

*На правах рукописи*

**Озорнин  
Александр Сергеевич**

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

14.01.06 – психиатрия

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Чита – 2022

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

**Научный консультант:**

Заслуженный врач РФ,

доктор медицинских наук, профессор **Говорин Николай Васильевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор **Каледа Василий Глебович** –

заместитель директора по развитию и инновационной деятельности, заведующий отделом юношеской психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»;

доктор медицинских наук **Насырова Регина Фаритовна** – главный научный сотрудник, руководитель института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России;

доктор медицинских наук, доцент **Алешкина Галина Андреевна** – профессор кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России.

**Ведущая организация:**

Научно-исследовательский институт психического здоровья Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск.

Защита диссертации состоится «04» октября 2022 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д. 208.024.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России по адресу: 119034, г. Москва, Кропоткинский пер., 23

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России и на сайте [www.serbsky.ru](http://www.serbsky.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_»\_\_\_\_\_2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

И.Н. Винникова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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 (Говорин Н.В. и др., 2009; Каледа В.Г. и др., 2019; Lis M. et al., 2020; Postolache T.T. et al., 2019; Yang W. et al., 2020). К настоящему времени установлено, что ранние метаболические расстройства диагностируются более, чем у трети пациентов с первым эпизодом шизофрении, получающих лечение антипсихотическими препаратами (Britvic D. et al., 2013). 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 (Nyboe L. et al., 2015; Pérez-Iglesias R. et al., 2014; Vázquez-Bourgon J. et al., 2020). Известно, что антипсихотическая терапия уже через 2-3 месяца приводит к повышению массы тела, нарушению содержания и соотношения компонентов липидного профиля крови (Говорин Н.В. и др., 2014; Насырова Р.Ф. и др., 2021; Vak M. et al., 2014; Dayabandara M. et al., 2017; Zhai D. et al., 2017). Важно, что терапия первого эпизода шизофрении может осложняться метаболическими нарушениями при применении антипсихотиков как второго, так и первого поколений (Chiliza B. et al., 2015; Zhang J.P. et al., 2013). 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 (Тек С. et al., 2016). 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 (Heald A. et al., 2017; Schmitt A. et al., 2018; Seow L.S. et al., 2017). 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 (Алешкина Г.А. и др., 2019; Arango C. et al., 2008; Chen S. et al., 2020; Dibonaventura M. et al., 2012; Godin O. et al., 2018).

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.

**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-β-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 *DβH* 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 – 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, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 36 отечественных и 281 зарубежных источника.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы 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.

Исследование завершило 212 пациентов (109 больных мужского пола и 103 – женского). Возраст больных составил  $27 \pm 6$  лет.

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. Кроме того представители контрольной группы и пациенты были сопоставимы по возрасту, массе тела и ИМТ.

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

Были сформированы две клинические группы:

В 1-й группе (n=105) больным проводилась терапия галоперидолом в средней суточной дозе  $14,7 \pm 2,3$  мг. При появлении экстрапирамидных расстройств в схему лечения включался тригексифенидил (средняя суточная доза  $4,3 \pm 0,9$  мг).

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

При проведении исследования использовались следующие методы: клинико-психопатологический, психометрический, антропометрический, лабораторный, математико-статистический.

**Клинико-психопатологический метод** исследования заключался в подробном анализе анамнестических сведений, полученных из медицинской карты стационарного больного, от самого пациента и его родственников. Исследовались длительность и клинические проявления инициального периода, продолжительность периода манифестации, характер и динамика развития симптомов и синдромов психического заболевания.

Изучение динамики психического состояния, проявлений нейролептического синдрома и эффективности терапии проводилось 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.

**Для исследования клинических проявлений ранних метаболических нарушений** использовались антропометрические измерения: измерялись окружности живота и бедер, масса тела. Рассчитывался индекс массы тела (ИМТ). Антропометрические измерения осуществляли 4 раза: до начала антипсихотической терапии, а также через 2, 4 и 8 недель лечения.

**Лабораторные методы** исследования включали в себя молекулярно-генетические и биохимические исследования. 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).

