,43 (0,31; 0,59)	0,41 (0,33; 0,55)	p=0,749

Окончание таблицы 40

Параметры	Носители генотипа G/G (n= 135)	Носители генотипов G/A+A/A (n=77)	p
Аполипопротеин А1, ммоль/л	1,49 (1,25; 1,67)	1,38 (1,21; 1,61)	p=0,078
Аполипопротеин В, ммоль/л	0,74 (0,60; 0,89)	0,72 (0,59; 0,88)	p=0,774
Липопротеин (а), ммоль/л	15,03 (11,43; 22,04)	15,71 (11,60; 20,93)	p=0,801
Индекс атерогенности, ЕД	2,59 (1,72; 3,34)	2,64 (2,19; 3,55)	p=0,174

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов G/G и G/A+A/A (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

При изучении показателей липидного профиля у носителей генотипа G/G выявлено, что они не отличались от контрольных значений. У обладателей генотипов G/A+A/A значения ТАГ превысили контрольную величину на 9,6% (p=0,044), ХС ЛПОНП – на 7,9% (p=0,041), ЛП(а) – на 17,2% (p=0,035), а показатель ХС ЛПВП был меньше контрольного на 29% (p=0,000002). По причине изменений ХС ЛПОНП и ХС ЛПВП ИА стал больше подобного параметра группы контроля на 40,4% (p=0,000001) (табл. 41).

При терапии галоперидолом у носителей генотипа G/G через 8 недель произошло увеличение относительно исходных значений ОХ на 13,6% (p=0,00003), ТАГ – на 29% (p=0,0003), ХС ЛПНП – на 27,3% (p=0,00005), ХС ЛПОНП – на 31,1% (p=0,0003), апоА1 – на 5,3% (p=0,017), апоВ – на 14,1% (0,0002), ЛП(а) – на 30,8% (p=0,000008), ИА – на 26,6% (p=0,0001). В результате описанных изменений содержание ОХ превысило контрольное значение на 17,1% (p=0,00003), ТАГ – на 35,8% (p=0,00007), ХС ЛПНП – на 29% (p=0,000005), ХС ЛПОНП – на 37,2% (p=0,00007), апоА1 – на 15,2% (p=0,0009), апоВ – на 23,6% (p=0,00002), ЛП(а) – на 49,6% (p=0,000001), ИА

– на 26,6% ( $p=0,000005$ ). Величина ХС ЛПВП статистически не изменилась ( $p=0,271$ ) и не отличалась от контрольного показателя ( $p=0,076$ ).

У пациентов с первым эпизодом шизофрении, обладателей генотипов G/A+A/A, к окончанию 8-й недели терапии галоперидолом повысилось содержание ОХ на 8,2% ( $p=0,023$ ), ХС ЛПНП – на 28,6% ( $p=0,024$ ), апоВ – на 15,5% ( $p=0,012$ ). Статистически значимых изменений показателей ТАГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПОНП, апоА1, ЛП(а) и ИА не произошло. Через 8 недель применения галоперидола у носителей генотипов G/A+A/A по отношению к контрольным цифрам были повышены величины ОХ на 7,1% ( $p=0,008$ ), ТАГ – на 22,9% ( $p=0,002$ ), ХС ЛПНП – на 36,3% ( $p=0,00004$ ), ХС ЛПОНП – на 23,7% ( $p=0,002$ ), апоВ – на 22,4% ( $p=0,00003$ ), ЛП(а) – на 45,6% ( $p=0,00003$ ), ИА – на 67,0% ( $p=0,000001$ ).

При сравнении параметров липидного профиля у носителей разных генотипов через 8 недель терапии галоперидолом установлено, что у обладателей генотипа G/G значения ХС, ТАГ и ХС ЛПОНП превысили аналогичные показатели у носителей генотипов G/A+A/A на 8,8% ( $p=0,027$ ), 26,4% ( $p=0,036$ ) и 25,5% ( $p=0,037$ ), соответственно (табл. 42).

При использовании рисперидона через 8 недель у носителей генотипа G/G отмечен рост количества ОХ на 9,8% ( $p=0,000006$ ), ТАГ – на 37,4% ( $p=0,000002$ ), ХС ЛПНП – на 17,2% ( $p=0,00001$ ), ХС ЛПОНП – на 35,7% ( $p=0,000002$ ), апоА1 – на 4,1% ( $p=0,014$ ), апоВ – на 14,1% ( $p=0,00004$ ), ЛП(а) – на 37,3% ( $p=0,000001$ ), ИА – на 20,3% ( $p=0,000001$ ). Вследствие описанных изменений значение ОХ превысило контрольный показатель на 8,4% ( $p=0,0004$ ), ТАГ – на 31,6% ( $p=0,00003$ ), ХС ЛПНП – на 12,9% ( $p=0,0009$ ), ХС ЛПОНП – на 32,6% ( $p=0,0004$ ), апоВ – на 12,5% ( $p=0,031$ ), ЛП(а) – на 26,5% ( $p=0,000006$ ), ИА – на 34,9% ( $p=0,0004$ ). Величина ХС ЛПВП статистически не изменилась ( $p=0,251$ ) и не отличалась от контрольного значения ( $p=0,108$ ).

В группе больных, получавших лечение рисперидоном, обладателей генотипов G/A+A/A, через 8 недель терапии произошло увеличение величины ОХ на 15,9% ( $p=0,002$ ), ТАГ – на 33,7% ( $p=0,004$ ), ХС ЛПНП – на

11,6% ( $p=0,003$ ), ХС ЛПОНП – на 35,9% ( $p=0,017$ ), апоА1 – на 5,9% ( $p=0,021$ ), апоВ – на 8% ( $p=0,012$ ), ЛП(а) – на 22,4% ( $p=0,011$ ), ИА – на 1,1% ( $p=0,022$ ). К концу 8-й недели исследования показатели, претерпевшие изменения, стали превышать контрольные значения: ОХ на 14,8% ( $p=0,009$ ), ТАГ на 38,6% ( $p=0,002$ ), ХС ЛПНП на 19,9% ( $p=0,0008$ ), ХС ЛПОНП на 39,5% ( $p=0,002$ ), апоВ – на 20,9% ( $p=0,005$ ), ЛП(а) – на 33,4% ( $p=0,0003$ ), ИА – на 45,7% ( $p=0,00006$ ). Содержание ХС ЛПВП статистически не изменилось ( $p=0,469$ ) и оставалось выше контрольных величин ( $p=0,01$ ).

При сопоставлении показателей через 8 недель лечения рисперидоном липидного профиля у носителей генотипа G/G и генотипов G/A+A/A статистических различий выявлено не было (табл. 43).



**Сравнение значений параметров липидного профиля у больных с первым эпизодом шизофрении и группы контроля в зависимости от генотипов полиморфного варианта гена *APOA1* rs670 Me (25-й; 75-й)**

Параметры	Носители генотипа G/G (n= 135)		Носители генотипов G/A+A/A (n=77)	
	Контроль (n=67)	Пациенты (n=135)	Контроль (n=65)	Пациенты (n=77)
Холестерин общий, ммоль/л	3,91 (3,41; 4,56)	3,88 (3,46; 4,44) p=0,907	3,93 (3,48; 4,42)	3,89 (3,34; 4,44) p=0,886
Триглицериды, ммоль/л	0,95 (0,61; 1,23)	0,94 (0,69; 1,30) p=0,301	0,83 (0,65; 1,02)	0,91 (0,74; 1,20) <b>p=0,044</b>
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,14 (0,95; 1,44)	1,05 (0,91; 1,31) p=0,127	1,31 (1,10; 1,57)	0,93 (0,81; 1,21) <b>p=0,000002</b>
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,17 (1,72; 2,61)	2,18 (1,71; 2,82) p=0,457	2,01 (1,74; 2,41)	2,15 (1,79; 2,85) p=0,116
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,43 (0,28; 0,56)	0,43 (0,31; 0,59) p=0,301	0,38 (0,30; 0,46)	0,41 (0,33; 0,55) <b>p=0,041</b>
Аполипопротеин А1, ммоль/л	1,38 (1,27; 1,63)	1,49 (1,25; 1,67) p=0,329	1,50 (1,20; 1,67)	1,38 (1,21; 1,61) p=0,153
Аполипопротеин В, ммоль/л	0,72 (0,57; 0,92)	0,74 (0,60; 0,89) p=0,623	0,67 (0,55; 0,81)	0,72 (0,59; 0,88) p=0,124
Лipoproteин (а), ммоль/л	14,95 (11,79; 17,66)	15,03 (11,43; 22,04) p=0,133	13,40 (11;10; 16,39)	15,71 (11,60; 20,93) <b>p=0,035</b>
Индекс атерогенности, ЕД	2,15 (1,68; 3,22)	2,59 (1,72; 3,34) p=0,225	1,88 (1,37; 2,46)	2,64 (2,19; 3,55) <b>p=0,000001</b>

Примечание: n - число обследованных; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни).

**Значения параметров липидного профиля у больных с первым эпизодом шизофрении, носителей генотипов G/G и G/A+A/A полиморфного варианта гена *APOA1* rs670, при терапии галоперидолом (Ме (25-й; 75-й))**

Параметры	Носители генотипа G/G (n=61)		Носители генотипов G/A+A/A (n=44)	
	До терапии	8-я неделя терапии	До терапии	8-я неделя терапии
Холестерин общий, ммоль/л	4,03 (3,51; 4,56) p=0,679 p <sub>2</sub> =0,342	4,58 (4,11; 5,50) <b>p=0,00003</b> <b>p<sub>1</sub>=0,00003</b> <b>p<sub>2</sub>=0,027</b>	3,89 (3,33; 4,35) p=0,624 p <sub>2</sub> =0,342	4,21 (3,79; 4,77) <b>p=0,008</b> <b>p<sub>1</sub>=0,023</b> <b>p<sub>2</sub>=0,027</b>
Триглицериды, ммоль/л	1,0 (0,80; 1,41) p=0,119 p <sub>2</sub> =0,643	1,29 (0,92; 1,87) <b>p=0,00007</b> <b>p<sub>1</sub>=0,0003</b> <b>p<sub>2</sub>=0,036</b>	0,95 (0,74; 1,27) <b>p=0,022</b> p <sub>2</sub> =0,643	1,02 (0,81; 1,39) <b>p=0,002</b> p <sub>1</sub> =0,139 <b>p<sub>2</sub>=0,036</b>
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,02 (0,91; 1,26) p=0,073 <b>p<sub>2</sub>=0,034</b>	1,05 (0,87; 1,22) p=0,076 p <sub>1</sub> =0,271 p <sub>2</sub> =0,431	0,90 (0,72; 1,19) <b>p=0,000004</b> <b>p<sub>2</sub>=0,034</b>	1,02 (0,77; 1,24) <b>p=0,0001</b> p <sub>1</sub> =0,242 p <sub>2</sub> =0,431
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,20 (1,78; 2,93) p=0,154 p <sub>2</sub> =0,829	2,80 (2,32; 3,31) <b>p=0,000005</b> <b>p<sub>1</sub>=0,00005</b> p <sub>2</sub> =0,253	2,13 (1,84; 2,90) p=0,163 p <sub>2</sub> =0,829	2,74 (2,15; 3,16) <b>p=0,00004</b> <b>p<sub>1</sub>=0,024</b> p <sub>2</sub> =0,253
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,45 (0,36; 0,64) p=0,129 p <sub>2</sub> =0,641	0,59 (0,42; 0,85) <b>p=0,00007</b> <b>p<sub>1</sub>=0,0003</b> <b>p<sub>2</sub>=0,037</b>	0,43 (0,33; 0,58) <b>p=0,021</b> p <sub>2</sub> =0,641	0,47 (0,37; 0,63) <b>p=0,002</b> p <sub>1</sub> =0,156 <b>p<sub>2</sub>=0,037</b>

Параметры	Носители генотипа G/G (n=61)		Носители генотипов G/A+A/A (n=44)	
	До терапии	8-я неделя терапии	До терапии	8-я неделя терапии
Аполипопротеин А1, ммоль/л	1,51 (1,30; 1,75) p=0,114 p <sub>2</sub> =0,256	1,59 (1,43; 1,85) <b>p=0,0009</b> <b>p<sub>1</sub>=0,017</b> p <sub>2</sub> =0,199	1,42 (1,23; 1,75) p=0,562 p <sub>2</sub> =0,256	1,47 (1,24; 1,81) p=0,751 p <sub>1</sub> =0,271 p <sub>2</sub> =0,199
Аполипопротеин В, ммоль/л	0,78 (0,62; 0,91) p=0,212 p <sub>2</sub> =0,274	0,89 (0,76; 1,12) <b>p=0,00002</b> <b>p<sub>1</sub>=0,0002</b> p <sub>2</sub> =0,142	0,71 (0,62; 1,01) p=0,167 p <sub>2</sub> =0,274	0,82 (0,71; 1,01) <b>p=0,00003</b> <b>p<sub>1</sub>=0,012</b> p <sub>2</sub> =0,142
Липопротеин (а), ммоль/л	17,09 (12,78; 24,97) <b>p=0,013</b> p <sub>2</sub> =0,888	22,36 (16,07; 28,73) <b>p=0,000001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000008</b> p <sub>2</sub> =0,174	15,82 (12,15; 23,95) <b>p=0,018</b> p <sub>2</sub> =0,888	19,52 (13,61; 24,31) <b>p=0,00003</b> p <sub>1</sub> =0,148 p <sub>2</sub> =0,174
Индекс атерогенности, ЕД	2,67 (2,08; 3,41) p=0,512 p <sub>2</sub> =0,553	3,38 (2,50; 4,13) <b>p=0,000005</b> <b>p<sub>1</sub>=0,0001</b> p <sub>2</sub> =0,461	2,60 (2,26; 3,76) <b>p=0,000002</b> p <sub>2</sub> =0,553	3,14 (2,39; 4,01) <b>p=0,000001</b> p <sub>1</sub> =0,142 p <sub>2</sub> =0,461

Примечание: n – число обследованных; p - уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни); p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий между группами до и после лечения (критерий Вилкоксона); p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов G/G и G/A+A/A (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

**Значения параметров липидного профиля у больных с первым эпизодом шизофрении, носителей генотипов G/G и G/A+A/A полиморфного варианта гена *APOA1* rs670, при терапии рисперидоном (Ме (25-й; 75-й))**

Параметры	Носители генотипа G/G (n=74)		Носители генотипов G/A+A/A (n=33)	
	До терапии	8-я неделя терапии	До терапии	8-я неделя терапии
Холестерин общий, ммоль/л	3,86 (3,46; 4,33) p=0,583 p <sub>2</sub> =0,708	4,24 (3,74; 5,01) <b>p=0,004</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000006</b> p <sub>2</sub> =0,809	3,89 (3,49; 4,50) p=0,798 p <sub>2</sub> =0,708	4,51 (3,69; 5,06) <b>p=0,009</b> <b>p<sub>1</sub>=0,002</b> p <sub>2</sub> =0,809
Триглицериды, ммоль/л	0,91 (0,65; 1,25) p=0,751 p <sub>2</sub> =0,698	1,25 (0,85; 1,66) <b>p=0,0003</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000002</b> p <sub>2</sub> =0,317	0,86 (0,72; 1,15) p=0,337 p <sub>2</sub> =0,698	1,15 (0,74; 1,45) <b>p=0,002</b> <b>p<sub>1</sub>=0,004</b> p <sub>2</sub> =0,317
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,07 (0,91; 1,34) p=0,365 p <sub>2</sub> =0,209	1,07 (0,88; 1,27) p=0,108 p <sub>1</sub> =0,251 p <sub>2</sub> =0,811	0,99 (0,87; 1,28) <b>p=0,0007</b> p <sub>2</sub> =0,209	1,11 (0,86; 1,32) <b>p=0,01</b> p <sub>1</sub> =0,469 p <sub>2</sub> =0,811
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,09 (1,68; 2,59) p=0,975 p <sub>2</sub> =0,483	2,45 (2,10; 3,10) <b>p=0,0009</b> <b>p<sub>1</sub>=0,00001</b> p <sub>2</sub> =0,774	2,16 (1,77; 2,75) p=0,215 p <sub>2</sub> =0,483	2,41 (2,05; 3,11) <b>p=0,0008</b> <b>p<sub>1</sub>=0,003</b> p <sub>2</sub> =0,774
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,42 (0,30; 0,57) p=0,726 p <sub>2</sub> =0,869	0,57 (0,39; 0,76) <b>p=0,0004</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000002</b> p <sub>2</sub> =0,321	0,39 (0,33; 0,54) p=0,269 p <sub>2</sub> =0,869	0,53 (0,34; 0,66) <b>p=0,002</b> <b>p<sub>1</sub>=0,017</b> p <sub>2</sub> =0,321

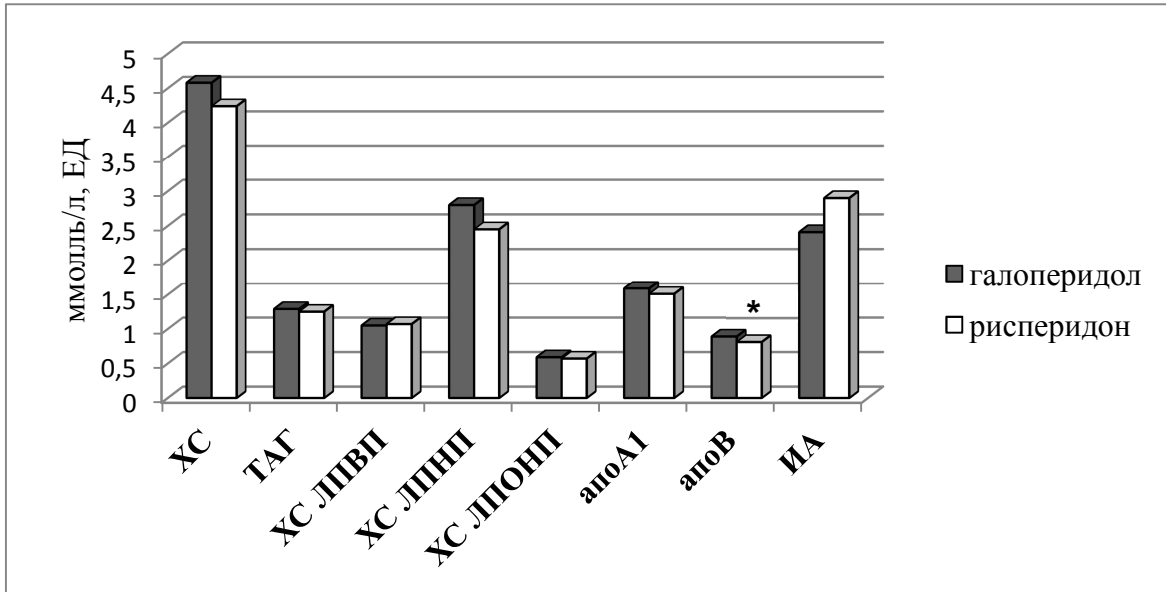
Параметры	Носители генотипа G/G (n=74)		Носители генотипов G/A+A/A (n=33)	
	До терапии	8-я неделя терапии	До терапии	8-я неделя терапии
Аполипопротеин А1, ммоль/л	1,45 (1,24; 1,63) p=0,839 p <sub>2</sub> =0,132	1,51 (1,29; 1,78) p=0,093 <b>p<sub>1</sub>=0,014</b> p <sub>2</sub> =0,595	1,35 (1,19; 1,55) p=0,066 p <sub>2</sub> =0,132	1,43 (1,25; 1,76) p=0,983 <b>p<sub>1</sub>=0,021</b> p <sub>2</sub> =0,595
Аполипопротеин В, ммоль/л	0,71 (0,60; 0,88) p=0,775 p <sub>2</sub> =0,591	0,81 (0,67; 0,98) <b>p=0,031</b> <b>p<sub>1</sub>=0,00004</b> p <sub>2</sub> =0,517	0,75 (0,56; 0,91) p=0,231 p <sub>2</sub> =0,591	0,81 (0,68; 1,09) <b>p=0,0005</b> <b>p<sub>1</sub>=0,012</b> p <sub>2</sub> =0,517
Липопротеин (а), ммоль/л	13,77 (11,19; 20,47) p=0,778 p <sub>2</sub> =0,774	18,91 (14,47; 26,86) <b>p=0,000006</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,402	14,60 (10,92; 20,26) p=0,248 p <sub>2</sub> =0,774	17,87 (14,38; 23,33) <b>p=0,0003</b> <b>p<sub>1</sub>=0,011</b> p <sub>2</sub> =0,402
Индекс атерогенности, ЕД	2,41 (1,60; 3,15) p=0,789 p <sub>2</sub> =0,324	2,90 (2,32; 3,92) <b>p=0,0004</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,634	2,71 (2,00; 3,31) <b>p=0,0009</b> p <sub>2</sub> =0,324	2,74 (1,91; 4,58) <b>p=0,00006</b> <b>p<sub>1</sub>=0,022</b> p <sub>2</sub> =0,634

Примечание: n – число обследованных; p - уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни); p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий между группами до и после лечения (критерий Вилкоксона); p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов G/G и G/A+A/A (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

При сравнении показателей у носителей генотипа G/G через 8 недель терапии галоперидолом и рисперидоном выявлено, что в группе больных, принимавших галоперидол, величина apoB на 9,9% превысила значение подобного показателя у пациентов, получавших рисперидон ( $p=0,12$ ). Остальные изучаемые параметры не статистически не различались между 1-й и 2-й клиническими группами (рис. 1).

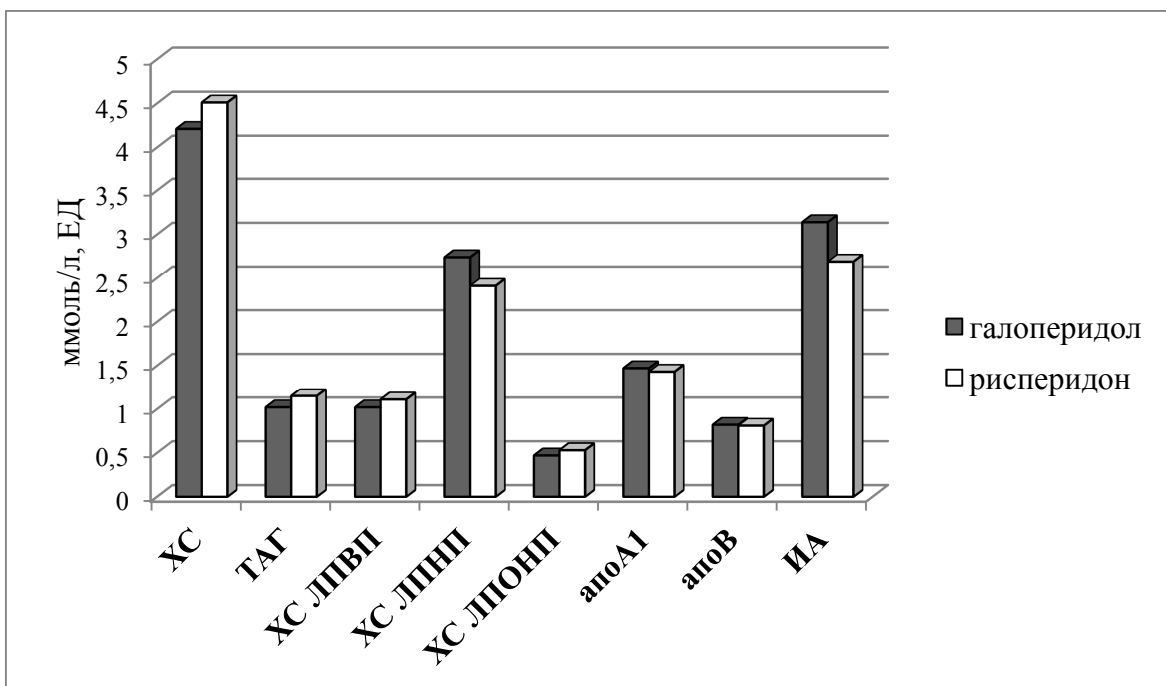
При сопоставлении параметров липидного профиля крови у обладателей генотипов G/A+A/A статистических различий между пациентами, получавшими лечение галоперидолом, и больными, принимавшими рисперидон, выявлено не было (рис. 2).

Таким образом, у больных с первым эпизодом шизофрении и субъектов группы контроля выявлены различия содержания параметров липидного профиля в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена *APOA1* rs670. Обнаружено, что в группе больных шизофренией, у носителей генотипа G/G, величина ХС ЛПВП превысила аналогичный показатель у обладателей генотипов G/A+A/A, а в группе контроля у носителей генотипа G/G значение ХС ЛПВП меньше такого же показателя у обладателей генотипов G/A+A/A. До начала антипсихотической терапии у носителей генотипа G/G статистических отличий от контрольных цифр не было, в то время как были у обладателей генотипов G/A+A/A некоторые показатели отличались от контрольных. При терапии галоперидолом наибольший рост атерогенных липидов произошел у носителей генотипа G/G, а при применении рисперидона у носителей генотипов G/G и G/A+A/A были обнаружены соразмерные изменения в липидном спектре крови. При сопоставлении параметров липидного профиля при разных видах терапии установлено, что у носителей генотипа G/G через 8 недель лечения показатель apoB в группе больных, получавших галоперидол, превысил аналогичный параметр группы пациентов, принимавших рисперидон. У носителей генотипов G/A+A/A на 8-й неделе терапии параметры липидного спектра между клиническими группами не различались.



**Рисунок 1** Параметры липидного профиля у носителей генотипа G/G полиморфного варианта гена *APOA1* rs670 через 8 недель терапии галоперидолом и рисперидоном.

\* – статистические различия между группами с разными видами терапии.



**Рисунок 2** Параметры липидного профиля у носителей генотипа G/A+A/A полиморфного варианта гена *APOA1* rs670 через 8 недель терапии галоперидолом и рисперидоном.

\* – статистические различия между группами с разными видами терапии.

6.2. Изучение липидного профиля крови у больных с первым эпизодом шизофрении и его изменений при терапии галоперидолом и рисперидоном в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена *APOC3* rs5128

При оценке параметров липидного профиля крови у субъектов группы контроля в зависимости от носительства различных генотипов полиморфного варианта гена *APOC3* rs5128 выявлено, что у носителей генотипов C/G+G/G значение apoA1 превысило величину подобного показателя у обладателей генотипа C/C ( $p=0,008$ ). Остальные параметры между носителями генотипов C/C и C/G+G/G статистически не различались (табл. 44).

Таблица 44

**Значения параметров липидного профиля в группе контроля в зависимости от генотипов полиморфного варианта гена *APOC3* rs5128 Me (25-й; 75-й)**

Параметры	Носители генотипа C/C (n=94)	Носители генотипов C/G+G/G (n=38)	p
Холестерин общий, ммоль/л	3,99 (3,48; 4,45)	4,01 (3,50; 4,56)	p=0,852
Триглицериды, ммоль/л	0,88 (0,66; 1,10)	0,78 (0,55; 1,22)	p=0,352
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,23 (0,99; 1,54)	1,25 (1,02; 1,44)	p=0,925
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,09 (1,79; 2,56)	2,13 (1,51; 2,68)	p=0,406
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,40 (0,30; 0,50)	0,35 (0,25; 0,56)	p=0,375
Аполипопротеин A1, ммоль/л	1,46 (1,24; 1,64)	1,64 (1,31; 1,94)	<b>p=0,008</b>
Аполипопротеин B, ммоль/л	0,70 (0,55; 0,88)	0,74 (0,52; 0,96)	p=0,875
Липопротеин (а), ммоль/л	14,52 (11,87; 17,38)	14,28 (10,05; 17,98)	p=0,705
Индекс атерогенности, ЕД	1,99 (1,58; 2,99)	2,02 (1,33; 3,18)	p=0,779

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов C/C и C/G+G/G (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.



В группе больных первым эпизодом шизофрении, у носителей генотипа С/С, следующие параметры превысили показатели у обладателей генотипов С/Г+Г/Г: ТАГ на 18,6% ( $p=0,004$ ), ЛПОНП на 20,5% ( $p=0,004$ ), апоВ на 11,6% ( $p=0,029$ ) и ИА на 13,4% ( $p=0,018$ ) (табл. 45).

Таблица 45

**Значения параметров липидного профиля у больных с первым эпизодом шизофрении в зависимости от генотипов полиморфного варианта гена *APOC3* rs5128 Me (25-й; 75-й)**

Параметры	Носителей генотипа С/С (n=127)	Носители генотипов С/Г+Г/Г (n=85)	p
Холестерин общий, ммоль/л	3,81 (3,36; 4,20)	3,78 (3,48; 4,58)	p=0,269
Триглицериды, ммоль/л	0,86 (0,65; 1,05)	1,02 (0,77; 1,47)	<b>p=0,0004</b>
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,06 (0,89; 1,33)	0,96 (0,87; 1,19)	p=0,086
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,06 (1,71; 2,59)	2,05 (1,78; 2,83)	p=0,338
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,39 (0,31; 0,47)	0,47 (0,35; 0,67)	<b>p=0,0004</b>
Аполипопротеин А1, ммоль/л	1,44 (1,20; 1,61)	1,41 (1,24; 1,61)	p=0,832
Аполипопротеин В, ммоль/л	0,69 (0,57; 0,82)	0,77 (0,64; 0,99)	<b>p=0,029</b>
Липопротеин (а), ммоль/л	13,75 (11,0; 19,66)	14,99 (11,97; 20,29)	p=0,234
Индекс атерогенности, ЕД	2,39 (1,62; 3,04)	2,71 (2,11; 3,60)	<b>p=0,018</b>

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов С/С и С/Г+Г/Г (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Перед началом антипсихотической терапии у носителей генотипа С/С величина ХС ЛПВП была на 16,0% ниже контрольного значения ( $p=0,004$ ), остальные параметры соответствовали контрольным показателям. У обладателей генотипов С/Г+Г/Г контрольные значения превысили величины ТАГ на 30,8% ( $p=0,004$ ), ХС ЛПОНП на 34,3% ( $p=0,005$ ), ИА на 34,2%

( $p=0,011$ ). Показатели ХС ЛПВП и апоА1 были меньше контрольных параметров на 30,2% ( $p=0,0006$ ) и 14% ( $p=0,012$ ) (табл. 46).

При терапии галоперидолом через 8 недель у носителей генотипа С/С увеличилось содержание ОХ на 21,2% ( $p=0,00001$ ), ТАГ на 26,7% ( $p=0,00002$ ), ХС ЛПНП на 33,5% ( $p=0,000008$ ), ХС ЛПОНП на 25,6% ( $p=0,00002$ ), апоА1 на 9,7% ( $p=0,007$ ), апоВ на 15,5% ( $p=0,00002$ ), ЛП(а) на 40,6% ( $p=0,000002$ ), ИА на 24,2% ( $p=0,0008$ ). В результате описанных изменений значение ОХ превысило контрольный показатель на 14,5% ( $p=0,0001$ ), величина ТАГ – на 23,9% ( $p=0,0005$ ), ХС ЛПНП – на 33,5% ( $p=0,000004$ ), ХС ЛПОНП – на 22,5% ( $p=0,004$ ), апоА1 – на 8,2% ( $p=0,011$ ), апоВ – на 17,1% ( $p=0,0001$ ), ЛП(а) – на 40,6% ( $p=0,000001$ ), ИА – на 52,3% ( $p=0,00002$ ). Количество ХС ЛПВП через 8 недель лечения галоперидолом статистически не изменилось ( $p=0,091$ ) и не отличалось от контрольных единиц ( $p=0,075$ ).

У обладателей генотипов С/Г+Г/Г, получавших лечение галоперидолом, через 8 недель содержание ОХ увеличилось на 18,3% ( $p=0,018$ ), ТАГ – на 32,3% ( $p=0,002$ ), ХС ЛПНП – на 22,8% ( $p=0,047$ ), ХС ЛПОНП – на 31,1% ( $p=0,002$ ), ЛП(а) – на 32,9% ( $p=0,003$ ), ИА – на 26,1% ( $p=0,002$ ). К концу 8-й недели лечения превысили контрольные показатели значения ОХ на 8% ( $p=0,022$ ), ТАГ на 67,9% ( $p=0,00005$ ), ХС ЛПНП на 18,8% ( $p=0,005$ ), ХС ЛПОНП на 68,6% ( $p=0,00005$ ), апоВ на 17,6% ( $p=0,004$ ), ЛП(а) на 53,4% ( $p=0,001$ ), ИА на 67,3% ( $p=0,00002$ ). Изменения в содержании ХС ЛПВП не были выявлены ( $p=0,754$ ), к концу лечения значение этого параметра оставалось ниже контрольной величины ( $p=0,001$ ).

При сравнении динамики изменений показателей у носителей различных генотипов выявлено, что при терапии галоперидолом более выраженные изменения происходили у носителей генотипов С/Г+Г/Г, у которых через 8 недель лечения галоперидолом величины ТАГ, ХС ЛПОНП и ИА превысили аналогичные показатели у обладателей генотипа С/С на

20,2% ( $p=0,038$ ), 20,4% ( $p=0,044$ ) и 11,6% ( $p=0,041$ ), соответственно (табл. 47).

В группе больных, получавших терапию рисперидоном, у носителей генотипа C/C, через 8 недель количество ОХ увеличилось на 10,5% ( $p=0,00001$ ), ТАГ на 29,8% ( $p=0,000001$ ), ХС ЛПНП на 17,2% ( $p=0,0001$ ), ХС ЛПОНП на 31,6% ( $p=0,000001$ ), апоА1 на 2,1% ( $p=0,009$ ), апоВ на 16,2% ( $p=0,00008$ ), ЛП(а) на 36,3% ( $p=0,000004$ ), ИА на 15,4% ( $p=0,0001$ ). В связи с этими изменениями превысили контрольные значения следующие параметры: ОХ на 5,8% ( $p=0,028$ ), ТАГ на 23,9% ( $p=0,007$ ), ХС ЛПНП на 14,4% ( $p=0,001$ ), ХС ЛПОНП на 25% ( $p=0,007$ ), апоВ на 12,9% ( $p=0,046$ ), ЛП(а) на 23,8% ( $p=0,000008$ ), ИА на 32,3% ( $p=0,0003$ ). Величина ХС ЛПВП не претерпела статистических изменений ( $p=0,779$ ) и оставалась меньше контрольного показателя ( $p=0,038$ ).

У обладателей генотипов C/G+G/G через 8 недель терапии рисперидоном произошло увеличение значение ХС ЛПНП на 16,3% ( $p=0,036$ ), ЛП(а) на 23,1% ( $p=0,007$ ), ИА на 20,9% ( $p=0,017$ ). Статистически не изменилось содержание ОХ ( $p=0,066$ ), ТАГ ( $p=0,377$ ), ХС ЛПВП ( $p=0,637$ ), ХС ЛПОНП ( $p=0,346$ ), апоА1 ( $p=0,168$ ), апоВ ( $p=0,101$ ). К концу 8-й недели терапии контрольные параметры превысили величины ТАГ на 48,7% ( $p=0,002$ ), ХС ЛПОНП на 51,4% ( $p=0,002$ ), ЛП(а) на 22,9% ( $p=0,035$ ), ИА на 66,3% ( $p=0,003$ ).

При сопоставлении параметров у носителей различных генотипов через 8 недель терапии рисперидоном статистических различий между ними не обнаружено (табл. 48).

**Сравнение значений параметров липидного профиля у больных с первым эпизодом шизофрении и группы контроля в зависимости от генотипов полиморфного варианта гена *APOC3* rs5128 Me (25-й; 75-й))**

Параметры	Носители генотипа C/C		Носители генотипов C/G+G/G	
	Контроль (n=94)	Пациенты (n=127)	Контроль (n=38)	Пациенты (n=85)
Холестерин общий, ммоль/л	3,99 (3,48; 4,45)	3,81 (3,36; 4,20) p=0,057	4,01 (3,50; 4,56)	3,78 (3,48; 4,58) p=0,881
Триглицериды, ммоль/л	0,88 (0,66; 1,10)	0,86 (0,65; 1,05) p=0,413	0,78 (0,55; 1,22)	1,02 (0,77; 1,47) <b>p=0,004</b>
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,23 (0,99; 1,54)	1,06 (0,89; 1,33) <b>p=0,004</b>	1,25 (1,02; 1,44)	0,96 (0,87; 1,19) <b>p=0,0006</b>
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,09 (1,79; 2,56)	2,06 (1,71; 2,59) p=0,601	2,13 (1,51; 2,68)	2,05 (1,78; 2,83) p=0,164
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,40 (0,30; 0,50)	0,39 (0,31; 0,47) p=0,419	0,35 (0,25; 0,56)	0,47 (0,35; 0,67) <b>p=0,005</b>
Аполипопротеин А1, ммоль/л	1,46 (1,24; 1,64)	1,44 (1,20; 1,61) p=0,518	1,64 (1,31; 1,94)	1,41 (1,24; 1,61) <b>p=0,012</b>
Аполипопротеин В, ммоль/л	0,70 (0,55; 0,88)	0,69 (0,57; 0,82) p=0,488	0,74 (0,52; 0,96)	0,77 (0,64; 0,99) p=0,308
Лipoproteин (а), ммоль/л	14,52 (11,87; 17,38)	13,75 (11,0; 19,66) p=0,981	14,28 (10,05; 17,98)	14,99 (11,97; 20,29) p=0,252
Индекс атерогенности, ЕД	1,99 (1,58; 2,99)	2,39 (1,62; 3,04) p=0,114	2,02 (1,33; 3,18)	2,71 (2,11; 3,60) <b>p=0,011</b>

Примечание: n - число обследованных; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни).