Геномную ДНК человека выделяли из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (производитель НПФ «Литех», г. Москва). Генетические полиморфизмы изучали методом полимеразно-цепной реакции. 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*), аполипопротеина А1 (*APOA1*) rs670 (*G75A*), аполипопротеина С3 (*APOC3*) rs5128 (*C3238G*), аполипопротеина Е (*APOE*) rs769452 (*Leu28Pro*) в геноме человека осуществляли с помощью реагентов производителя НПФ «Литех» (г. Москва), а для исследования полиморфных вариантов генов аполипопротеина В (*APOB*) rs5742904 (*R3500Q*, *Arg3527Gln*), рецептора серотонина 2-го семейства типа А (*HTR2A*) rs6313 (*T102C*), rs7997012 применяли реагенты производителя ООО «ТестГен» (г.

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

Содержание в сыворотке крови 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). Рассчитывали индекс атерогенности (ИА) по соответствующей формуле.

Для определения общего уровня незэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) использовали колориметрический метод определения медных солей (Алексеев В.В., 2012). Уровень глицерола в сыворотке крови исследовали методом ферментативного фотометрического теста с глицерол-3-фосфатодексазой (Rifai N. et al., 1991; Tietz N., 1987). Рассчитывали коэффициент «НЭЖК/глицерол», отражающий степень утилизации жирных кислот (Припачкина Е.А. и др., 2018).

Для изучения содержания адипокинов в сыворотке крови применялся мультиплексный анализ. Использовалась метаболическая панель «LEGENDplex» (производитель «BioLegend», США), которая позволяла одновременно определить содержание в сыворотке крови четырех человеческих адипокинов – лептина, адипонектина, адипсина, резистина.

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

**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). При анализе применяли U-критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона, ранговую

корреляцию Спирмена. Оценивали распределение генотипов соответствию закону Харди-Вайнберга. 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.

### **Результаты исследования**

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 ( $p>0,05$ ).

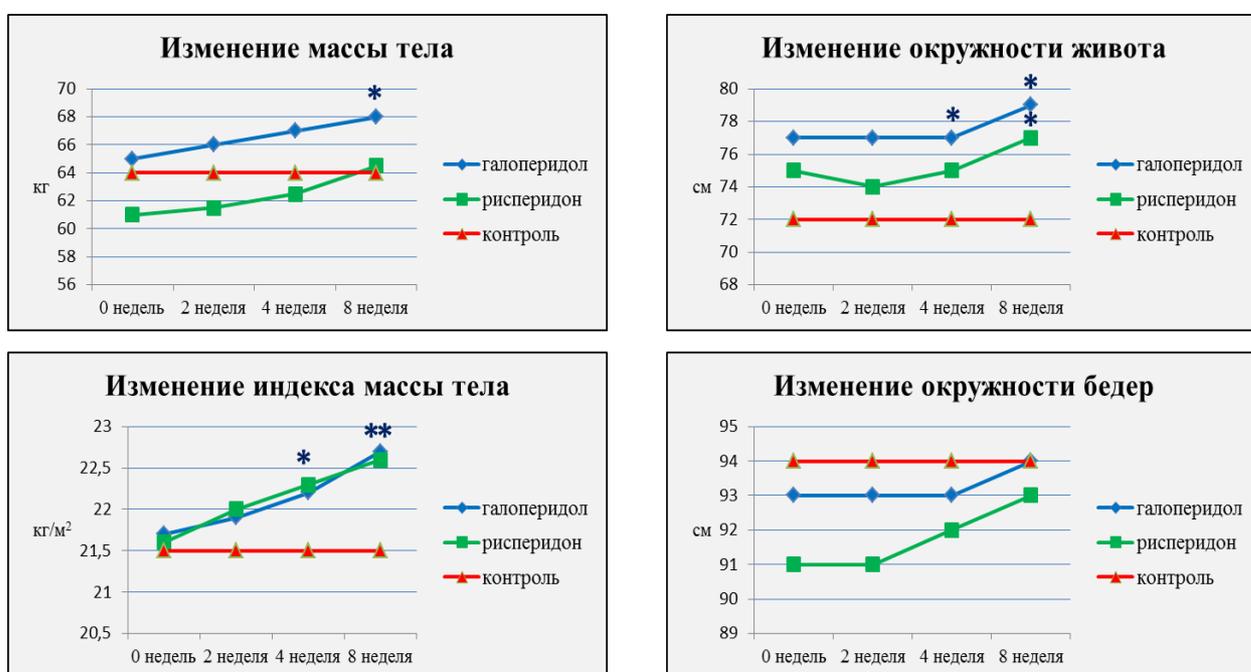
Увеличение ИМТ по сравнению с исходными значениями выявлено в обеих группах, начиная со 2-й недели терапии. Через 8 недель лечения ИМТ в группе больных, принимавших галоперидол, вырос на 4,6% ( $p=0,000001$ ), в группе пациентов, получавших терапию рисперидоном, – на 4,1% ( $p=0,000001$ ). Значения ИМТ 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 ( $p>0,05$ ) (рис. 1).

Таким образом, в обеих клинических группах, начиная 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.



\* – статистические различия по сравнению с показателями контрольной группы

**Рисунок 1** Изменения антропометрических показателей при терапии галоперидолом и рисперидоном.

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% ( $p=0,0001$ ).

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 ( $p=0,016$ ).

Выявлено, 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 адписина 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 ( $p=0,011$ ).

При терапии галоперидолом через 8 недель произошел рост показателей ОХ, ТАГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, апоА1, апоВ, ЛП(а) на 16,6-34%. В результате изменений количества ОХ, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП ИА увеличился на 26,6% ( $p=0,00003$ ). К концу 8-й недели терапии значения ОХ, ТАГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОН, апоА1, апоВ, ЛП(а), ИА превысили контрольные

величины. Содержание ХС ЛПВП статистически не изменилось и оставалось ниже контрольного показателя ( $p=0,00001$ ).

Через 8 недель у больных, принимавших рисперидон, обнаружено увеличение количества ОХ, ТАГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, apoA1, apoB, ЛП(a). Зарегистрировано повышение ИА относительно начального уровня на 14,8% ( $p=0,0000001$ ). Через 8 недель терапии рисперидоном показатели ОХ, ТАГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, apoB, ЛП(a) и ИА стали больше контрольных. Значение apoA1 до начала терапии рисперидоном было меньше контрольных показателей ( $p=0,044$ ), а 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 терапии галоперидолом через 8 недель содержание НЭЖК выросло, при этом превысило контрольные значения ( $p=0,000001$ ). Количество свободного глицерола уменьшилось и стало меньше контрольных показателей ( $p=0,002$ ). Описанные изменения привели к росту коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол», в результате чего он превысил подобный показатель из группы контроля ( $p=0,000001$ ).

В группе больных, принимавших рисперидон, через 8 недель лечения величина НЭЖК увеличилась и превысила контрольный показатель ( $p=0,000001$ ). Значение свободного глицерола статистически не изменилось. По причине роста содержания НЭЖК произошло увеличение коэффициента «НЭЖК/свободный глицерол», при этом он стал больше этого показателя из группы контроля ( $p=0,003$ ).