**Значения параметров липидного профиля у больных с первым эпизодом шизофрении, носителей генотипов C/C и C/G+G/G полиморфного варианта гена *APOC3* rs5128, при терапии галоперидолом (Ме (25-й; 75-й))**

Параметры	Носители генотипа C/C (n=54)		Носители генотипов C/G+G/G (n=51)	
	До терапии	8-я неделя терапии	До терапии	8-я неделя терапии
Холестерин общий, ммоль/л	3,77 (3,35; 4,20) p=0,118 p <sub>2</sub> =0,437	4,57 (4,04; 4,96) <b>p=0,0001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,00001</b> p <sub>2</sub> =0,535	3,66 (3,36; 4,45) p=0,786 p <sub>2</sub> =0,437	4,33 (3,89; 4,84) <b>p=0,022</b> <b>p<sub>1</sub>=0,018</b> p <sub>2</sub> =0,535
Триглицериды, ммоль/л	0,86 (0,70; 1,11) p=0,877 p <sub>2</sub> =0,032	1,09 (0,80; 1,41) <b>p=0,0005</b> <b>p<sub>1</sub>=0,00002</b> <b>p<sub>2</sub>=0,038</b>	0,99 (0,80; 1,37) <b>p=0,019</b> p <sub>2</sub> =0,032	1,31 (1,02; 1,67) <b>p=0,00005</b> <b>p<sub>1</sub>=0,002</b> <b>p<sub>2</sub>=0,038</b>
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,05 (0,86; 1,31) <b>p=0,008</b> p <sub>2</sub> =0,267	1,13 (0,94; 1,34) p=0,075 p <sub>1</sub> =0,091 <b>p<sub>2</sub>=0,003</b>	0,95 (0,90; 1,13) <b>p=0,0005</b> p <sub>2</sub> =0,267	0,98 (0,83; 1,08) <b>p=0,0001</b> p <sub>1</sub> =0,754 <b>p<sub>2</sub>=0,003</b>
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,09 (1,76; 2,53) p=0,838 p <sub>2</sub> =0,415	2,79 (2,35; 3,21) <b>p=0,000004</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000008</b> p <sub>2</sub> =0,463	2,06 (1,84; 2,82) p=0,126 p <sub>2</sub> =0,415	2,53 (2,24; 3,16) <b>p=0,005</b> <b>p<sub>1</sub>=0,047</b> p <sub>2</sub> =0,463
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,39 (0,32; 0,50) p=0,882 <b>p<sub>2</sub>=0,034</b>	0,49 (0,36; 0,64) <b>p=0,004</b> <b>p<sub>1</sub>=0,00002</b> <b>p<sub>2</sub>=0,044</b>	0,45 (0,36; 0,62) <b>p=0,022</b> <b>p<sub>2</sub>=0,034</b>	0,59 (0,46; 0,76) <b>p=0,00005</b> <b>p<sub>1</sub>=0,002</b> <b>p<sub>2</sub>=0,044</b>

Параметры	Носители генотипа C/C (n=54)		Носители генотипов C/G+G/G (n=51)	
	До терапии	8-я неделя терапии	До терапии	8-я неделя терапии
Аполипопротеин А1, ммоль/л	1,44 (1,23; 1,61) p=0,864 p <sub>2</sub> =0,765	1,58 (1,35; 1,85) <b>p=0,011</b> <b>p<sub>1</sub>=0,007</b> p <sub>2</sub> =0,609	1,44 (1,29; 1,62) p=0,098 p <sub>2</sub> =0,765	1,55 (1,29; 1,80) p=0,404 p <sub>1</sub> =0,118 p <sub>2</sub> =0,609
Аполипопротеин В, ммоль/л	0,71 (0,58; 0,82) p=0,955 p <sub>2</sub> =0,064	0,82 (0,71; 1,04) <b>p=0,0001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,00002</b> p <sub>2</sub> =0,164	0,76 (0,68; 1,01) p=0,214 p <sub>2</sub> =0,064	0,87 (0,80; 1,02) <b>p=0,004</b> p <sub>1</sub> =0,058 p <sub>2</sub> =0,164
Липопротеин (а), ммоль/л	14,72 (11,39; 18,49) p=0,561 p <sub>2</sub> =0,393	20,69 (15,73; 25,49) <b>p=0,000001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000002</b> p <sub>2</sub> =0,982	16,49 (12,78; 20,38) p=0,174 p <sub>2</sub> =0,393	21,91 (15,06; 26,38) <b>p=0,001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,003</b> p <sub>2</sub> =0,982
Индекс атерогенности, ЕД	2,44 (1,99; 3,13) <b>p=0,044</b> p <sub>2</sub> =0,079	3,03 (2,21; 3,71) <b>p=0,00002</b> <b>p<sub>1</sub>=0,0008</b> <b>p<sub>2</sub>=0,041</b>	2,68 (2,37; 3,58) <b>p=0,001</b> p <sub>2</sub> =0,079	3,38 (2,84; 4,07) <b>p=0,00002</b> <b>p<sub>1</sub>=0,002</b> <b>p<sub>2</sub>=0,041</b>

Примечание: n – число обследованных; p - уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни); p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий между группами до и после лечения (критерий Вилкоксона); p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов C/C и C/G+G/G (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

**Значения параметров липидного профиля у больных с первым эпизодом шизофрении, носителей генотипов C/C и C/G+G/G полиморфного варианта гена *APOC3* rs5128, при терапии рисперидоном (Ме (25-й; 75-й))**

Параметры	Носители генотипа C/C (n=73)		Носители генотипов C/G+G/G (n=34)	
	До терапии	8-я неделя терапии	До терапии	8-я неделя терапии
Холестерин общий, ммоль/л	3,82 (3,43; 4,23) p=0,107 p <sub>2</sub> =0,375	4,22 (3,67; 4,92) <b>p=0,028</b> <b>p<sub>1</sub>=0,00001</b> p <sub>2</sub> =0,958	3,83 (3,49; 4,71) p=0,969 p <sub>2</sub> =0,375	4,02 (3,68; 5,22) p=0,166 p <sub>1</sub> =0,066 p <sub>2</sub> =0,958
Триглицериды, ммоль/л	0,84 (0,62; 1,03) p=0,277 <b>p<sub>2</sub>=0,005</b>	1,09 (0,73; 1,48) <b>p=0,007</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,196	1,20 (0,69; 1,75) <b>p=0,017</b> <b>p<sub>2</sub>=0,005</b>	1,16 (0,97; 1,69) <b>p=0,002</b> p <sub>1</sub> =0,377 p <sub>2</sub> =0,196
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,07 (0,91; 1,37) <b>p=0,033</b> p <sub>2</sub> =0,311	1,10 (0,92; 1,30) <b>p=0,038</b> p <sub>1</sub> =0,779 p <sub>2</sub> =0,255	0,99 (0,87; 1,22) <b>p=0,032</b> p <sub>2</sub> =0,311	1,03 (0,79; 1,48) p=0,061 p <sub>1</sub> =0,637 p <sub>2</sub> =0,255
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,04 (1,69; 2,59) p=0,539 p <sub>2</sub> =0,784	2,39 (2,07; 2,96) <b>p=0,001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,0001</b> p <sub>2</sub> =0,936	1,96 (1,68; 2,83) p=0,466 p <sub>2</sub> =0,784	2,28 (1,89; 3,52) p=0,055 <b>p<sub>1</sub>=0,036</b> p <sub>2</sub> =0,936
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,38 (0,29; 0,47) p=0,282 <b>p<sub>2</sub>=0,006</b>	0,50 (0,33; 0,67) <b>p=0,007</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,193	0,55 (0,31; 0,80) <b>p=0,019</b> <b>p<sub>2</sub>=0,006</b>	0,53 (0,44; 0,77) <b>p=0,002</b> p <sub>1</sub> =0,346 p <sub>2</sub> =0,193

Параметры	Носители генотипа C/C (n=73)		Носители генотипов C/G+G/G (n=34)	
	До терапии	8-я неделя терапии	До терапии	8-я неделя терапии
Аполипопротеин А1, ммоль/л	1,43 (1,20; 1,59) p=0,412 p <sub>2</sub> =0,746	1,46 (1,31; 1,75) p=0,188 <b>p<sub>1</sub>=0,009</b> p <sub>2</sub> =0,691	1,29 (1,20; 1,61) <b>p=0,008</b> p <sub>2</sub> =0,746	1,43 (1,17; 1,81) p=0,162 p <sub>1</sub> =0,168 p <sub>2</sub> =0,691
Аполипопротеин В, ммоль/л	0,68 (0,55; 0,81) p=0,328 p <sub>2</sub> =0,187	0,79 (0,65; 0,91) <b>p=0,046</b> <b>p<sub>1</sub>=0,00008</b> p <sub>2</sub> =0,253	0,77 (0,55; 0,98) p=0,693 p <sub>2</sub> =0,187	0,80 (0,67; 1,10) p=0,101 p <sub>1</sub> =0,059 p <sub>2</sub> =0,253
Липопротеин (а), ммоль/л	13,18 (10,66; 19,92) p=0,685 p <sub>2</sub> =0,549	17,97 (14,47; 23,35) <b>p=0,000008</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000004</b> p <sub>2</sub> =0,981	14,27 (11,19; 19,28) p=0,627 p <sub>2</sub> =0,549	17,56 (13,10; 25,19) <b>p=0,035</b> <b>p<sub>1</sub>=0,007</b> p <sub>2</sub> =0,981
Индекс атерогенности, ЕД	2,28 (1,58; 2,99) p=0,426 p <sub>2</sub> =0,216	2,63 (2,14; 3,58) <b>p=0,0003</b> <b>p<sub>1</sub>=0,0001</b> p <sub>2</sub> =0,164	2,78 (1,76; 3,67) p=0,138 p <sub>2</sub> =0,216	3,36 (2,13; 4,47) <b>p=0,003</b> <b>p<sub>1</sub>=0,017</b> p <sub>2</sub> =0,164

Примечание: n – число обследованных; p - уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни); p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий между группами до и после лечения (критерий Вилкоксона); p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов C/C и C/G+G/G (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

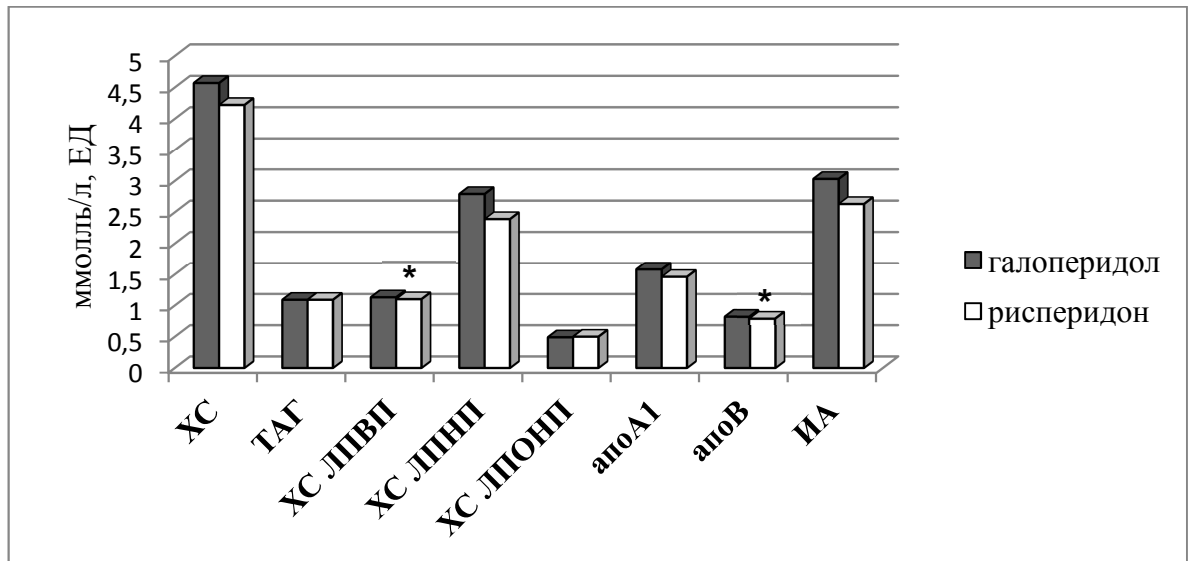


При сопоставлении параметров липидного профиля у обладателей генотипа С/С через 8 недель терапии между группой больных, принимавших галоперидол, и группой пациентов, получавших лечение рисперидоном, установлено, что значения ХС ЛПНП и апоВ в 1-й группе превысили подобные показатели 2-й группы на 16,7% ( $p=0,039$ ) и 3,8% ( $p=0,048$ ), соответственно (рис. 3). Остальные изучаемые параметры не статистически не различались между группами.

У носителей генотипов С/G+G/G статистических различий изучаемых параметров липидного профиля между пациентами, принимавшими галоперидол и рисперидон, выявлено не было (рис. 4).

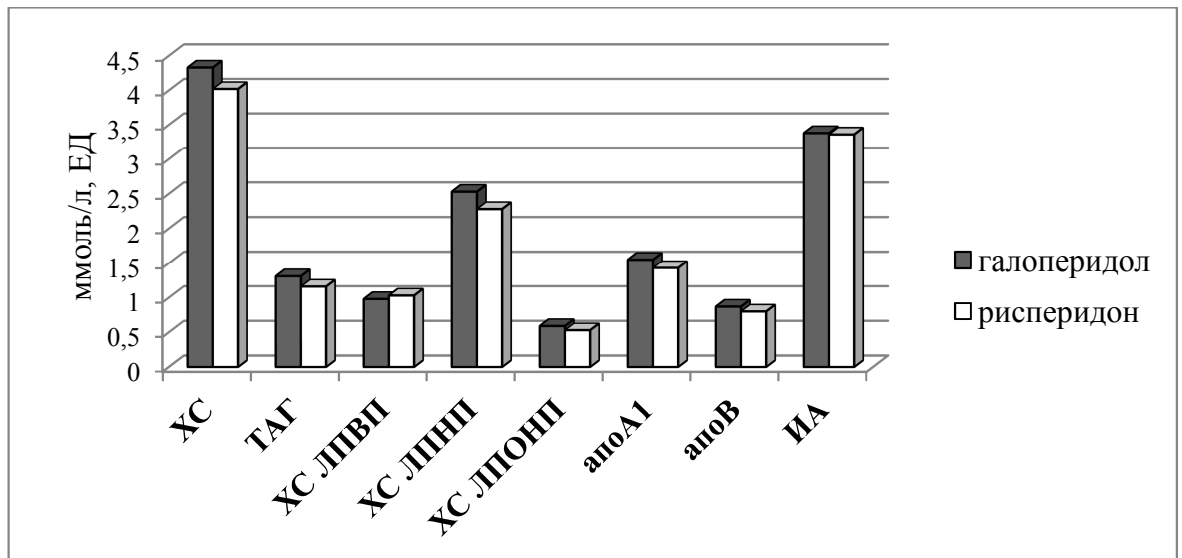
Таким образом, если у представителей группы контроля различия между носителями генотипов полиморфного варианта гена *APOC3* rs5128 были лишь в отношении величины апоА1, то в группе пациентов между обладателями генотипов С/С и С/G+G/G были установлены различия в содержании ТАГ, ХС ЛПОНП, апоВ и ИА. У больных, обладателей генотипом С/С, только значение ХС ЛПВП было ниже контрольного, в то время как у носителей генотипов С/G+G/G контрольные показатели превысили величины ТАГ, ХС ЛПОНП, ИА. При терапии галоперидолом наибольшие изменения произошли у носителей генотипов С/G+G/G: произошел рост ОХ, атерогенных фракций липопротеинов, ТАГ. При этом значения ТАГ и ХС ЛПОНП у носителей генотипа С/G+G/G превысили аналогичные параметры у обладателей генотипа С/С. При терапии рисперидоном через 8 недель выявлены более выраженные изменения у носителей генотипа С/С: зафиксировано увеличение содержания ОХ и атерогенных фракций липопротеинов, ТАГ, ЛП(а). Несмотря на это, у больных, получавших лечение рисперидоном, статистических различий показателей липидного профиля между обладателями генотипов С/С и С/G+G/G обнаружено не было. У носителей генотипа С/С в группе больных, получавших галоперидол, через 8 недель лечения значения ХС ЛПНП и апоВ превысили величины аналогичных показателей группы пациентов,

принимавших рисперидон. У носителей генотипов C/G+G/G статистических различий изучаемых параметров липидного профиля между двумя клиническими группами выявлено не было.



**Рисунок 3** Параметры липидного профиля у носителей генотипа C/C полиморфного варианта гена *APOC3* rs5128 через 8 недель терапии галоперидолом и рисперидоном.

\* – статистические различия между группами с разными видами терапии.



**Рисунок 4** Параметры липидного профиля у носителей генотипа C/G+G/G полиморфного варианта гена *APOC3* rs5128 через 8 недель терапии галоперидолом и рисперидоном.

\* – статистические различия между группами с разными видами терапии.

6.3. Изучение липидного профиля крови у больных с первым эпизодом шизофрении и его изменений при терапии галоперидолом и рисперидоном в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена *DβH rs1611115*

При исследовании параметров липидного спектра крови у субъектов группы контроля выявлено, что у носителей генотипов С/Т+Т/Т количество ОХ и ХС ЛПНП было больше, чем у обладателей генотипа С/С ( $p=0,043$  и  $p=0,012$ , соответственно) (табл. 49).

Таблица 49

**Значения параметров липидного профиля в группе контроля в зависимости от генотипов полиморфного варианта гена *DβH rs1611115* Me (25-й; 75-й)**

Параметры	Носители генотипа С/С (n=70)	Носители генотипов С/Т+Т/Т (n=62)	p
Холестерин общий, ммоль/л	3,91 (3,41; 4,41)	4,10 (3,65; 4,78)	<b>p=0,043</b>
Триглицериды, ммоль/л	0,89 (0,61; 1,22)	0,92 (0,75; 1,09)	p=0,444
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,23 (0,99; 1,53)	1,24 (0,98; 1,49)	p=0,659
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,04 (1,64; 2,48)	2,38 (1,85; 2,84)	<b>p=0,012</b>
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,40 (0,28; 0,56)	0,41 (0,34; 0,50)	p=0,452
Аполипопротеин А1, ммоль/л	1,49 (1,27; 1,71)	1,51 (1,27; 1,70)	p=0,819
Аполипопротеин В, ммоль/л	0,70 (0,53; 0,89)	0,73 (0,62; 0,95)	p=0,054
Липопротеин (а), ммоль/л	14,28 (11,12; 17,45)	15,50 (12,41; 18,40)	p=0,101
Индекс атерогенности, ЕД	1,99 (1,35; 2,77)	2,20 (1,75; 3,20)	p=0,078

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов С/С и С/Т+Т/Т (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

У пациентов с первым эпизодом шизофрении показатели липидного профиля крови статистически не различались между носителями генотипов С/С и С/Т+Т/Т (табл. 50).

Таблица 50

**Значения параметров липидного профиля у больных с первым эпизодом шизофрении в зависимости от генотипов полиморфного варианта гена *DβH* rs1611115 Me (25-й; 75-й))**

Параметры	Носители генотипа С/С (n=144)	Носители генотипов С/Т+Т/Т (n=68)	p
Холестерин общий, ммоль/л	3,84 (3,34; 4,25)	3,93 (3,51; 4,45)	p=0,276
Триглицериды, ммоль/л	0,89 (0,69; 1,12)	0,94 (0,74; 1,33)	p=0,096
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,01 (0,88; 1,24)	1,01 (0,85; 1,31)	p=0,941
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,10 (1,76; 2,62)	2,12 (1,76; 2,65)	p=0,791
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,40 (0,31; 0,51)	0,43 (0,33; 0,60)	p=0,121
Аполипопротеин А1, ммоль/л	1,38 (1,20; 1,58)	1,43 (1,27; 1,67)	p=0,132
Аполипопротеин В, ммоль/л	0,71 (0,59; 0,84)	0,74 (0,60; 0,86)	p=0,571
Липопротеин (а), ммоль/л	14,18 (11,55; 20,17)	15,62 (11,30; 20,98)	p=0,391
Индекс атерогенности, ЕД	2,58 (1,86; 3,21)	2,59 (1,95; 3,36)	p=0,778

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов С/С и С/Т+Т/Т (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

У носителей генотипа С/С значения ХС ЛПВП и апоА1 были меньше контрольных показателей на 21,8% (p=0,00009) и 8% (p=0,0317), соответственно. В связи с изменениями количества ХС ЛПВП величина ИА превысила контрольный показатель на 29,6% (p=0,002).

У обладателей генотипов С/Т+Т/Т показатель ХС ЛПВП в группе пациентов был на 22,8% меньше подобного параметра группы контроля (p=0,0009) (табл. 51)

При терапии галоперидолом через 8 недель у носителей генотипа С/С относительно начальных величин увеличились показатели ОХ на 22,1% ( $p=0,000002$ ), ТАГ на 14,8% ( $p=0,0009$ ), ХС ЛПНП на 35,1% ( $p=0,000001$ ), ХС ЛПОНП на 15% ( $p=0,001$ ), апоА1 на 10,7% ( $p=0,003$ ), апоВ на 14,1% ( $p=0,000003$ ), ЛП(а) на 46,2% ( $p=0,000001$ ), ИА на 22,5% ( $p=0,00004$ ). Вследствие описанных изменений параметры превысили контрольные величины: ОХ на 14,3% ( $p=0,00007$ ), ТАГ на 13,5% ( $p=0,012$ ), ХС ЛПНП на 35,8% ( $p=0,000001$ ), ХС ЛПОНП на 15% ( $p=0,012$ ), апоВ на 15,7% ( $p=0,0003$ ), ЛП(а) на 41,4% ( $p=0,000001$ ), ИА на 55,8% ( $p=0,000001$ ). Содержание ХС ЛПВП не претерпело статистических изменений ( $p=0,084$ ) и оставалось ниже контрольных значений ( $p=0,012$ ).

У носителей генотипов С/Т+Т/Т через 8 недель лечения галоперидолом количество ОХ увеличилось на 16,1% ( $p=0,016$ ), ТАГ – на 35,2% ( $p=0,001$ ), ХС ЛПНП – на 33,8% ( $p=0,014$ ), ХС ЛПОНП – на 35,4% ( $p=0,001$ ), апоВ – на 26% ( $p=0,005$ ), ЛП(а) – на 22,1% ( $p=0,004$ ), ИА – на 45,4% ( $p=0,002$ ). К концу 8-й недели терапии значение ТАГ превысило контрольный параметр на 53,3% ( $p=0,00005$ ), ХС ЛПНП на 23,1% ( $p=0,038$ ), ХС ЛПОНП на 58,5% ( $p=0,001$ ), апоВ на 32,9% ( $p=0,012$ ), ЛП(а) на 29,2% ( $p=0,001$ ), ИА на 73,2% ( $p=0,00001$ ). Показатели ХС ЛПВП и апоА1 статистически не изменились ( $p=0,096$  и  $p=0,255$ , соответственно), но значение ХС ЛПВП оставалось ниже контрольного ( $p=0,0001$ ).

При сравнении изменений параметров липидного профиля у обладателей различных генотипов было установлено, что через 8 недель терапии галоперидолом у носителей генотипов С/Т+Т/Т содержание ТАГ превышало величину аналогичного показателя у обладателей генотипа С/С на 40,6% ( $p=0,006$ ), ХС ЛПОНП – на 41,3% ( $p=0,005$ ), ИА – на 22,9% ( $p=0,016$ ), а количество ХС ЛПВП у носителей генотипов С/Т+Т/Т было меньше подобного параметра обладателей генотипа С/С на 5,2% ( $p=0,018$ ) (табл. 52).

В группе больных, получавших лечение рисперидоном, у носителей генотипа С/С, через 8 недель произошло увеличение ОХ на 7,7% ( $p=0,00003$ ), ТАГ на 35,2% ( $p=0,000001$ ), ХС ЛПНП на 13,0% ( $p=0,00006$ ), апоА1 на 5,1% ( $p=0,025$ ), апоВ на 12,3% ( $p=0,00007$ ), ЛП(а) на 33,7% ( $p=0,000001$ ), ИА на 20,6% ( $p=0,000001$ ). К концу 8-й недели терапии контрольные показатели превысили значения ОХ на 6,9% ( $p=0,003$ ), ТАГ на 38,2% ( $p=0,000005$ ), ХС ЛПНП на 23,5% ( $p=0,00001$ ), ХС ЛПОНП на 42,5% ( $p=0,000005$ ), апоВ на 17,1% ( $p=0,0004$ ), ЛП(а) на 34,2% ( $p=0,000001$ ), ИА на 61,9% ( $p=0,000001$ ). Статистических изменений параметра ХС ЛПВП не обнаружено ( $p=0,119$ ), при этом его величина оставалась ниже контрольной ( $p=0,026$ ).

У обладателей генотипов С/Т+Т/Т в конце 8-й недели лечения рисперидоном отмечено увеличение количества ОХ на 13,3% ( $p=0,001$ ), ТАГ на 38,6% ( $p=0,048$ ), ХС ЛПНП на 15,8% ( $p=0,003$ ), апоА1 на 13,3% ( $p=0,019$ ), апоВ на 10,9% ( $p=0,004$ ), ЛП(а) на 33,9% ( $p=0,0007$ ), ИА на 21,5% ( $p=0,017$ ). Содержание ХС ЛПВП статистически не изменилось ( $p=0,462$ ). К концу терапии превысили контрольные показатели значения ТАГ на 32,6% ( $p=0,033$ ) ХС ЛПОНП на 34,1% ( $p=0,033$ ) и ЛП(а) на 15,6% ( $p=0,020$ ). Величины ОХ, ХСЛПВП, ХС ЛПНП, апоА1, апоВ, ИА не отличались от контрольных параметров.

При сопоставлении изучаемых показателей через 8 недель терапии рисперидоном у носителей генотипов С/С и С/Т+Т/Т установлено, что значения ХС ЛПВП, апоА1 и ИА у обладателей генотипа С/С были меньше, чем у носителей генотипов С/Т+Т/Т на 8,6% ( $p=0,012$ ), 13,3% ( $p=0,014$ ) и 23,4% ( $p=0,034$ ), соответственно. Остальные параметры липидного спектра не различались между обладателями разных генотипов (табл. 53).

**Сравнение значений параметров липидного профиля у больных с первым эпизодом шизофрении и группы контроля в зависимости от генотипов полиморфного варианта гена *DβH* rs161115 Me (25-й; 75-й))**

Параметры	Носители генотипа C/C		Носители генотипов C/T+T/T	
	Контроль (n=70)	Пациенты (n=144)	Контроль (n=62)	Пациенты (n=68)
Холестерин общий, ммоль/л	3,91 (3,41; 4,41)	3,84 (3,34; 4,25) p=0,361	4,10 (3,65; 4,78)	3,93 (3,51; 4,45) p=0,076
Триглицериды, ммоль/л	0,89 (0,61; 1,22)	0,89 (0,69; 1,12) p=0,512	0,92 (0,75; 1,09)	0,94 (0,74; 1,33) p=0,286
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,23 (0,99; 1,53)	1,01 (0,88; 1,24) <b>p=0,00009</b>	1,24 (0,98; 1,49)	1,01 (0,85; 1,31) <b>p=0,009</b>
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,04 (1,64; 2,48)	2,10 (1,76; 2,62) p=0,241	2,38 (1,85; 2,84)	2,12 (1,76; 2,65) p=0,246
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,40 (0,28; 0,56)	0,40 (0,31; 0,51) p=0,475	0,41 (0,34; 0,50)	0,43 (0,33; 0,60) p=0,279
Аполипопротеин А1, ммоль/л	1,49 (1,27; 1,71)	1,38 (1,20; 1,58) <b>p=0,0317</b>	1,51 (1,27; 1,70)	1,43 (1,27; 1,67) p=0,573
Аполипопротеин В, ммоль/л	0,70 (0,53; 0,89)	0,71 (0,59; 0,84) p=0,549	0,73 (0,62; 0,95)	0,74 (0,60; 0,86) p=0,343
Лipoproteин (а), ммоль/л	14,28 (11,12; 17,45)	14,18 (11,55; 20,17) p=0,220	15,50 (12,41; 18,40)	15,62 (11,30; 20,98) p=0,782
Индекс атерогенности, ЕД	1,99 (1,35; 2,77)	2,58 (1,86; 3,21) <b>p=0,002</b>	2,20 (1,75; 3,20)	2,59 (1,95; 3,36) p=0,233

Примечание: n - число обследованных; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни).

**Значения параметров липидного профиля у больных с первым эпизодом шизофрении, носителей генотипов C/C и C/T+T/T полиморфного варианта гена *DBH* rs161115, при терапии галоперидолом (Ме (25-й; 75-й))**

Параметры	Носители генотипа C/C (n=70)		Носители генотипов C/T+T/T (n=35)	
	До терапии	8-я неделя терапии	До терапии	8-я неделя терапии
Холестерин общий, ммоль/л	3,66 (3,29; 4,16) p=0,122 p <sub>2</sub> =0,151	4,47 (4,03; 4,82) <b>p=0,00007</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000002</b> p <sub>2</sub> =0,671	3,98 (3,45; 4,51) p=0,184 p <sub>2</sub> =0,151	4,62 (3,77; 5,29) p=0,119 <b>p<sub>1</sub>=0,016</b> p <sub>2</sub> =0,671
Триглицериды, ммоль/л	0,88 (0,74; 1,08) p=0,647 p <sub>2</sub> =0,058	1,01 (0,81; 1,40) <b>p=0,012</b> <b>p<sub>1</sub>=0,0009</b> <b>p<sub>2</sub>=0,0006</b>	1,05 (0,84; 1,31) p=0,087 p <sub>2</sub> =0,058	1,42 (1,05; 1,88) <b>p=0,00005</b> <b>p<sub>1</sub>=0,001</b> <b>p<sub>2</sub>=0,0006</b>
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,99 (0,84; 1,25) <b>p=0,0007</b> p <sub>2</sub> =0,324	1,01 (0,90; 1,33) <b>p=0,009</b> p <sub>1</sub> =0,084 <b>p<sub>2</sub>=0,018</b>	0,91 (0,84; 1,16) <b>p=0,002</b> p <sub>2</sub> =0,324	0,96 (0,76; 1,11) <b>p=0,0001</b> p <sub>1</sub> =0,096 <b>p<sub>2</sub>=0,018</b>
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,05 (1,74; 2,58) p=0,546 p <sub>2</sub> =0,426	2,77 (2,34; 3,18) <b>p=0,000001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,722	2,19 (1,82; 2,78) p=0,579 p <sub>2</sub> =0,426	2,93 (2,15; 3,31) <b>p=0,038</b> <b>p<sub>1</sub>=0,014</b> p <sub>2</sub> =0,722
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,40 (0,33; 0,49) p=0,686 p <sub>2</sub> =0,054	0,46 (0,37; 0,64) <b>p=0,012</b> <b>p<sub>1</sub>=0,001</b> <b>p<sub>2</sub>=0,005</b>	0,48 (0,38; 0,60) p=0,083 p <sub>2</sub> =0,054	0,65 (0,48; 0,86) <b>p=0,00005</b> <b>p<sub>1</sub>=0,001</b> <b>p<sub>2</sub>=0,005</b>



Параметры	Носители генотипа C/C (n=70)		Носители генотипов C/T+T/T (n=35)	
	До терапии	8-я неделя терапии	До терапии	8-я неделя терапии
Аполипопротеин А1, ммоль/л	1,40 (1,24; 1,60) p=0,159 p <sub>2</sub> =0,620	1,55 (1,29; 1,82) p=0,380 <b>p<sub>1</sub>=0,003</b> p <sub>2</sub> =0,901	1,41 (1,25; 1,74) p=0,669 p <sub>2</sub> =0,620	1,50 (1,31; 1,70) p=0,801 p <sub>1</sub> =0,255 p <sub>2</sub> =0,901
Аполипопротеин В, ммоль/л	0,71 (0,60; 0,79) p=0,924 p <sub>2</sub> =0,072	0,81 (0,72; 0,93) <b>p=0,0003</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000003</b> p <sub>2</sub> =0,102	0,77 (0,64; 0,90) p=0,958 p <sub>2</sub> =0,072	0,97 (0,73; 1,10) <b>p=0,012</b> <b>p<sub>1</sub>=0,005</b> p <sub>2</sub> =0,102
Липопротеин (а), ммоль/л	13,81 (11,34; 20,13) p=0,328 p <sub>2</sub> =0,208	20,19 (15,40; 26,40) <b>p=0,000001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,529	16,41 (11,95; 22,73) p=0,317 p <sub>2</sub> =0,208	20,03 (15,52; 29,79) <b>p=0,001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,004</b> p <sub>2</sub> =0,529
Индекс атерогенности, ЕД	2,53 (2,06; 3,09) <b>p=0,0006</b> p <sub>2</sub> =0,187	3,10 (2,46; 3,64) <b>p=0,000001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,00004</b> <b>p<sub>2</sub>=0,016</b>	2,62 (2,37; 3,82) <b>p=0,038</b> p <sub>2</sub> =0,187	3,81 (2,99; 4,88) <b>p=0,00001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,002</b> <b>p<sub>2</sub>=0,016</b>

Примечание: n – число обследованных; p - уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни); p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий между группами до и после лечения (критерий Вилкоксона); p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов C/C и C/T+T/T (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

**Значения параметров липидного профиля у больных с первым эпизодом шизофрении, носителей генотипов C/C и C/T+T/T полиморфного варианта гена *DβH* rs161115, при терапии рисперидоном (Ме (25-й; 75-й))**

Параметры	Носители генотипа C/C (n=74)		Носители генотипов C/T+T/T (n=33)	
	До терапии	8-я неделя терапии	До терапии	8-я неделя терапии
Холестерин общий, ммоль/л	3,88 (3,46; 4,42) p=0,877 p <sub>2</sub> =0,974	4,18 (3,68; 5,08) <b>p=0,003</b> <b>p<sub>1</sub>=0,00003</b> p <sub>2</sub> =0,939	3,83 (3,55; 4,35) p=0,115 p <sub>2</sub> =0,974	4,34 (3,84; 5,02) p=0,249 <b>p<sub>1</sub>=0,001</b> p <sub>2</sub> =0,939
Триглицериды, ммоль/л	0,91 (0,68; 1,17) p=0,526 p <sub>2</sub> =0,857	1,23 (0,97; 1,70) <b>p=0,000005</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,197	0,88 (0,65; 1,33) p=0,873 p <sub>2</sub> =0,857	1,22 (0,80; 1,43) <b>p=0,033</b> <b>p<sub>1</sub>=0,048</b> p <sub>2</sub> =0,197
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,02 (0,89; 1,24) <b>p=0,001</b> p <sub>2</sub> =0,208	1,05 (0,82; 1,18) <b>p=0,00004</b> p <sub>1</sub> =0,119 <b>p<sub>2</sub>=0,012</b>	1,04 (0,92; 1,37) p=0,193 p <sub>2</sub> =0,208	1,21 (0,93; 1,42) p=0,408 p <sub>1</sub> =0,462 <b>p<sub>2</sub>=0,012</b>
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,23 (1,76; 2,62) p=0,191 p <sub>2</sub> =0,616	2,52 (2,10; 3,25) <b>p=0,00001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,00006</b> p <sub>2</sub> =0,501	2,09 (1,71; 2,61) p=0,195 p <sub>2</sub> =0,616	2,42 (2,02; 3,10) p=0,246 <b>p<sub>1</sub>=0,003</b> p <sub>2</sub> =0,501
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,42 (0,31; 0,54) p=0,442 p <sub>2</sub> =0,962	0,57 (0,44; 0,77) <b>p=0,000005</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,183	0,40 (0,30; 0,60) p=0,870 p <sub>2</sub> =0,962	0,55 (0,37; 0,65) <b>p=0,033</b> p <sub>1</sub> =0,062 p <sub>2</sub> =0,183

Параметры	Носители генотипа С/С (n=74)		Носители генотипов С/Т+Т/Т (n=33)	
	До терапии	8-я неделя терапии	До терапии	8-я неделя терапии
Аполипопротеин А1, ммоль/л	1,36 (1,20; 1,56) <b>p=0,031</b> p <sub>2</sub> =0,117	1,43 (1,23; 1,67) p=0,451 <b>p<sub>1</sub>=0,025</b> <b>p<sub>2</sub>=0,014</b>	1,43 (1,29; 1,67) p=0,621 p <sub>2</sub> =0,117	1,62 (1,33; 1,85) p=0,204 <b>p<sub>1</sub>=0,019</b> <b>p<sub>2</sub>=0,014</b>
Аполипопротеин В, ммоль/л	0,73 (0,57; 0,91) p=0,402 p <sub>2</sub> =0,391	0,82 (0,67; 1,06) <b>p=0,0004</b> <b>p<sub>1</sub>=0,00007</b> p <sub>2</sub> =0,383	0,73 (0,59; 0,82) p=0,161 p <sub>2</sub> =0,391	0,81 (0,67; 0,91) p=0,419 <b>p<sub>1</sub>=0,004</b> p <sub>2</sub> =0,383
Липопротеин (а), ммоль/л	14,33 (11,58; 20,17) p=0,276 p <sub>2</sub> =0,777	19,16 (14,85; 24,61) <b>p=0,000001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,752	13,38 (11,10; 20,73) p=0,668 p <sub>2</sub> =0,777	17,92 (13,95; 28,95) <b>p=0,020</b> <b>p<sub>1</sub>=0,0007</b> p <sub>2</sub> =0,752
Индекс атерогенности, ЕД	2,67 (1,82; 3,23) <b>p=0,010</b> p <sub>2</sub> =0,424	3,22 (2,33; 4,49) <b>p=0,000001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b> <b>p<sub>2</sub>=0,034</b>	2,23 (1,61; 3,20) p=0,971 p <sub>2</sub> =0,424	2,61 (1,68; 3,55) p=0,129 <b>p<sub>1</sub>=0,017</b> <b>p<sub>2</sub>=0,034</b>

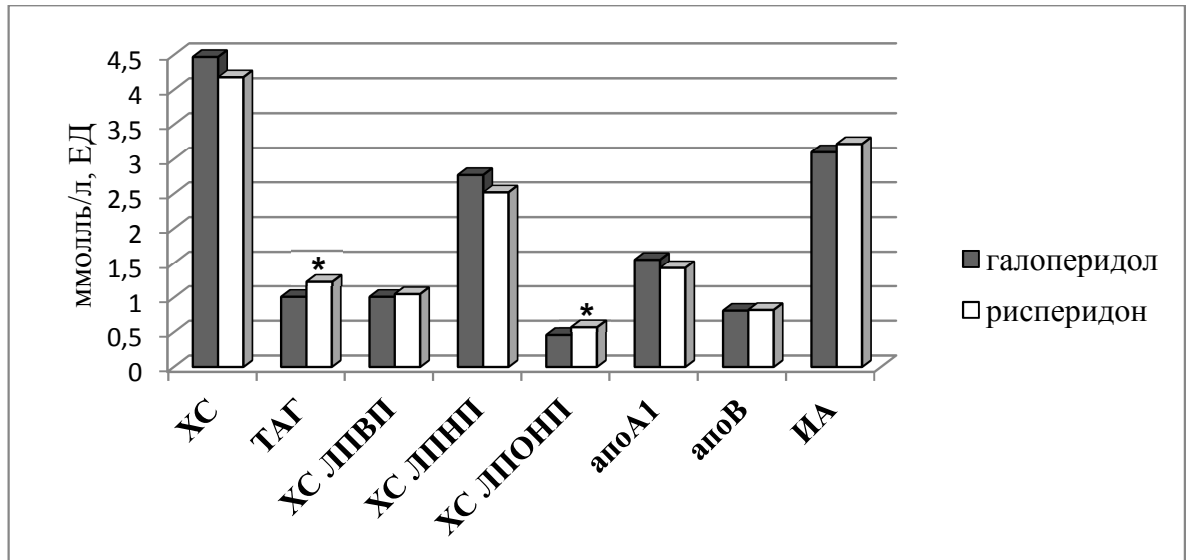
Примечание: n – число обследованных; p - уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни); p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий между группами до и после лечения (критерий Вилкоксона); p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов С/С и С/Т+Т/Т (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

При сравнении показателей липидного профиля у носителей генотипа С/С через 8 недель терапии галоперидолом и рисперидоном обнаружено, что у больных, получавших рисперидон, количество ТАГ и ЛПОНП превысило значения таких же показателей у пациентов, принимавших галоперидол, на 21,8% ( $p=0,039$ ) и 23,9% ( $p=0,037$ ), соответственно (рис. 5).

У обладателей генотипов С/Т+Т/Т в группе больных, получавших лечение галоперидолом, через 8 недель величины ТАГ, ЛПОНП, апоВ, ИА были больше на 16,4% ( $p=0,033$ ), 18,2% ( $p=0,035$ ), 19,8% ( $p=0,049$ ), 40,6% ( $p=0,013$ ), соответственно, а значение ХС ЛПВП было меньше на 18,8% ( $p=0,011$ ) подобных параметров у пациентов, принимавших рисперидон (рис. 6).

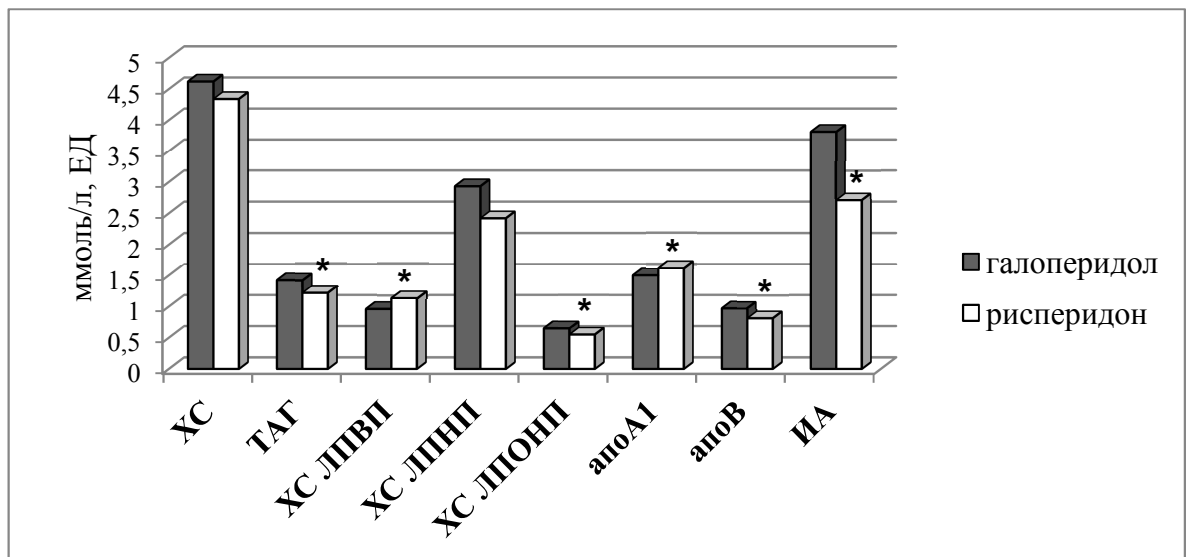
Таким образом, у представителей группы контроля между генотипами С/С и С/Т+Т/Т были обнаружены статистические различия в содержании ОХ и ХС ЛПНП. У больных с первым эпизодом шизофрении до начала антипсихотической терапии отличий параметров липидного спектра между обладателями разных генотипов выявлено не было. У носителей генотипов С/С и С/Т+Т/Т был обнаружен дефицит содержания ХС ЛПВП по сравнению с группой контроля. Кроме того, у обладателей генотипа С/С количество апоА1 было меньше контрольного значения, а величина ИА – больше. При терапии галоперидолом более выраженные изменения были отмечены у носителей генотипа С/Т+Т/Т, у которых через 8 недель лечения величины ТАГ, ЛПОНП и ИА превосходили подобные показатели у обладателей генотипа С/С. При использовании рисперидона, напротив ухудшение показателей липидного спектра было больше у носителей генотипа С/С. У обладателей этого генотипа значение ХС ЛПВП и апоА1 к концу 8-й недели стало меньше величин аналогичных параметров у носителей генотипов С/Т+Т/Т. У обладателей генотипа С/С при терапии рисперидоном количество ТАГ и ЛПОНП превышало эти показатели у больных, принимавших галоперидол, а у носителей генотипов С/Т+Т/Т большие значения ТАГ, ХС

ЛПОНП и ИА были обнаружены у пациентов, получавших терапию галоперидолом.



**Рисунок 5** Параметры липидного профиля у носителей генотипа С/С полиморфного варианта гена *DBH* rs161115 через 8 недель терапии галоперидолом и рисперидоном.

\* – статистические различия между группами с разными видами терапии.



**Рисунок 6** Параметры липидного профиля у носителей генотипа С/Т+Т/Т полиморфного варианта гена *DBH* rs161115 через 8 недель терапии галоперидолом и рисперидоном.

\* – статистические различия между группами с разными видами терапии.

*6.4. Содержание неэстерифицированных жирных кислот и свободного глицерола в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении и характер их изменений при терапии галоперидолом и рисперидоном в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена *DβH* rs1611115*

При исследовании было обнаружено, что в группе контроля количество НЭЖК и свободного глицерола статистически не различалось между носителями генотипов С/С и С/Т+Т/Т (табл. 54).

Таблица 54

**Значения неэстерифицированных жирных кислот и свободного глицерола в сыворотке крови у представителей контрольной группы в зависимости от генотипов полиморфного варианта гена *DβH* rs1611115 Me (25-й; 75-й))**

Параметры	Носители генотипа С/С (n=70)	Носители генотипов С/Т+Т/Т (n=62)	p
НЭЖК, мкмоль/л	397,08 (354,07; 458,09)	407,58 (366,84; 469,12)	p=0,329
Свободный глицерол мкмоль/л	53,15 (35,31; 73,25)	46,48 (35,79; 62,73)	p=0,508
НЭЖК/глицерол, условные единицы	8,77 (5,21; 10,48)	10,44 (7,08; 10,48)	p=0,155

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов С/С и С/Т+Т/Т (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

У больных с первым эпизодом шизофрении не было обнаружено статистических различий величин НЭЖК и свободного глицерола между обладателями генотипов С/С и С/Т+Т/Т (табл. 55).

**Значения неэстерифицированных жирных кислот и свободного глицерола в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении в зависимости от генотипов полиморфного варианта гена *DβH* rs1611115 Me (25-й; 75-й))**

Параметры	Носители генотипа C/C (n=144)	Носители генотипов C/T+T/T (n=68)	p
НЭЖК, мкмоль/л	473,12 (384,59; 582,60)	463,63 (395,46; 591,04)	p=0,693
Свободный глицерол мкмоль/л	49,39 (38,16; 67,09)	53,75 (38,75; 70,08)	p=0,425
НЭЖК/глицерол, условные единицы	10,15 (5,91; 14,06)	8,99 (5,88; 14,54)	p=0,697

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов C/C и C/T+T/T (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

При сравнении изучаемых показателей между группой контроля и группой больных с первым эпизодом шизофрении в зависимости от носительства генотипов rs1611115 установлено, что у обладателей генотипа C/C содержание НЭЖК превысило аналогичный параметр группы контроля на 19,1% (p=0,000002), количество свободного глицерола статистически не отличалось от контрольного значения (p=0,852), а коэффициент «НЭЖК/свободный глицерол» был больше этого показателя группы контроля на 15,7% (p=0,008). У носителей генотипов C/T+T/T количество НЭЖК у больных с первым эпизодом шизофрении превысило контрольные значения на 13,8% (p=0,0008), величина о свободного глицерола и коэффициент «НЭЖК/свободный глицерол» совпадали с таковыми показателями группы контроля (p=0,189 и p=0,699, соответственно) (табл. 56).

**Сравнение значений неэстерифицированных жирных кислот и свободного глицерола в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении и группы контроля в зависимости от генотипов полиморфного варианта гена *DβH* rs1611115 Me (25-й; 75-й))**

Параметры	Носители генотипа С/С		Носители генотипов С/Т+Т/Т	
	Контроль (n=70)	Пациенты (n=144)	Контроль (n=62)	Пациенты (n=68)
НЭЖК, мкмоль/л	397,08 (354,07; 458,09)	473,12 (384,59; 582,60) <b>p=0,000002</b>	407,58 (366,84; 469,12)	463,63 (395,46; 591,04) <b>p=0,0008</b>
Свободный глицерол мкмоль/л	53,15 (35,31; 73,25)	49,39 (38,16; 67,09) p=0,852	46,48 (35,79; 62,73)	53,75 (38,75; 70,08) p=0,189
НЭЖК/глицерол, условные единицы	8,77 (5,21; 10,48)	10,15 (5,91; 14,06) <b>p=0,008</b>	10,44 (7,08; 10,48)	8,99 (5,88; 14,54) p=0,699

Примечание: n - число обследованных; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни).