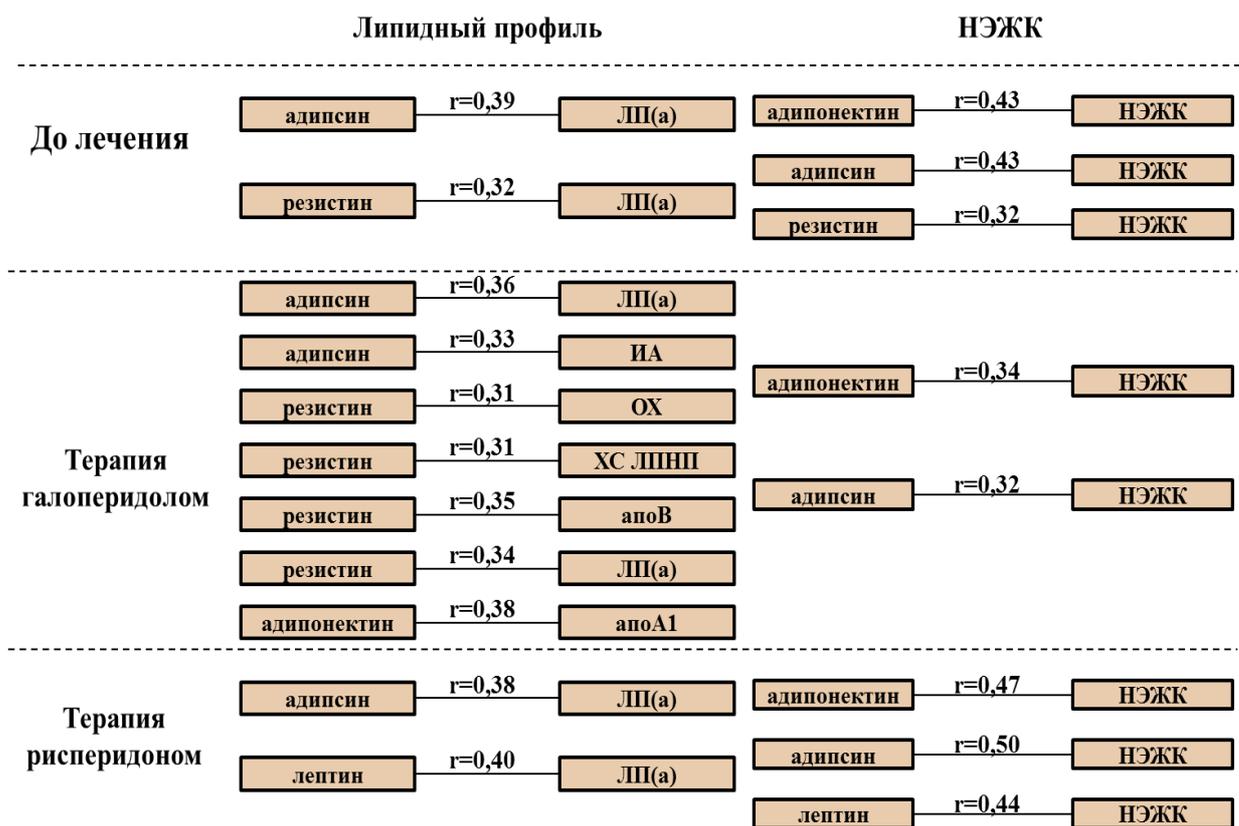
При терапии галоперидолом через 8 недель обнаружено увеличение количества адипонектина и снижение концентрации резистина. Показатели адипсина и лептина статистически не изменились. К концу 8-й недели терапии количество адипонектина и адипсина превысило контрольные значения ( $p=0,000001$ ), а содержание лептина было меньше аналогичного показателя группы контроля ( $p=0,047$ ). Величина резистина была

сопоставима с контрольным показателем ( $p=0,307$ ). Коэффициент «лептин/адипонектин» снизился и стал меньше контрольного значения ( $p=0,000001$ ).

При использовании рисперидона выявлено снижение количества адипонектина и увеличение содержания лептина. К концу терапии концентрации адипсина и лептина превысили контрольные показатели ( $p=0,026$ ). 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 и через 8 недель лечения статистически не отличалось от подобного показателя группы контроля ( $p=0,153$ ).

При сопоставлении изучаемых параметров между клиническими группами выявлено, что через 8 недель терапии количество адипонектина и адипсина 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% ( $p=0,0007$ ).

При проведении корреляционного анализа установлено, что 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) (рис. 2).



**Рисунок 2** Схемы корреляционных взаимоотношений между количеством адипокинов, показателями липидного профиля крови и содержанием НЭЖК (только статистически значимые результаты).

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 (рис. 2).

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), *LEPR* (rs1137101), *DRD2* (rs6277), *DβH* (rs1611115) и *HTR2A* (rs6313, rs7997012). 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 полиморфных вариантов генов *APOA1* (rs670), *APOC3* (rs5128), *APOE* (rs769452) и *DβH* (rs1611115) согласовывалось с равновесием Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Распределение частот генотипов у больных с первым эпизодом и в группе контроля для полиморфизмов генов *LEPR* (rs1137101), *DRD2* (rs6277) и *HTR2A* (rs6313, rs7997012) не соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ( $p < 0,05$ ). По этой причине последующее изучение этих полиморфных вариантов генов не проводилось.

Обнаружено, что 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. Аллель С и гомозиготный генотип С/С полиморфного варианта rs161115 чаще встречались у больных с первым эпизодом шизофрении, а генотипы С/Т и Т/Т, аллель Т – в группе контроля. 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), аллель С и генотип С/С полиморфного варианта гена *DβH* (rs161115) предрасполагают к развитию шизофрении.

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

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. 1).

Таблица 1

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

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

С риском развития шизофрении ассоциированы следующие сочетания полиморфных вариантов: -75GA *APOA1* / -3238CC *APOC3* / -1021CT *DβH* / -28ProPro *APOE*; -75GA *APOA1* / -3238CG *APOC3* / -1021CC *DβH* / -28LeuPro *APOE*; -75GA *APOA1* / -3238CG *APOC3* / -1021CT *DβH* / -28LeuPro *APOE*; -75GA *APOA1* / -3238CG *APOC3* / -1021CC *DβH* / -28ProPro *APOE*; -75GA *APOA1* / -3238GG *APOC3* / -1021CT *DβH* / -28LeuLeu *APOE*; -75GA *APOA1* / -3238GG *APOC3* / -1021TT *DβH* / -28LeuLeu *APOE*; -75AA *APOA1* / -3238CG *APOC3* / -1021CC *DβH* / -28LeuLeu *APOE*; -75AA *APOA1* / -3238GG *APOC3* / -1021TT *DβH* / -28LeuLeu *APOE*. Обнаружено, что имеются и протективные комбинации генов, максимально снижающие риск возникновения шизофрении: -75GG *APOA1* / -3238GG *APOC3* / -1021CT *DβH* / -28LeuLeu *APOE*; -75GG *APOA1* / -3238CG *APOC3* / -1021CT *DβH* / -28LeuPro *APOE*; -75GA *APOA1* / -3238CG *APOC3* / -1021TT *DβH* / -28LeuPro *APOE*.

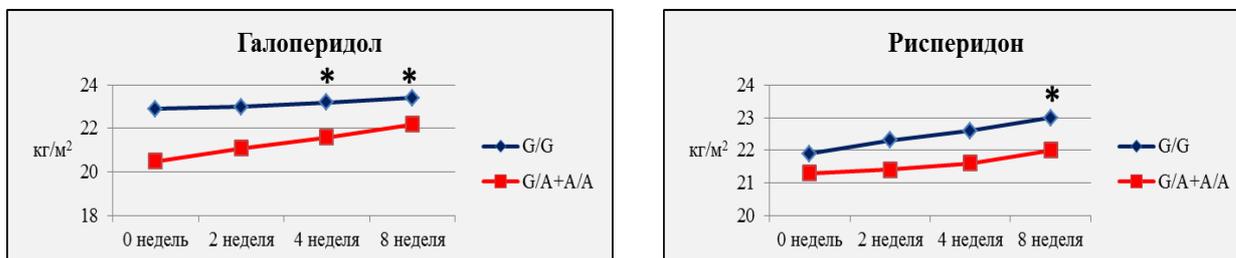
Ввиду того, что при изучении полиморфизма гена *APOE* в группах больных и контроля частота носительства генотипа Leu/Leu была более 95% расчёт антропометрических и биохимических параметров для генотипов этого полиморфного варианта гена не проводился.

В связи с тем, что гомозиготные генотипы по минорному аллелю полиморфных вариантов генов *APOA1*, *APOC3* и *DβH* 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 антропометрических и 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.