При терапии галоперидолом у носителей генотипа С/С через 8 недель по отношению к исходным значениям произошло увеличение содержания НЭЖК на 17% ( $p=0,00002$ ), снижение количества свободного глицерола на 18,7% ( $p=0,00009$ ). Описанные изменения привели к росту коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол» на 40,6% ( $p=0,000008$ ). К концу 8-й недели лечения величина НЭЖК превысила контрольный показатель на 45,4% ( $p=0,000001$ ), а содержание свободного глицерола было меньше контрольного параметра на 32,4% ( $p=0,001$ ). Коэффициент «НЭЖК/свободный глицерол» в группе больных стал больше аналогичного показателя группы контроля на 72,3% ( $p=0,000001$ ).

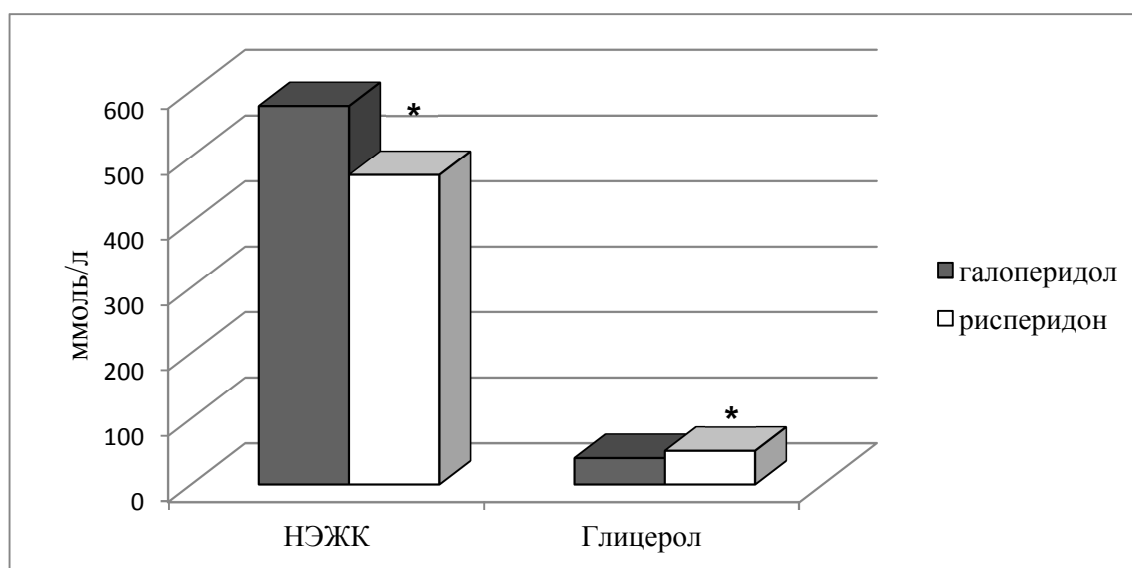
У обладателей генотипов С/Т+Т/Т через 8 недель терапии галоперидолом количество НЭЖК статистически не изменилось ( $p=0,256$ ), содержание свободного глицерола снизилось на 28,3% ( $p=0,017$ ), а коэффициент «НЭЖК/свободный глицерол» вырос на 40,1% ( $p=0,041$ ). К концу лечения значение НЭЖК и коэффициент «НЭЖК/свободный глицерол» превысили контрольные показатели на 16,7% ( $p=0,0006$ ) и 14,8% ( $p=0,015$ ), соответственно. Количество свободного глицерола статистически не отличалось от контрольной величины ( $p=0,447$ ) (табл. 57).

В группе больных, принимавших рисперидон, у носителей генотипа С/С через 8 недель количество НЭЖК увеличилось на 4,4% ( $p=0,045$ ). Содержание свободного глицерола и величина коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол» статистически не изменились ( $p=0,434$  и  $p=0,157$ , соответственно). Через 8 недель терапии значения НЭЖК и коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол» превысили контрольные параметры на 19,1% ( $p=0,0007$ ) и 13,2% ( $p=0,011$ ), соответственно.

У обладателей генотипов С/Т+Т/Т через 8 недель лечения содержание НЭЖК выросло на 4,2% ( $p=0,021$ ). Статистических изменений концентрации свободного глицерола не произошло ( $p=0,064$ ). По причине роста НЭЖК произошло увеличение значения коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол» на 1,4% ( $p=0,012$ ). К концу терапии от контрольных значений

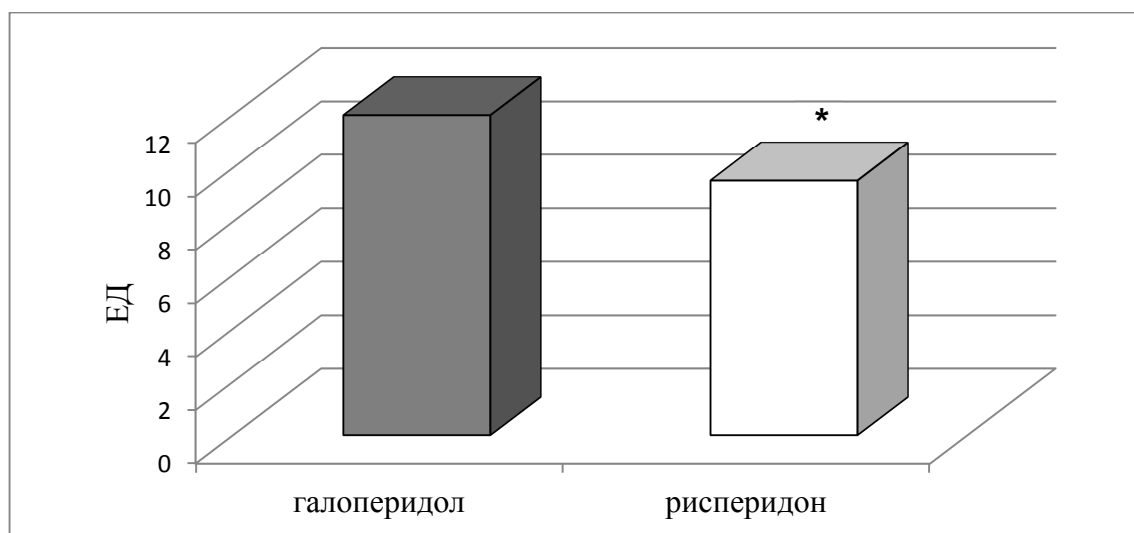
отличался только показатель НЭЖК, величина которого превысила контрольный показатель и на 23,1% ( $p=0,0001$ ) (табл. 58).

При сравнении изучаемых параметров между двумя клиническими группами у носителей генотипа С/С установлено, что до начала антипсихотической терапии они статистически не различались. Через 8 недель в группе больных, получавших лечение галоперидолом, количество НЭЖК на 22,1% ( $p=0,003$ ) превысило подобный показатель из группы пациентов, принимавших рисперидон. Содержание свободного глицерола у больных, получавших галоперидол, было на 27,5% ( $p=0,002$ ) меньше, чем у пациентов, которым проводилась терапия рисперидоном (рис. 7). Коэффициент «НЭЖК/свободный глицерол» в группе больных, принимавших галоперидол, был больше на 52,2% такого же коэффициента группы пациентов, получавших рисперидон (рис. 8).



**Рисунок 7** Значения НЭЖК и свободного глицерола у носителей генотипа С/С полиморфного варианта гена *DβH* rs1611115 через 8 недель терапии галоперидолом и рисперидоном

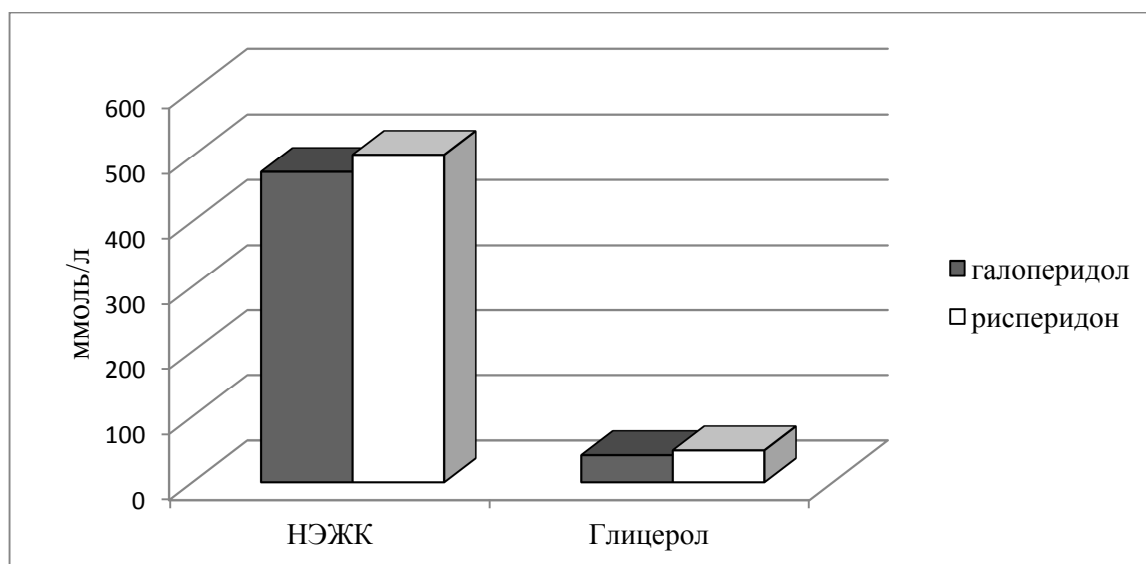
\* – статистические различия между группами с разными видами терапии.



**Рисунок 8** Значения коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол» у носителей генотипа С/С полиморфного варианта гена *DBH* rs1611115 через 8 недель терапии галоперидолом и рисперидоном

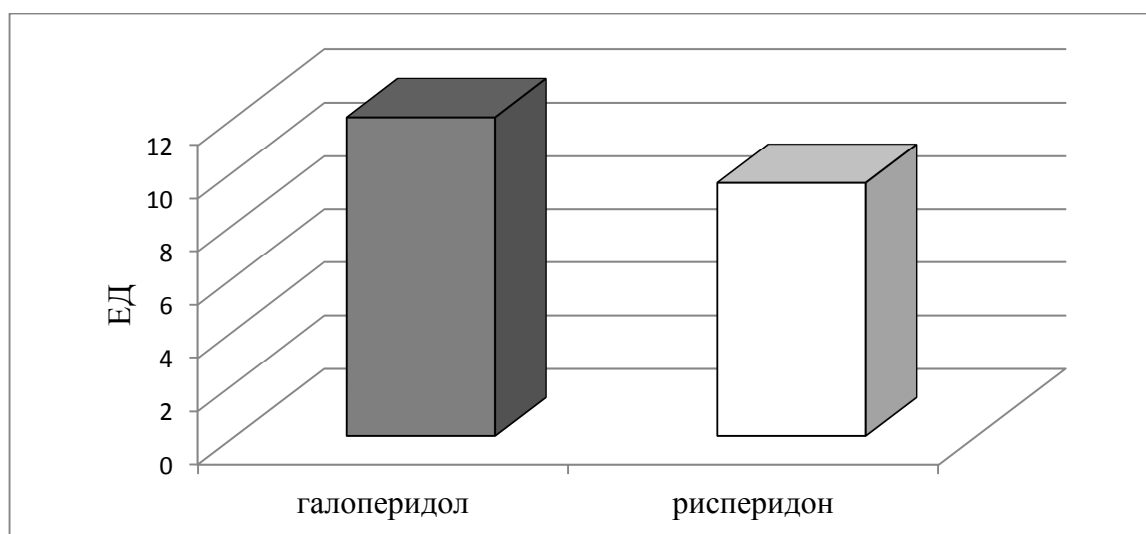
\* – статистические различия между группами с разными видами терапии.

У обладателей генотипов С/Т+Т/Т статистических различий между клиническими группами по содержанию НЭЖК и свободного глицерола выявлено не было ( $p=0,839$  и  $p=0,686$ , соответственно). Через 8 недель терапии количество НЭЖК, свободного глицерола и величина коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол» группы больных, принимавших галоперидол, статистически не отличались от аналогичных показателей группы пациентов, получавших лечение рисперидоном ( $p=0,589$ ,  $p=0,726$  и  $p=0,947$ , соответственно) (рис. 9, 10).



**Рисунок 9** Значения НЭЖК и свободного глицерола у носителей генотипов С/Т+Т/Т полиморфного варианта гена *DβH* rs1611115 через 8 недель терапии галоперидолом и рисперидоном

\* – статистические различия между группами с разными видами терапии.



**Рисунок 10** Значения коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол» у носителей генотипов С/Т+Т/Т полиморфного варианта гена *DβH* rs1611115 через 8 недель терапии галоперидолом и рисперидоном

\* – статистические различия между группами с разными видами терапии.

**Значения неэстерифицированных жирных кислот и свободного глицерола в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении, носителей генотипов C/C и C/T+T/T полиморфного варианта гена *DβH* rs161115, при терапии галоперидолом (Ме (25-й; 75-й))**

Параметры	Носители генотипа C/C (n=70)		Носители генотипов C/T+T/T (n=35)	
	До терапии	8-я неделя терапии	До терапии	8-я неделя терапии
НЭЖК, мкмоль/л	493,42 (428,82; 615,36) <b>p=0,000001</b> p <sub>2</sub> =0,444	577,26 (461,97; 704,85) <b>p=0,000001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,00002</b> <b>p<sub>2</sub>=0,013</b>	455,19 (402,59; 572,75) <b>p=0,009</b> p <sub>2</sub> =0,444	475,76 (447,0; 519,88) <b>p=0,0006</b> p <sub>1</sub> =0,256 <b>p<sub>2</sub>=0,013</b>
Свободный глицерол мкмоль/л	49,38 (38,40; 60,38) p=0,603 p <sub>2</sub> =0,231	40,13 (32,14; 49,83) <b>p=0,001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,00009</b> p <sub>2</sub> =0,186	57,27 (46,09; 70,87) p=0,211 p <sub>2</sub> =0,231	41,05 (35,27; 57,39) p=0,447 <b>p<sub>1</sub>=0,017</b> p <sub>2</sub> =0,186
НЭЖК/глицерол, условные единицы	10,75 (7,73; 13,46) <b>p=0,0009</b> p <sub>2</sub> =0,243	15,11 (10,53; 20,49) <b>p=0,000001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000008</b> <b>p<sub>2</sub>=0,033</b>	8,55 (5,86; 13,81) p=0,864 p <sub>2</sub> =0,243	11,98 (8,03; 16,08) <b>p=0,015</b> <b>p<sub>1</sub>=0,041</b> <b>p<sub>2</sub>=0,033</b>

Примечание: n – число обследованных; p - уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни); p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий между группами до и после лечения (критерий Вилкоксона); p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов C/C и C/T+T/T (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

**Значения неэстерифицированных жирных кислот и свободного глицерола в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении, носителей генотипов С/С и С/Т+Т/Т полиморфного варианта гена *DβH* rs1611115, при терапии рисперидоном (Ме (25-й; 75-й))**

Параметры	Носители генотипа С/С (n=74)		Носители генотипов С/Т+Т/Т (n=33)	
	До терапии	8-я неделя терапии	До терапии	8-я неделя терапии
НЭЖК, мкмоль/л	453,05 (361,23; 569,05) <b>p=0,002</b> p <sub>2</sub> =0,187	472,86 (398,68; 644,72) <b>p=0,0007</b> <b>p<sub>1</sub>=0,045</b> p <sub>2</sub> =0,195	481,51 (382,62; 641,46) <b>p=0,003</b> p <sub>2</sub> =0,187	501,86 (430,71; 735,69) <b>p=0,0001</b> <b>p<sub>1</sub>=0,021</b> p <sub>2</sub> =0,195
Свободный глицерол мкмоль/л	50,64 (37,10; 75,50) p=0,865 p <sub>2</sub> =0,999	51,16 (34,65; 72,48) p=0,873 p <sub>1</sub> =0,434 p <sub>2</sub> =0,361	50,15 (38,32; 69,28) p=0,342 p <sub>2</sub> =0,999	48,32 (32,44; 60,55) p=0,751 p <sub>1</sub> =0,064 p <sub>2</sub> =0,361
НЭЖК/глицерол, условные единицы	8,98 (5,29; 14,91) p=0,204 p <sub>2</sub> =0,578	9,93 (5,70; 17,94) <b>p=0,011</b> p <sub>1</sub> =0,157 p <sub>2</sub> =0,334	9,39 (5,90; 14,82) p=0,653 p <sub>2</sub> =0,578	9,52 (7,59; 22,58) p=0,106 <b>p<sub>1</sub>=0,012</b> p <sub>2</sub> =0,334

Примечание: n – число обследованных; p - уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни); p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий между группами до и после лечения (критерий Вилкоксона); p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов С/С и С/Т+Т/Т (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Таким образом, у больных первым эпизодом шизофрении и представителей контрольной группы содержание НЭЖК и свободного глицерола статистически не различались между носителями генотипов С/С и С/Т+Т/Т. У обладателей генотипов С/С и С/Т+Т/Т до начала антипсихотической терапии количество НЭЖК превышало контрольные показатели. При терапии галоперидолом у обладателей генотипа С/С произошло увеличение содержания НЭЖК, а у носителей генотипов С/Т+Т/Т значение этого параметра статистически не изменилось. У обладателей обоих генотипов было зарегистрировано уменьшение количества свободного глицерола, что послужило причиной роста коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол». Однако, более выраженные изменения обнаружены у носителей генотипа С/С, у которых к концу терапии величины НЭЖК и коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол» превысили значения подобных показателей у обладателей генотипов С/Т+Т/Т. При использовании рисперидона у носителей обоих генотипов зарегистрировано увеличение количества НЭЖК. Через 8 недель лечения между обладателями генотипов С/С и С/Т+Т/Т статистических различий обнаружено не было. При сравнении показателей между двумя клиническими группами установлено, что через 8 недель лечения у носителей генотипа С/С в группе пациентов, принимавших галоперидол, количество НЭЖК было больше, а величина свободного глицерола была меньше, чем у больных, получавших рисперидон. У обладателей генотипов С/Т+Т/Т до начала терапии и через 8 недель лечения между клиническими группами статистических различий выявлено не было.

6.5. Изучение содержания адипокинов в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении и его изменений при терапии галоперидолом и рисперидоном в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена *DβH rs1611115*

При исследовании уровня адипокинов в сыворотке крови у носителей различных генотипов в группе контроля установлено, что содержание адипонектина, адипсина, лептина, резистина и значение коэффициента «лептин/адипонектин» статистически не различалось между обладателями генотипов С/С и С/Т+Т/Т (табл. 59).

Таблица 59

**Значения адипокинов в сыворотке крови у представителей контрольной группы в зависимости от генотипов полиморфного варианта гена *DβH rs1611115* Me (25-й; 75-й)**

Параметры	Носители генотипа С/С (n=70)	Носители генотипов С/Т+Т/Т (n=62)	p
Адипонектин, нг/мл	323,15 (255,86; 597,48)	442,57 (270,19; 861,07)	p=0,113
Адипсин, нг/мл	51,28 (39,40; 71,69)	59,39 (41,15; 116,61)	p=0,146
Лептин, нг/мл	5,84 (5,49; 6,13)	5,87 (5,46; 6,11)	p=0,396
Резистин, нг/мл	2,09 (1,97; 2,21)	2,04 (1,74; 2,16)	p=0,185
Лептин/адипонектин, условные единицы	0,016 (0,007; 0,022)	0,012 (0,004; 0,018)	p=0,249

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов С/С и С/Т+Т/Т (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

У больных с первым эпизодом шизофрении количество лептина у носителей генотипов С/Т+Т/Т превысило значение аналогичного параметра у обладателей генотипа С/С на 6,1% (p=0,008). Уровень адипонектина, адипсина, резистина и величина коэффициента «лептин/адипонектин» были сопоставимы между обладателями генотипов С/С и С/Т+Т/Т (табл. 60).



**Значения адипокинов в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении в зависимости от генотипов полиморфного варианта гена *DβH* rs1611115 Me (25-й; 75-й))**

Параметры	Носители генотипа C/C (n=144)	Носители генотипов C/T+T/T (n=68)	p
Адипонектин, нг/мл	587,04 (283,27; 1454,88)	484,47 (278,73; 1469,0)	p=0,995
Адипсин, нг/мл	104,23 (46,70; 252,92)	65,51 (49,09; 218,32)	p=0,407
Лептин, нг/мл	5,73 (4,25; 6,20)	6,08 (5,31; 7,20)	<b>p=0,008</b>
Резистин, нг/мл	2,10 (1,75; 2,78)	2,09 (1,94; 2,30)	p=0,805
Лептин/адипонектин, условные единицы	0,006 (0,003; 0,018)	0,011 (0,004; 0,020)	p=0,143

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов C/C и C/T+T/T (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

При сравнении значений адипокинов у больных с первым эпизодом шизофрении с показателями группы контроля выявлено, что у носителей генотипа C/C количество адипонектина и адипсина превысило контрольные величины на 81,7% (p=0,003) и 103,3% (p=0,0001), соответственно. Значение коэффициента «лептин/адипонектин» было ниже подобного показателя группы контроля на 166,7% (p=0,004). Содержание лептина и резистина статистически не отличалось от контрольных параметров (p=0,569 и p=0,402, соответственно).

У обладателей генотипов C/T+T/T значения адипонектина, адипсина, лептина, резистина и коэффициента «лептин/адипонектин» статистически не различались между группой больных и группой контроля (табл. 61).

Таблица 61

**Сравнение значений адипокинов в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении и группы контроля в зависимости от генотипов полиморфного варианта гена *DβH* rs1611115 Me (25-й; 75-й))**

Параметры	Носители генотипа C/C		Носители генотипов C/T+T/T	
	Контроль (n=70)	Пациенты (n=144)	Контроль (n=62)	Пациенты (n=68)
Адипонектин, нг/мл	323,15 (255,86; 597,48)	587,04 (283,27; 1454,88) <b>p=0,003</b>	442,57 (270,19; 861,07)	484,47 (278,73; 1469,0) p=0,356
Адипсин, нг/мл	51,28 (39,40; 71,69)	104,23 (46,70; 252,92) <b>p=0,0001</b>	59,39 (41,15; 116,61)	65,51 (49,09; 218,32) p=0,171
Лептин, нг/мл	5,84 (5,49; 6,13)	5,73 (4,25; 6,20) p=0,569	5,87 (5,46; 6,11)	6,08 (5,31; 7,20) p=0,311
Резистин, нг/мл	2,09 (1,97; 2,21)	2,10 (1,75; 2,78) p=0,402	2,04 (1,74; 2,16)	2,09 (1,94; 2,30) p=0,089
Лептин/адипонектин, условные единицы	0,016 (0,007; 0,022)	0,006 (0,003; 0,018) <b>p=0,004</b>	0,012 (0,004; 0,018)	0,011 (0,004; 0,020) p=0,781

Примечание: n - число обследованных; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни).

В группе больных, получавших терапию галоперидолом, через 8 недель у носителей генотипа С/С обнаружено увеличение содержания адипонектина на 75,7% ( $p=0,005$ ). Величины адипсина, лептина, резистина и коэффициента «лептин/адипонектин» статистически не изменились ( $p=0,567$ ,  $p=0,885$ ,  $p=0,081$  и  $p=0,103$ , соответственно). К концу лечения показатели адипонектина и адипсина стали больше контрольных значений на 232,6% ( $p=0,000005$ ) и 235,7% ( $p=0,000001$ ), соответственно, а величина коэффициента «лептин/адипонектин» стала меньше аналогичного показателя группы контроля на 300% ( $p=0,000002$ ).

У обладателей генотипов С/Т+Т/Т выявлено увеличение количества адипсина на 150,2% ( $p=0,044$ ), снижение уровней лептина и резистина на 10% ( $p=0,019$ ) и 18,6% ( $p=0,006$ ), соответственно. Не смотря на отсутствие статистических изменений, величины адипонектина ( $p=0,213$ ), произошло снижение коэффициента «лептин/адипонектин» на 18,6% ( $p=0,006$ ). Через 8 недель терапии содержание адипонектина и адипсина превысили контрольные показатели на 63,4% ( $p=0,016$ ) и 163,5% ( $p=0,005$ ), соответственно, а значения лептина и коэффициента «лептин/адипонектин» стали меньше контрольных величин на 7,1% ( $p=0,039$ ) и 41,7% ( $p=0,002$ ), соответственно.

При сопоставлении изучаемых показателей между носителями разных генотипов выявлено, что через 8 недель антипсихотической терапии у обладателей генотипа С/С содержание резистина на было 16% больше ( $p=0,026$ ), чем у носителей генотипа С/Т+Т/Т. Значения адипонектина, адипсина, лептина и коэффициента «лептин/адипонектин» статистически не различались между носителями генотипов С/С и С/Т+Т/Т (табл. 62).

В группе больных, у которых проводилась терапия рисперидоном, через 8 недель у носителей генотипа С/С выявлено повышение содержания адипонектина и лептина на 17,9% ( $p=0,031$ ) и 0,85% ( $p=0,007$ ). Статистических изменений количества адипсина, резистина и значения коэффициента «лептин/адипонектин» не произошло ( $p=0,389$ ,  $p=0,317$  и

$p=0,071$ , соответственно). К концу лечения содержание адипонектина и адипсина превысило контрольные параметры на 75,3% ( $p=0,015$ ) и 103,1% ( $p=0,001$ ), соответственно.

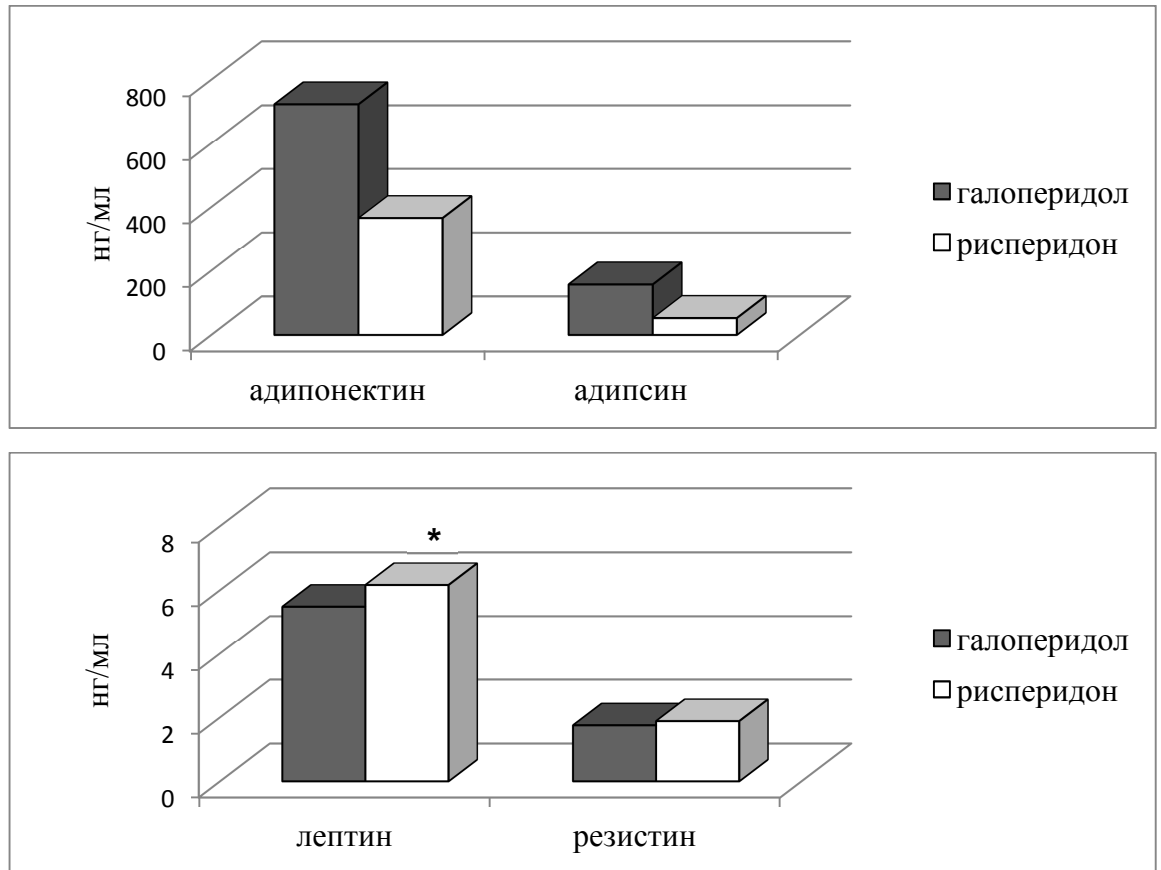
У обладателей генотипов С/Т+Т/Т через 8 недель терапии значения адипонектина, адипсина, лептина, резистина и коэффициента «лептин/адипонектин» статистически не изменились ( $p=0,701$ ,  $p=0,113$ ,  $p=0,885$ ,  $p=0,089$  и  $p=0,381$ , соответственно). К окончанию лечения величины адипонектина, адипсина, лептина, резистина и коэффициента «лептин/адипонектин» были сопоставимы с контрольными показателями ( $p=0,867$ ,  $p=0,515$ ,  $p=0,421$ ,  $p=0,355$  и  $p=0,859$ , соответственно).

При сравнении параметров через 8 недель терапии рисперидоном между носителями различных генотипов установлено, что у носителей генотипа С/С величина резистина превысила значение аналогичного показателя у обладателей генотипов С/Т+Т/Т на 10,1% ( $p=0,029$ ). Остальные изучаемые показатели между носителями генотипов С/С и С/Т+Т/Т статистически не различались (табл. 63).

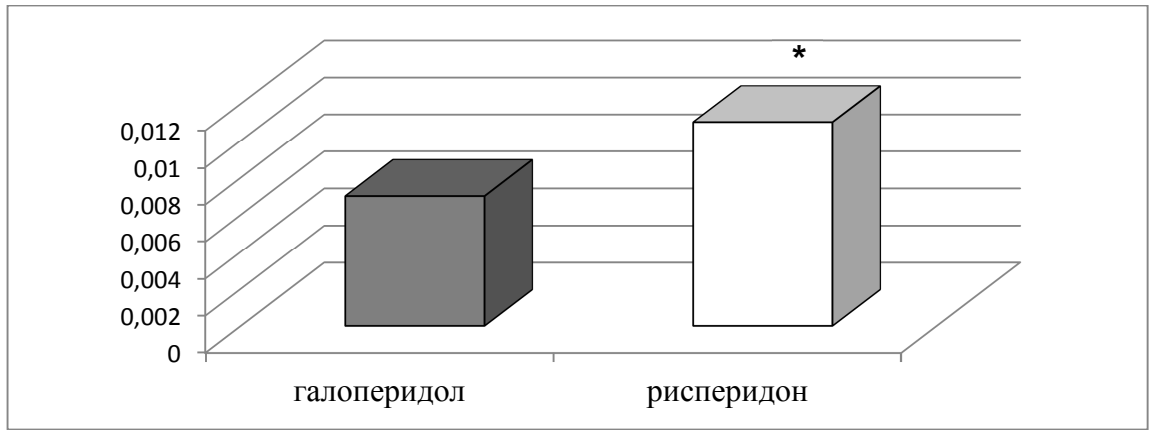
При анализе содержания адипокинов у носителей генотипа С/С при терапии галоперидолом и рисперидоном обнаружено, что до начала антипсихотической терапии в группе больных, получавших лечение галоперидолом, величина резистина была на 11,7% больше аналогичного параметра группы пациентов, принимавших рисперидон ( $p=0,002$ ). Через 8 недель лечения в группе пациентов, которым проводилась терапия рисперидоном, значение лептина стало на 7,4% больше подобного показателя группы больных, принимавших галоперидол ( $p=0,009$ ). Значение коэффициента «лептин/адипонектин» в 1-й клинической группе стало на 100% меньше коэффициента 2-й клинической группы ( $p=0,009$ ) (рис. 11, 12).

У обладателей генотипов С/Т+Т/Т до начала лечения все изучаемые показатели были сопоставимы между клиническими группами. Через 8 недель терапии в группе больных, получавших лечение галоперидолом, количество адипсина стало больше на 199,9% ( $p=0,012$ ), а содержание

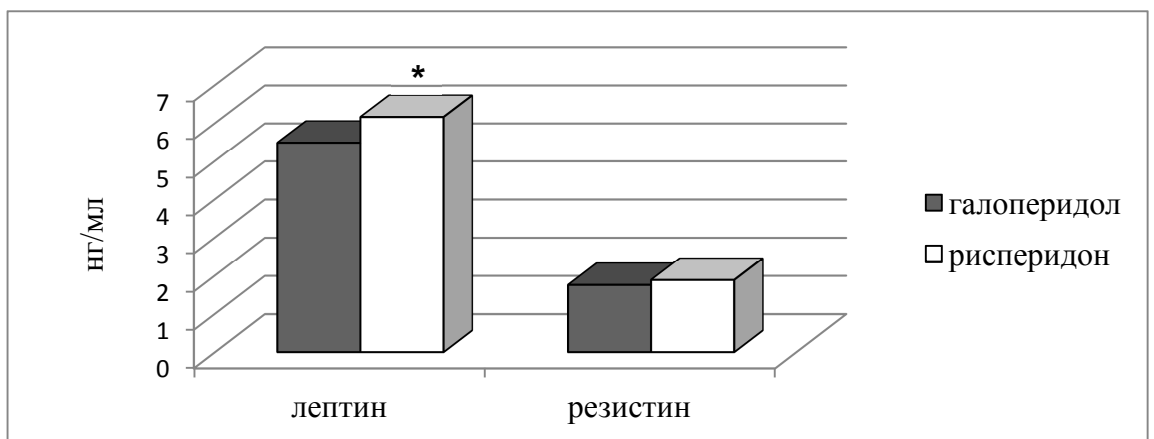
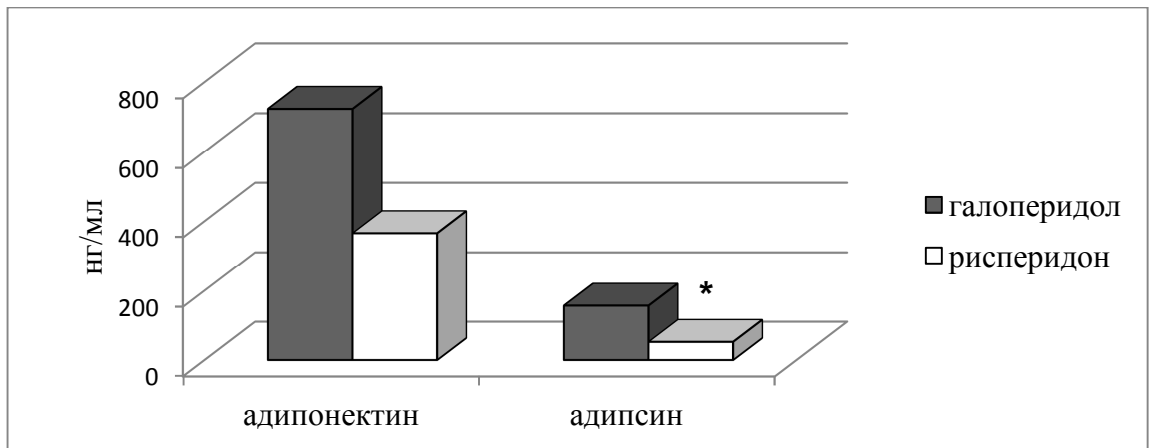
лептина и значение коэффициента «лептин/адипонектин» меньше на 12,4% и 57,1% ( $p=0,046$  и  $p=0,024$ , соответственно) подобных показателей у пациентов, принимавших рисперидон. Количество адипонектина и резистина статистически не различалось между клиническими группами ( $p=0,804$  и  $p=0,879$ , соответственно) (рис. 13, 14).



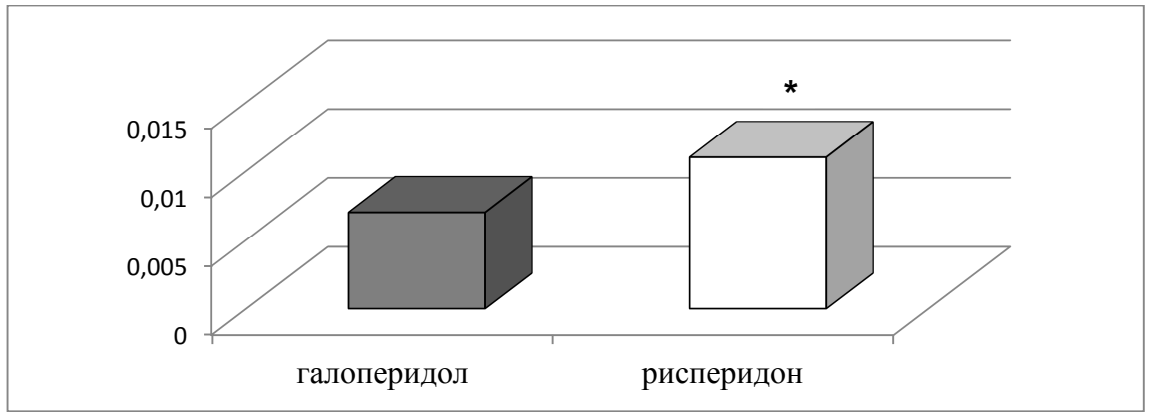
**Рисунок 11** Значения адипокинов в сыворотке крови у носителей генотипа С/С полиморфного варианта гена *DβH* rs1611115 через 8 недель терапии галоперидолом и рисперидоном



**Рисунок 12** Значение коэффициента «лептин/адипонектин» у носителей генотипа C/C полиморфного варианта гена *DβH* rs1611115 через 8 недель терапии галоперидолом и рисперидоном



**Рисунок 13** Значения адипокинов в сыворотке крови у носителей генотипа C/T+T/T полиморфного варианта гена *DβH* rs1611115 через 8 недель терапии галоперидолом и рисперидоном



**Рисунок 14** Значение коэффициента «лептин/адипонектин» у носителей генотипа C/C полиморфного варианта гена *DRH* rs161115 через 8 недель терапии галоперидолом и рисперидоном.

**Значения адипокинов в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении, носителей генотипов C/C и C/T+T/T полиморфного варианта гена *DβH* rs161115, при терапии галоперидолом (Ме (25-й; 75-й))**

Параметры	Носители генотипа C/C (n=70)		Носители генотипов C/T+T/T (n=35)	
	До терапии	8-я неделя терапии	До терапии	8-я неделя терапии
Адипонектин, нг/мл	611,67 (292,39; 1454,88) <b>p=0,006</b> p <sub>2</sub> =0,939	1074,82 (395,22; 2022,18) <b>p=0,000005</b> <b>p<sub>1</sub>=0,005</b> p <sub>2</sub> =0,606	435,08 (250,59; 1469,0) p=0,408 p <sub>2</sub> =0,939	723,11 (393,25; 1563,01) <b>p=0,016</b> p <sub>1</sub> =0,213 p <sub>2</sub> =0,606
Адипсин, нг/мл	117,80 (44,59; 292,95) <b>p=0,0005</b> p <sub>2</sub> =0,243	172,16 (61,63; 254,11) <b>p=0,000001</b> p <sub>1</sub> =0,567 p <sub>2</sub> =0,879	62,55 (38,98; 156,50) p=0,528 p <sub>2</sub> =0,243	156,50 (57,96; 268,33) <b>p=0,005</b> <b>p<sub>1</sub>=0,044</b> p <sub>2</sub> =0,879
Лептин, нг/мл	5,62 (4,40; 6,05) p=0,265 <b>p<sub>2</sub>=0,039</b>	5,52 (3,81; 6,41) p=0,456 p <sub>1</sub> =0,885 p <sub>2</sub> =0,868	6,09 (5,11; 6,60) p=0,411 <b>p<sub>2</sub>=0,039</b>	5,48 (4,17; 6,06) <b>p=0,039</b> <b>p<sub>1</sub>=0,019</b> p <sub>2</sub> =0,868
Резистин, нг/мл	2,20 (2,06; 3,09) <b>p=0,005</b> p <sub>2</sub> =0,262	2,03 (1,74; 2,97) p=0,902 p <sub>1</sub> =0,081 <b>p<sub>2</sub>=0,026</b>	2,15 (1,97; 2,53) <b>p=0,029</b> p <sub>2</sub> =0,262	1,75 (1,63; 2,04) p=0,073 <b>p<sub>1</sub>=0,006</b> <b>p<sub>2</sub>=0,026</b>



Параметры	Носители генотипа С/С (n=70)		Носители генотипов С/Т+Т/Т (n=35)	
	До терапии	8-я неделя терапии	До терапии	8-я неделя терапии
Лептин/адипонектин, условные единицы	0,006 (0,003; 0,019) <b>p=0,017</b> p <sub>2</sub> =0,426	0,004 (0,002; 0,01) <b>p=0,000002</b> p <sub>1</sub> =0,103 p <sub>2</sub> =0,661	0,013 (0,004; 0,021) p=0,811 p <sub>2</sub> =0,426	0,007 (0,002; 0,009) <b>p=0,002</b> <b>p<sub>1</sub>=0,032</b> p <sub>2</sub> =0,661

Примечание: n – число обследованных; p - уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни); p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий между группами до и после лечения (критерий Вилкоксона); p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов С/С и С/Т+Т/Т (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

**Значения адипокинов в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении, носителей генотипов C/C и C/T+T/T полиморфного варианта гена *DβH* rs161115, при терапии рисперидоном (Ме (25-й; 75-й))**

Параметры	Носители генотипа C/C (n=74)		Носители генотипов C/T+T/T (n=33)	
	До терапии	8-я неделя терапии	До терапии	8-я неделя терапии
Адипонектин, нг/мл	480,66 (278,23; 1428,58) <b>p=0,018</b> p <sub>2</sub> =0,886	566,47 (250,81; 1910,84) <b>p=0,015</b> <b>p<sub>1</sub>=0,031</b> p <sub>2</sub> =0,319	513,18 (278,73; 1587,51) p=0,494 p <sub>2</sub> =0,886	365,47 (216,15; 1559,85) p=0,867 p <sub>1</sub> =0,701 p <sub>2</sub> =0,319
Адипсин, нг/мл	103,92 (48,52; 209,68) <b>p=0,002</b> p <sub>2</sub> =0,886	104,16 (42,19; 241,66) <b>p=0,001</b> p <sub>1</sub> =0,389 p <sub>2</sub> =0,056	67,48 (51,19; 218,31) p=0,099 p <sub>2</sub> =0,886	52,19 (27,35; 222,77) p=0,515 p <sub>1</sub> =0,113 p <sub>2</sub> =0,056
Лептин, нг/мл	5,88 (3,79; 6,28) p=0,939 p <sub>2</sub> =0,101	5,93 (5,18; 8,06) <b>p=0,033</b> <b>p<sub>1</sub>=0,007</b> p <sub>2</sub> =0,759	6,01 (5,31; 7,38) p=0,401 p <sub>2</sub> =0,101	6,16 (5,05; 8,04) p=0,421 p <sub>1</sub> =0,885 p <sub>2</sub> =0,759
Резистин, нг/мл	1,97 (1,69; 2,29) p=0,238 p <sub>2</sub> =0,578	2,07 (1,82; 2,62) p=0,729 p <sub>1</sub> =0,317 <b>p<sub>2</sub>=0,029</b>	2,05 (1,86; 2,19) p=0,574 p <sub>2</sub> =0,578	1,88 (1,28; 2,20) p=0,355 p <sub>1</sub> =0,089 <b>p<sub>2</sub>=0,029</b>

Параметры	Носители генотипа С/С (n=74)		Носители генотипов С/Т+Т/Т (n=33)	
	До терапии	8-я неделя терапии	До терапии	8-я неделя терапии
Лептин/адипонектин, условные единицы	0,008 (0,004; 0,018) <b>p=0,014</b> p <sub>2</sub> =0,252	0,008 (0,003; 0,023) p=0,108 p <sub>1</sub> =0,071 p <sub>2</sub> =0,757	0,011 (0,005; 0,02) p=0,834 p <sub>2</sub> =0,252	0,011 (0,005; 0,022) p=0,859 p <sub>1</sub> =0,381 p <sub>2</sub> =0,757

Примечание: n – число обследованных; p - уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями группы контроля (критерий Манна-Уитни); p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий между группами до и после лечения (критерий Вилкоксона); p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий между показателями у носителей генотипов С/С и С/Т+Т/Т (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Таким образом, в группе контроля не было выявлено статистических различий в содержании адипокинов между носителями генотипов С/С и С/Т+Т/Т, в то время как у больных с первым эпизодом содержание лептина у носителей генотипов С/Т+Т/Т превысило аналогичный параметр у обладателей генотипа С/С. У больных с первым эпизодом шизофрении, у носителей генотипа С/С, по сравнению с группой контроля было повышено количество адипонектина и адипсина, а обладателей генотипов С/Т+Т/Т значения изучаемых адипокинов статистически не отличались от контрольных. При терапии галоперидолом у носителей генотипа С/С произошло повышение уровня адипонектина, а у обладателей генотипов С/Т+Т/Т – адипсина. У носителей генотипов С/Т+Т/Т выявлено снижение уровней лептина, резистина и значение коэффициента «лептин/адипонектин». При использовании рисперидона у обладателей генотипа С/С установлено повышение количества адипонектина и лептина, а у носителей генотипов С/Т+Т/Т статистических изменений изучаемых показателей не произошло. У обладателей генотипа С/С через 8 недель терапии у больных, принимавших галоперидол, содержание лептина и значение коэффициента «лептин/адипонектин» стали меньше аналогичных показателей группы больных, получавших рисперидон. У носителей генотипов С/Т+Т/Т, у пациентов, которым проводилось лечение галоперидолом, количество адипсина стало больше, а лептина и величина коэффициента «лептин/адипонектин» меньше по сравнению с подобными параметрами у больных, получавших рисперидон.