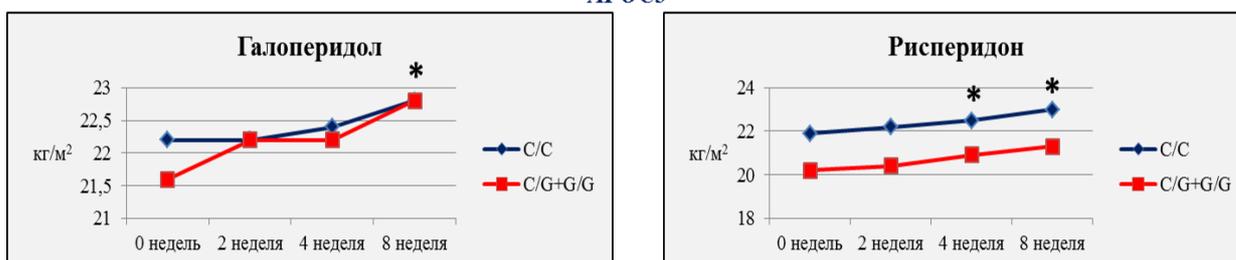
Установлено, что динамика увеличения массы тела, ИМТ, окружностей живота и бедер отличалась у носителей разных генотипов изучаемых полиморфных вариантов генов. Не смотря на это, к концу 8-й недели терапии все антропометрические параметры статистически не различались между носителями генотипов полиморфизмов rs1611115, rs670 и rs5128 (рис. 3).

Возможно, статистические отличия антропометрических показателей между носителями разных генотипов появятся при увеличении сроков терапии.

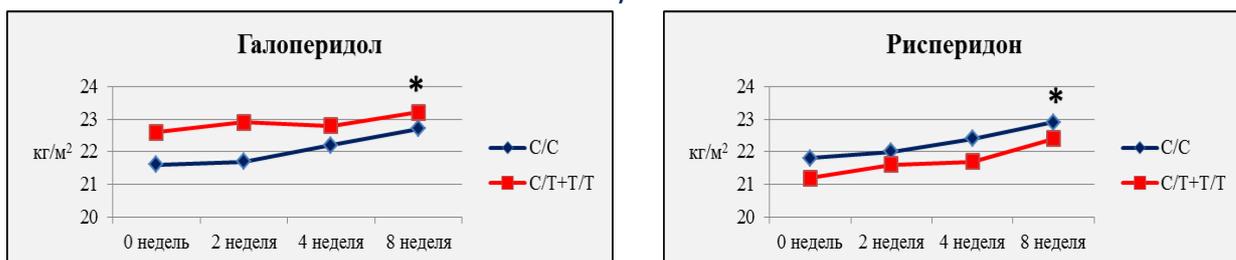
**Изменения индекса массы тела в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена *APOA1***



**Изменения индекса массы тела в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена *APOC3***



**Изменения индекса массы тела в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена *DβH***



**Рисунок 3** Изменения индекса массы тела при терапии галоперидолом и рисперидоном в зависимости от носительства генетических полиморфизмов.

При изучении показателей липидного профиля обнаружено, что в группе больных с первым эпизодом шизофрении, у обладателей генотипа G/G полиморфного варианта гена *APOA1* rs670 содержание ХС ЛПВП превысило количество ХС ЛПВП у носителей генотипов G/A+A/A ( $p=0,016$ ). Исследуемые параметры у носителей генотипа G/G не отличались от контрольных значений. Однако, у обладателей генотипов G/A+A/A контрольные величины превысили значения ТАГ ( $p=0,044$ ), ХС ЛПОНП ( $p=0,041$ ) и ЛП(a) ( $p=0,035$ ), а показатель ХС ЛПВП был меньше контрольного ( $p=0,000002$ ). По причине изменений ХС ЛПОНП и ХС ЛПВП

ИА стал больше подобного параметра группы контроля ( $p=0,000001$ ). При терапии галоперидолом наибольший рост атерогенных липидов (ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП), ТАГ и ЛП(а) 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 анализе липидного спектра крови в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена *APOC3* rs5128 установлено, что в группе больных первым эпизодом шизофрении, у носителей генотипа C/C, содержание ТАГ, ЛПОНП, апоВ и ИА превысили аналогичные показатели у обладателей генотипов C/G+G/G. У носителей генотипа C/C величина ХС ЛПВП была ниже контрольного значения ( $p=0,004$ ), остальные параметры соответствовали контрольным показателям. У обладателей генотипов C/G+G/G контрольные показатели превысили величины ТАГ ( $p=0,004$ ), ХС ЛПОНП ( $p=0,005$ ), ИА ( $p=0,011$ ). Концентрации ХС ЛПВП и апоА1 были меньше контрольных параметров ( $p=0,0006$  и  $p=0,012$ , соответственно). При терапии галоперидолом у носителей обоих генотипов произошел рост ОХ, атерогенных фракций липопротеинов (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП), ТАГ и ЛП(а). При этом значения ТАГ и ХС ЛПОНП у носителей генотипов C/G+G/G превысили аналогичные параметры у обладателей генотипа C/C. При применении рисперидона через 8 недель выявлены более выраженные изменения у носителей генотипа C/C: зафиксировано увеличение содержания ОХ и атерогенных фракций липопротеинов (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП), ТАГ, ЛП(а). В то же время у обладателей генотипов C/G+G/G обнаружено только увеличение концентрации ХС ЛПНП и ЛП(а).