**ГЛАВА 7****ИЗУЧЕНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ СИМПТОМОВ И ДИНАМИКИ ИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ ПРИ ТЕРАПИИ ГАЛОПЕРИДОЛОМ ИЛИ РИСПЕРИДОНОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОСИТЕЛЬСТВА ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА rs1611115**

*7.1. Оценка тяжести психического состояния и выраженности психопатологических симптомов у носителей различных генотипов полиморфного варианта rs1611115*

При изучении тяжести психического состояния у больных с первым эпизодом шизофрении обнаружено, что у носителей генотипа С/Т+Т/Т преобладали субъекты с тяжелым заболеванием (53%), тогда как у носителей генотипа С/С – с заболеванием значительной тяжести (45,8%). У обладателей обоих генотипов наименьшее число пациентов было с заболеванием средней степени тяжести. В подгруппе больных с тяжелым заболеванием доля носителей генотипа С/Т+Т/Т превышала относительное число носителей генотипа С/С ( $p=0,021$ ) (табл. 64).

При исследовании выраженности симптомов шизофрении у обладателей различных генотипов было установлено следующее. Сумма баллов негативных и общих симптомов статистически не различалась между носителями генотипов С/С и С/Т+Т/Т ( $p=0,148$  и  $p=0,781$ , соответственно). В то же время сумма баллов позитивных симптомов у носителей генотипов С/Т+Т/Т превышала аналогичный показатель у носителей генотипа С/С ( $p=0,003$ ). Статистических различий по общему баллу между обладателями генотипов С/С и С/Т+Т/Т выявлено не было ( $p=0,755$ ) (табл. 65).

Таблица 64

**Распределение больных по тяжести психического состояния, оценённого по шкале общего клинического впечатления (CGI-s), между носителями генотипов полиморфного варианта гена *DβH* rs161115**

Оценка тяжести психического заболевания	Носители генотипа C/C (n=144)		Носители генотипов C/T+T/T (n=68)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Заболевание средней тяжести	26	18,1	6	8,8	0,080
Заболевание значительной тяжести	66	45,8	26	38,2	0,298
Тяжелое заболевание	52	36,1	36	53,0	<b>0,021</b>

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий между носителями генотипа C/C и генотипов C/T+T/T (критерий «хи-квадрат» Пирсона). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Таблица 65

**Симптомы шизофрении по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) у больных с первым эпизодом шизофрении в зависимости от генотипов варианта гена *DβH* rs161115 (Me (25-й; 75-й))**

Параметры	Носители генотипа C/C (n= 144)	Носители генотипов C/T+T/T (n=68)	p
Позитивные симптомы	26,0 (24,0; 30,0)	28,0 (25,0; 32,0)	<b>p=0,003</b>
Негативные симптомы	20,0 (17,0; 23,0)	20,0 (16,0; 22,0)	p=0,148
Общие симптомы	50,0 (46,0; 54,0)	50,0 (46,0; 56,0)	p=0,781
Общий балл	97,0 (90,0; 105,0)	97,0 (92,0; 105,0)	p=0,755

Примечание: n - число обследованных; p - уровень статистической значимости пациентов в зависимости от генотипа (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

При оценки отдельных симптомов в зависимости от носительства генотипов rs161115 было установлено, что выраженность отдельных негативных и общих симптомов не различалась между носителями генотипов C/C и C/T+T/T. Среди позитивных симптомов у носителей генотипов C/T+T/T балл симптома «враждебность» превышал балл подобного симптома у носителей генотипа C/C (p=0,032) (табл. 66)

**Симптомы шизофрении по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) у больных с первым эпизодом шизофрении в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена *DBH* rs1611115(Me (25-й; 75-й))**

Симптомы	Носители генотипа C/C (n=144) Баллы	Носители генотипов C/T+T/T (n=68) Баллы
<b>Позитивные</b>		
P1. Бред	6,0 (5,0; 6,0)	6,0 (5,0; 6,0)
P2. Концептуальная дезорганизация	4,0 (4,0; 5,0)	4,0 (4,0; 5,0)
P3. Галлюцинаторное поведение	5,0 (2,0; 6,0)	5,0 (2,0; 6,0)
P4. Возбуждение	4,0 (3,0; 4,0)	4,0 (3,0; 5,0)
P5. Грандиозность	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)
P6. Подозрительность/преследование	5,0 (4,0; 6,0)	5,0 (4,0; 5,0)
P7. Враждебность	1,0 (1,0; 4,0)	3,0 (1,0; 4,0)
<b>Сумма баллов позитивных симптомов</b>	26,0 (24,0; 30,0)	28,0 (25,0; 32,0) <b>p=0,032</b> <b>p=0,003</b>
<b>Негативные</b>		
N1. Уплотнение аффекта	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (3,0; 3,5)
N2. Эмоциональная отстраненность	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (2,0; 3,0)
N3. Недостаточный раппорт	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)
N4. Пассивно-апатический социальный уход	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (1,0; 4,0)
N5. Трудности в абстрактном мышлении	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)
N6. Недостаток спонтанности и плавности беседы	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)
N7. Стереотипность мышления	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)
<b>Сумма баллов негативных симптомов</b>	20,0 (17,0; 23,0)	20,0 (16,0; 22,0)
<b>Общие</b>		
G1. Соматическая озабоченность	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)
G2. Тревога	5,0 (4,0; 5,0)	5,0 (4,0; 5,0)
G3. Чувство вины	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 2,5)
G4. Напряжение	5,0 (4,0; 5,0)	5,0 (4,0; 5,0)
G5. Манерность и поза	3,0 (3,0; 3,0)	3,0 (3,0; 4,0)
G6. Депрессия	4,0 (3,0; 5,0)	4,0 (1,0; 5,0)
G7. Двигательная заторможенность	3,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)
G8. Некооперативность	1,0 (1,0; 4,0)	3,0 (1,0; 4,0)
G9. Мысли с необычным содержанием	3,0 (3,0; 4,0)	4,0 (3,0; 4,0)
G10. Дезориентация	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)
G11. Нарушение внимания	3,0 (1,0; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)
G12. Снижение рассудительности (критики) и осознания болезни	5,0 (5,0; 6,0)	6,0 (5,0; 6,0)
G13. Волевые нарушения	4,0 (3,0; 4,0)	4,0 (3,5; 4,0)
G14. Недостаточный контроль импульсивности	1,0 (1,0; 3,0)	3,0 (1,0; 4,0)
G15. Погруженность во внутренние переживания (самопоглощенность)	4,0 (3,0; 4,0)	4,0 (3,0; 4,0)
G16. Активное социальное уклонение	4,0 (3,0; 4,0)	4,0 (3,0; 4,0)

Симптомы	Носители генотипа С/С (n=144) Баллы	Носители генотипов С/Т+Т/Т (n=68) Баллы
<b>Сумма баллов общих симптомов</b>	50,0 (46,0; 54,0)	50,0 (46,0; 56,0)
<b>ОБЩИЙ БАЛЛ</b>	97,0 (90,0; 105,0)	97,0 (92,0; 105,0)

Примечание: n - число обследованных; p - уровень статистической значимости пациентов в зависимости от генотипа (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

*7.2. Динамика изменений симптомов шизофрении при терапии галоперидолом или рисперидоном в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта rs161115*

При исследовании изменений психического состояния по шкале CGI-i в группе больных, получавших лечение галоперидолом, было выявлено, что через 2 недели терапии незначительное улучшение наступило у 82,9% и 74,3% носителей генотипов С/С и С/Т+Т/Т, соответственно. Существенное улучшение наблюдалось у 7,1% носителей генотипа С/С и 8,6% обладателей генотипов С/Т+Т/Т, состояние не изменилось у 8,6% носителей генотипа С/С и 14,2% обладателей генотипов С/Т+Т/Т. Незначительное ухудшение произошло у 1,4% носителей генотипа С/С и 2,9% обладателей генотипов С/Т+Т/Т. Различий между носителями генотипов в распределении пациентов в подгруппах по изменению состояния выявлено не было. Через 4 недели лечения незначительное улучшение было отмечено у 20% носителей генотипа С/С и 14,3% обладателей генотипов С/Т+Т/Т, существенное улучшение – у 75,7% носителей генотипа С/С и 65,7% обладателей генотипов С/Т+Т/Т. Выраженное улучшение было зафиксировано у 4,3% носителей генотипа С/С и 20% обладателей генотипов С/Т+Т/Т. В этой подгруппе по относительному числу пациентов между носителями генотипов С/С и С/Т+Т/Т была выявлена статистическая разница (p=0,01). Через 8 недель терапии галоперидолом выраженное улучшение произошло у 70% носителей



генотипа С/С и 77,1% обладателей генотипов С/Т+Т/Т, существенное улучшение – у 30% носителей генотипа С/С и 22,9% обладателей генотипов С/Т+Т/Т. В распределении больных в подгруппах между носителями генотипов С/С и С/Т+Т/Т статистических различий обнаружено не было (табл. 67).

В группе больных, принимавших рисперидон, через 2 недели лечения незначительное улучшение наблюдалось у 78,4% носителей генотипа С/С и 63,6% обладателей генотипов С/Т+Т/Т, существенное улучшение – у 8,1% носителей генотипа С/С и 21,2% обладателей генотипов С/Т+Т/Т, состояние было без изменений у 13,5% носителей генотипа С/С и 15,2% обладателей генотипов С/Т+Т/Т. По относительному числу пациентов в подгруппах между носителями различных генотипов статистических отличий выявлено не было. Через 4 недели терапии незначительное улучшение было зафиксировано у 13,5% носителей генотипа С/С и 12,2% обладателей генотипов С/Т+Т/Т, существенное улучшение – у 79,7% носителей генотипа С/С и 63,6% обладателей генотипов С/Т+Т/Т. Выраженное улучшение психического состояния было отмечено у 6,8% носителей генотипа С/С и 24,2% обладателей генотипов С/Т+Т/Т, при этом по процентному количеству больных в подгруппе носители генотипов С/С и С/Т+Т/Т статистически различались ( $p=0,011$ ). Через 8 недель применения рисперидона существенное улучшение обнаружено у 28,4% носителей генотипа С/С и 15,2% обладателей генотипов С/Т+Т/Т, выраженное улучшение – у 71,6% носителей генотипа С/С и 84,8% обладателей генотипов С/Т+Т/Т. По относительному числу больных в подгруппах между носителями генотипов С/С и С/Т+Т/Т статистических различий не было (табл. 68).

При оценке изменений выраженности симптомов заболевания по шкале PANSS при терапии галоперидолом обнаружено, что позитивные симптомы до начала терапии были более выраженными у носителей генотипов С/Т+Т/Т ( $p=0,018$ ). Через 2 недели позитивные симптомы уменьшились на 26,9% у носителей генотипа С/С ( $p=0,000001$ ) и на 36,2% у обладателей генотипов

C/T+T/T ( $p=0,000001$ ). По сравнению с начальным уровнем через 4 недели терапии позитивные симптомы уменьшились на 46,2% у носителей генотипа C/C ( $p=0,000001$ ) и на 55,2% у обладателей генотипов C/T+T/T ( $p=0,000001$ ), при этом появились различия в сумме баллов позитивных симптомов между носителями генотипов C/C и C/T+T/T ( $p=0,006$ ). Через 8 недель позитивные симптомы были меньше начального уровня у носителей генотипа C/C на 65,4% ( $p=0,000001$ ), а у обладателей генотипов C/T+T/T – на 68,9%, статистических различий между носителями генотипов C/C и C/T+T/T обнаружено не было ( $p>0,05$ ).

Негативные симптомы через 2 недели лечения у носителей генотипа C/C увеличились на 5% ( $p=0,001$ ), а у обладателей генотипа C/T+T/T не изменились ( $p=0,272$ ), при этом у носителей генотипа C/C по сравнению с обладателями другого генотипа они были более выраженными ( $p=0,02$ ). Через 4 недели у носителей обоих генотипов негативные симптомы не отличались от начального уровня ( $p=0,242$  и  $p=0,085$ , соответственно), но различия по оценке негативных симптомов между носителями генотипов C/C и C/T+T/T сохранялись ( $p=0,039$ ). Через 8 недель терапии по сравнению с исходным значением у носителей генотипа C/C симптомы снизились на 5% ( $p=0,006$ ), у обладателей генотипов C/T+T/T – на 7,9% ( $p=0,002$ ). Сумма баллов негативных симптомов у носителей генотипа C/C на 7,9% превышала сумму симптомов у обладателей генотипов C/T+T/T ( $p=0,039$ ).

Общие симптомы через 2 недели терапии галоперидолом у носителей генотипа C/C снизились на 18% ( $p=0,000001$ ), у обладателей генотипов C/T+T/T – на 21,6% ( $p=0,000001$ ). Через 4 недели выраженность симптомов у носителей генотипа C/C уменьшилась на 40% ( $p=0,000001$ ), у обладателей генотипов C/T+T/T – на 46,1% ( $p=0,000001$ ), при этом меньший балл был у носителей генотипов C/T+T/T ( $p=0,023$ ). Через 8 недель общие симптомы сократились у носителей генотипа C/C на 60% ( $p=0,000001$ ) и у обладателей генотипов C/T+T/T – на 62,7% ( $p=0,000001$ ). Сумма баллов общих симптомов

у носителей генотипа С/С была больше, чем у обладателей генотипов С/Т+Т/Т ( $p=0,049$ ).

Общий балл через 2 недели применения галоперидола у носителей генотипа С/С снизился на 16,1% ( $p=0,000001$ ), у обладателей генотипов С/Т+Т/Т – на 19,1% ( $p=0,000001$ ). Через 4 недели у носителей генотипа С/С сократился на 34,4% ( $p=0,000001$ ), у обладателей генотипа С/Т+Т/Т – на 38,7% ( $p=0,000001$ ), а через 8 недель наблюдения общий балл по сравнению с исходным уровнем уменьшился у носителей генотипа С/С на 49% ( $p=0,000001$ ), у обладателей генотипов С/Т+Т/Т – на 52,1% ( $p=0,000001$ ). За весь период лечения статистических различий по общему баллу между носителями генотипов С/С и С/Т+Т/Т зарегистрировано не было (табл. 69).

При исследовании динамики изменений симптомов в группе больных, принимавших рисперидон, в зависимости от носительства генотипов rs1611115 было установлено следующее. До начала лечения балл позитивных симптомов у носителей генотипов С/Т+Т/Т был больше, чем у обладателей генотипа С/С ( $p=0,039$ ). Через 2 недели терапии позитивные симптомы уменьшились у носителей генотипа С/С на 29,2% ( $p=0,000001$ ) и у обладателей генотипов С/Т+Т/Т – на 30,8% ( $p=0,000001$ ). Через 4 и 8 недель позитивные симптомы снизились у носителей генотипа С/С на 45,8% и 62,5%, соответственно ( $p=0,000001$ ), и у обладателей генотипов С/Т+Т/Т – на 51,9% и 65,4%, соответственно ( $p=0,000001$ ). На 4-й неделе зафиксировано преобладание позитивных симптомов у носителей генотипа С/С ( $p=0,016$ ), к 8-й неделе статистические различия между носителями генотипов исчезли.

Негативные симптомы через 2 недель у носителей генотипа С/С не изменились, в то время как у обладателей генотипов С/Т+Т/Т незначительно снизились ( $p=0,033$ ). Через 4 и 8 недель симптомы уменьшились у носителей генотипа С/С на 14,3% и 38,1%, соответственно ( $p=0,000001$ ), у обладателей генотипов С/Т+Т/Т – на 20% и 30%, соответственно ( $p=0,000001$ ). Статистических различий между носителями генотипов С/С и С/Т+Т/Т во всех контрольных точках выявлено не было.

Общие симптомы через 2 недели у носителей генотипов С/С редуцировались на 18% ( $p=0,000001$ ), а у обладателей генотипов С/Т+Т/Т – на 22% ( $p=0,000001$ ). Через 4 и 8 недель общие симптомы сократились у носителей генотипа С/С на 44% и 60% ( $p=0,000001$ ), у обладателей генотипов С/Т+Т/Т – на 48% и 62% ( $p=0,000001$ ). На 4-й и 8-й неделях терапии обнаружен меньший балл общих симптомов у носителей генотипов С/Т+Т/Т по сравнению с обладателями генотипа С/С ( $p=0,006$  и  $p=0,017$ , соответственно).

Общий балл через 2 недели лечения снизился у носителей генотипа С/С на 16,5% ( $p=0,000001$ ) и у обладателей генотипов С/Т+Т/Т – на 21,6% ( $p=0,000001$ ). Через 4 и 8 недель отмечено уменьшение общего балла у носителей генотипа С/С на 39,2% и 59,8%, соответственно ( $p=0,000001$ ), у обладателей генотипов С/Т+Т/Т – на 41,2% и 55,7%, соответственно ( $p=0,000001$ ). Общий балл во время всех контрольных измерений не различался между носителями генотипов С/С и С/Т+Т/Т (табл. 70).

Таким образом, было установлено, что до начала терапии у носителей генотипов С/Т+Т/Т психические расстройства были более тяжелыми, чем у обладателей генотипа С/С. Это связано с большей выраженностью у носителей генотипов С/Т+Т/Т позитивных симптомов, а именно симптома «враждебности». При оценке по шкале CGI-*i* при терапии галоперидолом и рисперидоном у носителей генотипов С/Т+Т/Т через 4 недели динамика изменений психического состояния была лучше, но к 8-й неделе наблюдения различия между носителями генотипов С/С и С/Т+Т/Т утратились. При анализе динамики изменений симптомов по шкале PANSS было обнаружено, что при терапии галоперидолом или рисперидоном позитивные симптомы через 4 недели у носителей генотипов С/Т+Т/Т были меньше, чем у обладателей генотипа С/С, но через 8 недель проявления позитивных симптомов у носителей различных генотипов были одинаковыми. При использовании галоперидола у носителей генотипов С/Т+Т/Т негативные симптомы были менее выраженными по сравнению с обладателями генотипа

C/C на 2, 4-й и 8-й неделях наблюдения, а общие симптомы – на 4-й и 8-й неделях. При применении рисперидона у носителей генотипов C/T+T/T на 4-й и 8-й неделях терапии общие симптомы были менее тяжелыми по сравнению с обладателями генотипа C/C.

Таблица 67

**Динамика изменений психического состояния по шкале общего клинического впечатления (CGI-i) у больных с первым эпизодом шизофрении, носителей различных генотипов полиморфного варианта гена *DBH* rs161115, при терапии галоперидолом**

Динамика психического состояния	2 неделя терапии				4 неделя терапии				8 неделя терапии			
	Носители генотипа C/C (n=70)		Носители генотипов C/T+T/T (n=35)		Носители генотипа C/C (n=70)		Носители генотипов C/T+T/T (n=35)		Носители генотипа C/C (n=70)		Носители генотипов C/T+T/T (n=35)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Выраженное улучшение	0	0	0	0	3	4,3	7	20,0	49	70,0	27	77,1
					<b>p=0,010</b>				p=0,441			
Существенное улучшение	5	7,1	3	8,6	53	75,7	23	65,7	21	30,0	8	22,9
	p=0,795				p=0,280				p=0,441			
Незначительное улучшение	58	82,9	26	74,3	14	20,0	5	14,3	0	0	0	0
	p=0,301				p=0,474							
Без изменений	6	8,6	5	14,2	0	0	0	0	0	0	0	0
	p=0,368											
Незначительное ухудшение	1	1,4	1	2,9	0	0	0	0	0	0	0	0
	p=0,614											

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий между показателями 1-й и 2-й клинических групп (критерий «хи-квадрат» Пирсона). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Таблица 68

**Динамика изменения психического состояния по шкале общего клинического впечатления (CGI-i) у больных с первым эпизодом шизофрении, носителей различных генотипов полиморфного варианта гена *DBH* rs161115, при терапии рисперидоном**

Динамика психического состояния	2 неделя терапии				4 неделя терапии				8 неделя терапии			
	Носители генотипа C/C (n=74)		Носители генотипов C/T+T/T (n=33)		Носители генотипа C/C (n=74)		Носители генотипов C/T+T/T (n=33)		Носители генотипа C/C (n=74)		Носители генотипов C/T+T/T (n=33)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Выраженное улучшение	0	0	0	0	5	6,8	8	24,2	53	71,6	28	84,8
					<b>p=0,011</b>				p=0,141			
Существенное улучшение	6	8,1	7	21,2	59	79,7	21	63,6	21	28,4	5	15,2
	p=0,056				p=0,077				p=0,141			
Незначительное улучшение	58	78,4	21	63,6	10	13,5	4	12,2	0	0	0	0
	p=0,110				p=0,844							
Без изменений	10	13,5	5	15,2	0	0	0	0	0	0	0	0
	p=0,822											

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий между показателями 1-й и 2-й клинических групп (критерий «хи-квадрат» Пирсона). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Таблица 69

**Симптомы шизофрении по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) у больных с первым эпизодом шизофрении, носителей различных генотипов полиморфного варианта гена *DBH* rs161115, при терапии галоперидолом (Ме (25-й; 75-й))**

Параметры	До начала терапии		2 неделя терапии		4 неделя терапии		8 неделя терапии	
	Носители генотипа C/C (n=70)	Носители генотипов C/T+T/T (n=35)	Носители генотипа C/C (n=70)	Носители генотипов C/T+T/T (n=35)	Носители генотипа C/C (n=70)	Носители генотипов C/T+T/T (n=35)	Носители генотипа C/C (n=70)	Носители генотипов C/T+T/T (n=35)
Позитивные симптомы	26,0 (25,0; 29,5)	29,0 (26,0; 31,0) <b>p=0,018</b>	19,0 (17,0; 21,5) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	18,5 (16,0; 22,0) p=0,912 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	14,0 (13,0; 16,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	13,0 (13,0; 15,0) <b>p=0,006</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	9,0 (9,0; 10,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	9,0 (9,0; 9,0) p=0,179 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>
Негативные симптомы	20,0 (17,0; 23,0)	19,0 (15,0; 22,0) p=0,133	21,0 (19,0; 23,0) <b>p<sub>1</sub>=0,001</b>	19,5 (15,0; 22,0) <b>p=0,020</b> p <sub>1</sub> =0,272	20,0 (16,0; 22,5) p <sub>1</sub> =0,242	19,0 (13,0; 21,0) <b>p=0,039</b> p <sub>1</sub> =0,085	19,0 (15,0; 21,5) <b>p<sub>1</sub>=0,006</b>	17,5 (13,0; 20,0) <b>p=0,039</b> <b>p<sub>1</sub>=0,002</b>
Общие симптомы	50,0 (45,5; 55,0)	51,0 (47,0; 56,0) p=0,362	41,0 (37,0; 44,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	40,0 (36,0; 45,0) p=0,418 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	30,0 (27,0; 34,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	27,5 (25,0; 30,0) <b>p=0,023</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	20,0 (20,0; 22,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	19,0 (18,0; 21,0) <b>p=0,049</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>
Общий балл	96,0 (90,0; 105,0)	97,0 (92,0; 104,0) p=0,729	80,5 (74,5; 86,5) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	78,5 (71,0; 84,0) p=0,158 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	63,0 (56,0; 70,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	59,5 (52,0; 68,0) p=0,069 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	49,0 (44,0; 53,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	46,5 (40,0; 50,0) p=0,175 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий между показателями в группах с различными генотипами (критерий Манна-Уитни); p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий показателей с группами до лечения (критерий Вилкоксона). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.



Таблица 70

**Симптомы шизофрении по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) у больных с первым эпизодом шизофрении, носителей различных генотипов полиморфного варианта гена *DBH* rs161115, при терапии рисперидоном (Ме (25-й; 75-й))**

Параметры	До начала терапии		2 неделя терапии		4 неделя терапии		8 неделя терапии	
	Носители генотипа C/C (n=74)	Носители генотипов C/T+T/T (n=33)	Носители генотипа C/C (n=74)	Носители генотипов C/T+T/T (n=33)	Носители генотипа C/C (n=74)	Носители генотипов C/T+T/T (n=33)	Носители генотипа C/C (n=74)	Носители генотипов C/T+T/T (n=33)
Позитивные симптомы	24,0 (23,0; 30,0)	26,0 (24,0; 34,0) <b>p=0,039</b>	17,0 (16,0; 20,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	18,0 (15,0; 20,0) p=0,858 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	13,0 (13,0; 15,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	12,5 (9,0; 15,0) <b>p=0,016</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	9,0 (9,0; 9,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	9,0 (9,0; 9,0) p=0,266 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>
Негативные симптомы	21,0 (17,0; 23,0)	20,0 (18,0; 23,0) p=0,726	21,0 (17,0; 23,0) p <sub>1</sub> =0,221	19,0 (17,0; 22,0) p=0,427 <b>p<sub>1</sub>=0,033</b>	18,0 (15,0; 20,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	16,0 (14,0; 21,0) p=0,258 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	13,0 (12,0; 18,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	14,0 (11,0; 17,0) p=0,739 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>
Общие симптомы	50,0 (47,0; 54,0)	50,0 (45,0; 55,0) p=0,617	41,0 (38,0; 44,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	39,0 (37,0; 44,0) p=0,101 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	28,0 (25,0; 34,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	26,0 (23,0; 38,0) <b>p=0,006</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	20,0 (19,0; 22,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	19,0 (18,0; 20,0) <b>p=0,017</b> <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>
Общий балл	97,0 (92,0; 104,0)	97,0 (92,0; 105,0) p=0,952	81,0 (72,0; 85,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	76,0 (72,0; 83,0) p=0,179 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	59,0 (52,0; 70,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	57,0 (48,0; 62,0) p=0,058 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	43,0 (40,0; 48,0) <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>	43,0 (38,0; 46,0) p=0,401 <b>p<sub>1</sub>=0,000001</b>

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий между показателями в группах с различными генотипами (критерий Манна-Уитни); p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий показателей с группами до лечения (критерий Вилкоксона). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В течение двух последних десятилетий в клинической психиатрии уделяется большое внимание метаболическим расстройствам у больных шизофренией. Это связано с широким применением антипсихотиков второго поколения, которые достаточно эффективно купируют позитивные симптомы, способны уменьшать выраженность негативной симптоматики и когнитивных расстройств у больных шизофренией [81, 317]. В то же время именно с АВП связывают появление метаболических нарушений, таких как, избыточная масса тела, дислипидемия, инсулинорезистентность, которые приводят к формированию МС [188]. К настоящему времени установлено, что МС по данным разных авторов встречается у 27-67 % больных шизофренией [134, 188]. МС связан с возникновением и неблагоприятным течением сердечно-сосудистой патологии [134, 188]. Эпидемиологические исследования показывают, что продолжительность жизни пациентов, страдающих шизофренией, на 7-25 лет меньше по сравнению с людьми без психических расстройств [207]. При этом большая часть избыточной смертности связана с преждевременной летальностью от сердечно-сосудистых заболеваний, а не с самоубийствами [155]. Установлено, что у больных с расстройствами шизофренического спектра, у которых имеется МС, психотические симптомы более выражены, чем у больных без МС [45]. Кроме того, МС является одним из факторов, снижающих приверженность больных к терапии, в связи, с чем пациенты с МС имеют повышенный риск обострения психического заболевания [94, 118].

Для изучения метаболических нарушений при антипсихотической терапии в настоящее исследование были включены пациенты с первым эпизодом параноидной шизофрении, ранее никогда не получавшие лечение нейрорептиками. Этим самым было исключено влияние предшествующей антипсихотической терапии на изучаемые биологические параметры. Все пациенты, вошедшие в исследование, находились в остром психотическом

состоянии, для купирования которого проводилась терапия галоперидолом или рисперидоном в течение 8 недель. Все это время больные находились в условиях круглосуточного стационара. Это обстоятельство уравнивало их в количестве и качестве потребляемой пищи, и интенсивности физической нагрузки.

При терапии галоперидолом и рисперидоном прослеживалась схожая динамика улучшения психического состояния по шкале CGI-i и редукции психопатологических расстройств по шкале PANSS. К концу 8-й недели терапии общий балл по шкале PANSS в обеих клинических группах снизился более чем на 60%. Тем не менее, с 4-й недели регистрировалась большая выраженность негативных симптомов у больных, получавших лечение галоперидолом, по сравнению с пациентами, принимавшими рисперидон. По этой причине клинические группы различались по общему баллу по шкале PANSS, начиная с 4-й недели лечения.

До начала антипсихотической терапии антропометрические показатели у больных с первым эпизодом шизофрении соответствовали таковым из группы контроля. При терапии как галоперидолом, так и рисперидоном со 2-й недели у больных наблюдалось увеличение массы тела, а с 4-й недели – окружности живота и бедер. Через 8 недель лечения некоторые антропометрические параметры (масса тела, ИМТ, окружность живота) превысили контрольные показатели. При этом статистических различий по изменению массы тела, ИМТ, окружностей живота и бедер между двумя клиническими группами выявлено не было (рис. 15).

По данным исследований последних лет терапия как антипсихотиками второго поколения, так и первого сопровождается увеличением массы тела у больных шизофренией, в том числе при первом ее эпизоде [55, 266]. При этом купирующая терапия антипсихотиками второго поколения и галоперидолом приводит к наибольшим изменениям ИМТ в течение 1-го месяца лечения [14]. Кроме того, по данным Y. Zhang et al. (2020) антипсихотики, как правило, оказывают большее неблагоприятное

воздействие на пациентов, у которых изначально антропометрические параметры были в пределах нормы [312]. Повышение массы тела при антипсихотической терапии связывают с их блокадой 5HT<sub>2a</sub>- и 5HT<sub>2c</sub>-серотониновых, H<sub>1</sub>- гистаминовых и дофаминовых рецепторов, вследствие чего снижается чувствительность гипоталамических нейронов насыщения, повышается аппетит и нарушается пищевое поведение [13, 86, 266]. Также предполагается, что увеличение массы тела при терапии АВП может быть обусловлено их положительным влиянием на дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты и их гипертрофию [107].

При оценке биохимических показателей до начала антипсихотической терапии были выявлены изменения в липидном профиле крови, содержании НЭЖК и адипокинов в сыворотке крови. Было установлено, что у пациентов с первым эпизодом шизофрении по сравнению с группой контроля повышено содержание ТАГ, ХС ЛПОНП, ЛП(а) и снижено количество ХС ЛПВП. Зарубежные исследователи также сообщали о большой распространенности дислипидемии у больных шизофренией, причем выявляется она уже при первом ее эпизоде [166, 296].

Обнаруженное снижение количества ХС ЛПВП у больных с первым эпизодом шизофрении по сравнению с контрольной группой согласуются с результатами исследований, проведенных ранее. Еще в 80-х годах прошлого столетия отечественными исследователями А.В. Картелишевым и соавт. было описано снижение у больных шизофренией  $\alpha$ -липопротеинов (ЛПВП) [17]. По данным исследований последних лет низкая концентрация ХС ЛПВП выявляется не только у больных, получающих антипсихотические препараты, но и у пациентов с первым эпизодом шизофрении [11, 166, 179, 200]. Исходя из того, что ЛПВП обладают антиатерогенными свойствами, можно предположить, что пациенты с шизофренией изначально предрасположены к раннему развитию дислипидемии и атеросклероза [100].

Выявленное у больных шизофренией с первым эпизодом повышенное содержание ТАГ в сыворотке крови может объяснить обнаруженные высокие

концентрации ХС ЛПОНП, поскольку эти липопротеиновые частицы осуществляют транспорт ТАГ в плазме крови [269]. Ранее зарубежными и отечественными исследователями сообщалось о повышенном содержании ТАГ в крови у больных не только с длительно текущим шизофреническим процессом, но и при первом эпизоде шизофрении [27, 110, 166].

Данные о содержании ЛП(а) в сыворотке крови у больных шизофренией немногочисленные и неоднозначные. Так, E. Emanuele et al. (2006) выявили существенное повышение количества ЛП(а) у больных шизофренией по сравнению с контрольной группой [98]. H. Mabrouk et al. (2014) сообщили, что у больных шизофренией уровни ЛП(а) увеличены незначительно [171]. Н.В. Говорин и соавт. (2010) при обследовании группы пациентов с первым эпизодом шизофрении обнаружили, что у них содержание ЛП(а) в крови превышает контрольные показатели более чем в 1,5 раза [11].

Результаты исследований, проведенных ранее, в отношении содержания НЭЖК в крови у больных с первым эпизодом шизофрении противоречивые. Так, X. Yang et al. (2017) обнаружили у больных шизофренией с первым эпизодом, никогда не принимавших нейролептики, увеличение НЭЖК в крови, а X. Zhou et al. (2020) – их снижение [300, 316]. В нашем исследовании у больных с первым эпизодом шизофрении еще до начала психофармакотерапии выявлено увеличение содержания НЭЖК и коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол» по сравнению с контрольными значениями.

При антипсихотической терапии произошли изменения всех изучаемых биохимических показателей. Так, в группе больных, принимавших галопердол, и группе пациентов, получавших лечение рисперидоном, через 8 недель терапии произошли похожие изменения липидного профиля крови: увеличилось содержание ОХ и его атерогенных фракций (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП), ТАГ, апоА1 и апоВ, ЛП(а). В результате описанных изменений в обеих клинических группах ИА вырос по сравнению с начальным уровнем.

При терапии обоими антипсихотиками к концу 8-й недели лечения величина ХС ЛПВП оставалась ниже контрольных параметров. При использовании галоперидола и рисперидона через 8 недель терапии было обнаружено увеличение количества НЭЖК и значения коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол». При сравнении показателей обеих клинических групп было установлено, что наибольшие изменения в липидном спектре крови и содержании НЭЖК произошли у больных, получавших терапию галоперидолом: в этой группе концентрация апоВ, ХС ЛПНП и НЭЖК превышала значения подобных показателей группы пациентов, принимавших рисперидон. Кроме того, коэффициент «НЭЖК/свободный глицерол» у больных, которым психотические расстройства были купированы галоперидолом, на 40% превысил значение аналогичного коэффициента второй клинической группы (рис. 15).

Полученные результаты в ходе проведенного исследования согласуются с данными других авторов. Н. Сао et al. (2020) показали, что при антипсихотической терапии у больных с первым эпизодом шизофрении уже через 2 недели повышается содержание ОХ, ТАГ, ХС ЛПНП и регистрируются низкие значения ХС ЛПВП [70]. Е.О. Olose et al. (2017) у пациентов с первым эпизодом шизофрении выявили значительные изменения в липидном профиле через 12 недель терапии галоперидолом и рисперидоном, которые характеризовались увеличением уровней ОХ, ТАГ, ХС ЛПНП и низкими показателями ХС ЛПВП [199].

Гиперглицидемия, являясь одним из компонентов МС, патогенетически связана с развитием инсулино- и лептинорезистентности, и повышенным риском формирования сердечно-сосудистой патологии [51, 269]. По мнению некоторых авторов, низкое содержание ХС ЛПВП и гиперглицидемия являются серьезными факторами риска для развития МС у больных шизофренией, ранее никогда не принимавших нейролептики [44].

Интересными являются данные, касающиеся значительного увеличения содержания ЛП(а) в сыворотке крови у больных с первым эпизодом

шизофрении при терапии обоими антипсихотиками. В доступной нам литературе мы не обнаружили ни одной публикации, описывающей изменения концентрации ЛП(а) в крови у пациентов с первым эпизодом шизофрении. Y. Lin et al. (2018) при исследовании хронических больных шизофренией, получавших терапию оланзапином в течение 8 недель, наблюдали повышение содержания ОХ, ЛПНП и отсутствие статистических изменений в количестве ЛП(а) [165]. Исследований изменений концентрации ЛП(а) в крови у больных шизофренией при терапии другими антипсихотиками в литературных источниках не представлено.

Несмотря на то, что ЛП(а) был впервые описан в 1963 году, его физиологическая роль до конца не изучена. Мета-анализ, проведенный N. Ramir et al. (2021), показал непрерывную независимую связь концентраций ЛП(а) с риском развития сердечно-сосудистой патологии (ишемической болезни сердца, инсульта, инфаркта миокарда и стеноза аортального клапана) [204]. Значение содержания ЛП(а) для формирования МС к настоящему времени до конца не установлено. По мнению X.Y. Wu et al. (2019) уровень ЛП (а) в сыворотке крови имеет обратную зависимость с риском развития МС у лиц среднего и пожилого возраста [292]. Тем не менее, J.F. Muñoz-Torrero et al. (2012) обнаружили, что повышенное содержание Лп(а) в плазме ассоциировано с более высокими провоспалительными маркерами у пациентов, у которых недавно был диагностирован МС [186].

По данным литературы, антипсихотическая терапия у больных шизофренией сопровождается увеличением содержания НЭЖК в сыворотке крови [279, 289]. Мы наблюдали увеличение количества НЭЖК в сыворотке крови в группах больных, получавших лечение как галоперидолом, так и рисперидоном. Обнаруженное нами увеличение коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол» при антипсихотической терапии свидетельствует о нарушении утилизации НЭЖК у больных с первым эпизодом шизофрении. При этом накопление НЭЖК в сыворотке крови имеет патогенетическое значение для развития инсулинорезистентности,

эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Повышенное поступление НЭЖК в печень в ответ на возрастание концентрации НЭЖК в сыворотке крови способствует увеличению синтеза ТАГ, ОХ и ХС ЛПНП [16, 300]. Описанные патологические изменения могут приводить к формированию МС.

К настоящему времени среди исследователей не сформировалось единое мнение в отношении причин возникновения метаболических нарушений у больных шизофренией. Некоторые авторы связывают их появление только с влиянием антипсихотической терапии [207]. Однако нарушения липидного обмена у больных с первым эпизодом шизофрении, обнаруженные при проведении настоящего исследования, и описанные другими авторами метаболические расстройства у пациентов с шизофренией, никогда ранее не принимавших нейролептики, свидетельствуют о том, что существуют иные причины метаболических нарушений, которые не связаны с влиянием лекарственных препаратов. Предполагается, что сама шизофрения является врожденным риском метаболических изменений [207]. Известно, что шизофрения ассоциируется с нарушением толерантности к глюкозе и повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа. Так, по данным эпидемиологических исследований распространенность сахарного диабета 2 типа среди больных шизофренией в 2-5 раз выше, чем в общей популяции [176]. При этом нарушения углеводного обмена выявляются уже у пациентов с первым психотическим эпизодом [211]. Кроме того, метаболические расстройства диагностируются не только у больных шизофренией, но и у их близких родственников [99].

Механизмы формирования метаболических расстройств при первом эпизоде шизофрении до конца не изучены. Обсуждается, что нейроэндокринные нарушения, которые выявляются у больных с первым эпизодом шизофрении, могут иметь определенное значение для развития метаболических расстройств. Существуют предположение, что избыточные концентрации дофамина через стимуляцию D2-рецепторов могут



ингибировать синтез пролактина, дефицит которого ассоциирован с нарушениями углеводного обмена [112, 125]. Некоторые авторы связывают появление метаболических расстройств с дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, приводящей к гиперкортизолемии и чрезмерному накоплению висцеральной жировой ткани, продуцирующей адипокины [63, 226]. К настоящему времени установлено нарушение функционирования адипоинсулярной оси у пациентов с первым эпизодом шизофрении, вследствие чего в крови повышается концентрация инсулина и нарушается содержание лептина [166]. В ходе настоящего исследования у больных с первым эпизодом шизофрении в крови выявлено увеличение количества адипонектина и адипсина, что с одной стороны может быть связано с патофизиологическими механизмами развития шизофренического процесса, а с другой – обуславливать нарушения углеводного и липидного обменов. Внимание некоторых исследователей сосредоточено на воспалении, которое может являться одним из факторов, способствующих появлению и развитию метаболических расстройств. Известно, что при шизофрении наблюдается повышенное содержание провоспалительных цитокинов, которые могут предрасполагать к развитию инсулинорезистентности, прогрессированию ожирения, воспалению жировой ткани и дислипидемии [19, 121, 182]. Кроме того, воспаление может приводить к дезорганизации работы нейрорегуляторных систем (включая серотонинергическую, дофаминергическую и нейропептидную Y-системы), а также изменять регуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [196]. Повышенное количество НЭЖК в плазме крови у больных с первым эпизодом шизофренией возможно связано с активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы в остром психотическом состоянии, вследствие чего происходит увеличение содержания в крови катехоламинов, которые активируют гормонзависимые липазы и обуславливают интенсификацию гидролиза ТАГ и повышение концентрации СЖК [31, 65, 235]. J. Yang et al. (2013) указывают на то, что у больных шизофренией

нарушен метаболизм глюкозы, которая является основным энергетическим субстратом для головного мозга. Поэтому рост содержания НЭЖК в сыворотке крови авторы объясняют тем, что в условиях нарушенной утилизации глюкозы жирные кислоты используются в качестве альтернативного источника энергии [297].

Механизм ухудшения показателей липидного обмена при терапии антипсихотиками до конца не изучен. Ряд исследователей связывают ухудшение уровней липидов с увеличением массы тела и висцеральной жировой ткани при терапии нейролептиками [37, 224]. Однако новые данные показали, что дислипидемия может возникать во время лечения очень рано и даже может предшествовать набору веса [91]. Предполагается, что антипсихотики первого и второго поколений могут ингибировать различные ферменты биосинтеза холестерина. Это, в свою очередь, может приводить к накоплению различных стероидных метаболитов и увеличению производства различных сложных липидов (фосфолипидов и ТАГ) [37]. Кроме того, АВП могут изменять активность белков печени, связывающих стероидные регуляторные элементы, которые косвенно необходимы для биосинтеза холестерина, а также для усвоения и биосинтеза жирных кислот. Поэтому избыточная активность этих белков может быть причиной повышенного уровня циркулирующих ОХ, НЭЖК и ТАГ. С этих позиций нарушения липидного обмена следует рассматривать не только как следствие увеличения массы тела, но и как отдельный и прямой побочный эффект антипсихотической терапии [170].

Поскольку изменение концентрации адипокинов имеет значение для возникновения метаболических расстройств, нами было изучено содержание в сыворотке крови адипонектина, лептина, адипсина и резистина. Известно, что при снижении содержания в крови адипонектина развиваются инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, ожирение [115]. Также снижение уровня адипонектина в плазме крови наблюдается и при формировании МС [53]. Циркулирующие уровни лептина имеют большое

значение для энергетического обмена организма за счет регуляции этим адипокином пищевого поведения и модулирования активности симпатической нервной системы [187]. Установлено, что при развитии МС и ожирении содержание лептина в плазме крови повышается, что связано с развитием лептинорезистентности [82]. Обнаружено, что резистин поддерживает гомеостаз глюкозы [15]. При этом высокие концентрации резистина в крови способствуют развитию инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа [221]. По мнению некоторых авторов, резистин можно рассматривать в качестве маркера МС [304]. Влияние адипсина на метаболические процессы организма до конца не изучены. Имеются данные, что адипсин стимулирует транспорт глюкозы в жировую ткань для накопления ТАГ и ингибирует липолиз, увеличивает поглощение тканями СЖК, тем самым предотвращая их повышенную концентрацию в кровообращении [315].

Установлено, что у больных с первым эпизодом шизофрении по сравнению с группой контроля повышено содержание адипонектина и адипсина. По данным зарубежных исследователей у больных с манифестацией шизофрении регистрируются повышенные концентрации адипонектина в крови [138, 247]. Вместе с увеличением содержания адипонектина у больных они выявляли высокие уровни таких провоспалительных факторов как интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6, фактор некроза опухолей- $\alpha$  [59, 247]. Авторы сделали вывод об уникальной провоспалительной роли адипонектина в патогенезе шизофрении. Ранее было выявлено, что при некоторых аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, остеоартроз, системная красная волчанка адипонектин выступает именно как провоспалительный фактор, причем он характеризуется как более мощный, чем классический провоспалительный цитокин интерлейкин-1 $\beta$  [167, 236, 270]. Известно, что адипонектин способен проникать через гематоэнцефалический барьер. По этой причине увеличение его продукции может включаться в механизмы развития различных

психических заболеваний [96]. Так, М. Bednarska-Makaruk и соавт. (2017) обнаружили, что деменция нейродегенеративного генеза ассоциируется с высоким содержанием адипонектина в крови [56]. Роль адипонектина в патогенезе шизофрении предстоит еще выяснить.

В доступной отечественной и зарубежной литературе нам не встретилось описание результатов ни одного исследования, касающегося изучения содержания адипсина у больных шизофренией. Увеличенное содержание адипсина у больных с манифестацией шизофрении, выявленное при настоящем исследовании, возможно связано с имеющимися у них иммунными нарушениями, поскольку адипсин помимо регуляции метаболических процессов является фактором комплемента D и участвует в альтернативном пути системы комплемента [21, 315].

До начала антипсихотической терапии нами не были обнаружены отличия в содержании лептина и резистина между пациентами с первым эпизодом шизофрении и субъектами контрольной группы. В литературе представлены неоднозначные данные, касающиеся количества лептина и резистина в крови у больных с первым эпизодом шизофрении. В. Misiak et al. (2019) по результатам проведенного метаанализа сообщили о низком уровне лептина в крови у больных с первым эпизодом шизофрении, которым никогда ранее не проводилась антипсихотическая терапия [180]. Между тем L. Martorell et al. (2019) при обследовании 39 пациентов с первым эпизодом шизофрении обнаружили у них повышенные уровни лептина крови по сравнению с представителями контрольной группы [177]. R. Balđtšev et al. (2019) выявили у больных с первым эпизодом шизофрении высокие концентрации резистина [50]. Однако другие авторы при изучении содержания резистина в крови не обнаружили различий между группой больных с манифестацией шизофренией и группой контроля [154, 180].

Установлено, что антипсихотическая терапия оказала различное влияние на содержание адипокинов в крови у больных с первым эпизодом шизофрении. Мы обнаружили снижение уровня адипонектина у больных,

принимавших рисперидон, а у больных, получавших галоперидол, мы выявили его повышение (рис. 15). По данным литературы терапия АВП сопровождается снижением содержания адипонектина в крови [53]. N.R. Raposo et al. (2011) сообщили об отсутствии изменений количества адипонектина в сыворотке крови у больных шизофренией после проведенной трехмесячной терапии галоперидолом [217]. Однако авторы включили в исследование пациентов с хронической и длительно текущей шизофренией. Опубликованных результатов исследований, касающихся изменений уровня адипонектина в крови у больных с первым эпизодом при терапии галоперидолом, в доступной нам литературе не встретилось.

Выявленные нами изменения количества лептина в сыворотке крови при терапии нейролептиками соответствуют данным, полученным ранее (рис. 15). Так, R. Valdštejn и соавт. (2019) при исследовании уровня лептина в крови у пациентов с первым эпизодом шизофрении определили его повышение через 7 месяцев терапии АВП [50]. S. Potvin и соавт. (2015) по результатам проведенного метаанализа сообщили о незначительном влиянии галоперидола на содержание лептина в плазме крови [212].

Существует точка зрения, что коэффициент «лептин/адипонектин» может быть преимущественным маркером МС у больных шизофренией по сравнению с лептином или адипонектином в отдельности [77]. Таким образом, увеличение этого коэффициента свидетельствует о возникновении метаболических нарушений у пациентов с шизофренией. Нами было обнаружено снижение коэффициента «лептин/адипонектин» при терапии галоперидолом и отсутствие его изменений при использовании рисперидона (рис. 15).

Публикации о влиянии нейролептиков на содержание резистина в крови единичные. R. Valdštejn et al. (2019) не обнаружили изменений уровня резистина в крови у больных с первым эпизодом шизофрении после 7 месяцев антипсихотической терапии [50]. В нашем исследовании терапия рисперидоном не сопровождалась изменениями количества резистина в

крови, а при использовании галоперидола мы наблюдали снижение этого показателя (рис. 15).

К концу 8-й недели терапии у больных, получавших лечение галоперидолом, содержание адипсина было больше по сравнению с пациентами, принимавшими рисперидон. Возможно, высокие концентрации адипсина в 1-й клинической группе связаны компенсаторной реакцией, направленной на нормализацию липидного обмена [6].

Таким образом, у больных с первым эпизодом шизофрении терапия галоперидолом оказала более благоприятное влияние на обмен адипокинов по сравнению с терапией рисперидоном: количество адипонектина повысилось, а резистина – снизилось. Механизм влияния нейролептиков на адипокины до конца не установлен. Он может быть связан с воздействием препаратов на различные рецепторы, вегетативную нервную систему, иммунную систему, гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

При проведении корреляционного анализа в группе контроля были обнаружены связи только слабой силы между количеством адипокинов, показателями липидного профиля и содержанием НЭЖК. У больных с первым эпизодом шизофрении выявлены связи средней силы между концентрацией адипсина и ЛП(а), адипсина и НЭЖК. Причем эти связи усилились как при терапии галоперидолом, так и рисперидоном. В литературе описано, что повышенный уровень адипсина в сыворотке крови коррелирует с такими факторами сердечно-сосудистого риска, как высокий показатель отношения окружности талии к окружности бедер, большая масса тела, увеличенные уровни липидов в сыворотке и инсулинорезистентность [287]. К настоящему времени известно, что уровень адипсина в сыворотке крови тесно связан с метаболизмом висцерального жира и глюколипидов и имеет большое значение для поддержания системного уровня липидов [286]. По мнению М.А. Василенко и соавт. (2017) увеличение в крови адипсина у людей с

ожирением – это компенсаторная реакция, которая направлена на нормализацию липидного и углеводного обменов [6].

До начала терапии у больных нами была обнаружена положительная связь средней силы между резистином и ЛП(а), резистином и НЭЖК. К настоящему времени влияние резистина на липидный обмен до конца не изучено. В то же время имеются свидетельства того, что содержание резистина положительно коррелирует с количеством ОХ и его атерогенных фракций, а высокий уровень сывороточного резистина может способствовать повышению риска гиперлипидемии [193, 284]. У больных в остром психотическом состоянии нами была обнаружена положительная связь средней силы между содержанием адипонектина и НЭЖК. По данным из литературных источников высокие концентрации НЭЖК в плазме крови должны ингибировать синтез адипонектина [210]. Тем не менее, в нашем исследовании мы обнаружили у больных с первым эпизодом шизофрении высокие концентрации как НЭЖК, так и адипонектина. Возможно, у этих пациентов по причине повышенного тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы ускоряется липолиз и нарушается обратная регуляция уровня адипонектина избыточным количеством НЭЖК. Так, исследователями ранее были описаны повышение концентрации НЭЖК и отсутствие изменений уровня адипонектина у людей во время интенсивных физических нагрузок [215].

У пациентов до начала антипсихотической терапии не было обнаружено значимых связей между количеством лептина и показателями липидного обмена. Однако, через 8 недель лечения у больных, получавших рисперидон, были установлены положительные связи средней силы между содержанием лептина и ЛП(а), лептина и НЭЖК. В зарубежных исследованиях описаны ухудшения показателей липидного профиля и повышение уровня лептина у больных шизофренией при терапии АВП [165]. Кроме того, существуют данные о наличии положительных корреляционных связей между сывороточными концентрациями лептина и ЛП(а), лептина и

НЭЖК у пациентов с метаболическими расстройствами и сердечно-сосудистой патологией [39, 92].

Известно, что существует вариабельность клинической эффективности нейрорептиков, а также частоты и выраженности возникновения побочных эффектов терапии. Это может быть связано с генетической неоднородностью пациентов, которая с одной стороны обуславливает индивидуальные особенности течения психического заболевания и выраженности психопатологических расстройств, а с другой – определяет эффект воздействия антипсихотиков на фармакологические мишени [18, 88]. Исходя из этого, нами были изучены некоторые полиморфные варианты генов, которые могут определять фармакологическое действие антипсихотических препаратов на психопатологические симптомы и развитие метаболических побочных эффектов у больных с первым эпизодом шизофрении. Были исследованы полиморфные варианты генов рецептора дофамина 2-го класса (*DRD2*) rs6277 (957C>T, Pro319Pro), дофамин-β-гидроксилазы (*DβH*) rs1611115 (*C1021T*), рецептора серотонина 2-го семейства типа А (*HTR2A*) rs6313 (*T102C*) и rs7997012, аполиопропротеина А1 (*APOA1*) rs670 (*G75A*), аполипопротеина В (*APOB*) rs5742904 (*R3500Q*, Arg3527Gln), аполипопротеина С3 (*APOC3*) rs5128 (*C3238G*), аполипопротеина Е (*APOE*) rs769452 (*Leu28Pro*), рецептора лептина (*LEPR*) rs1137101 (*Arg223Gln*).

Современные антипсихотические препараты оказывают влияние на дофаминергическую и серотонинергическую системы головного мозга, дисфункция которых вовлечена в патогенетические механизмы шизофрении и связана с появлением психопатологических симптомов [71, 239, 250]. В связи с этим является обоснованным изучение ассоциации полиморфных вариантов генов дофаминовых и серотониновых рецепторов, а также ферментов, ответственных за метаболизм нейромедиаторов, с выраженностью клинических симптомов шизофрении и особенностями фармакологических эффектов нейрорептиков. Полиморфный вариант гена дофаминового рецептора D<sub>2</sub> rs6277 (*C957T*) ранее исследовался у больных



шизофренией. Были установлены связи этого полиморфного варианта с предрасположенностью к шизофрении, выраженностью симптомов заболевания, клинической эффективностью нейролептиков, развитием метаболических побочных эффектов антипсихотической терапии [58, 103, 131, 161, 183, 185, 194].

Дофамин  $\beta$ -гидроксилаза (D $\beta$ H) – фермент, катализирующий трансформацию дофамина в норадреналин в синаптических везикулах или хромаффиновых гранулах нейронов и нейросекреторных клетках. Активность этого фермента генетически детерминирована и изменена при различных психических заболеваниях, в том числе и шизофрении [83, 124]. Известны ассоциации некоторых генетических полиморфизмов *D $\beta$ H* с развитием шизофрении и выраженностью психопатологических симптомов [142, 143, 168]. По данным зарубежных авторов полиморфный вариант rs1611115 связан с активностью D $\beta$ H в плазме крови у больных шизофренией, выраженностью симптомов и тяжестью неврологических побочных эффектов антипсихотической терапии [83, 214, 257]. В доступной литературе не было обнаружено ни одного сообщения, касающегося ассоциации rs1611115 с развитием метаболических нарушений при терапии нейролептиками. Вместе с тем установлено, что в механизмах развития инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа и ожирения участвуют нарушение обмена норадреналина и снижение активности D $\beta$ H [124].

АВП связываются с рецепторами серотонина типа 2A (HTR2A). Тем самым АВП способствуют уменьшению выраженности негативных симптомов и когнитивных расстройств у больных шизофренией [250]. Воздействием на HTR2A рецепторы некоторые авторы объясняют появление метаболических побочных эффектов при терапии АВП [239].

Ген серотонинового рецептора обладает высокой полиморфностью. Одним из полиморфизмов, который был изучен во многих исследованиях, является rs6313 (*T102C*). Зарубежными авторами опубликованы данные об ассоциации генотипов и аллелей полиморфного варианта rs6313 с

предрасположенностью к развитию шизофрении, клиническими особенностями заболевания, ответом на антипсихотическую терапию и метаболическими нарушениями при применении нейролептиков [173, 191, 203, 252, 283]. Полиморфизм rs7997012 изучен не так глубоко, как rs6313. Несмотря на это, в литературе у больных шизофренией описаны связи rs7997012 с редукцией позитивных симптомов и появлением побочных эффектов при терапии АВП [160, 314].

Известно, что полиморфные варианты аполипопротеинов А, В, С и Е ассоциированы с развитием дислипидемии и МС в общей популяции [43, 174, 256, 293]. В литературе у больных шизофренией описаны только исследования полиморфизмов гена *AnoE*. Зарубежные авторы сообщили, что генотипы и аллели некоторых полиморфизмов гена *AnoE* могут повышать восприимчивость к шизофрении, а также у пациентов с шизофренией они связаны с выраженностью галлюцинаторных, бредовых, аффективных и когнитивных расстройств и содержанием в крови ЛПНП [40, 147, 163, 290].

Полиморфизм rs1137101 (*Arg223Gln*) гена *LEPR* является одним из наиболее распространенных полиморфизмов. Установлено, что общей популяции этот полиморфный вариант гена *LEPR* ассоциирован с увеличением массы тела и высоким уровнем лептина из-за нарушения функционирования рецептора лептина [218]. Данные литературы по связи rs1137101 с возникновением метаболических нарушений у больных шизофренией при антипсихотической терапии противоречивые. Одни исследователи сообщали об ассоциации rs1137101 с увеличением массы тела при терапии АВП, другие – не находили связи rs1137101 с развитием МС при терапии нейролептиками [64, 127, 213].

При молекулярно-генетическом исследовании в группах больных и контроля были получены генотипы в гомо- и гетерозиготных состояниях для полиморфных вариантов генов *DRD2* rs6277, *DβH* rs1611115, *HTR2A* rs6313 и rs7997012, *APOA1* rs670, *APOC3* rs5128, *APOE* rs769452, *LEPR* rs1137101. При изучении полиморфизма гена *APOB* rs5742904 у больных шизофренией

и в контрольной группе были обнаружены только генотипы G/G, в связи с чем дальнейший анализ этого генетического полиморфизма не осуществлялся. Установлено, что у пациентов и представителей контрольной группы распределение наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов для полиморфных вариантов генов *DβH* rs1611115, *APOA1* rs670, *APOC3* rs5128, *APOE* rs769452 находилось в равновесии Харди-Вайнберга, в то время как распределение генотипов для полиморфизмов генов *DRD2* rs6277, *HTR2A* rs6313 и rs7997012, *LEPR* rs1137101 не соответствовало эквилибриуму Харди-Вайнберга, что не позволило проводить их последующее изучение.

Выявлено, что аллель С и гомозиготный генотип С/С полиморфного варианта rs1611115 чаще встречались у больных с первым эпизодом шизофрении, а генотипы С/Т и Т/Т, аллель Т – в группе контроля. В результате было установлено, что аллель С и генотип С/С полиморфного варианта гена *DβH* (rs1611115) являются предрасполагающими к развитию шизофрении. Полученные нами данные отличались от опубликованных ранее результатов исследований, в которых не было выявлено ассоциации между rs1611115 и предрасположенностью к шизофрении [262]. Возможно, это связано с исследованием пациентов из разных популяций. Так, китайские исследователи при изучении другого полиморфного варианта гена *DβH* в одной китайской популяции выявили связь этого полиморфизма с развитием шизофрении, а в другой ее не обнаружили [168]. Вместе с тем зарубежные исследования свидетельствуют, что генотипы и аллели rs1611115 ассоциированы с плазменной активностью *DβH* и выраженностью психопатологических симптомов у больных шизофренией [214, 257].

При исследовании полиморфных вариантов генов *APOA1* rs670, *APOC3* rs5128, *APOE* rs769452 выявлены различия в частоте встречаемости генотипов и аллелей между группой больных с первым эпизодом шизофрении и группой контроля: у пациентов с шизофренией носители минорного аллеля rs670 регистрировались в 1,4 раза реже, чем у участников контрольной группы; частота носителей генотипа С/G rs5128 у пациентов

была в 1,6 раза чаще по сравнению со здоровыми добровольцами; среди больных и здоровых людей преобладали носители нормальных гомозигот *Leu/Leu* rs769425, при этом в группе больных носители гетерозигот *Leu/Pro* обнаруживались в 3,8 раза реже, гомозиготный вариант *Pro/Pro* – с частотой 0,010. В контрольной группе носители генотипов *Pro/Pro* выявлены не были. Проведенный анализ позволил сделать вывод, что аллель *G* и генотип *G/G* гена rs670, аллель *G* и гетерозиготный вариант *C/G* гена rs5128, аллель *Leu* и генотип *Leu/Leu* гена rs769452 предрасполагают к развитию шизофрении. При использовании метода многофакторной редукции размерности было обнаружено, что сочетание полиморфных вариантов генов *APOA1*, *APOC3*, *APOE* и *DβH* может повышать риск развития шизофрении.

Полиморфные варианты аполипопротеинов могут иметь значение в механизмах развития шизофрении и метаболических нарушений, которые выявляются при этом заболевании. По мнению зарубежных исследователей, некоторые полиморфизмы гена *APOE* могут быть задействованы в патогенезе шизофрении, поскольку аполипопротеин *E* играет важную роль в функционировании и пластичности нервных синапсов [116]. W. Li (2020) обнаружил, что у пациентов с шизофренией однонуклеотидные замены гена *APOE* ассоциированы с симптомами и содержанием ЛПНП [163]. Полиморфизмы генов *APOA1* rs670 и *APOC3* rs5128 ранее у больных шизофренией не изучались. Однако эти полиморфизмы могут иметь определенное патогенетическое значение для шизофрении, поскольку они определяют синтез апоА1 и апоС3, от которого зависит концентрация в крови ЛПВП и ЛПОНП. В свою очередь ЛПВП и ЛПОНП участвуют в транспорте ПНЖК в головной мозг, дефицит которых выявляется при шизофрении [282, 316]. По мнению M. Healy-Stoffel et al. (2018) низкие уровни ω-3 ПНЖК в головном мозге влияют на дофаминовые системы мозга, и в сочетании с соответствующими генетическими и другими факторами, повышают риск развития психических заболеваний и/или определяют их тяжесть [135].

Были изучены ассоциации генотипов полиморфного варианта rs1611115 с тяжестью симптомов у больных с первым эпизодом шизофрении и их динамикой при терапии галоперидолом и рисперидоном. Установлено, что до начала терапии у носителей генотипов C/T+T/T психические расстройства были более тяжелыми, чем у носителей генотипа C/C. Это было связано с большей выраженностью у носителей генотипа C/T+T/T позитивных симптомов, а именно симптома «враждебности». При оценке по шкале CGI-i при терапии галоперидолом и рисперидоном у носителей генотипов C/T+T/T через 4 недели динамика изменений психического состояния была лучше, но к 8-й неделе наблюдения различия между носителями генотипов C/C и C/T+T/T утратились. При анализе динамики изменений симптомов по шкале PANSS было обнаружено, что при терапии галоперидолом или рисперидоном позитивные и общие симптомы через 4 недели у носителей генотипов C/T+T/T были меньше, чем у обладателей генотипа C/C, но через 8 недель проявления позитивных симптомов у обладателей различных генотипов стали одинаковыми, а общие симптомы оставались более тяжелыми у носителей генотипа C/C. Негативные симптомы при использовании рисперидона на всем протяжении исследования не отличались между носителями различных генотипов, в то время как при терапии галоперидолом на 2-й, 4-й и 8-й неделях наблюдения у обладателей генотипов C/T+T/T негативные симптомы были менее выраженными по сравнению с носителями генотипа C/C.

Ассоциацию тяжести симптомов шизофрении с генотипами полиморфного варианта rs1611115 была установлена и другими исследователями. Так, T.J. Punchaichira et al (2020) зарегистрировал связь полиморфизма гена *DβH* rs1611115 с выраженностью психопатологических симптомов у больных шизофренией [214]. Предполагается, что тяжесть симптомов у больных шизофренией зависит от активности DβH, которая определяется носительством генотипов полиморфизма rs1611115 [83]. Установлено, полиморфный вариант rs1611115 является основным

предиктором активности  $D\beta H$  в плазме крови, что составляет около 29% вариации ее активности в плазме [264]. Поскольку фермент  $D\beta H$  участвует в обмене норадреналина и дофамина, он оказывает модулирующее влияние на дофаминергическую и норадренергическую системы мозга. Поэтому измененная активность  $D\beta H$  может видоизменить ответ на антипсихотическую терапию. Так, опубликованы данные, что у больных шизофренией, носителей генотипа  $C/C$ , получающих нейролептики и имеющих неврологические расстройства вследствие антипсихотической терапии, общие симптомы по шкале PANSS были более выражены, чем у обладателей других генотипов [214]. В нашем исследовании через 4 и 8 недель терапии галоперидолом и рисперидоном общие симптомы были более тяжелыми также у носителей генотипа  $C/C$  по сравнению с обладателями генотипов  $C/T+T/T$ .

Были исследованы изменения антропометрических показателей при терапии галоперидолом и рисперидоном в зависимости от носительства генотипов полиморфизмов генов  $D\beta H$  rs1611115,  $APOA1$  rs670 и  $APOC3$  rs5128. Установлено, что динамика увеличения массы тела, ИМТ, окружности живота и бедер отличается у носителей разных генотипов изучаемых полиморфных вариантов генов. Несмотря на это, к концу 8-й недели терапии все антропометрические параметры статистически не различались между носителями генотипов полиморфизмов rs1611115, rs670 и rs5128 (рис. 16-21). Возможно, статистические отличия антропометрических показателей между носителями разных генотипов появятся при увеличении сроков терапии.

На заключительном этапе исследования анализировалось изменение биологических параметров при терапии галоперидолом и рисперидоном в зависимости от носительства генотипов полиморфных вариантов генов  $D\beta H$  rs1611115,  $APOA1$  rs670 и  $APOC3$  rs5128. Изучение особенностей биологических показателей в зависимости от носительства генотипов полиморфизма гена  $APOE$  rs769452 не проводилось, т.к. было обнаружено,

что более чем 90% пациентов и представителей группы контроля обладали генотипом Leu/Leu.

При изучении содержания адипокинов у больных с первым эпизодом шизофрении в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена *DβH* rs1611115 установлено, что до начала антипсихотической терапии содержание лептина у носителей генотипов C/T+T/T было больше, чем у обладателей генотипа C/C, у носителей генотипа C/C по сравнению с группой контроля было повышено количество адипонектина и адипсина, а обладателей генотипов C/T+T/T значения изучаемых адипокинов статистически не отличались от контрольных. При терапии галоперидолом у носителей генотипа C/C произошло повышение уровня адипонектина, а у обладателей генотипов C/T+T/T – адипсина. У носителей генотипов C/T+T/T выявлено снижение величин лептина, резистина и значения коэффициента «лептин/адипонектин». При использовании рисперидона у обладателей генотипа C/C установлено повышение количества адипонектина и лептина, а у носителей генотипов C/T+T/T статистических изменений изучаемых показателей не произошло. У обладателей генотипов C/C и C/T+T/T в группе больных, получавших рисперидон, через 8 недель наблюдения величина лептина и коэффициента «лептин/адипонектин» превысила значения подобных показателей группы пациентов, принимавших галоперидол. У носителей генотипов C/T+T/T, в группе больных, которым проводилось лечение галоперидолом, через 8 недель количество адипсина было больше, чем у пациентов, получавших терапию рисперидоном (рис. 16, 17).

В доступной нам литературе мы не встретили публикаций, освещающих содержание адипокинов в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена *DβH* rs1611115. Тем не менее, к настоящему времени накоплены данные, что адипокины и катехоламины могут оказывать влияние друг на друга. Так, A. Gomes et al. (2021) отметили, что в адипоцитах присутствуют адрено- и дофаминовые рецепторы, посредством воздействия на которые катехоламины могут регулировать

синтез адипоцитами биологически активных веществ [122]. Вместе с тем, по данным F. Sun et al (2019), некоторые адипокины, например, адипонектин, способны проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать воздействие на дофаминергические нейроны, тем самым модулировать их активность [254].

В нашем исследовании у больных с первым эпизодом шизофрении величина лептина в сыворотке крови не отличалась от контрольного показателя. По данным литературы, результаты изучения содержания лептина у больных с первым психотическим эпизодом противоречивые: в одних исследованиях не обнаруживали изменений в его содержании по отношению к контрольным значениям, в других отмечали его увеличение или снижение [60, 177, 276]. Вероятнее всего, это связано с генетической неоднородностью исследованных больных [13]. Это предположение подтверждается результатами нашего исследования, когда было обнаружено, что у носителей генотипов C/T+T/T величина лептина была больше, чем у обладателей генотипа C/C.

При антипсихотической терапии были выявлены неоднозначные изменения содержания адипокинов, которые зависели не только от препарата, которым проводилась купирующая терапия, но и от носительства генотипов rs1611115. Более благоприятная модификация адипокинов наблюдалась у больных, принимавших галоперидол: у носителей генотипа C/C произошло повышение уровня адипонектина, а у обладателей генотипов C/T+T/T выявлено снижение величин лептина и резистина, а у пациентов, принимавших рисперидон, у носителей генотипа C/C, зарегистрировано повышение уровня лептина. Более того у обладателей обоих генотипов через 8 недель терапии в группе больных, получавших лечение рисперидоном, обнаружены большие значения лептина и коэффициента «лептин/адипонектин» по сравнению с пациентами, которым психотические расстройства купировались галоперидолом (рис. 16, 17). По мнению зарубежных исследователей, коэффициент «лептин/адипонектин» может



рассматриваться в качестве маркера метаболического синдрома у больных шизофренией [77].

Различия в содержании адипокинов у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии антипсихотиками в зависимости от носительства генотипов полиморфизма гена *DβH* может объясняться несколькими механизмами. Во-первых, активность ДβH зависит от генотипов полиморфизма гена *DβH* rs1611115, поэтому у носителей генотипов C/C и C/T+T/T различается концентрация катехоламинов в головном мозге, в связи с чем возможно нарушение центральной регуляции обмена адипокинов [264]. Во-вторых, изменение содержания катехоламинов на периферии, обусловленное сниженной или повышенной активностью ДβГ, способно изменить функциональную активность адипоцитов, что в свою очередь может также явиться причиной сниженного или повышенного синтеза адипокинов в условиях антипсихотической терапии [122].

При изучении показателей липидного обмена в зависимости от носительства генотипов rs1611115 было установлено, что у представителей группы контроля между носителями генотипов C/C и C/T+T/T различалось количество ОХ и ХС ЛПНП, а у больных с первым эпизодом шизофрении до начала антипсихотической терапии отличий параметров липидного спектра между обладателями разных генотипов выявлено не было. У пациентов, носителей обоих генотипов, был обнаружен дефицит содержания ХС ЛПВП по сравнению с группой контроля. Кроме того, у обладателей генотипа C/C количество апоА1 было меньше контрольных значений, а величина ИА – больше. При терапии галоперидолом более выраженные изменения были выявлены у носителей генотипов C/T+T/T, у которых через 8 недель лечения величины ТАГ, ЛПОНП и ИА превосходили подобные показатели у обладателей генотипа C/C. При использовании рисперидона, напротив, ухудшение показателей липидного спектра было больше у носителей генотипа C/C. У обладателей этого генотипа значения ХС ЛПВП и апоА1 к концу 8-й недели стали меньше величин аналогичных параметров у

носителей генотипов С/Т+Т/Т. Более того, было установлено, что у носителей генотипа С/С при терапии рисперидоном количество ТАГ и ЛПОНП превышало эти показатели у больных, принимавших галоперидол, а у носителей генотипов С/Т+Т/Т большие значения ТАГ, ХС ЛПОНП и ИА были обнаружены у пациентов, получавших терапию галоперидолом (рис. 16, 17).

При анализе показателей НЭЖК и свободного глицерола у больных с первым эпизодом шизофрении до начала лечения и в группе контроля выявлено, что содержание этих показателей не различались между носителями генотипов С/С и С/Т+Т/Т. У обладателей обоих генотипов до начала антипсихотической терапии количество НЭЖК превышало контрольные показатели. При терапии галоперидолом у обладателей генотипа С/С произошло увеличение содержания НЭЖК, а у носителей генотипов С/Т+Т/Т значение этого параметра статистически не изменилось. У обладателей обоих генотипов было зарегистрировано уменьшение количества свободного глицерола, что послужило причиной роста коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол». Однако более выраженные изменения обнаружены у носителей генотипа С/С, у которых к концу терапии величины НЭЖК и коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол» превысили значения подобных показателей у обладателей генотипов С/Т+Т/Т. При использовании рисперидона у носителей обоих генотипов зарегистрировано увеличение количества НЭЖК. Через 8 недель лечения между обладателями генотипов С/С и С/Т+Т/Т статистических различий обнаружено не было. При сравнении показателей между двумя клиническими группами установлено, что у обладателей генотипа С/С в группе пациентов, принимавших галоперидол, через 8 недель лечения значение НЭЖК было больше, а величина свободного глицерола была меньше, чем у больных, получавших рисперидон. У обладателей генотипов С/Т+Т/Т до начала терапии и через 8 недель лечения между клиническими группами статистических различий выявлено не было (рис. 16, 17).

Ухудшение показателей липидного обмена у больных при терапии галоперидолом и рисперидоном может быть связано с выявленным у пациентов увеличением массы тела, которое может быть обусловлено блокадой нейролептиками серотониновых, гистаминовых и дофаминовых рецепторов [13, 86]. Обнаруженные различия параметров липидного обмена при антипсихотической терапии между носителями генотипов С/С и С/Т+Т/Т могут быть объяснены разной активностью ДβН у обладателей этих генотипов, от которой зависит метаболизм катехоламинов и, следовательно, функционирование дофаминергической и норадренергической систем мозга [124, 264]. По данным E. Gonzalez-Lopez, K.E. Vrana (2020) нарушение обмена норадреналина и снижение активности ДβН могут приводить к развитию инсулинорезистентности, сахарному диабету 2 типа и ожирению [124]. Наряду с этим различие биохимических показателей у обладателей разных генотипов может быть связано с тем, что полиморфный вариант rs1611115 ассоциирован с активностью периферического отдела симпатической нервной системы, контролирующей разнообразные обменные процессы, включая липолиз жировой ткани и синтез жирных кислот в печени [52, 65, 260]. Кроме того, неоднозначные изменения показателей липидного профиля и содержания НЭЖК у носителей разных генотипов могут быть обусловлены влиянием адипокинов, содержание которых, как было установлено, различается между обладателями генотипов С/С и С/Т+Т/Т. Выявленные корреляционные зависимости между содержанием адипокинов и параметрами липидного обмена подтверждают эту гипотезу.

При исследовании показателей липидного профиля в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов *APOA1* и *APOC3* было установлено следующее. У больных с первым эпизодом шизофрении и субъектов группы контроля выявлены различия содержания параметров липидного профиля в зависимости от носительства генотипов полиморфизма rs670. Обнаружено, что у больных шизофренией, носителей генотипа G/G, величина ХС ЛПВП превышала аналогичный показатель у обладателей

генотипов G/A+A/A, а в группе контроля у носителей генотипа G/G значение ХС ЛПВП было меньше такого же показателя у обладателей генотипов G/A+A/A. До начала антипсихотической терапии у пациентов, носителей генотипа G/G, статистических отличий параметров липидного профиля от контрольных цифр выявлено не было, в то время как у обладателей генотипов G/A+A/A были обнаружены отличия от контрольных значений некоторых показателей. При терапии галоперидолом наибольший рост атерогенных липидов произошел у носителей генотипа G/G, а при применении рисперидона у носителей генотипов G/G и G/A+A/A были обнаружены соразмерные изменения в липидном спектре крови. При сопоставлении параметров липидного профиля при разных видах терапии установлено, что у носителей генотипа G/G через 8 недель лечения показатель апоВ в группе больных, получавших галоперидол, превысил аналогичный параметр группы пациентов, принимавших рисперидон (рис. 18, 19). У носителей генотипов G/A+A/A на 8-й неделе терапии параметры липидного спектра между клиническими группами не различались.

У субъектов контрольной группы различия между носителями генотипов полиморфного варианта гена *APOC3* rs5128 обнаружены лишь в отношении величины апоА1. В группе пациентов между обладателями генотипов C/C и C/G+G/G были установлены различия в содержании ТАГ, ХС ЛПОНП, апоВ и ИА. При терапии галоперидолом наибольшие изменения выявлены у носителей генотипов C/G+G/G: зарегистрирован рост ОХ, атерогенных фракций липопротеинов и ТАГ. При этом значения ТАГ и ХС ЛПОНП у носителей генотипа C/G+G/G превысили аналогичные параметры у обладателей генотипа C/C. В группе больных, которым проводилась терапия рисперидоном, через 8 недель более выраженные изменения отмечены у обладателей генотипа C/C: у них произошло увеличение содержания ОХ и атерогенных фракций липопротеинов, ТАГ, ЛП(а) (рис. 20, 21). Несмотря на это, статистических различий показателей липидного профиля между носителями генотипов C/C и C/G+G/G обнаружено не было.

У обладателей генотипа С/С в группе пациентов, принимавших галоперидол, через 8 недель лечения значения ХС ЛПНП и апоВ превысили величины аналогичных показателей группы больных, получавших рисперидон. У носителей генотипов С/G+G/G статистических различий изучаемых параметров липидного профиля между двумя клиническими группами выявлено не было.

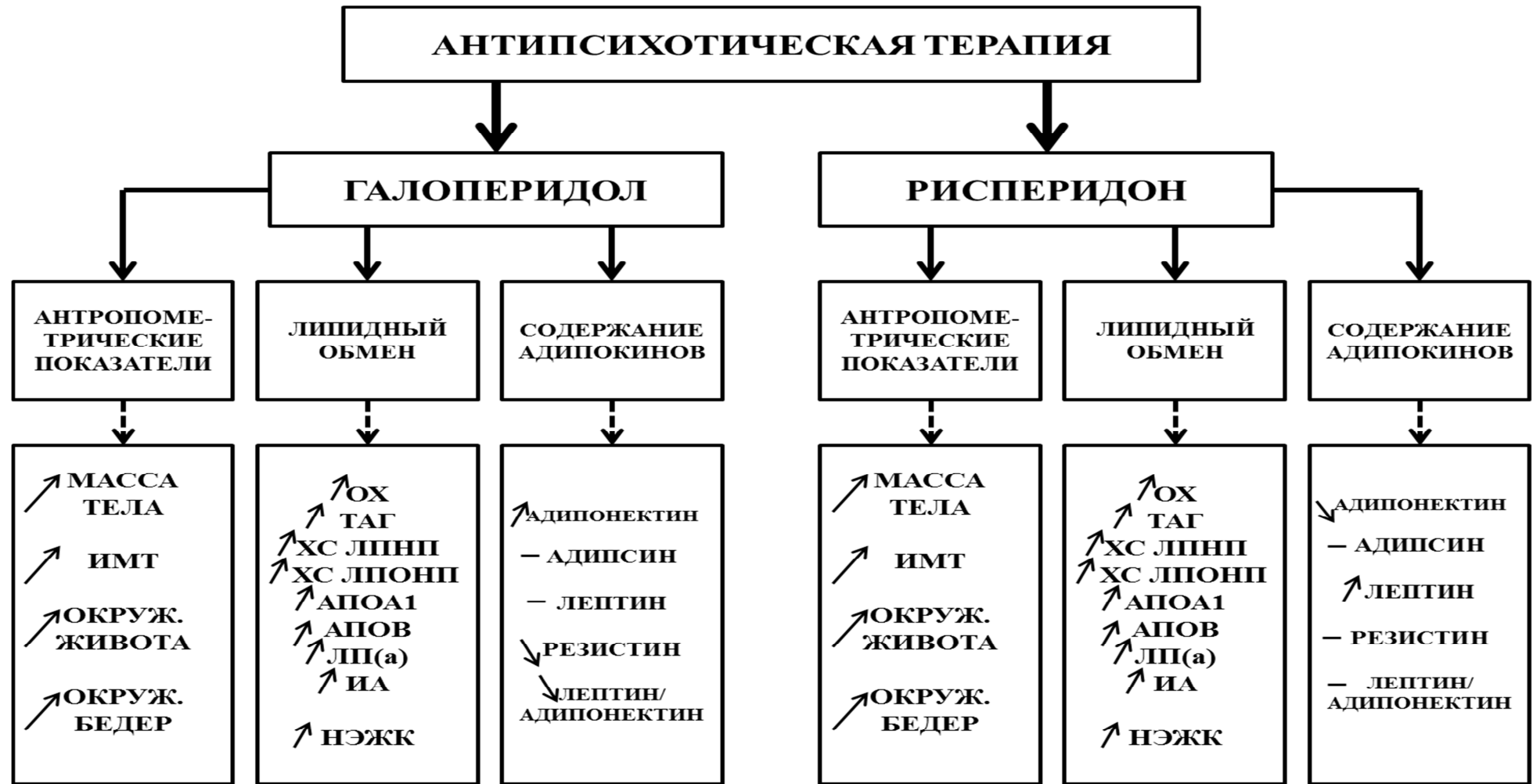
Исследования зависимости параметров липидного профиля от носительства генотипов полиморфных вариантов генов *APOA1* rs670 и *APOC3* rs5128 у больных шизофренией ранее не проводились. Тем не менее, известно, что в общей популяции эти полиморфизмы ассоциированы с развитием дислипидемии [41, 249]. В группе контроля были выявлены низкие значения ХС ЛПВП у обладателей гомозиготного генотипа G/G полиморфизма rs670, что согласуется с данными исследований, проведенных ранее, в которых описывалось низкое содержание ХС ЛПВП у носителей аллеля G [285]. Однако у больных с первым эпизодом шизофрении низкие показатели ХС ЛПВП были обнаружены у обладателей генотипов G/A+A/A, что может быть связано с нарушениями обмена ХС ЛПВП у пациентов с шизофренией [17, 228]. У представителей контрольной группы не было обнаружено значимых различий между носителями генотипов полиморфного варианта гена *APOC3* rs5128, в то время как, у больных с первым эпизодом шизофрении значения ТАГ, ЛПОНП и ИА были больше у носителей генотипов С/G+G/G. Наши наблюдения согласуются с данными Z.H. Malalla et al. (2019), которые указали, что в общей популяции аллель G полиморфизма rs5128 ассоциирован с повышенным уровнем в плазме крови ТАГ и ХС ЛПОНП [174]. Таким образом, выявленные у больных с первым эпизодом шизофрении до начала лечения различия параметров липидного спектра в зависимости от носительства генотипов полиморфных вариантов генов *APOA1* rs670 и *APOC3* rs5128 свидетельствуют о влиянии генетических факторов на обмен липопротеинов. Поэтому изменения содержания липопротеинов при антипсихотической терапии может быть связано не

только с воздействием лекарственного препарата, но и обусловлено генетическими особенностями пациентов. Так, R.C. Smith et al. (2008) при изучении полиморфного варианта *APOC3 1100 (C/T)* у больных шизофренией, обнаружили, что редкий аллель T ассоциирован с низким уровнем ТАГ у пациентов, получающих терапию оланзапином или клозапином [243].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о наличии нарушений липидного обмена и содержания адипокинов уже при первом психотическом эпизоде шизофрении. Установлено, что клинические проявления ранних метаболических нарушений терапии нейролептиками (увеличение массы тела, ИМТ, окружностей живота и бедер) были схожими при терапии галоперидолом и рисперидоном, и не отличались между носителями генотипов полиморфных вариантов генов. Однако было обнаружено, что антипсихотическая терапия препаратами, как первого, так и второго поколений оказала неблагоприятное влияние на изучаемые биохимические параметры. При этом показатели липидного обмена ухудшились практически одинаково в обеих клинических группах, тогда как изменение содержания адипокинов в сыворотке крови определялось используемым антипсихотиком. Кроме того, было выявлено, что модификация биохимических параметров при антипсихотической терапии также зависела от генетических особенностей больных. При этом носительство определенных генотипов предрасполагало к возникновению более выраженных изменений параметров липидного профиля, содержания НЭЖК и адипокинов в крови. Установлено, что полиморфизм гена *DβH rs1611115* ассоциирован с тяжестью психотического состояния у больных с первым эпизодом шизофрении и ответом на терапию галоперидолом и рисперидоном.