При исследовании липидного профиля крови в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена *DβH* rs1611115 обнаружено, что у пациентов с первым эпизодом шизофрении показатели липидного профиля крови статистически не различались между носителями генотипов C/C и C/T+T/T. У носителей генотипа C/C значения ХС ЛПВП и апоА1 были меньше контрольных показателей ( $p=0,00009$  и  $p=0,0317$ ,

соответственно). В связи с изменениями количества ХС ЛПВП величина ИА превысила контрольную величину ( $p=0,002$ ). При терапии галоперидолом у обладателей обоих генотипов произошел рост ОХ и его атерогенных фракций, ЛП(а). Через 8 недель лечения у носителей генотипов С/Т+Т/Т величины ТАГ, ЛПОНП и ИА превосходили подобные показатели у обладателей генотипа С/С. При использовании рисперидона у обладателей генотипов С/С и С/Т+Т/Т зарегистрировано ухудшение показателей липидного спектра – увеличение количества ОХ и его атерогенных фракций, ЛП(а) и ИА. У носителей генотипа С/С значения ХС ЛПВП и апоА1 к концу 8-й недели стало меньше величин аналогичных параметров у обладателей генотипов С/Т+Т/Т.

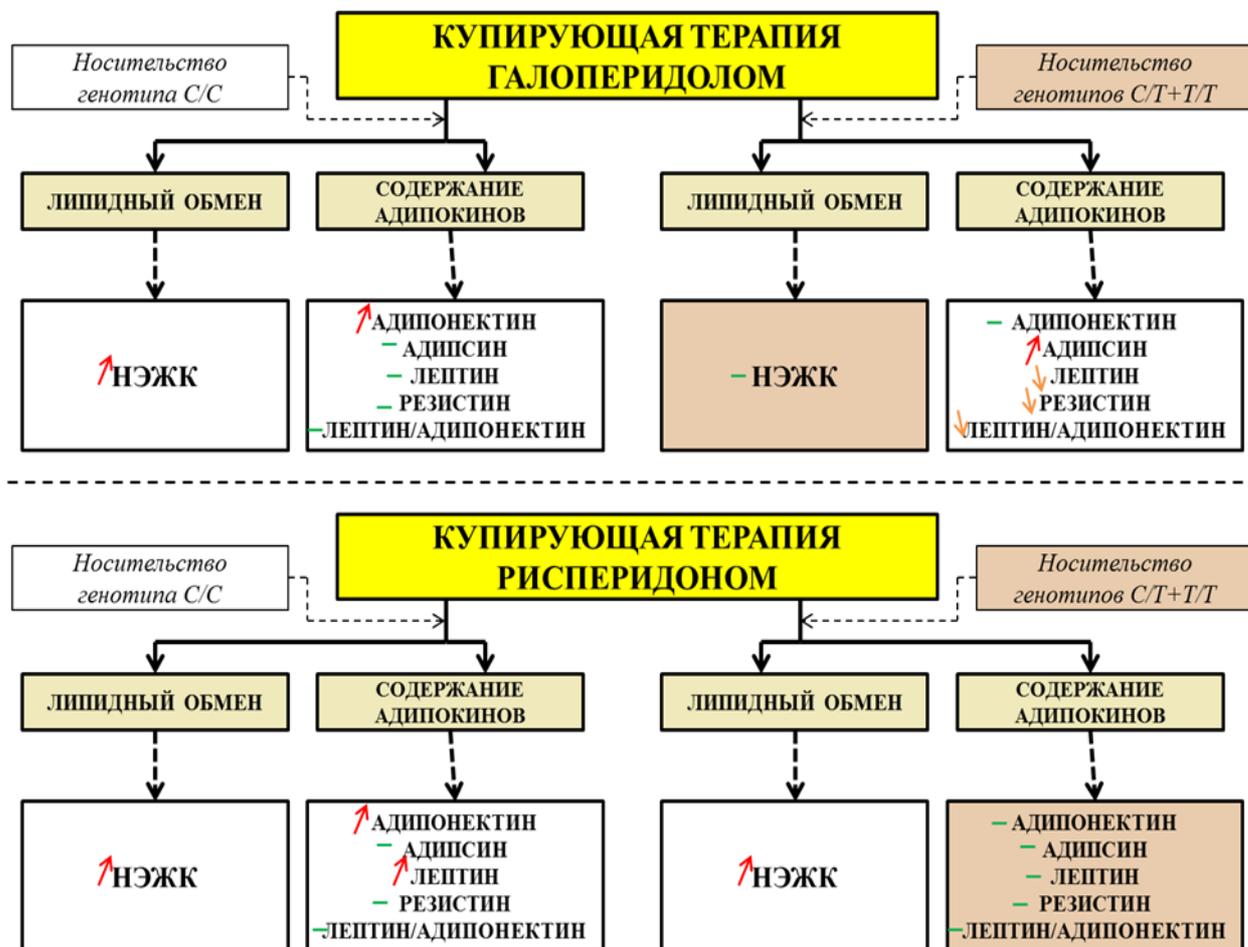
Изучение содержания НЭЖК и свободного глицерола в сыворотке крови в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена *DβH* rs1611115 позволило установить, что до начала антипсихотической терапии у больных с первым эпизодом шизофрении не было обнаружено статистических различий величин НЭЖК и свободного глицерола между обладателями генотипов С/С и С/Т+Т/Т. У обладателей обоих генотипов 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». У носителей генотипа С/С 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 (рис. 4)