Таким образом, от генетических факторов зависят клиническая эффективность нейролептиков и выраженность метаболических нарушений, возникающих при антипсихотической терапии. Необходимо дальнейшее

углубленное изучение фармакологических эффектов антипсихотических препаратов в зависимости от носительства генотипов и аллель полиморфных вариантов генов с целью разработки критериев персонализированного назначения нейролептиков больным шизофренией, что позволит, во-первых, повысить эффективность антипсихотической терапии, а во-вторых, снизить частоту и выраженность ее побочных эффектов.



↑ - повышение величины показателя; ↓ - снижение величины показателя; — - отсутствие изменений величины показателя.

Рисунок 15 Влияние антипсихотической терапии у больных с первым эпизодом шизофрении на антропометрические показатели, параметры липидного обмена и содержание адипокинов в сыворотке крови



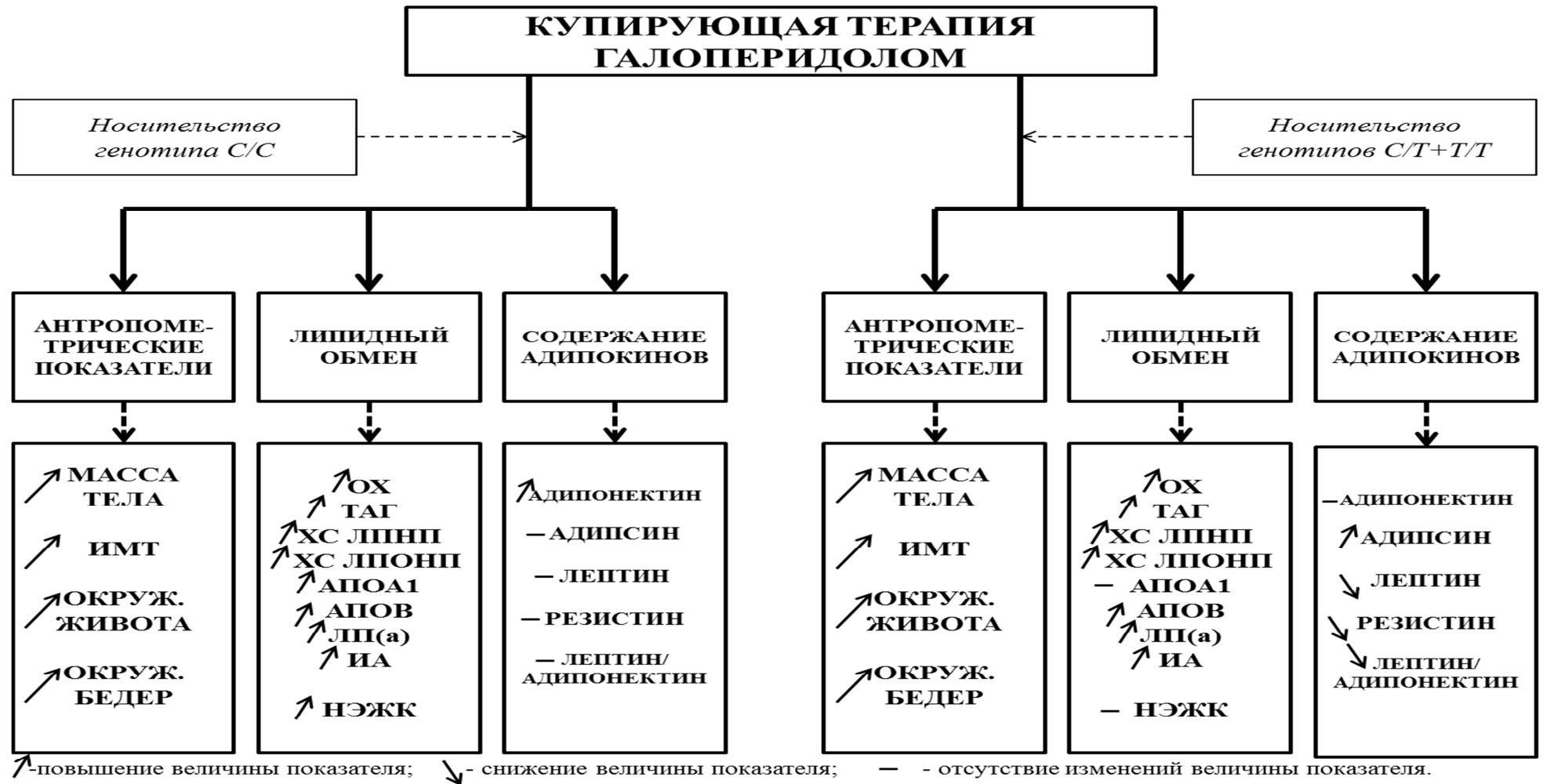


Рисунок 16 Влияние терапии галоперидолом у больных с первым эпизодом шизофрении на антропометрические показатели, параметры липидного обмена и содержание адипокинов в сыворотке крови в зависимости от носительства генотипов гена *DRB rs161115*

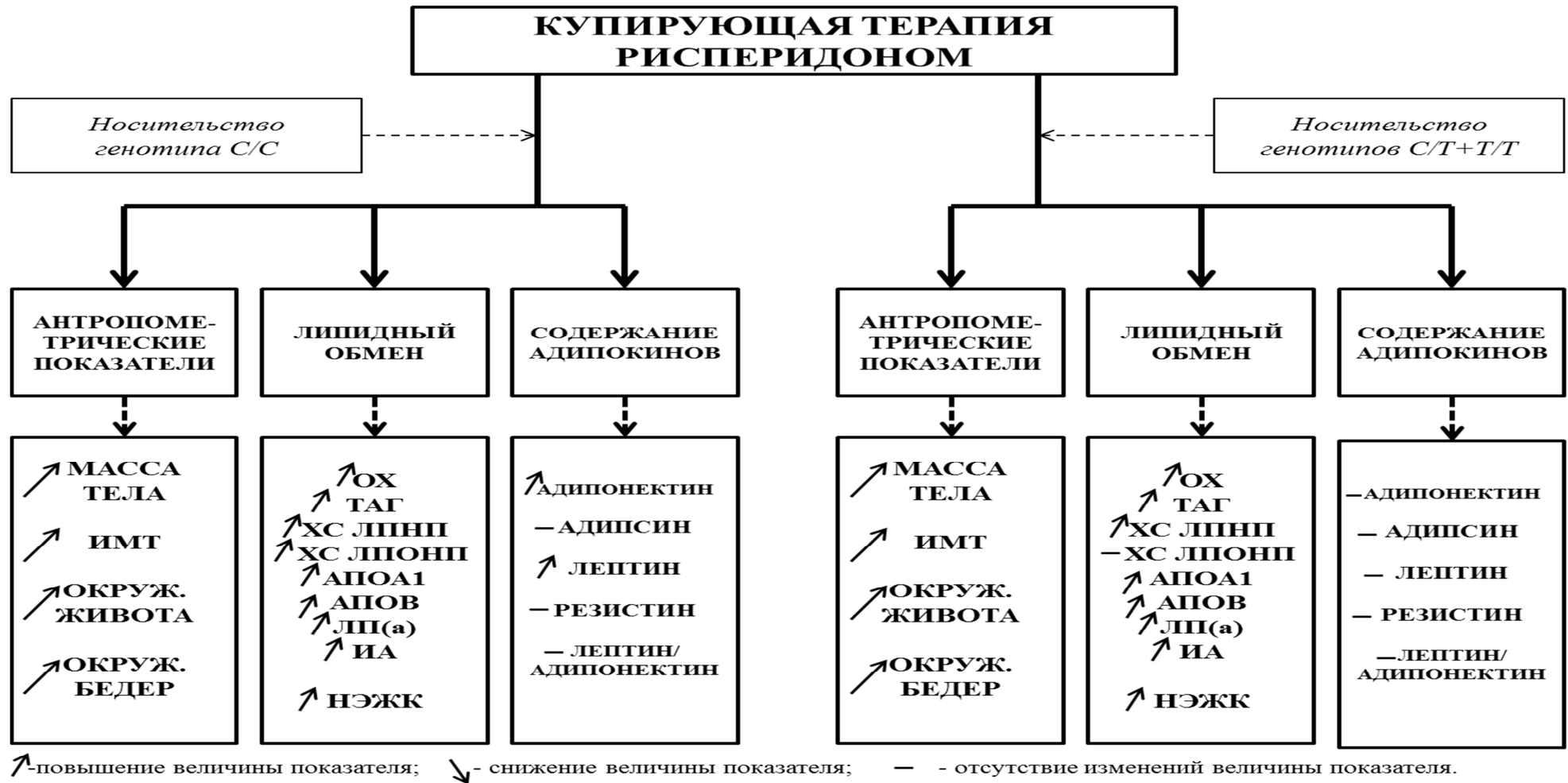
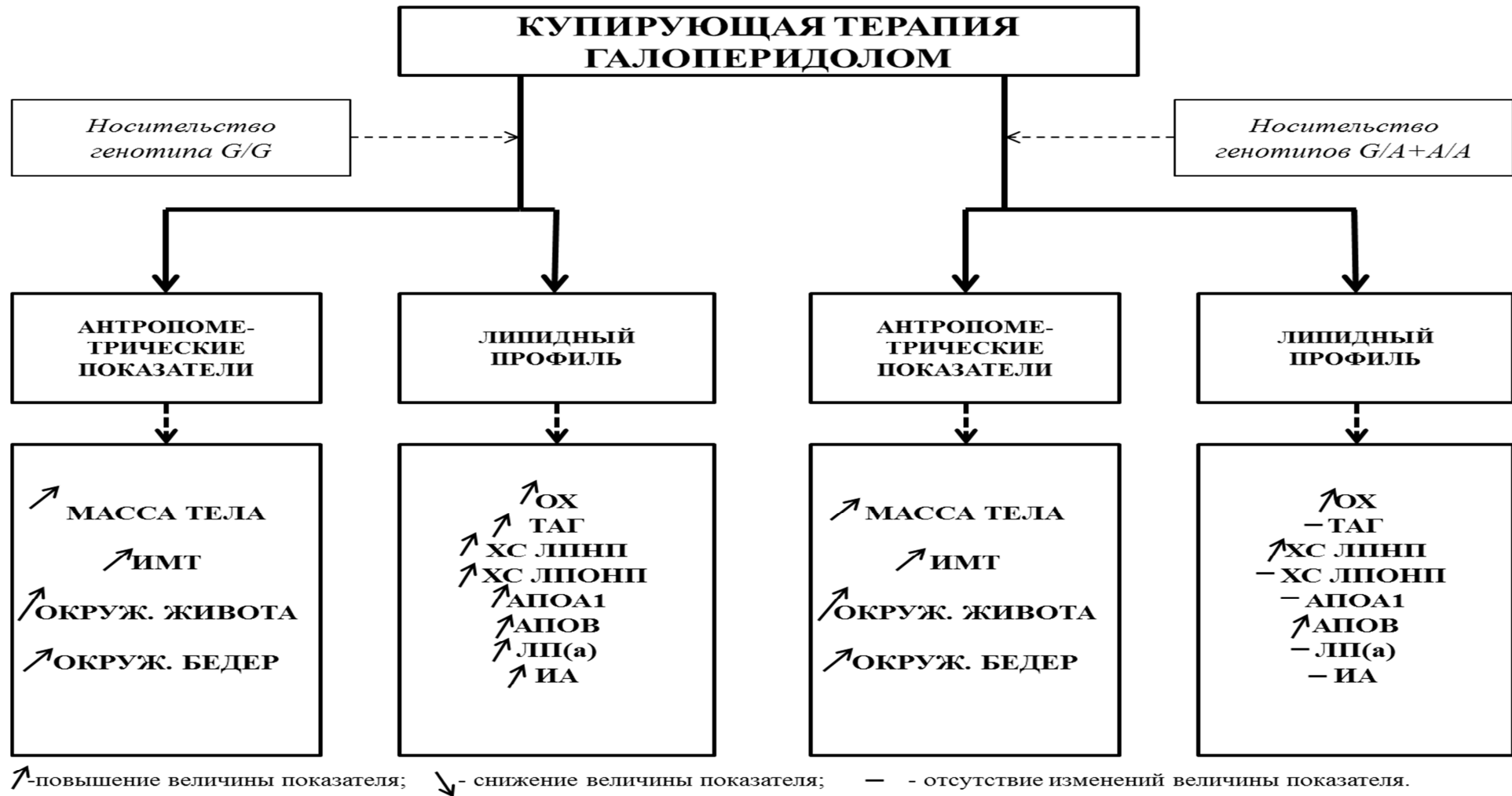
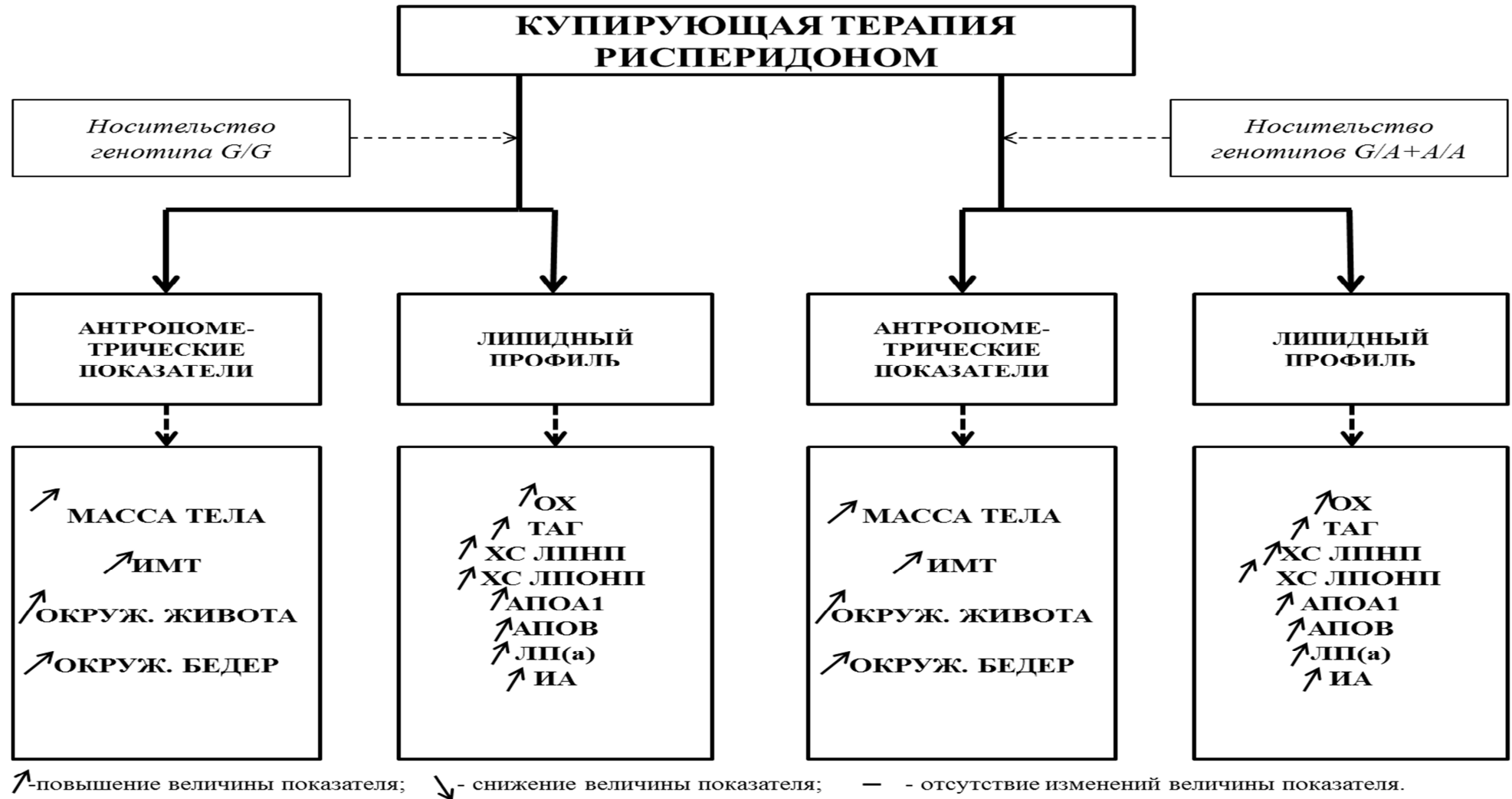


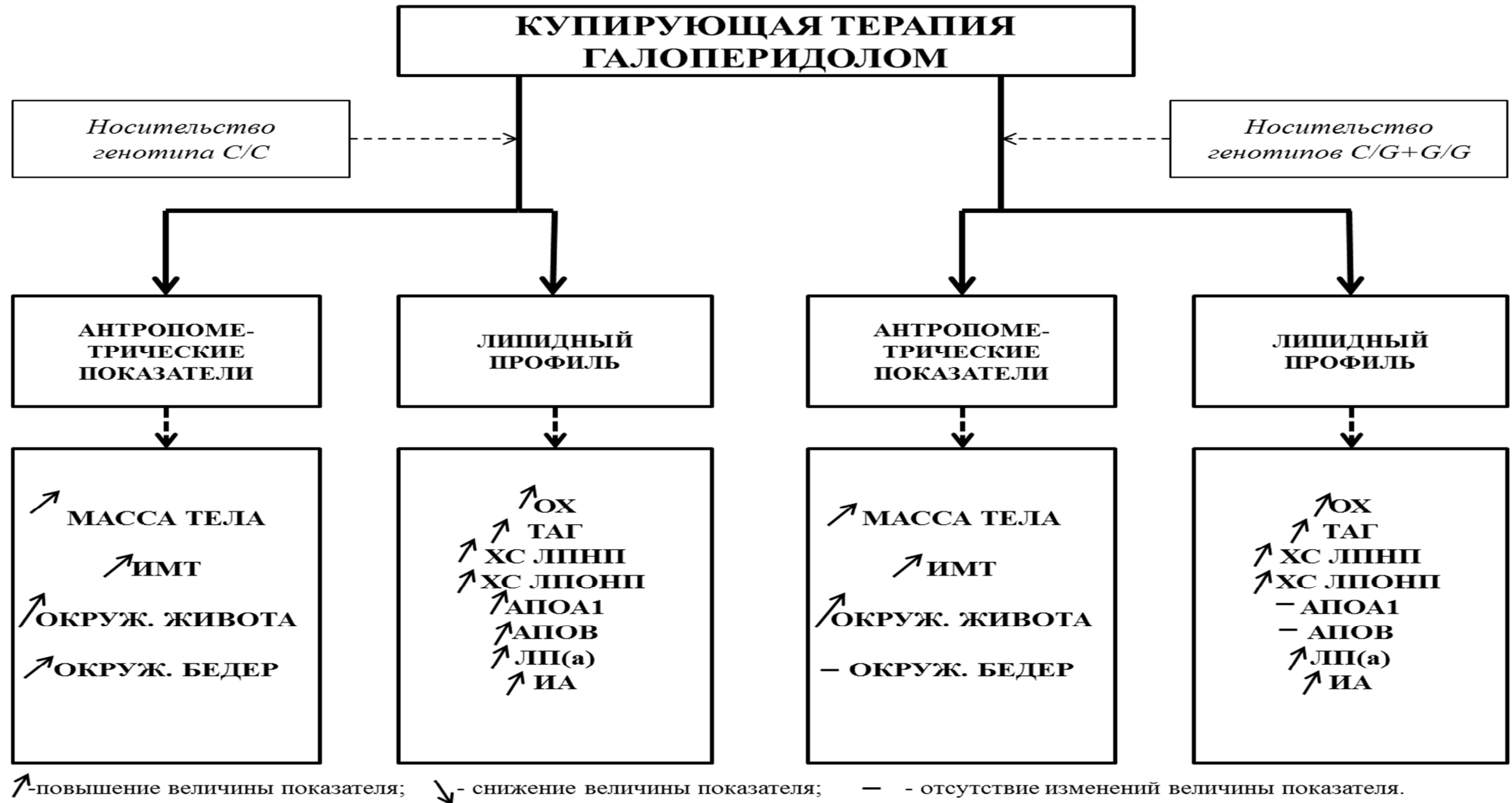
Рисунок 17 Влияние терапии рисперидоном у больных с первым эпизодом шизофрении на антропометрические показатели, параметры липидного обмена и содержание адипокинов в сыворотке крови в зависимости от носительства генотипов гена *DβH* rs161115



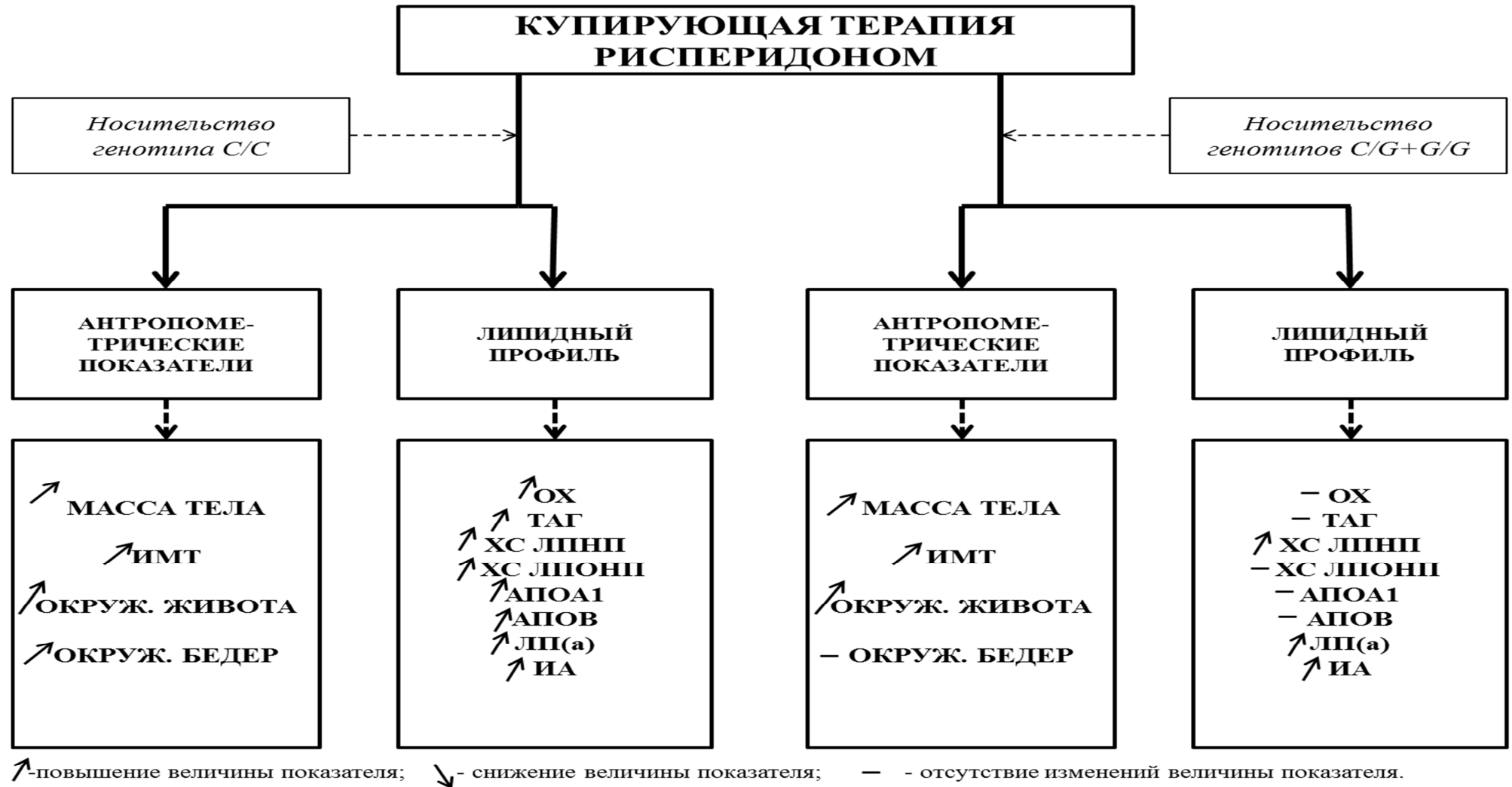
**Рисунок 18** Влияние терапии галоперидолом у больных с первым эпизодом шизофрении на антропометрические показатели, параметры липидного профиля крови в зависимости от носительства генотипов гена *APOA1* rs670.



**Рисунок 19** Влияние терапии рисперидоном у больных с первым эпизодом шизофрении на антропометрические показатели, параметры липидного профиля крови в зависимости от носительства генотипов гена *APOA1* rs670



**Рисунок 20** Влияние терапии галоперидолом у больных с первым эпизодом шизофрении на антропометрические показатели, параметры липидного профиля крови в зависимости от носительства генотипов гена *APOC3* rs5128



**Рисунок 21** Влияние терапии рисперидоном у больных с первым эпизодом шизофрении на антропометрические показатели, параметры липидного профиля крови в зависимости от носительства генотипов гена *APOC3* rs5128

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным разных исследований основной причиной преждевременной смертности пациентов с шизофренией является сердечно-сосудистая патология, развитие которой ассоциировано с МС. Поэтому высокая распространенность МС среди больных шизофренией не может не вызывать озабоченности. У пациентов с первым эпизодом шизофрении еще до начала лекарственной терапии выявляются расстройства метаболизма углеводов и липидов, нарушения содержания адипокинов в крови. По этой причине эта категория больных особенно уязвима к развитию ранних метаболических нарушений, возникающих при проведении антипсихотической терапии. Учитывая, что ранние метаболические расстройства можно рассматривать в качестве начального этапа формирования МС, является актуальным изучение клинико-патогенетических закономерностей развития этих нарушений с целью разработки критериев их прогнозирования.

На первом этапе исследования была проведена оценка клинических проявлений ранних метаболических расстройств путем изучения изменений антропометрических параметров (массы тела, окружностей живота и бедер) у больных с первым эпизодом шизофрении, получающих терапию антипсихотиком первого (галоперидолом) и второго (рисперидоном) поколений. Установлено, что в течение 8-недельной антипсихотической терапии произошло увеличение антропометрических показателей, но статистических различий их значений между пациентами, получающими терапию галоперидолом и рисперидоном, выявлено не было.

На втором этапе были изучены изменения биохимических параметров (показателей липидного обмена, содержания адипокинов в крови) в процессе терапии антипсихотиками. Результаты исследования показали, что через 8 недель терапии галоперидолом и рисперидоном у больных с первым эпизодом шизофрении появилось однотипное ухудшение параметров липидного обмена, но изменения содержания адипокинов в сыворотке крови

различались между клиническими группами. Поскольку адипокины способны модулировать метаболические процессы, модификация их количества в крови вследствие антипсихотической терапии имеет важное патогенетическое значение для развития ранних метаболических нарушений.

На третьем этапе было проведено изучение клинических проявлений ранних метаболических расстройств в зависимости от генетических факторов. Выявлено, что у пациентов с первым эпизодом шизофрении изменения антропометрических показателей при терапии галоперидолом и рисперидоном не зависят от носительства полиморфных вариантов генов *APOA1*, *APOC3* и *DβH*.

На четвертом этапе были исследованы изменения биохимических показателей при использовании галоперидола и рисперидона в зависимости от носительства генетических полиморфизмов. Обнаружено, что характер модификаций параметров липидного обмена, содержания адипокинов в крови зависит не только от вида антипсихотической терапии, но и определяется генетическими особенностями больных. Установлено, что носительство полиморфизмов генов *APOA1*, *APOC3* и *DβH* позволяет прогнозировать изменения параметров липидного обмена и содержания адипокинов в сыворотке крови при терапии галоперидолом и рисперидоном у пациентов с первым эпизодом шизофрении.

Таким образом, ранние метаболические расстройства у больных с первым эпизодом шизофрении, получающих антипсихотическую терапию, выявляются уже в первые два месяца лечения. Если их клинические проявления одинаковы при применении галоперидола и рисперидона, и не зависят от носительства генетических полиморфизмов, то изменения биохимических параметров определяются видом антипсихотической терапии и генетическими особенностями пациентов. Дальнейшие исследования ассоциаций генетических факторов с возникновением побочных эффектов антипсихотической терапии необходимы для разработки критериев персонализированного назначения антипсихотических препаратов.



## ВЫВОДЫ

1. Клинические проявления ранних метаболических нарушений у пациентов с первым эпизодом шизофрении появляются уже со 2-й недели терапии галоперидолом и рисперидоном, когда регистрируются увеличение массы тела и ИМТ. С 4-й недели лечения наблюдается увеличение окружностей бедер и живота. У больных, получающих лечение галоперидолом и рисперидоном, изменения всех антропометрических показателей имеют схожую динамику.

2. При манифестации параноидной шизофрении до начала антипсихотической терапии выявляются нарушения показателей липидного обмена и содержания адипокинов в крови.

2.1. У больных с первым эпизодом параноидной шизофрении нарушено содержание липидов крови: повышено количество ТАГ, ХС ЛПОНП и ЛП(а), снижена величина ХС ЛПВП. Изменения концентраций ХС ЛПОНП и ХС ЛПВП обуславливают увеличение ИА.

2.2. Манифестация параноидной шизофрении сопровождается повышением содержания НЭЖК в сыворотке крови относительно контрольных величин. Увеличение коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол» свидетельствует о нарушении утилизации НЭЖК у больных с первым эпизодом шизофрении. При этом, накопление НЭЖК в сыворотке крови имеет патогенетическое значение для развития инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и атеросклероза.

2.3. При первом психотическом эпизоде параноидной шизофрении обнаруживается повышение количества адипонектина и адипсина относительно контрольных значений, что может быть обусловлено иммунными нарушениями при шизофрении.

3. У больных с первым эпизодом шизофрении изменения показателей липидного обмена при терапии галоперидолом и рисперидоном

схожи, в то время как модификация содержания адипокинов в сыворотке крови зависит от используемого антипсихотика.

3.1. При терапии как галоперидолом, так и рисперидоном зафиксированы сходные изменения показателей липидного обмена: в сыворотке крови повышается содержание ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТАГ, апоА1, апоВ, ЛП(а), увеличивается ИА и возрастает количество НЭЖК.

3.2. При терапии галоперидолом происходит повышение содержания адипонектина, снижение количества резистина, коэффициента «лептин/адипонектин».

3.3. При лечении рисперидоном регистрируются снижение концентрации адипонектина, увеличение уровня лептина и отсутствие изменений коэффициента «лептин/адипонектин».

3.4. Полученные данные свидетельствуют о важной роли модификации содержания адипокинов в патогенезе ранних метаболических нарушений, возникающих при антипсихотической терапии, у пациентов с первым эпизодом шизофрении.

4. У больных с первым эпизодом параноидной шизофрении распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов дофамин- $\beta$ -гидроксилазы *D $\beta$ H* (rs1611115), аполиопротейна А1 *APOA1* (rs670), аполипопротеина С3 *APOC3* (rs5128), аполипопротеина Е *APOE* (rs769452) отличается от контрольной группы.

4.1. У пациентов с первым эпизодом параноидной шизофрении мажорный аллель С и гомозиготный генотип С/С полиморфного варианта гена *D $\beta$ H* встречаются чаще, чем в группе контроля. Мажорный аллель С и гомозиготный генотип С/С повышают шанс развития шизофрении.

4.2. При первом эпизоде параноидной шизофрении мажорный аллель G и гетерозиготный генотип G/G полиморфного варианта гена *APOA1*, минорный аллель G и варианты C/G, G/G полиморфного варианта гена *APOC3* регистрируются чаще у больных по сравнению со здоровыми добровольцами. Среди пациентов превалируют гомозиготные варианты

Leu/Leu полиморфного варианта гена *APOE*, а носители гетерозигот Leu/Pro регистрируются в 3,8 раза реже, чем у здоровых лиц. Носители гомозиготного генотипа Pro/Pro в группе контроля не обнаруживаются. Аллель G и генотип G/G гена *APOA1*, аллель G и гетерозиготный вариант C/G гена *APOC3*, аллель Leu и генотип Leu/Leu гена *APOE* предрасполагают к развитию шизофрении.

4.3. Согласно разработанной MDR-модели прогнозирования развития шизофрении сочетание полиморфных вариантов генов *DβH*, *APOA1*, *APOC3*, *APOE* может повышать риск развития шизофрении.

5. При манифестации параноидной шизофрении полиморфный вариант гена *DβH* ассоциирован с тяжестью психопатологических расстройств, а нарушения липидного обмена и содержания адипокинов зависят от носительства полиморфизмов генов *APOA1*, *APOC3* и *DβH*.

5.1. У пациентов с первым приступом параноидной шизофрении, имеющих минорные аллели полиморфных вариантов генов *APOA1* и *APOC3*, определяется нарушение содержания липидов крови. Присутствие аллеля A полиморфизма гена *APOA1* ассоциировано с дефицитом ХС ЛПВП, а носительство аллеля G гена *APOC3* сопровождается увеличением количества ТАГ, ХС ЛПОНП и значения ИА относительно контрольных показателей.

5.2. У больных с манифестацией параноидной шизофрении, обладателей генотипа C/C полиморфного варианта гена *DβH*, концентрация адипонектина и адипсина в сыворотке крови превышает контрольные величины. У носителей генотипов C/T+T/T значения адипонектина, адипсина, лептина и резистина не отличаются от контрольных показателей, а количество лептина превышает величину подобного показателя у обладателей генотипа C/C.

5.3. Клинические проявления шизофрении различаются у носителей генотипов полиморфного варианта гена *DβH*: у обладателей генотипов C/T+T/T по сравнению с носителями генотипа C/C психопатологические расстройства тяжелее за счет более выраженных позитивных симптомов.

6. Клинические проявления ранних метаболических нарушений у пациентов с первым эпизодом шизофрении при терапии галоперидолом и рисперидоном не зависят от полиморфных вариантов генов *APOA1*, *APOC3* и *DβH*, в то время как динамика изменений психического состояния ассоциирована с носительством генотипов полиморфизма гена *DβH*.

6.1. При терапии галоперидолом и рисперидоном определяется схожая динамика увеличения массы тела, ИМТ, окружностей живота и бедер у обладателей различных генотипов полиморфных вариантов генов *APOA1*, *APOC3* и *DβH*

6.2. Общие симптомы при терапии галоперидолом и рисперидоном, и негативные симптомы при применении галоперидола редуцируются быстрее у носителей генотипов С/Т+Т/Т полиморфизма гена *DβH* по сравнению с обладателями гомозиготного варианта С/С.

7. Носительство полиморфизмов генов *APOA1*, *APOC3* и *DβH* позволяет прогнозировать характер изменений параметров липидного обмена и содержания адипокинов в сыворотке крови при терапии галоперидолом и рисперидоном у больных с первым эпизодом шизофрении.

7.1. Проявления дислипидемических нарушений при терапии галоперидолом и рисперидоном у носителей генотипов полиморфных вариантов генов *APOA1* и *APOC3* различается. Выраженное ухудшение показателей липидного профиля при терапии галоперидолом и рисперидоном выявляется у обладателей генотипа G/G полиморфизма гена *APOA1* и у носителей гомозиготного варианта С/С полиморфного варианта гена *APOC3*. Наименьший риск возникновения дислипидемических осложнений при терапии галоперидолом имеется у носителей аллеля А полиморфного варианта гена *APOA1*, а при применении рисперидона – у обладателей аллеля G полиморфизма гена *APOC3*.

7.2. Терапия галоперидолом у носителей гомозиготного генотипа С/С полиморфного варианта гена *DβH* сопровождается повышением содержания НЭЖК в сыворотке крови, в то время как у обладателей генотипов С/Т+Т/Т

концентрация НЭЖК в крови не изменяется. При применении рисперидона количество НЭЖК в сыворотке крови увеличивается независимо от носительства генотипов полиморфизма гена *DβH*.

7.3. При терапии галоперидолом у носителей генотипа *C/C* полиморфизма гена *DβH* отмечается повышение уровня адипонектина в крови, а у обладателей генотипов *C/T+T/T* выявляется рост содержания адипсина и снижение количества резистина, лептина и значения коэффициента «лептин/адипонектин». При использовании рисперидона у обладателей генотипа *C/C* обнаруживается повышение концентрации в крови адипонектина и лептина, тогда как у носителей генотипов *C/T+T/T* содержание адипонектина, адипсина, лептина и резистина не изменяется.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Представленные данные свидетельствуют о возникновении глубоких биологических изменений у больных с манифестацией шизофрении, получающих терапию нейролептиками. При этом генетические факторы ассоциированы с выраженностью метаболических нарушений, возникающих в следствие антипсихотической терапии.

Полученные результаты исследования могут стать основой для разработки критериев прогнозирования ранних метаболических нарушений современной антипсихотической терапии. Так, было установлено, что наибольший риск возникновения дислипидемии при терапии галоперидолом и рисперидоном выявляется у обладателей гомозиготного варианта G/G полиморфизма гена *APOA1* и у носителей генотипа C/C полиморфного варианта гена *APOC3*, менее выраженные нарушения липидного профиля крови происходят при терапии галоперидолом у носителей аллеля А полиморфизма гена *APOA1*, а при применении рисперидона – у обладателей аллеля G полиморфного варианта гена *APOC3*. Носительство гомозиготного генотипа C/C полиморфизма гена *DβH* ассоциировано с наибольшими метаболическими нарушениями при терапии как галоперидолом, так и рисперидоном: у обладателей этого генотипа при терапии галоперидолом в сыворотке крови повышается количество НЭЖК, а при использовании рисперидона – содержание лептина. В то же время у обладателей минорного аллеля Т полиморфного варианта гена *DβH* содержание в крови НЭЖК при лечении галоперидолом и концентрации адипокинов при применении рисперидона не изменяются.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев В.В. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике: в 2 т., под ред. А.И. Карпищенко. Изд. 3-е изд., перераб. и доп. – Москва: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 472 с.
2. Алфимов П.В. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы) / П.В. Алфимов, П.В. Рывкин, М.Я.Ладыженский, С.Н. Мосолов // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 3. – С. 8-14.
3. Бояринова М.А. Адипокины и кардиометаболический синдром / М.А. Бояринова, О.П. Ротарь, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2014. Т. 20, № 5. – С. 422-432.
4. Бутрова С.А. Висцеральное ожирение - ключевое звено метаболического синдрома / С.А. Бутрова, Ф.Х. Дзгоева Ожирение и метаболизм. – 2004. – Т. 1, № 1. – С. 10-16.
5. Вайман Е.Э. Методы диагностики антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств / Е.Э. Вайман, Н.А. Шнайдер, Н.Г. Незнанов, Р.Ф. Насырова // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – Т. 119, № 5. – С. 5-13.
6. Василенко М.А. Роль продукции адипсина и лептина в формировании инсулинорезистентности у больных абдоминальным ожирением / М.А. Василенко М.А., Е.В. Кириенкова Е.В., Д.А. Скуратовская [и др.] // Доклады академии наук. – 2017. – Т. 475, № 3. – С. 336–341.
7. Вербовой А.Ф. Резистин: биологические и патофизиологические эффекты / А.Ф. Вербовой, И.А. Цанава, Л.А. Шаронова // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 4. – С. 322-327.
8. Галактионова Д.Ю. Анализ ассоциации полиморфизма генов HTR2A, BDNF и SLC6A4 с развитием параноидной формы шизофрении и суицидального поведения / Д.Ю. Галактионова, О.А. Гра, И.И. Низамутдинов

[и др.] // Журнал неврологии и психиатрии С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 10. – С. 39-44.

9. Говорин Н.В. Вариабельность количественных изменений спектра высших жирных кислот в сыворотке крови больных с первым эпизодом шизофрении при фармакотерапии типичными и атипичными нейролептиками / Н.В. Говорин, А.С. Озорнин, Н.В. Озорнина, П.П. Терешков // Российский психиатрический журнал. – 2011. – № 2. – С. 48-54.

10. Говорин Н.В. Клиническое значение нарушений процессов перекисного окисления липидов у больных непрерывной параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью / Н.В. Говорин, А.В. Говорин, С.А. Скажутин // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова – 1991. – № 7. – С. 121-124.

11. Говорин Н.В. Нарушения липидного обмена у больных шизофренией при современной психофармакотерапии / Н.В. Говорин, А.С. Озорнин, Н.В. Озорнина, М.С. Солопова // «Доктор.Ру» Неврология и психиатрия. – 2014. – Т. 94, № 6. – С. 72-76.

12. Говорин Н.В. Особенности нарушений процессов перекисного окисления липидов при параноидной шизофрении / Н.В. Говорин, Т.П. Злова // Социальная и клиническая психиатрия. – 1999. – № 4. – С. 53-59.

13. Горобец Л.Н. Метаболические расстройства у больных шизофренией в процессе терапии атипичными антипсихотическими препаратами / Л.Н. Горобец, В.С. Буланов, Л.М. Василенко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 9. – С. 90-96.

14. Горобец Л.Н. Нейролептические метаболические нарушения при лечении антипсихотическими средствами нового поколения / Л.Н. Горобец, В.С. Буланов, Л.М. Василенко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 2. – С. 59–68.



15. Дедов И.И. Жировая ткань как эндокринный орган / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 1. – С. 6–13.
16. Исаева А.П. Свободные жирные кислоты и ожирение: состояние проблемы / А.П. Исаева, К.М. Гаппарова, Ю.Г. Чехонина, И.А. Лапик. – DOI: 10.24411/0042-8833-2018-10002 // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87, № 1 – С. 18–27.
17. Картелишев А.В. Патохимическая верификация и выявление «групп риска» эндогенных психозов / А.В. Картелишев, Г.П. Колупаев, В.М. Ключев // Военно-медицинский журнал. – 2003. – № 3. – С. 60-64.
18. Кибитов А.О. Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении / А.О. Кибитов, Д.В. Иващенко, Д.А. Сычев. – DOI: 10.21265/PSYRN.2017.40.4982 // Современная терапия психических расстройств. – 2017. – № 1. – С. 2P13
19. Кириенкова Е.В. Новые патогенетические факторы в формировании метаболического воспаления / Е.В. Кириенкова, М.А. Василенко, Д.А. Скуратовская [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9, № 3. – С 283-297.
20. Ковалева Ю.В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин. – DOI: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-356-370 // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 356–370.
21. Малашенкова И. К. Роль иммунной системы в патогенезе шизофрении / И.К. Малашенкова, С.А. Крынский, Д.П. Огурцов. – DOI: 10.17116/jnevro201811812172 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 12. – С. 72-80.
22. Муженя Д.В. Роль Leu28/28Pro полиморфизмов гена APOE в регуляции липидного обмена у высококвалифицированных спортсменов Республики Адыгея / Д.В. Муженя, А.Р. Тугуз, А.С. Дорошенко [и др.] //

Вестник Адыгейского государственного университета. – 2013. – Т. 116, № 1. – С. 73-80.

23. Новгородцева Т.П. Состав свободных и эстерифицированных жирных кислот крови при формировании метаболического синдрома / Т.П. Новгородцева, Ю.К. Караман, Н.В. Жукова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2012. – Т. 32, № 2. – С. 61-66.

24. Озорнин А.С. Особенности жирнокислотного состава эритроцитарных мембран у больных с первым психотическим эпизодом шизофрении / А.С. Озорнин, Н.В. Озорнина, Н.В. Говорин, П.П. Терешков // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2011. – № 1. – С. 79-83.

25. Озорнин А.С. Изменение процессов липопероксидации и содержания жирных кислот в эритроцитарных мембранах у больных с параноидной шизофренией / А.С. Озорнин, Н.В. Озорнина, Н.В. Говорин // Российский психиатрический журнал. – 2017. – № 2. – С. 47-53.

26. Озорнин А.С. Некоторые патофизиологические механизмы изменения показателей липидного спектра крови при антипсихотической терапии у больных острой шизофренией / А.С. Озорнин, Н.В. Озорнина, Н.В. Говорин // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23, № 2. – С. 45-49.

27. Озорнин А.С. Особенности изменений сывороточных липидов у больных с первым приступом шизофрении при применении галоперидола и рисперидона / А.С. Озорнин, Н.В. Озорнина, Н.В. Говорин // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – № 3. – С. 89-93.

28. Озорнина Н.В. Изменения показателей липопероксидации и антирадикальной защиты у больных с первым психотическим эпизодом шизофрении при терапии типичными и атипичными нейролептиками / Н.В. Озорнина, А.С.Озорнин, Н.В. Говорин, П.П. Терешков // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2011.- № 1. – С. 10-16.

29. Парфенова Н.С. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения / Н.С. Парфенова, Д.А. Танянский // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 1. – С. 84–96.

30. Пономаренко И.В. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и генно-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор). – DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1 // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – Т.5, № 1. – С. 4-21.

31. Припачкина Е.А. Содержание в сыворотке крови неэстерифицированных жирных кислот и глицерола у беременных с идиопатической желудочковой экстрасистолией / Е.А. Припачкина, А.П. Филев, А.В. Говорин, П.П. Терешков // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 1. – С. 110-114.

32. Проценко И.А. Комплексное исследование больных параноидной формой шизофрении (клинико-социальные, патохимические и терапевтические аспекты) : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинский наук / Ирина Валерьевна Проценко ; Тверская государственная медицинская академия. – Москва, 2008. – 175 с.

33. Рязанцева Н.В. Структурно-метаболический статус и функциональные свойства эритроцитов при шизофрении / Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2002. – № 6. – С. 36-42.

34. Рязанцева Н.В. Структурные особенности мембран эритроцитов у больных шизофренией / Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, В.Д. Прокопьева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – № S1. – С. 81-84.

35. Свеклина Т.С. Метаболический синдром и воспаление: Актуальные вопросы патогенеза / Т.С. Свеклина, М.С. Таланцева, А.В. Барсуков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 3. – С. 7-10.

36. Цветкова М.В. Роль неэтерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / М.В. Цветкова, В.Н. Хирманов, Н.Н. Зыбина // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 93-103.
37. Abosi O. Cardiometabolic effects of psychotropic medications / O. Abos, S. Lopes, S. Schmitz, J.G. Fiedorowicz. – DOI: 10.1515/hmbci-2017-0065 // *Horm Mol Biol Clin Investig.* – 2018. – Vol. 36(1).
38. Adibhatla R.M. Altered lipid metabolism in brain injury and disorders / R.M. Adibhatla, J.F. Hatcher. – DOI: 10.1007/978-1-4020-8831-5\_9 // *Subcell Biochem.* – 2008. – № 49. – P. 241-68.
39. Aguilar Cordero M.J. Estudio de los niveles séricos de leptina, ceruloplasmina y lipoproteína (a) como indicadores del riesgo cardiovascular en una población de adolescentes de Granada (España) [Study of the serum levels of leptin, ceruloplasmin and lipoprotein (a) as indicators of cardiovascular risk in a population of adolescents in Granada (Spain)] / M.J. Aguilar Cordero, E. González Jiménez, J. Álvarez Ferré – DOI: 10.1590/S0212-16112011000500032 // *Nutr Hosp.* – 2011. – Vol. 26(5). – P. 1130-1133.
40. Al-Asmary S.M. Apolipoprotein E polymorphism is associated with susceptibility to schizophrenia among Saudis / S.M. Al-Asmary, S. Kadasah, M. Arfin [et al.]. – DOI: 10.5114/aoms.2015.53308 // *Arch Med Sci.* – 2015. – Vol. 11(4). – P. 869-876.
41. Al-Bustan S.A. Re-sequencing of the APOAI promoter region and the genetic association of the -75G > A polymorphism with increased cholesterol and low density lipoprotein levels among a sample of the Kuwaiti population / S.A. Al-Bustan, A.E. Al-Serr, B.G. Annice [et al.]. – DOI: 10.1186/1471-2350-14-90 // *BMC Med Genet.* – 2013. – No. 14. – P. 90.
42. Allison D.B. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis / D.B. Allison, J.L. Mentore, M. Heo [et al.]. – DOI: 10.1176/ajp.156.11.1686 // *Am J Psychiatry.* – 1999. – Vol. 156(11). – P. 1686-1696.

43. Andersen L.H. Familial defective apolipoprotein B-100: A review / L.H. Andersen, A.R. Miserez, Z. Ahmad, R.L. Andersen. – DOI: 10.1016/j.jacl.2016.09.009 // *J Clin Lipidol.* – 2016. – Vol. 10(6). – P. 1297-1302.
44. Anjum S. Metabolic syndrome in drug naïve schizophrenic patients / S. Anjum, M. Bathl, S. Panchal [et al.]. – DOI: 10.1016/j.dsx.2017.11.006// *Diabetes Metab Syndr.* – 2018. – Vol. 12(2). – P. 135-140.
45. Arango C. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: findings from the CLAMORS study / C. Arango, J. Bobes, P. Aranda [et al.]. – DOI: 10.1016/j.schres.2008.05.009 // *Schizophr Res.* – 2008. – Vol. 104(1-3). – P. 1-12.
46. Arranz B. Insulin resistance and increased leptin concentrations in noncompliant schizophrenia patients but not in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia patients / B. Arranz, P. Rosel, N. Ramírez [et al.]. – DOI: 10.4088/jcp.v65n1007 // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65(10). – P. 1335–1342.
47. Assies J. Effects of oxidative stress on fatty acid- and one-carbon-metabolism in psychiatric and cardiovascular disease comorbidity / J.Assies, R.J. Mocking, A. Lok A [et al.]. – DOI: 10.1111/acps.12265 // *Acta Psychiatr Scand.* – 2014. – Vol. 130(3). – P. 163-180.
48. Bak M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis / M. Bak, A. Fransen, J. Janssen [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0094112 // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(4). – P. e94112.
49. Bakhtiari A. Association of lipid peroxidation and antioxidant status with metabolic syndrome in Iranian healthy elderly women / A. Bakhtiari, K. Hajian-Tilaki, S. Omidvar, F. Nasiri Amiri. – DOI: 10.3892/br.2017.964 // *Biomed Rep.* – 2017. – Vol. 7(4). – P. 331-336.
50. Balōtšev R. Antipsychotic treatment is associated with inflammatory and metabolic biomarkers alterations among first-episode psychosis patients: A 7-month follow-up study / R. Balōtšev, L. Haring, K. Koido [et al.]. – DOI: 10.1111/eip.12457 // *Early Interv Psychiatry.* – 2019. – Vol. 13(1). – P. 101-109.

51. Banks W.A. Triglycerides cross the blood-brain barrier and induce central leptin and insulin receptor resistance / W.A. Banks, S.A. Farr, T.S. Salameh [et al.]. – DOI: 10.1038/ijo.2017.231 // *Int J Obes (Lond)*. – 2018. – Vol. 42(3). – P. 391-397.
52. Barrie E.S. Regulatory polymorphisms in human DBH affect peripheral gene expression and sympathetic activity / E.S. Barrie, D. Weinshenker, A. Verma [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304398 // *Circ Res*. – 2014. – Vol. 115(12). – P. 1017-1025.
53. Bartoli F. Plasma adiponectin levels in schizophrenia and role of second-generation antipsychotics: a meta-analysis / F. Bartoli, A. Lax, C. Crocamo [et al.]. – DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.03.012 // *Psychoneuroendocrinology*. – 2015. – No. 56. – P. 179-189.
54. Bartoli F. Second-generation antipsychotics and adiponectin levels in schizophrenia: a comparative meta-analysis / F. Bartoli, C. Crocamo, M. Clerici, G. Carrà. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.06.011 // *Eur. Neuropsychopharmacol*. – 2015. – Vol. 25(10). – P. 1767–1774.
55. Barton B.B. Update on weight-gain caused by antipsychotics: a systematic review and meta-analysis / B.B. Barton, F. Segger, K. Fischer [et al.]. – DOI: 10.1080/14740338.2020.1713091 // *Expert Opin Drug Saf*. – 2020. – Vol. 19(3). – P. 295-314.
56. Bednarska-Makaruk M. Association of adiponectin, leptin and resistin with inflammatory markers and obesity in dementia / M. Bednarska-Makaruk, A. Graban, A. Wiśniewska [et al.]. – DOI: 10.1007/s10522-017-9701-0 // *Biogerontology*. – 2017. – Vol. 18(4). – P. 561-580.
57. Beltz B.S. Omega-3 fatty acids upregulate adult neurogenesis / B.S. Beltz, M.F. Tlusty, J.L. Benton, D.C. Sandeman. – DOI: 10.1016/j.neulet.2007.01.010 // *Neurosci Lett*. 2007. – Vol. 415(2). – P. 154-158.
58. Betcheva E.T. Case-control association study of 59 candidate genes reveals the DRD2 SNP rs6277 (C957T) as the only susceptibility factor for schizophrenia in the Bulgarian population / E.T. Betcheva, T. Mushiroda, A.

Takahashi [et al.]. – DOI: 10.1038/jhg.2008.14 // J Hum Genet. – 2009. – Vol. 54(2). – P. 98-107.

59. Beumer W. Increased level of serum cytokines, chemokines and adipokines in patients with schizophrenia is associated with disease and metabolic syndrome / W. Beumer, R.C. Drexhage, H. De Wit [et al.]. – DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.04.001 // Psychoneuroendocrinology. 2012. – Vol. 37(12). – P. 1901-1911.

60. Bocchio-Chiavetto L. Immune and metabolic alterations in first episode psychosis (FEP) patients / L. Bocchio-Chiavetto, R. Zanardini, S. Tosato [et al.] – DOI: 10.1016/j.bbi.2018.03.013 // Brain Behav Immun. – 2018. – No. 70. – P. 315-324.

61. Boiko A.S. Apolipoprotein serum levels related to metabolic syndrome in patients with schizophrenia / A.S. Boiko, I.A. Mednova, E.G. Kornetova [et al.] – DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e02033 // Heliyon. – 2019. – Vol. 5(7). – P. e02033.

62. Bozzatello P. Polyunsaturated Fatty Acids: What is Their Role in Treatment of Psychiatric Disorders? / P. Bozzatello, P. Rocca, E. Mantelli, S. Bellino. – DOI: 10.3390/ijms20215257 // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20(21). – P. 5257.

63. Bradley A.J. A systematic review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in schizophrenia: implications for mortality / A.J. Bradley, T.G. Dinan. – DOI: 10.1177/1359786810385491 // J Psychopharmacol. 2010. Vol. 24(4 Suppl). – P. 91-118.

64. Brandl E.J. Association study of polymorphisms in leptin and leptin receptor genes with antipsychotic-induced body weight gain / E.J. Brandl, C. Frydrychowicz, A.K. Tiwari [et al.]. – DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.03.001 // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2012. – Vol. 38(2). – P. 134-141.

65. Braun K. Non-adrenergic control of lipolysis and thermogenesis in adipose tissues / K. Braun, J. Oeckl J, J. Westermeier [et al.]. – DOI: 10.1242/jeb.165381 // J Exp Biol. – 2018. – No. 221(Pt Suppl 1). – P. jeb165381.

66. Britvic D. Metabolic issues in psychotic disorders with the focus on first-episode patients: a review / D. Britvic, N.P. Maric, M. Doknic [et al.] // *Psychiatr Danub.* 2013. – Vol. 25(4). – P. 410-415.

67. Buhagiar K. Association of First- vs. Second-Generation Antipsychotics with Lipid Abnormalities in Individuals with Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis / K. Buhagiar, F. Jabbar. – DOI: 10.1007/s40261-019-00751-2 // *Clin Drug Investig.* – 2019. – Vol. 39(3). – P. 253-273.

68. Busner J. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* / J. Busner, S.D. Targum // 2007. – Vol. 4(7). – P. 28-37.

69. Çakici N. Increased serum levels of leptin and insulin in both schizophrenia and major depressive disorder: a cross-disorder proteomics analysis / N. Çakici, M. Bot, F. Lamers [et al.]. – DOI: 10.1016/j.eurnewo.2019.05.010 // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2019. – Vol. 29(7). – P. 835–846.

70. Cao H. The metabolic effects of antipsychotics in the early stage of treatment in first-episode patients with schizophrenia: A real-world study in a naturalistic setting / H. Cao, Y. Meng, X. Li [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.07.038 // *J Psychiatr Res.* – 2020. – No. 129. – P. 265-271.

71. Carlsson A. A dopaminergic deficit hypothesis of schizophrenia: the path to discovery / A. Carlsson, M.L. Carlsson. – DOI: 10.31887/DCNS.2006.8.1/acarlsson // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2006. – Vol. 8(1). – P. 137-142.

72. Catalá A. Lipid peroxidation of membrane phospholipids generates hydroxy-alkenals and oxidized phospholipids active in physiological and/or pathological conditions. – DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2008.09.004 // *Chem Phys Lipids.* – 2009. – Vol. 157(1). – P. 1-11.

73. Chan K.L. Central and Peripheral Inflammation Link Metabolic Syndrome and Major Depressive Disorder / K.L. Chan, F. Cathomas, S.J. Russo. –



DOI: 10.1152/physiol.00047.2018 // *Physiology (Bethesda)*. – 2019. – Vol. 34(2). – P. 123-133.

74. Chaumette B. Stress et transition psychotique : revue de la littérature [Stress and psychotic transition: A literature review] / B. Chaumette, O. Kebir, C. Mam Lam Fook [et al.]. – DOI: 10.1016/j.encep.2015.10.001 // *Encephale*. – 2016. – Vol. 42(4). – P. 367-373.

75. Chen J. Molecular Mechanisms of Antipsychotic Drug-Induced Diabetes / J. Chen, X.F. Huang, R. Shao [et al.]. – DOI: 10.3389/fnins.2017.00643 // *Front Neurosci*. – 2017. – No. 11. – P. 643.

76. Chen S. The correlation between metabolic syndrome and neurocognitive and social cognitive performance of patients with schizophrenia / S. Chen, X. Xia, C. Deng [et al.]. – DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112941 // *Psychiatry Res*. – 2020. – No. 288. – P. 112941.

77. Chen V.C. Leptin/Adiponectin ratio as a potential biomarker for metabolic syndrome in patients with schizophrenia / V.C. Chen, C.Y. Chen, Y. H. Chiu [et al.]. – DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.03.021 // *Psychoneuroendocrinology*. – 2018. – No. 92. – P. 34-40.

78. Chiliza B. Changes in body mass and metabolic profiles in patients with first-episode schizophrenia treated for 12 months with a first-generation antipsychotic / B. Chiliza, L. Asmal, P. Oosthuizen [et al.]. – DOI: 10.1016/j.eurpsy.2014.11.013 // *Eur Psychiatry*. – 2015. – Vol. 30(2). – P. 277-283.

79. Chrast R. Lipid metabolism in myelinating glial cells: lessons from human inherited disorders and mouse models / R. Chrast, G. Saher, K.A. Nave, M.H. Verheijen. – DOI: 10.1194/jlr.R009761 // *J Lipid Res*. – 2011. – Vol. 52(3). – P. 419-434.

80. Christou G.A. Adiponectin and lipoprotein metabolism / G.A. Christou, D.N. Kiortsis. – DOI: 10.1111/obr.12064 // *Obes. Rev*. – 2013. – Vol. 14(12). – P. 939-949.

81. Corponi F. Novel antipsychotics specificity profile: A clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone / F. Corponi, C. Fabbri, I. Bitter [et al.]. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2019.06.008 // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2019. – Vol. 29(9). – P. 971-985.
82. Crujeiras A.B. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape / A.B. Crujeiras, M.C. Carreira, B. Cabia [et al.]. – DOI: 10.1016/j.lfs.2015.05.003 // *Life Sci.* – 2015. – No. 140. – P. 57-63.
83. Cubells J.F. Linkage analysis of plasma dopamine  $\beta$ -hydroxylase activity in families of patients with schizophrenia / J.F. Cubells, X. Sun, W. Li [et al.]. – DOI: 10.1007/s00439-011-0989-6 // *Hum Genet.* – 2011. – Vol. 130(5). – P. 635-643.
84. Cui H. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity / H. Cui, M. López, K. Rahmouni. – DOI: 10.1038/nrendo.2016.222 // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 13(6). – P. 338–351.
85. Dai W. Emerging evidences for the opposite role of apolipoprotein C3 and apolipoprotein A5 in lipid metabolism and coronary artery disease / W. Dai, Z. Zhang, C. Yao, S. Zhao. – DOI: 10.1186/s12944-019-1166-5 // *Lipids Health Dis.* – 2019. – Vol. 18(1). – P. 220.
86. Dayabandara M. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence / M. Dayabandara, R. Hanwella, S. Ratnatunga [et al.]. – DOI: 10.2147/NDT.S113099 // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2017. No. 13. – P. 2231-2241.
87. De Hert M. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs / M. De Hert, J. Detraux, R. van Winkel [et al.]. – DOI: 10.1038/nrendo.2011.156 // *Nat Rev Endocrinol.* – 2011. – Vol. 8(2). – P. 114-126.
88. de Leon J. Personalizing dosing of risperidone, paliperidone and clozapine using therapeutic drug monitoring and pharmacogenetics. – DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.05.033 // *Neuropharmacology.* – 2020. – No. 168. – P. 107656.

89. de Luis D.A. Implication of the rs670 variant of APOA1 gene with lipid profile, serum adipokine levels and components of metabolic syndrome in adult obese subjects / D.A. de Luis, O. Izaola, D. Primo, R. Aller. – DOI: 10.1016/j.clnu.2017.12.007 // Clin Nutr. – 2019. – Vol. 38(1). – P. 407-411.
90. Dean B. Plasma apolipoprotein E is decreased in schizophrenia spectrum and bipolar disorder / B. Dean, A. Digney, S. Sundram [et al.]. – DOI: 10.1016/j.psychres.2007.05.008 // Psychiatry Res. – 2008. – Vol. 158(1). – P. 75-78.
91. Delacrétaz A. Early changes of blood lipid levels during psychotropic drug treatment as predictors of long-term lipid changes and of new onset dyslipidemia / A. Delacrétaz, F. Vandenberghe, M. Gholam-Rezaee [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jacl.2017.10.002 // J Clin Lipidol. – 2018. – Vol. 12(1). – P. 219-229.
92. der Merwe M.T. Free fatty acids and insulin levels--relationship to leptin levels and body composition in various patient groups from South Africa / M.T. der Merwe, V.R. Panz, N.J. Crowther [et al.]. – DOI: 10.1038/sj.ijo.0800969 // Int J Obes Relat Metab Disord. – 1999. – Vol. 23(9). – P. 909-917.
93. Dib I. Apolipoprotein C-III and cardiovascular diseases: when genetics meet molecular pathologies / I. Dib, A. Khalil, R. Chouaib [et al.]. – DOI: 10.1007/s11033-020-06071-5 // Mol Biol Rep. – 2021. – Vol. 48(1). – P. 875-886.
94. Dibonaventura M. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia / M. Dibonaventura, S. Gabriel, L. Dupclay [et al.]. – DOI: 10.1186/1471-244X-12-20 // BMC Psychiatry. – 2012. – No. 12. – P. 20.
95. Dietrich-Muszalska A. Lipid peroxidation in patients with schizophrenia / A. Dietrich-Muszalska, B. Kontek. – DOI: 10.1111/j.1440-1819.2010.02132.x // Psychiatry Clin Neurosci. – 2010. – Vol. 64(5). – P. 469-475.
96. Ebinuma H. Improved ELISA for selective measurement of adiponectin multimers and identification of adiponectin in human cerebrospinal

fluid / H. Ebinuma, T. Miida, T. Yamauchi [et al.] // *Clin Chem.* – 2007. – Vol. 53(8). – P. 1541-1544.

97. Ellingrod V.L. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and increases in body mass index (BMI) from olanzapine treatment in persons with schizophrenia / V.L. Ellingrod, J.R. Bishop, J. Moline [et al.] // *Psychopharmacol Bull.* – 2007. – Vol. 40(1). – P. 57-62.

98. Emanuele E. Elevated plasma levels of lipoprotein(a) in psychiatric patients: a possible contribution to increased vascular risk / E. Emanuele, M.V. Carlin, A. D'Angelo [et al.]. – DOI: 10.1016/j.eurpsy.2004.10.002 // *Eur Psychiatry.* – 2006. – Vol. 21(2). – P. 129-133.

99. Enez Darcin A. Metabolic syndrome in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia and in their siblings / A. Enez Darcin, S. Yalcin Cavus, N. Dilbaz [et al.]. – DOI: 10.1016/j.schres.2015.05.004 // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 166(1-3). – P. 201-206.

100. Ertek S. High-density Lipoprotein (HDL) Dysfunction and the Future of HDL. – DOI: 10.2174/1570161115666171116164612 // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2018. – Vol. 16(5). – P. 490-498.

101. Escribá P.V. Membranes: a meeting point for lipids, proteins and therapies / P.V. Escribá, J.M. González-Ros, F.M. Goñi [et al.]. – DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00281.x // *J Cell Mol Med.* – 2008. – Vol. 12(3). – P. 829-875.

102. Fallaize R. APOE genotype influences insulin resistance, apolipoprotein CII and CIII according to plasma fatty acid profile in the Metabolic Syndrome / R. Fallaize, A.L. Carvalho-Wells, A.C. Tierney AC [et al.]. – DOI: 10.1038/s41598-017-05802-2 // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7(1). – P. 6274.

103. Fan H. An association study of DRD2 gene polymorphisms with schizophrenia in a Chinese Han population / H. Fan, F. Zhang, Y. Xu [et al.]. – DOI: 10.1016/j.neulet.2009.11.017 // *Neurosci Lett.* – 2010. – Vol. 477(2). – P. 53-56.

104. Fang H. Adiponectin regulation and function / H. Fang, R.L. Judd. – DOI: 10.1002/cphy.c170046 // *Compr. Physiol.* – 2018. – Vol. 8(3). – P. 1031–1063.
105. Fernández E. Polymorphisms of the LEP- and LEPR genes, metabolic profile after prolonged clozapine administration and response to the antidiabetic metformin / E. Fernández, E. Carrizo, V. Fernández [et al.]. – DOI: 10.1016/j.schres.2010.06.001 // *Schizophr Res.* – 2010. – Vol. 121(1-3). – P. 213–217.
106. Fernández-Higuero J.A. Structural analysis of APOB variants, p.(Arg3527Gln), p.(Arg1164Thr) and p.(Gln4494del), causing Familial Hypercholesterolaemia provides novel insights into variant pathogenicity / J.A. Fernández-Higuero, A. Etxebarria, A. Benito-Vicente [et al.]. – DOI: 10.1038/srep18184 // *Sci Rep.* – 2015. – No. 5. – P. 18184.
107. Ferreira V. Adipose tissue as a target for second-generation (atypical) antipsychotics: A molecular view / V. Ferreira, D. Grajales, Á.M. Valverde. – DOI: 10.1016/j.bbalip.2019.158534 // *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* – 2020. – Vol. 1865(2). – P. 158534.
108. Flowers M.T. Role of stearoyl-coenzyme A desaturase in regulating lipid metabolism / M.T. Flowers, J.M. Ntambi. – DOI: 10.1097/MOL.0b013e3282f9b54d // *Curr Opin Lipidol.* – 2008. – Vol. 19(3). – P. 248–256.
109. Foley DL. Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis / D.L. Foley, K.I. Morley. – DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2 // *Arch Gen Psychiatry.* – 2011. – Vol. 68(6). – P. 609–616.
110. Frajerman A. Lipides membranaires dans la schizophrénie et la psychose débutante : de potentiels biomarqueurs et pistes thérapeutiques ? [Membrane lipids in schizophrenia and early phases of psychosis: Potential biomarkers and therapeutic targets?] / A. Frajerman, O. Kebir, B. Chaumette [et

al.]. – DOI: 10.1016/j.encep.2019.11.009 // *Encephale*. – 2020. – Vol. 46(3). – P. 209-216.

111. Frajerman A. Prise en charge des comorbidités cardio-vasculaires chez les jeunes patients souffrant d'une psychose débutante : état des lieux et perspectives thérapeutiques [Management of cardiovascular co-morbidities in young patients with early onset psychosis: State of the art and therapeutic perspectives] / A. Frajerman, V. Morin, B. Chaumette [et al.]. – DOI: 10.1016/j.encep.2020.03.007 // *Encephale*. – 2020. – Vol. 46(5). – P. 390-398.

112. García-Rizo C. Prolactin, metabolic and immune parameters in naïve subjects with a first episode of psychosis / C. García-Rizo, J. Vázquez-Bourgon, J. Labad [et al.]. – DOI: 10.1016/j.pnpbp.2021.110332 // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2021. – No. 110. – P. 110332.

113. Gassó P. Association study of candidate genes with obesity and metabolic traits in antipsychotic-treated patients with first-episode psychosis over a 2-year period / P. Gassó, J.A. Arnaiz, S. Mas [et al.]. – DOI: 10.1177/0269881120903462 // *J Psychopharmacol*. – 2020. – Vol. 34(5). – P. 514-523.

114. Gelsomino L. The emerging role of adiponectin in female malignancies / L. Gelsomino, G.D. Naimo, S. Catalano [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms20092127 // *Int. J. Mol. Sci*. – 2019. – Vol. 20(9). – P. 2127.

115. Ghadge A.A. Adiponectin: A potential therapeutic target for metabolic syndrome / A.A. Ghadge, A.A. Khaire, A.A. Kuvalekar. – DOI: 10.1016/j.cytogfr.2018.01.004 // *Cytokine Growth Factor Rev*. – 2018. – No. 39. – P. 151-158.

116. Gibbons A.S. The neurobiology of APOE in schizophrenia and mood disorders / A.S. Gibbons, M. Udawela, W.J. Jeon [et al.]. – DOI: 10.2741/3729 // *Front Biosci (Landmark Ed)*. – 2011. – No. 16. – P. 962-979.

117. Gobal F. Triad of metabolic syndrome, chronic kidney disease, and coronary heart disease with a focus on microalbuminuria death by overeating / F.

Gobal, A. Deshmukh, S. Shah, J.L. Mehta. – DOI: 10.1016/j.jacc.2011.02.027 // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 57(23). – P. 2303-2308.

118. Godin O. Metabolic Syndrome and Illness Severity Predict Relapse at 1-Year Follow-Up in Schizophrenia: The FACE-SZ Cohort / O. Godin, M. Leboyer, F. Schürhoff [et al.]. – DOI: 10.4088/JCP.17m12007 // *J Clin Psychiatry.* – 2018. – Vol. 79(6). – P. 17m12007.

119. Goh K.K. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplements on psychopathology and metabolic parameters in schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials / K.K. Goh, C.Y. Chen, C.H. Chen, M.L. Lu. – DOI: 10.1177/0269881120981392 // *J Psychopharmacol.* – 2021. – Vol. 35(3). – P. 221-235.

120. Gohar S.M. Association between leptin levels and severity of suicidal behaviour in schizophrenia spectrum disorders / S.M. Gohar, I. Dieset, N.E. Steen [et al.]. – DOI: 10.1111/acps.13019 // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2019. – Vol. 139(5). – P. 464–471.

121. Gohar S.M. Association between serum lipid levels, osteoprotegerin and depressive symptomatology in psychotic disorders / S.M. Gohar, I. Dieset, N.E. Steen [et al.]. – DOI: 10.1007/s00406-018-0897-z // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2019. – Vol. 269(7). – P. 795-802.

122. Gomes A. Adipocytes and macrophages secretomes coregulate catecholamine-synthesizing enzymes / A. Gomes, F. Leite, L. Ribeiro. – DOI: 10.7150/ijms.52219 // *Int J Med Sci.* – 2021. – Vol. 18(3). – P. 582-592.

123. González-Castro T.B. No association between ApoE and schizophrenia: Evidence of systematic review and updated meta-analysis / T.B. González-Castro, C.A. Tovilla-Zárate, Y. Hernández-Díaz [et al.]. – DOI: 10.1016/j.schres.2015.08.031 // *Schizophr Res.* – 2015. – Vol. 169(1-3). – P. 355-368.

124. Gonzalez-Lopez E. Dopamine beta-hydroxylase and its genetic variants in human health and disease / E. Gonzalez-Lopez, K.E. Vrana. – DOI: 10.1111/jnc.14893 // *J Neurochem.* – 2020. – Vol. 152 (2). – P. 157-181.

125. Gragnoli C. Dopamine-prolactin pathway potentially contributes to the schizophrenia and type 2 diabetes comorbidity / C. Gragnoli, G.M. Reeves, J. Reazer, T.T. Postolache. – DOI: 10.1038/tp.2016.50 // *Transl Psychiatry*. – 2016. – Vol. 6(4). – P. e785.
126. Gregoor J.G. Association between LEP and LEPR gene polymorphisms and dyslipidemia in patients using atypical antipsychotic medication / J.G. Gregoor, J. van der Weide, H.M. Looovers [et al.]. – DOI: 10.1097/YPG.0b013e32833b6378 // *Psychiatr Genet*. – 2010. – Vol. 20(6). – P. 311-316.
127. Gregoor J.G. Polymorphisms of the LEP- and LEPR gene and obesity in patients using antipsychotic medication / J.G. Gregoor, J. van der Weide, H. Mulder [et al.]. – DOI: 10.1097/JCP.0b013e31819359be // *J Clin Psychopharmacol*. – 2009. – Vol. 29(1). – P. 21-25.
128. Gu Q.L. Association between polymorphisms in the APOB gene and hyperlipidemia in the Chinese Yugur population / Q.L. Gu, Y. Han, Y.M. Lan [et al.]. – DOI: 10.1590/1414-431X20176613 // *Braz J Med Biol Res*. – 2017. – Vol. 50(11). – P. e6613.
129. Gudbjartsson D.F. Lipoprotein(a) Concentration and Risks of Cardiovascular Disease and Diabetes / D.F. Gudbjartsson, G. Thorgeirsson, P. Sulem [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.019 // *J Am Coll Cardiol*. – 2019. – Vol. 74(24). – P. 2982-2994.
130. Hamazaki K. Effect of omega-3 fatty acid-containing phospholipids on blood catecholamine concentrations in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial / K. Hamazaki, M. Itomura, M. Huan [et al.]. – DOI: 10.1016/j.nut.2004.07.020 // *Nutrition*. – 2005. – Vol. 21(6). – P. 705-710.
131. Han J. Potential link between genetic polymorphisms of catechol-O-methyltransferase and dopamine receptors and treatment efficacy of risperidone on schizophrenia / J. Han, Y. Li, X. Wang. – DOI: 10.2147/NDT.S148824 // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2017. – No. 13. – P. 2935-2943.



132. Harris R.B. Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. – DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.05.009 // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2014. – Vol. 1842(3). – P. 414–423.

133. He B.M. Effects of cigarette smoking on HDL quantity and function: implications for atherosclerosis / B.M. He, S.P. Zhao, Z.Y. Peng. – DOI: 10.1002/jcb.24581 // *J Cell Biochem.* – 2013. – Vol. 114(11). – P. 2431-2436.

134. Heald A. Lifestyle factors and the metabolic syndrome in Schizophrenia: a cross-sectional study / A. Heald, J. Pendlebury, S. Anderson [et al.]. – DOI: 10.1186/s12991-017-0134-6 // *Ann Gen Psychiatry.* – 2017. – No. 16. – P. 12.

135. Healy-Stoffel M. N-3 (Omega-3) Fatty Acids: Effects on Brain Dopamine Systems and Potential Role in the Etiology and Treatment of Neuropsychiatric Disorders / M. Healy-Stoffel, B. Levant. – DOI: 10.2174/1871527317666180412153612 // *CNS Neurol Disord Drug Targets.* – 2018. – Vol. 17(3). – P. 216-232.

136. Hodson L. Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake / L. Hodson, C.M. Skeaff, B.A. Fielding. – DOI: 10.1016/j.plipres.2008.03.003 // *Prog Lipid Res.* – 2008. – Vol. 47(5). – P. 348-380.

137. Hoggard N. Localization of leptin receptor mRNA splice variants in murine peripheral tissues by RT-PCR and in situ hybridization / N. Hoggard, J.G. Mercer, D.V. Rayner [et al.]. – DOI: 10.1006/bbrc.1997.6245 // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1997. – Vol. 232(2). – P. 383-387.

138. Hönig G.J. Esquizofrenia y antipsicóticos: alteraciones metabólicas y efectividad terapéutica [Schizophrenia and antipsychotics: Metabolic alterations and therapeutic effectivity] / Vertex. – 2018. – Vol. 29(138). – P. 139-147.

139. Horrobin D.F. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. – DOI: 10.1016/s0920-9964(97)00151-5 // *Schizophr Res.* – 1998. – Vol. 30(3). – P. 193-208.

140. Hosseini-Esfahani F. The Effect of Interactions of Single Nucleotide Polymorphisms of APOA1/APOC3 with Food Group Intakes on the Risk of Metabolic Syndrome / F. Hosseini-Esfahani, P. Mirmiran, M.S. Daneshpour [et al.] // *Avicenna J Med Biotechnol.* – 2017. – Vol. 9(2). – P. 94-103.

141. Huang P.L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. – DOI: 10.1242/dmm.001180 // *Dis Model Mech.* – 2009. – Vol. 2(5-6). – P. 231-237.

142. Hui L. Association between DBH 19 bp insertion/deletion polymorphism and cognition in first-episode schizophrenic patients / L. Hui, X. Zhang, Y.Q. Yu [et al.]. – DOI: 10.1016/j.schres.2013.04.035 // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 147(2-3). – P. 236-340.

143. Hui L. The dopamine b-hydroxylase 19 bp insertion/deletion polymorphism was associated with first-episode but not medicated chronic schizophrenia / L. Hui, X. Zhang, X.F. Huang [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.02.016 // *J Psychiatr Res.* – 2012. – Vol. 46(6). – P. 733-737.

144. Ito F. Measurement and Clinical Significance of Lipid Peroxidation as a Biomarker of Oxidative Stress: Oxidative Stress in Diabetes, Atherosclerosis, and Chronic Inflammation / F. Ito, Y. Sono, T. Ito. – DOI: 10.3390/antiox8030072 // *Antioxidants (Basel).* – 2019. – Vol. 8(3). – P. 72.

145. Ivanova E. Validation of the Russian Version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-Ru) and Normative Data / E. Ivanova, A. Khan, L. Liharska [et al.] // *Innov Clin Neurosci.* – 2018. – Vol. 15(9-10). – P. 32-48.

146. Jeon S.W. Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome / S.W. Jeon, Y.K. Kim. – DOI: 10.3390/ijms18102174 // *Int J Mol Sci.* – 2017. – Vol. 18(10). – P. 2174.

147. Jonas K. Apolipoprotein E- $\epsilon$ 4 allele predicts escalation of psychotic symptoms in late adulthood / K. Jonas, S. Clouston, K. Li [et al.]. – DOI: 10.1016/j.schres.2018.12.010 // *Schizophr Res.* – 2019. – No. 206. – P. 82-88.
148. Jordan W. Oxidative stress in drug-naïve first episode patients with schizophrenia and major depression: effects of disease acuity and potential confounders / W. Jordan, H. Dobrowolny, S. Bahn [et al.]. – DOI: 10.1007/s00406-016-0749-7 // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2018. – Vol. 268(2). – P. 129-143.
149. Kanagasundaram P. Pharmacological Interventions to Treat Antipsychotic-Induced Dyslipidemia in Schizophrenia Patients: A Systematic Review and Meta Analysis / P. Kanagasundaram, J. Lee, F. Prasad [et al.]. – DOI: 10.3389/fpsyt.2021.642403 // *Front Psychiatry.* – 2021 – No. 12. – P. 642403.
150. Karmelić I. Is there any association of apolipoprotein E gene polymorphisms with metabolic syndrome in a young population of Croatian origin? / I. Karmelić, J. Lovrić, T. Božina [et al.]. – DOI: 10.1080/03014460.2016.1210675 // *Ann Hum Biol.* – 2017. – Vol. 44(3). – P. 287-294.
151. Kawabe K. Metabolic status and resistin in chronic schizophrenia over a 2-year period with continuous atypical antipsychotics / K. Kawabe, S. Ochi, Y. Yoshino [et al.]. – DOI: 10.1177/2045125315596697 // *Ther Adv Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 5(5). – P. 271-277.
152. Khan M.M. Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics / M.M. Khan, D.R. Evans, V. Gunna [et al.]. – DOI: 10.1016/s0920-9964(01)00334-6 // *Schizophr Res.* – 2002. – Vol. 58(1). – P. 1-10.
153. Kohen D. Diabetes mellitus and schizophrenia: historical perspective. – DOI: 10.1192/bjp.184.47.s64 // *Br J Psychiatry Suppl.* – 2004. – No. 47. – P. S64-66.

154. Kozłowska E. Systemic concentration of apelin, but not resistin or chemerin, is altered in patients with schizophrenia / E. Kozłowska, E. Brzezińska-Błaszczyk, A. Wysokiński, P. Żelechowska – DOI: 10.1136/jim-2020-001523 // *J Investig Med.* – 2021. – Vol. 69(1). – P. 56-65.
155. Kritharides L. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia / L. Kritharides, V. Chow, T.J. Lambert. – DOI: 10.5694/mja16.00650 // *Med J Aust.* – 2017. – Vol. 206(2). – P. 91-95.
156. Kumari R. An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome / R. Kumari, S. Kumar, R. Kant. – DOI: 10.1016/j.dsx.2019.06.005 // *Diabetes Metab Syndr.* – 2019. – Vol. 13(4). – P. 2409-2417.
157. La Y.J. Decreased levels of apolipoprotein A-I in plasma of schizophrenic patients / Y. J. La, C.L. Wan, H. Zhu [et al.]. – DOI: 10.1007/s00702-006-0607-2 // *J Neural Transm (Vienna).* – 2007. – Vol. 114(5). – P. 657-663.
158. Lafourcade M. Nutritional omega-3 deficiency abolishes endocannabinoid-mediated neuronal functions / M. Lafourcade, T. Larrieu, S. Mato [et al.]. – DOI: 10.1038/nn.2736 // *Nat Neurosci.* – 2011. – Vol. 14(3). – P. 345-350.
159. Lai L.Y. Lack of association of apolipoprotein E (Apo E) polymorphism with the prevalence of metabolic syndrome: the National Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study / L.Y. Lai, A.B. Petrone, J.S. Pankow [et al.]. – DOI: 10.1002/dmrr.2638 // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2015. – Vol. 31(6). – P. 582-587.
160. Laika B. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2\*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome / B. Laika, S. Leucht, S. Heres [et al.]. – DOI: 10.1038/tpj.2009.32 // *Pharmacogenomics J.* – 2010. – Vol. 10(1). – P. 20-29.
161. Lawford B.R. Dopamine 2 Receptor Genes Are Associated with Raised Blood Glucose in Schizophrenia / B.R. Lawford, M. Barnes, C.P. Morris

[et al.]. – DOI: 10.1177/0706743716644765 // *Can J Psychiatry*. – 2016. – Vol. 61(5). – P. 291-297.

162. Li S. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / S. Li, H.J. Shin, E.L. Ding, R.M. van Dam. – DOI: 10.1001/jama.2009.976 // *JAMA*. – 2009. – Vol. 302(2). – P. 179–188.

163. Li W. Association of APOE E2 and low-density lipoprotein with depressive symptoms in Chinese senile schizophrenia inpatients: A cross-sectional study. – DOI: 10.1016/j.scog.2020.100193 / *Schizophr Res Cogn*. – 2020. – No. 23. – P. 100193.

164. Liao X. A Review of Switching Strategies for Patients with Schizophrenia Comorbid with Metabolic Syndrome or Metabolic Abnormalities / X. Liao, H. Ye, T. Si. – DOI: 10.2147/NDT.S294521 // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2021. – No. 17. – P. 453-469.

165. Lin Y. Serum IL-1ra, a novel biomarker predicting olanzapine-induced hypercholesterolemia and hyperleptinemia in schizophrenia / Y. Lin, Y. Peng, S. He [et al.]. – DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.01.020 // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2018. – Vol. 84(Pt A). – P. 71-78.

166. Lis M. Assessment of Appetite-Regulating Hormones Provides Further Evidence of Altered Adipoinular Axis in Early Psychosis / M. Lis, B. Stańczykiewicz, L. Pawlik-Sobecka [et al.]. – DOI: 10.3389/fpsy.2020.00480 // *Front Psychiatry*. – 2020. – No. 11. – P. 480.

167. Liu D. Multifaceted roles of adiponectin in rheumatoid arthritis / D. Liu, S. Luo, Z. Li. – DOI: 10.1016/j.intimp.2015.08.013 // *Int Immunopharmacol*. – 2015. – Vol. 28(2). – P. 1084-1090.

168. Long J. The dopamine beta-hydroxylase gene polymorphism rs1611114 is associated with schizophrenia in the Chinese Zhuang but not Chinese Han population / J. Long, G. Huang, B. Liang [et al.]. – DOI: 10.1007/s00438-016-1221-0 // *Mol Genet Genomics*. – 2016. – Vol. 291(5). – P. 1813-1821.

169. Luo C. Pharmacogenetic Correlates of Antipsychotic-Induced Weight Gain in the Chinese Population / C. Luo, J. Liu, X. Wang [et al.]. – DOI: 10.1007/s12264-018-0323-6 // *Neurosci Bull.* – 2019. – Vol. 35(3). – P. 561-580.
170. Ma Q. Risk of dyslipidaemia with antipsychotic drug treatment in Chinese inpatients with mental illness: a hospital-based cohort study / Q. Ma, F. Yang, B. Ma [et al.]. – DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043259 // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 11(1). – P. e043259.
171. Mabrouk H. Paraoxonase 1 activity and lipid profile in schizophrenic patients / H. Mabrouk, H. Mechria, A. Mechri [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ajp.2013.12.019 // *Asian J Psychiatr.* – 2014. – No. 9. – P. 36-40.
172. MacKenzie N.E. Antipsychotics, Metabolic Adverse Effects, and Cognitive Function in Schizophrenia / N.E. MacKenzie, C. Kowalchuk, S.M. Agarwal [et al.]. – DOI: 10.3389/fpsyt.2018.00622 // *Front Psychiatry.* – 2018. – No. 9. – P. 622.
173. Maffioletti E. Association study between HTR2A rs6313 polymorphism and early response to risperidone and olanzapine in schizophrenia patients / E. Maffioletti, P. Valsecchi, A. Minelli [et al.]. – DOI: 10.1002/ddr.21686 // *Drug Dev Res.* – 2020. – Vol. 81(6). – P. 754-761.
174. Malalla Z.H. Sequence analysis and variant identification at the APOC3 gene locus indicates association of rs5218 with BMI in a sample of Kuwaiti's / Z.H. Malalla, A.E. Al-Serri, H.M. AlAskar [et al.]. – DOI: 10.1186/s12944-019-1165-6 // *Lipids Health Dis.* – 2019. – Vol. 18(1). – P. 224.
175. Malan-Müller S. A systematic review of genetic variants associated with metabolic syndrome in patients with schizophrenia / S. Malan-Müller, S. Kilian, L.L. van den Heuvel [et al.]. – DOI: 10.1016/j.schres.2015.11.011 // *Schizophr Res.* – 2016. – Vol. 170(1). – P. 1-17.
176. Mamakou V. Schizophrenia and type 2 diabetes mellitus / V. Mamakou, A. Thanopoulou, F. Gonidakis [et al.]. – DOI: 10.22365/jpsych.2018.291.64 // *Psychiatriki.* – 2018. – Vol. 29(1). – P. 64-73.

177. Martorell L. Increased levels of serum leptin in the early stages of psychosis / L. Martorell, G. Muntané, S. Porta-López [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.01.006 // *J Psychiatr Res.* – 2019. – No. 111. – P. 24-29.
178. Masi S. Angiotensin II and vascular damage in hypertension: Role of oxidative stress and sympathetic activation / S. Masi, M. Uliana, A. Viridis. – DOI: 10.1016/j.vph.2019.01.004 // *Vascul Pharmacol.* – 2019. – No. 115. – P. 13-17.
179. Mhalla A. Lipid profile in schizophrenia: case control study / A. Mhalla, W. Bel Hadj Salah, R. Mensi [et al.] // *Tunis Med.* – 2018. – Vol. 96(1). – P. 22-29.
180. Misiak B. Appetite regulating hormones in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis / B. Misiak, F. Bartoli, F. Stramecki [et al.]. – DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.05.018 // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2019. – No. 102. – P. 362-370.
181. Mocking R.J. Relationship between the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis and fatty acid metabolism in recurrent depression / R.J. Mocking, H.G. Ruhé, J. Assies [et al.]. – DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.01.013 // *Psychoneuroendocrinology.* – 2013. – Vol. 38(9). – P. 1607-1617.
182. Momtazmanesh S. Cytokine Alterations in Schizophrenia: An Updated Review / S. Momtazmanesh, A. Zare-Shahabadi, N. Rezaei. – DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00892 // *Front Psychiatry.* – 2019. – No. 10. – P. 892.
183. Monakhov M. Association study of three polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia in the Russian population / M. Monakhov, V. Golimbe, L. Abramova [et al.]. – DOI: 10.1016/j.schres.2008.01.007 // *Schizophr Res.* – 2008. – Vol. 100(1-3). – P. 302-307.
184. Mozaffarian D. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events / D. Mozaffarian, J.H. Wu. – DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.063 // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 58(20). – P. 2047-2067.

185. Müller D.J. Systematic analysis of dopamine receptor genes (DRD1-DRD5) in antipsychotic-induced weight gain / D.J. Müller, C.C. Zai, M. Sicard [et al.]. – DOI: 10.1038/tpj.2010.65 // *Pharmacogenomics J.* – 2012. – Vol. 12(2). – P. 156-164.
186. Muñoz-Torrero J.F. Influence of lipoprotein (a) on inflammatory biomarkers in metabolic syndrome / J.F. Muñoz-Torrero, D. Rivas, R. Alonso [et al.]. – DOI: 10.1097/SMJ.0b013e31825b5fb2 // *South Med J.* – 2012. – Vol. 105(7). – P. 339-343.
187. Münzberg H. Structure, production and signaling of leptin / H. Münzberg, C.D. Morrison. – DOI: 10.1016/j.metabol.2014.09.010 // *Metabolism.* – 2015. – Vol. 64(1). – P. 13-23.
188. Naderyan Fe'li S. Metabolic syndrome and 10-year risk of cardiovascular events among schizophrenia inpatients treated with antipsychotics / S. Naderyan Fe'li, S.M. Yassini Ardekani, H. Fallahzadeh, A. Dehghani. – DOI: 10.34171/mjiri.33.97 // *Med J Islam Repub Iran.* – 2019. – No. 33. – P. 97.
189. Nakamura M.T. Structure, function, and dietary regulation of delta6, delta5, and delta9 desaturases / M.T. Nakamura, T.Y. Nara. – DOI: 10.1146/annurev.nutr.24.121803.063211 // *Annu Rev Nutr.* – 2004. – No. 24. – P. 345-376.
190. Naumovska Z. Pharmacogenetics and antipsychotic treatment response / Z. Naumovska, A.K. Nestorovska, A. Filipce [et al.] // *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* – 2015. – Vol. 36(1). – P. 53-67.
191. Ni J. T102C polymorphism of serotonin 2A type receptor gene confers susceptibility to (early onset) schizophrenia in Han Chinese: an association study and meta-analysis / J. Ni, W. Lu, Z. Wu [et al.]. – DOI: 10.1111/appy.12027 // *Asia Pac Psychiatry.* – 2013. – Vol. 5(1). – P. 24-30.
192. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. – DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.032 // *Free Radic Biol Med.* – 2009. – Vol. 47(5). – P. 469-484.



193. Niu X.H. Serum resistin positively correlates with serum lipids, but not with insulin resistance, in first-degree relatives of type-2 diabetes patients: an observational study in China / X.H. Niu, L. Li, J.Y. Li [et al.]. – DOI: 10.1097/MD.00000000000006622 // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96(16). – P. e6622.
194. Nkam I. Impact of DRD2/ANKK1 and COMT Polymorphisms on Attention and Cognitive Functions in Schizophrenia / I. Nkam, N. Ramoz, F. Breton [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0170147 // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12(1). – P. e0170147.
195. Noponen M. Elevated PLA2 activity in schizophrenics and other psychiatric patients / M. Noponen, M. Sanfilippo, K. Samanich [et al.]. – DOI: 10.1016/0006-3223(93)90157-9 // *Biol Psychiatry*. – 1993. – Vol. 34(9). – P. 641-649.
196. Nousen E.K. Unraveling the mechanisms responsible for the comorbidity between metabolic syndrome and mental health disorders / E.K. Nousen, J.G. Franco, E.L. Sullivan. – DOI: 10.1159/000355632 // *Neuroendocrinology*. – 2013. – Vol. 98(4). – P. 254-266.
197. Nyboe L. Metabolic syndrome and aerobic fitness in patients with first-episode schizophrenia, including a 1-year follow-up / L. Nyboe, C.H. Vestergaard, M.K. Moeller [et al.]. – DOI: 10.1016/j.schres.2015.07.053 // *Schizophr Res*. – 2015. – Vol. 168(1-2). – P. 381-387.
198. Ohi K. Smoking Rates and Number of Cigarettes Smoked per Day in Schizophrenia: A Large Cohort Meta-Analysis in a Japanese Population / K. Ohi, T. Shimada, A. Kuwata [et al.]. – DOI: 10.1093/ijnp/pyy061 // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2019. – Vol. 22(1). – P. 19-27.
199. Olose E.O. Dyslipidaemia and Medical Outcome (Health Related Quality of Life) in Patients with Schizophrenia Taking Antipsychotics in Enugu, Nigeria / E.O. Olose, J. Edet, M.N. Igwe [et al.]. – DOI: 10.1155/2017/9410575 // *Psychiatry J*. – 2017. – No. 2017. – P. 9410575.

200. Ono S. High-density lipoprotein-cholesterol and antipsychotic medication in overweight inpatients with schizophrenia: post-hoc analysis of a Japanese nationwide survey / S. Ono, T. Sugai, Y. Suzuki [et al.]. – DOI: 10.1186/s12888-018-1764-1 // BMC Psychiatry. – 2018. – Vol. 18(1). – P. 180.

201. Opler M.G.A. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Training: Challenges, Solutions, and Future Directions / M.G.A. Opler, C. Yavorsky, D.G. Daniel // Innov Clin Neurosci. – 2017. – Vol. 14(11-12). – P. 77-81.

202. Ozcan O. Altered red cell membrane compositions related to functional vitamin B(12) deficiency manifested by elevated urine methylmalonic acid concentrations in patients with schizophrenia / O. Ozcan, O.M. Ipçioğlu, M. Gültepe, C. Başoğlu. – DOI: 10.1258/acb.2007.007057 // Ann Clin Biochem. – 2008. – Vol. 45(Pt 1). – P. 44-49.

203. Özçetin A. T102C polymorphism of serotonin-2A receptor gene in Turkish schizophrenia patients: Association with cognitive impairment and soft neurological signs / A. Özçetin, BÇ Poyraz, C.A. Poyraz [et al.]. – DOI: 10.4103/0019-5545.146528 // Indian J Psychiatry. – 2014. – Vol. 56(4). – P. 359-364.

204. Pamir N. Lipoprotein(a) Gets Worse / N. Pamir, S. Fazio. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316980 // Circ Res. – 2020. – Vol. 126(10). – P. 1360-1362.

205. Pawełczyk T. Omega-3 fatty acids reduce cardiometabolic risk in first-episode schizophrenia patients treated with antipsychotics: Findings from the OFFER randomized controlled study / T. Pawełczyk, M. Grancow-Grabka, N. Żurner, A. Pawełczyk. – DOI: 10.1016/j.schres.2021.02.012 // Schizophr Res. – 2021. – No. 230. – P. 61-68.

206. Pawełczyk T. Oxidative stress reduction related to the efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia: Secondary outcome analysis of the OFFER randomized trial / T. Pawełczyk, M. Grancow-Grabka, E.

Trafalska [et al.]. – DOI: 10.1016/j.plefa.2017.05.004 // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. – 2017. – No. 121. – P. 7-13.

207. Penninx B.W.J.H. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications / B.W.J.H. Penninx, S.M.M. Lange. – DOI: 10.31887/DCNS.2018.20.1/bpenninx // Dialogues Clin Neurosci. – 2018. – Vol. 20(1). – P. 63-73.

208. Pérez-Iglesias R. Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: the first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors / R. Pérez-Iglesias, O. Martínez-García, G. Pardo-García [et al.]. – DOI: 10.1017/S1461145713001053 // Int J Neuropsychopharmacol. – 2014. – Vol. 17(1). – P. 41-51.

209. Pillinger T. Impaired Glucose Homeostasis in First-Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis / T. Pillinger, K. Beck, C. Gobjila [et al.]. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3803 // JAMA Psychiatry. – 2017. – Vol. 74(3). – P. 261-269.

210. Plaisance E.P. The influence of sex, body composition, and nonesterified fatty acids on serum adipokine concentrations / E.P. Plaisance, P.W. Grandjean, R.L. Judd [et al.]. – DOI: 10.1016/j.metabol.2009.04.038 // Metabolism. – 2009. – Vol. 58(11). – P. 1557-1563.

211. Postolache T.T. Co-shared genetics and possible risk gene pathway partially explain the comorbidity of schizophrenia, major depressive disorder, type 2 diabetes, and metabolic syndrome / T.T. Postolache, L. Del Bosque-Plata, S. Jabbour [et al.]. – DOI: 10.1002/ajmg.b.32712 // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. – 2019. – Vol. 180(3). – P. 186-203.

212. Potvin S. Antipsychotic-induced changes in blood levels of leptin in schizophrenia: a meta-analysis / Potvin S, Zhornitsky S, Stip E. // Can J Psychiatry. – 2015. – Vol. 60(3 Suppl 2). – P. S26-34.

213. Puangpetch A. Genetic polymorphisms of HTR2C, LEP and LEPR on metabolic syndromes in patients treated with atypical antipsychotic drugs / A.

Puangpetch, W. Unaharassamee, N. Jiratjintana [et al.]. – DOI: 10.1111/jphp.12892 // J Pharm Pharmacol. – 2018. – Vol. 70(4). – P. 536-542.

214. Punchaichira T.J. Association of regulatory variants of dopamine  $\beta$ -hydroxylase with cognition and tardive dyskinesia in schizophrenia subjects / T.J. Punchaichira, A. Mukhopadhyay, P. Kukshal [et al.]. – DOI: 10.1177/0269881119895539 // J Psychopharmacol. – 2020. – Vol. 34(3). – P. 358-369.

215. Punyadeera C. The effects of exercise and adipose tissue lipolysis on plasma adiponectin concentration and adiponectin receptor expression in human skeletal muscle / C. Punyadeera, A.H. Zorenc, R. Koopman [et al.]. – DOI: 10.1530/eje.1.01872 // Eur J Endocrinol. – 2005. – Vol. 152(3). – P. 427-436.

216. Randle P.J. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus / P.J. Randle, P.B. Garland, C.N. Hales, E.A. Newsholme. – DOI: 10.1016/s0140-6736(63)91500-9 // Lancet. – 1963. – Vol. 1(7285). – P. 785-789.

217. Raposo N.R. Body mass index increase, serum leptin, adiponectin, neuropeptide Y and lipid levels during treatment with olanzapine and haloperidol / N.R. Raposo, A.S. Ferreira, W.F. Gattaz. – DOI: 10.1055/s-0031-1280793 // Pharmacopsychiatry. – 2011. – Vol. 44(5). – P. 169-172.

218. Raskiliene A. Associations of MC4R, LEP, and LEPR Polymorphisms with Obesity-Related Parameters in Childhood and Adulthood / A. Raskiliene, A. Smalinskiene, V. Kriaucioniene [et al.]. – DOI: 10.3390/genes12060949 // Genes (Basel). – 2021. – Vol. 12(6). – P. 949.

219. Reddy R.D. Reduced red blood cell membrane essential polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia at neuroleptic-naive baseline / R.D. Reddy, M.S. Keshavan, J.K. Yao. – DOI: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a007140 // Schizophr Bull. – 2004. – Vol. 30(4). – P. 901-911.

220. Rehman K. Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked? / K.

Rehman, M.S.H. Akash. – DOI: 10.1002/jcb.26097 // J Cell Biochem. – 2017. – Vol. 118(11). – P. 3577-3585.

221. Ren Y. [Resistin: It's role in insulin resistance and mechanism of action] / Y. Ren, Z.C. Zuo, T.M. Wan // Sheng Li Xue Bao. – 2016. – Vol. 68(1). P. 65-74.

222. Reynolds G.P. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment--pharmacological mechanisms / G.P. Reynolds, S.L. Kirk. – DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.10.010 // Pharmacol Ther. – 2010. – Vol. 125(1). – P. 169-179.

223. Rifai N. Methods for Clinical Laboratory Measurements of Lipid and Lipoprotein Risk Factors. / N. Rifai, G.R. Warnick. – Washington DC: AACC Press, 1991. – P. 324-357.

224. Rochlani Y. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds / Y. Rochlani, N.V. Pothineni, S. Kovelamudi, J.L. Mehta. – DOI: 10.1177/1753944717711379 // Ther Adv Cardiovasc Dis. – 2017. – Vol. 11(8). – P. 215-225.

225. Rummel-Kluge C. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis / C. Rummel-Kluge, K. Komossa, S. Schwarz [et al.]. – DOI: 10.1016/j.schres.2010.07.012 // Schizophr Res. – 2010. – Vol. 123(2-3). – P. 225-233.

226. Ryan M.C. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome / M.C. Ryan, J.H. Thakore. – DOI: 10.1016/s0024-3205(02)01646-6 // Life Sci. – 2002. – Vol. 71(3). – P. 239-257.

227. Sagud M. Smoking and schizophrenia / M. Sagud, A. Mihaljević-Peles, D. Mück-Seler [et al.] // Psychiatr Danub. – 2009. – Vol. 21(3). – P. 371-375.

228. Sahpolat M. Elevated Monocyte to High-density Lipoprotein Ratios as an Inflammation Markers for Schizophrenia Patients / M. Sahpolat, D. Ayar, M.

Ari, M.A. Karaman. – DOI: 10.9758/cpn.2021.19.1.112 // Clin Psychopharmacol Neurosci. – 2021. – Vol. 19(1). – P. 112-116.

229. Šakić M. Increased calcium-independent lipoprotein phospholipase A2 but not protein S100 in patients with schizophrenia / M. Šakić, D. Karlović, B. Vidrih [et al.] // Psychiatr Danub. – 2016. – Vol. 28(1). – P. 45-50.

230. Santilli F. Increased circulating resistin is associated with insulin resistance, oxidative stress and platelet activation in type 2 diabetes mellitus / F. Santilli, R. Liani, P. Di Fulvio [et al.]. – DOI: 10.1160/TH16-06-0471 // Thromb Haemost. – 2016. – Vol. 116(6). – P. 1089-1099.

231. Santoro A. Drug targeting of leptin resistance / A. Santoro, G. Mattace Raso, R. Meli. – DOI: 10.1016/j.lfs.2015.05.012 // Life Sci. – 2015. – No. 140. – P. 64-74.

232. Sarandol A. First-episode psychosis is associated with oxidative stress: Effects of short-term antipsychotic treatment / A. Sarandol, E. Sarandol, H.E. Acikgoz [et al.]. – DOI: 10.1111/pcn.12333 // Psychiatry Clin Neurosci. – 2015. – Vol. 69(11). – P. 699-707.

233. Schmitt A. Effects of Aerobic Exercise on Metabolic Syndrome, Cardiorespiratory Fitness, and Symptoms in Schizophrenia Include Decreased Mortality / A. Schmitt, I. Maurus, M.J. Rossner [et al.]. – DOI: 10.3389/fpsyt.2018.00690 // Front Psychiatry. – 2018. – No. 9. – P. 690.

234. Schwarz E. High throughput lipidomic profiling of schizophrenia and bipolar disorder brain tissue reveals alterations of free fatty acids, phosphatidylcholines, and ceramides / E. Schwarz, S. Prabakaran, P. Whitfield [et al.]. – DOI: 10.1021/pr800188y // J Proteome Res. – 2008. – Vol. 7(10). – P. 4266-4277.

235. Scigliano G. Autonomic nervous system and risk factors for vascular disease. Effects of autonomic unbalance in schizophrenia and Parkinson's disease / G. Scigliano, G. Ronchetti, F. Girotti. – DOI: 10.1007/s10072-008-0853-1 // Neurol Sci. – 2008. – Vol. 29(1). – P. 15-21.

236. Scotece M. Adiponectin and leptin: new targets in inflammation / M. Scotece, J. Conde, V. López [et al.]. – DOI: 10.1111/bcpt.12109 // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* – 2014. – Vol. 114(1). – P. 97-102.
237. Scott M.M. Leptin targets in the mouse brain / M.M. Scott, J.L. Lachey, S.M. Sternson [et al.]. – DOI: 10.1002/cne.22025 // *J Comp Neurol.* – 2009. – Vol. 514(5). – P. 518-532.
238. Seow L.S. Metabolic syndrome and cardiovascular risk among institutionalized patients with schizophrenia receiving long term tertiary care / L.S. Seow, S.A. Chong, P. Wang [et al.]. – DOI: 10.1016/j.comppsy.2017.01.017 // *Compr Psychiatry.* – 2017. – No. 74. – P. 196-203.
239. Siafis S. Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects / S. Siafis, D. Tzachanis, M. Samara, G. Papazisis. – DOI: 10.2174/1570159X15666170630163616 // *Curr Neuropharmacol.* – 2018. – Vol. 16(8). – P. 1210-1223.
240. Sicras-Mainar A. Prevalence of metabolic syndrome according to the presence of negative symptoms in patients with schizophrenia / A. Sicras-Mainar, J. Maurino, E. Ruiz-Beato, R. Navarro-Artieda. – DOI: 10.2147/NDT.S75449 // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2014. – No. 11. – P. 51-57.
241. Skosnik P.D. From membrane phospholipid defects to altered neurotransmission: is arachidonic acid a nexus in the pathophysiology of schizophrenia? / P.D. Skosnik, J.K. Yao. – DOI: 10.1016/j.plefa.2003.08.008 // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* – 2003. – Vol. 69(6). – P. 367-384.
242. Smesny S. Phospholipase A2 activity is associated with structural brain changes in schizophrenia / S. Smesny, B. Milleit, I. Nenadic [et al.]. – DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.05.009 // *Neuroimage.* – 2010. – Vol. 52(4). – P. 1314-1327.
243. Smith R.C. Allelic variation in ApoC3, ApoA5 and LPL genes and first and second generation antipsychotic effects on serum lipids in patients with schizophrenia / R.C. Smith, R.H. Segman, T. Golcer-Dubner [et al.]. – DOI: 10.1038/sj.tpj.6500474 // *Pharmacogenomics J.* – 2008. – Vol. 8(3). – P. 228-236.

244. Solberg D.K. Association between serum lipids and membrane fatty acids and clinical characteristics in patients with schizophrenia / D.K. Solberg, H. Bentsen, H. Refsum, O.A. Andreassen. – DOI: 10.1111/acps.12388 // *Acta Psychiatr Scand.* – 2015. – Vol. 132(4). – P. 293-300.
245. Solberg D.K. Lipid profiles in schizophrenia associated with clinical traits: a five year follow-up study / D.K. Solberg, H. Bentsen, H. Refsum, O.A. Andreassen. – DOI: 10.1186/s12888-016-1006-3 // *BMC Psychiatry.* – 2016. – Vol. 16(1). – P. 299.
246. Song X. APOA-I: a possible novel biomarker for metabolic side effects in first episode schizophrenia / X. Song, X. Li, J. Gao [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0093902 // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(4). – P. e93902.
247. Song X. Elevated levels of adiponectin and other cytokines in drug naïve, first episode schizophrenia patients with normal weight / X. Song, X. Fan, X. Song [et al.]. – DOI: 10.1016/j.schres.2013.07.044 // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 150(1). – P. 269-73.
248. Song X.Q. [Study of adiponectin, IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  in first episode drug naïve schizophrenia] / X.Q. Song, X.M. Chen, W. Zhang [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2013. – Vol. 93(41). – P. 3256-3260.
249. Song Y. Associations of the APOC3 rs5128 polymorphism with plasma APOC3 and lipid levels: a meta-analysis / Y. Song, L. Zhu, M. Richa [et al.]. – DOI: 10.1186/s12944-015-0027-0 // *Lipids Health Dis.* – 2015. – No. 14. – P. 32.
250. Stępnicki P. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia / P. Stępnicki, M. Kondej, A.A. Kaczor. – DOI: 10.3390/molecules23082087 // *Molecules.* – 2018. – Vol. 23(8). – P. 2087.
251. Stubbs B. Are leptin levels increased among people with schizophrenia versus controls? A systematic review and comparative meta-analysis / B. Stubbs, A.K. Wang, D. Vancampfort, B.J. Miller. – DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.09.026 // *Psychoneuroendocrinology.* – 2016. – No. 63. – P. 144-154.



252. Sujitha S.P. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) 2A receptor gene polymorphism is associated with schizophrenia / S.P. Sujitha, A. Nair, M. Banerjee [et al.] // *Indian J Med Res.* – 2014. – Vol. 140(6). – P. 736-743.

253. Sumiyoshi T. Essential polyunsaturated fatty acids and social cognition in schizophrenia / T. Sumiyoshi, M. Matsui, H. Itoh [et al.]. – DOI: 10.1016/j.psychres.2006.05.025 // *Psychiatry Res.* – 2008. – Vol. 157(1-3). – P. 87-93.

254. Sun F. Adiponectin modulates ventral tegmental area dopamine neuron activity and anxiety-related behavior through AdipoR1 / F. Sun, Y. Lei, J. You [et al.]. – DOI: 10.1038/s41380-018-0102-9 // *Mol Psychiatry.* – 2019. – Vol. 24(1). – P. 126-144.

255. Sun M.J. Risk Factors of Metabolic Syndrome in Community-Dwelling People with Schizophrenia / M.J. Sun, M.H. Jang. – DOI: 10.3390/ijerph17186700 // *Int J Environ Res Public Health.* – 2020. – Vol. 17(18). – P. 6700.

256. Sun Y. Association between APOE polymorphism and metabolic syndrome in Uyghur ethnic men / Y. Sun, R. Wei, D. Yan [et al.]. – DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010049 // *BMJ Open.* – 2016. – Vol. 6(1). – P. e010049.

257. Sun Z. Associations between the DBH gene, plasma dopamine  $\beta$ -hydroxylase activity and cognitive measures in Han Chinese patients with schizophrenia / Z. Sun, Y. Ma, W. Li [et al.]. – DOI: 10.1016/j.schres.2017.06.028 // *Schizophr Res.* – 2018. – No. 193. – P. 58-63.

258. Sutcliffe J.G. The neurobiology of apolipoproteins in psychiatric disorders / J.G. Sutcliffe, E.A. Thomas. – DOI: 10.1385/mn:26:2-3:369 // *Mol Neurobiol.* – 2002. – Vol. 26(2-3). – P. 369-388.

259. Tafere G.G. Plasma Adipsin as a Biomarker and Its Implication in Type 2 Diabetes Mellitus / G.G. Tafere, D.Z. Wondafrash, K.A. Zewdie [et al.]. – DOI: 10.2147/DMSO.S253967 // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2020. – No. 13. – P. 1855-1861.

260. Taher J. Central nervous system regulation of hepatic lipid and lipoprotein metabolism / J. Taher, S. Farr, K. Adeli. – DOI: 10.1097/MOL.0000000000000373 // *Curr Opin Lipidol.* – 2017. – Vol. 28(1). – P. 32-38.
261. Takayanagi Y. Relationships between serum leptin level and severity of positive symptoms in schizophrenia / Y. Takayanagi, N.G. Cascella, D. Santora [et al.]. – DOI: 10.1016/j.neures.2013.07.003 // *Neurosci Res.* – 2013. – Vol. 77(1-2). – P. 97-101.
262. Tang S. Association of Dopamine Beta-Hydroxylase Polymorphisms with Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease and Schizophrenia: Evidence Based on Currently Available Loci / S. Tang, B. Yao, N. Li [et al.]. – DOI: 10.1159/000495238 // *Cell Physiol Biochem.* – 2018. – Vol. 51(1). – P. 411-428.
263. Tang W. Omega-3 fatty acids ameliorate cognitive dysfunction in schizophrenia patients with metabolic syndrome / W. Tang, Y. Wang, F. Xu [et al.]. – DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.034 // *Brain Behav Immun.* – 2020. – No. 88. – P. 529-534.
264. Tang Y.L. Genotypic and haplotypic associations of the DBH gene with plasma dopamine beta-hydroxylase activity in African Americans / Y.L. Tang, M.P. Epstein, G.M. Anderson [et al.]. – DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201838 // *Eur J Hum Genet.* – 2007. – Vol. 15(8). – P. 878-883.
265. Tay Y. The relationship between serum adiponectin levels, cardiometabolic indices and metabolic syndrome in schizophrenia / Y.H. Tay, J. Lee. – DOI: 10.1016/j.ajp.2019.04.006 // *Asian J Psychiatr.* – 2019. – No. 43. – P. 1-6.
266. Tek C. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications / C. Tek, S. Kucukgoncu, S. Guloksuz [et al.]. – DOI: 10.1111/eip.12251 // *Early Interv Psychiatry.* – 2016. – Vol. 10(3). – P. 193-202.

267. Theodoropoulou S. [Lipids and mental disorders: Evidence, uncertainties and perspectives] / S. Theodoropoulou, A.G. Gialouris. – DOI: 10.22365/jpsych.2019.302.129 // *Psychiatriki*. – 2019. – Vol. 30(2). – P. 129-141.

268. Tietz N. *Fundamentals of Clinical Chemistry* / N. Tietz. – Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1987. – P. 809-861.

269. Toth P.P. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. – DOI: 10.2147/VHRM.S104369 // *Vasc Health Risk Manag.* – 2016. – No. 12. – P. 171-183.

270. Toussiroit É. Adiponectin in autoimmune diseases / É Toussiroit, D. Binda, C. Gueugnon, G. Dumoulin. – DOI: 10.2174/092986712803833119 // *Curr Med Chem.* – 2012. – Vol. 19(32). – P. 5474-5480.

271. Tumminia A. Adipose Tissue, Obesity and Adiponectin: Role in Endocrine Cancer Risk / A. Tumminia, F. Vinciguerra, M. Parisi [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms20122863 // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20(12). – P. 2863.

272. van Meer G. Membrane lipids: where they are and how they behave / G. van Meer, D.R. Voelker, G.W. Feigenson. – DOI: 10.1038/nrm2330 // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2008. – Vol. 9(2). – P. 112-124.

273. Vaněčková I. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms / I. Vaněčková, L. Maletínská, M. Behuliak [et al.]. – DOI: 10.1530/JOE-14-0368 // *J Endocrinol.* – 2014. – Vol. 223(3). – P. R63-78.

274. Vaverkova H. Genetic variants of apolipoprotein A5 T-1131C and apolipoprotein E common polymorphisms and their relationship to features of metabolic syndrome in adult dyslipidemic patients / H. Vaverkova, D. Karasek, P. Malina. – DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.03.015 // *Clin Biochem.* – 2014. – Vol. 47(12). – P. 1015-1021.

275. Vázquez-Bourgon J. A 3-year prospective study on the metabolic effect of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone: A pragmatic clinical trial in first episode psychosis patients / J. Vázquez-Bourgon, M. Ibáñez Alario, J. Mayoral-

van Son [et al.]. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2020.08.009 // Eur Neuropsychopharmacol. – 2020. – No. 39. – P. 46-55.

276. Veru-Lesmes F. Adipose tissue dysregulation at the onset of psychosis: Adipokines and social determinants of health / F. Veru-Lesmes, S. Guay, J.L. Shah [et al.]. – DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104915 // Psychoneuroendocrinology. – 2021. – No. 123. – P. 104915.

277. Vučinić N. Different associations of apoE gene polymorphism with metabolic syndrome in the Vojvodina Province (Serbia) / N. Vučinić, I. Djan, E. Stokić [et al.]. – DOI: 10.1007/s11033-014-3390-4 // Mol Biol Rep. – 2014. – Vol. 41(8). – P. 5221-5227.

278. Walss-Bass C. X-Aptamer Technology Identifies C4A and ApoB in Blood as Potential Markers for Schizophrenia / C. Walss-Bass, G.L.R. Lokesh, E. Dyukova [et al.]. – DOI: 10.1159/000492331 // Mol Neuropsychiatry. – 2019. – Vol. 5(1). – P. 52-59.

279. Wang C.J. Serum free Fatty acids and glucose metabolism, insulin resistance in schizophrenia with chronic antipsychotics / C.J. Wang, Z.J. Zhang, J. Sun [et al.]. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.03.014 // Biol Psychiatry. – 2006. – Vol. 60(12). – P. 1309-1313.

280. Wang D. Characterising phospholipids and free fatty acids in patients with schizophrenia: A case-control study / D. Wang, X. Sun, M. Maziade [et al.]. – DOI: 10.1080/15622975.2020.1769188 // World J Biol Psychiatry. – 2021. – Vol. 22(3). – P. 161-174.

281. Wang D. Metabolic profiling identifies phospholipids as potential serum biomarkers for schizophrenia / D. Wang, S.L. Cheng, Q. Fei [et al.]. – DOI: 10.1016/j.psychres.2018.12.008 // Psychiatry Res. – 2019. – No. 272. – P. 18-29.

282. Wang H. What are lipoproteins doing in the brain? / H. Wang, R.H. Eckel. – DOI: 10.1016/j.tem.2013.10.003 // Trends Endocrinol Metab. – 2014. – Vol. 25(1). – P. 8-14.

283. Wang J.Y. Association of the HTR2A 102T/C polymorphism with attempted suicide: a meta-analysis / J.Y. Wang, C.X. Jia, Y. Lian [et al.]. – DOI:

10.1097/YPG.0000000000000091 // Psychiatr Genet. – 2015. – Vol. 25(4). – P. 168-177.

284. Wang L.K. Relationships among resistin, adiponectin, and leptin and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus / L.K. Wang, H. Wang, X.L. Wu [et al.]. – DOI: 10.1177/0300060519870407 // J Int Med Res. – 2020. – Vol. 48(4). – P. 300060519870407.

285. Wang X. Interactions of six SNPs in APOA1 gene and types of obesity on low HDL-C disease in Xinjiang pastoral area of China / X. Wang, J. He, H. Guo [et al.]. – DOI: 10.1186/s12944-017-0581-8. // Lipids Health Dis. – 2017. – Vol. 16(1). – P. 187.

286. Wang Y. Body fat distribution and circulating adiponectin are related to metabolic risks in adult patients with newly diagnosed growth hormone deficiency and improve after treatment / Y. Wang, X. Zheng, X. Xie [et al.]. – DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110875 // Biomed Pharmacother. – 2020. – No. 132. – P. 110875.

287. Wang Y. Correlation of increased serum adiponectin with increased cardiovascular risks in adult patients with growth hormone deficiency / Y. Wang, X. Zheng, X. Xie [et al.]. – DOI: 10.4158/EP-2018-0541 // Endocr Pract. – 2019. – Vol. 25(5). – P. 446-453.

288. Wang Z.V. Adiponectin, the past two decades / Z.V. Wang, P.E. Scherer. – DOI: 10.1093/jmcb/mjw011 // Mol Cell Biol. – 2016. – Vol. 8(2). – P. 93-100.

289. Ward K.M. Atypical Antipsychotic Exposure May Not Differentiate Metabolic Phenotypes of Patients with Schizophrenia / K.M. Ward, L. Yeoman, C. McHugh [et al.]. – DOI: 10.1002/phar.2119 // Pharmacotherapy. – 2018. – Vol. 38(6). – P. 638-650.

290. Ward K.M. Cardiovascular Pharmacogenomics and Cognitive Function in Patients with Schizophrenia / K.M. Ward, A.Z. Kraal, S.A. Flowers, V.L. Ellingrod. – DOI: 10.1002/phar.1968 // Pharmacotherapy. – 2017. – Vol. 37(9). – P. 1122-1130.

291. Woods A.G. Potential biomarkers in psychiatry: focus on the cholesterol system / A.G. Woods, I. Sokolowska, R. Taurines [et al.]. – DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01543.x // *J Cell Mol Med.* – 2012. – Vol. 16(6). – P. 1184-1195.

292. Wu X.Y. Association between Lipoprotein (a) Levels and Metabolic Syndrome in a Middle-aged and Elderly Chinese Cohort / X.Y. Wu, L. Lin, H.Y. Qi [et al.]. – DOI: 10.3967/bes2019.065 // *Biomed Environ Sci.* – 2019. – Vol. 32(7). – P. 477-485.

293. Wu Y. Interactions of Environmental Factors and APOA1-APOC3-APOA4-APOA5 Gene Cluster Gene Polymorphisms with Metabolic Syndrome / Y. Wu, Y. Yu, T. Zhao [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0147946 // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(1). – P. e0147946.

294. Xu F. Effects of omega-3 fatty acids on metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a 12-week randomized placebo-controlled trial / F. Xu, W. Fan, W. Wang [et al.]. – DOI: 10.1007/s00213-018-5136-9 // *Psychopharmacology (Berl).* – 2019. – Vol. 236(4). – P. 1273-1279.

295. Xu J. Increased plasma leptin as a novel predictor for psychopathological depressive symptoms in chronic schizophrenia / J. Xu, Y. Jiao, M. Xing [et al.]. – DOI: 10.1136/gpsych-2018-100018 // *Gen Psychiatr.* – 2018. – Vol. 31(3). – P. e100018.

296. Yang F. Dyslipidemia prevalence and trends among adult mental disorder inpatients in Beijing, 2005-2018: A longitudinal observational study / F. Yang, Q. Ma, B. Ma [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ajp.2021.102583 // *Asian J Psychiatr.* – 2021. – No. 57. – P. 102583.

297. Yang J. Potential metabolite markers of schizophrenia / J. Yang, T. Chen, L. Sun L [et al.]. – DOI: 10.1038/mp.2011.131 // *Mol Psychiatry.* – 2013. – Vol. 18(1). – P. 67-78.

298. Yang M.M. Variations in the Obesity Gene "LEPR" Contribute to Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Evidence from a Meta-Analysis / M.M. Yang, J.

Wang, J.J. Fan [et al.]. – DOI: 10.1155/2016/5412084 // J Diabetes Res. – 2016. – No. 2016. – P. 5412084.

299. Yang W. A Meta-Analysis of Abnormal Glucose Metabolism in First-Episode Drug-Naive Schizophrenia / W. Yang, L. Zheng, B. Zheng [et al.]. – DOI: 10.24869/psyd.2020.46 // Psychiatr Danub. – 2020. – Vol. 32(1). – P. 46-54.

300. Yang X. Serum fatty acid patterns in patients with schizophrenia: a targeted metabolomics study / X. Yang, L. Sun, A. Zhao [et al.]. – DOI: 10.1038/tp.2017.152 // Transl Psychiatry. – 2017. – Vol. 7(7). – P. e1176.

301. Yao J.K. Membrane phospholipids and cytokine interaction in schizophrenia / J.K. Yao, D.P. van Kammen. – DOI: 10.1016/S0074-7742(04)59012-8 // Int Rev Neurobiol. – 2004. – No. 59. – P. 297-326.

302. Yildiz S.H. Association of schizophrenia with T102C (rs6313) and 1438 A/G (rs6311) polymorphisms of HTR2A gene / S.H. Yildiz, A. Akilli, E. Bagcioglu [et al.]. – DOI: 10.1017/neu.2013.22 // Acta Neuropsychiatr. – 2013. – Vol. 25(6). – P. 342-348.

303. Yoshida K. Dose-dependent effects of antipsychotics on efficacy and adverse effects in schizophrenia / K. Yoshida, H. Takeuchi. – DOI: 10.1016/j.bbr.2020.113098 // Behav Brain Res. – 2021. – No. 402. – P. 113098.

304. Zahary M.N. Serum adiponectin and resistin: Correlation with metabolic syndrome and its associated criteria among temiar subtribe in Malaysia / M.N. Zahary, N.S. Harun, R. Yahaya [et al.]. – DOI: 10.1016/j.dsx.2019.04.048 // Diabetes Metab Syndr. – 2019. – Vol. 13(3). – P. 2015-2019.

305. Zayani N. Resistin polymorphisms, plasma resistin levels and obesity in Tunisian volunteers / N. Zayani, H. Hamdouni, I. Boumaiza [et al.]. – DOI: 10.1002/jcla.22227 // J Clin Lab Anal. – 2018. – Vol. 32(2). – P. e22227.

306. Zhai D. Cardiometabolic risk in first-episode schizophrenia (FES) patients with the earliest stages of both illness and antipsychotic treatment / D. Zhai, T. Cui, Y. Xu [et al.]. – DOI: 10.1016/j.schres.2016.09.001 // Schizophr Res. – 2017. – No. 179. – P. 41-49.

307. Zhang F.H. Correlation Between the APOB rs1042034 SNP and Blood Lipid Characteristics of 2 Ethnic Groups in China / F.H. Zhang, R.X. Yin, L.M. Yao [et al.]. – DOI: 10.1177/1076029619892088 // Clin Appl Thromb Hemost. – 2019. – No. 25. – P. 1076029619892088.
308. Zhang J. Lack of association between three serotonin genes and suicidal behavior in Chinese psychiatric patients / J. Zhang, Y. Shen, G. He [et al.]. – DOI: 10.1016/j.pnpbp.2007.09.019 // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2008. – Vol. 32(2). – P. 467-471.
309. Zhang J.P. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis / J.P. Zhang, J.A. Gallego, D.G. Robinson [et al.]. – DOI: 10.1017/S1461145712001277 // Int J Neuropsychopharmacol. – 2013. – Vol. 16(6). – P. 1205-1218.
310. Zhang J.P. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction / J.P. Zhang, A.K. Malhotra. – DOI: 10.1517/17425255.2011.532787 // Expert Opin Drug Metab Toxicol. – 2011. – Vol. 7(1). – P. 9-37.
311. Zhang J.Z. Increased serum resistin level is associated with coronary heart disease / J.Z. Zhang, Y. Gao, Y.Y. Zheng [et al.]. – DOI: 10.18632/oncotarget.15707 // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8(30). – P. 50148-50154.
312. Zhang Y. Metabolic Effects of 7 Antipsychotics on Patients With Schizophrenia: A Short-Term, Randomized, Open-Label, Multicenter, Pharmacologic Trial / Y. Zhang, Q. Wang, G.P. Reynolds [et al.]. – DOI: 10.4088/JCP.19m12785 // J Clin Psychiatry. – 2020. – Vol. 81(3). – P. 19m12785.
313. Zhang Y. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue / Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei [et al.]. – DOI: 10.1038/372425a0 // Nature. – 1994. – Vol. 372(6505). – P. 425-432.
314. Zhao L. Interaction Between Variations in Dopamine D2 and Serotonin 2A Receptor is Associated with Short-Term Response to Antipsychotics



in Schizophrenia / L. Zhao, H. Wang, Y. Zhang [et al.]. – DOI: 10.1007/s12264-019-00432-2 // *Neurosci Bull.* – 2019. – Vol. 35(6). – P. 1102-1105.

315. Zhou Q. Relationship between serum adipsin and the first phase of glucose-stimulated insulin secretion in individuals with different glucose tolerance / Q. Zhou, Q. Ge, Y. Ding [et al.]. – DOI: 10.1111/jdi.12819 // *J Diabetes Investig.* – 2018. – Vol. 9(5). – P. 1128-1134.

316. Zhou X. Reduced Levels and Disrupted Biosynthesis Pathways of Plasma Free Fatty Acids in First-Episode Antipsychotic-Naïve Schizophrenia Patients / X. Zhou, T. Long, G.L. Haas [et al.]. – DOI: 10.3389/fnins.2020.00784 // *Front Neurosci.* – 2020. – No. 14. – P. 784.

317. Zubair U.B. Comparison Of Effectiveness Of Antipsychotics In Schizophrenia: Second-Generation Versus The Firstgeneration / U.B. Zubair, S.A. Ali, R.Taj, S.M. Batool // *J Ayub Med Coll Abbottabad.* – 2020. – Vol. 32(1). – P. 24-27.