При анализе количества адипокинов в сыворотке крови в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена *DβH* rs1611115 выявлено, что у больных с первым эпизодом шизофрении количество лептина у носителей генотипов С/Т+Т/Т превысило значение аналогичного параметра у обладателей генотипа С/С. Уровень адипонектина, адипсина, резистина и величина коэффициента «лептин/адипонектин» были сопоставимы между обладателями генотипов С/С и С/Т+Т/Т. При сравнении значений адипокинов у больных с первым эпизодом шизофрении с показателями группы контроля выявлено, что у носителей генотипа С/С 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 С/Т+Т/Т значения адипонектина, адипсина, лептина, резистина и коэффициента «лептин/адипонектин» статистически не различались между группой больных и группой контроля.

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». К концу лечения у обладателей обоих генотипов контрольные величины превысили показатели адипонектина и адипсина, а значение коэффициента «лептин/адипонектин» было меньше аналогичного параметра группы контроля. Через 8 недель терапии галоперидолом у носителей генотипов С/Т+Т/Т количество лептина стало меньше контрольной величины ( $p=0,039$ ).

При использовании рисперидона у обладателей генотипа С/С зарегистрировано повышение количества адипонектина и лептина ( $p=0,007$ ). Через 8 недель лечения концентрации адипонектина, адипсина и лептина превысили контрольные значения ( $p=0,015$ ,  $p=0,001$  и  $p=0,033$ ,

соответственно). У носителей генотипов С/Т+Т/Т статистических изменений изучаемых показателей не произошло. К концу лечения величины адипонектина, адипсина, лептина, резистина и коэффициента «лептин/адипонектин» были сопоставимы с контрольными показателями (рис. 4).



**Рисунок 4** Влияние терапии галоперидолом и рисперидоном на содержание НЭЖК и адипокинов в сыворотке крови в зависимости от носительства различных генотипов полиморфного варианта гена *DβH* (↑ - повышение величины показателя, ↓ - снижение величины показателя, – отсутствие изменений показателя).

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 С/Т+Т/Т психические расстройства были более тяжелыми, чем у носителей генотипа С/С (табл. 2).

Это было связано с большей выраженностью у носителей генотипа С/Т+Т/Т позитивных симптомов, а именно симптома «враждебности».

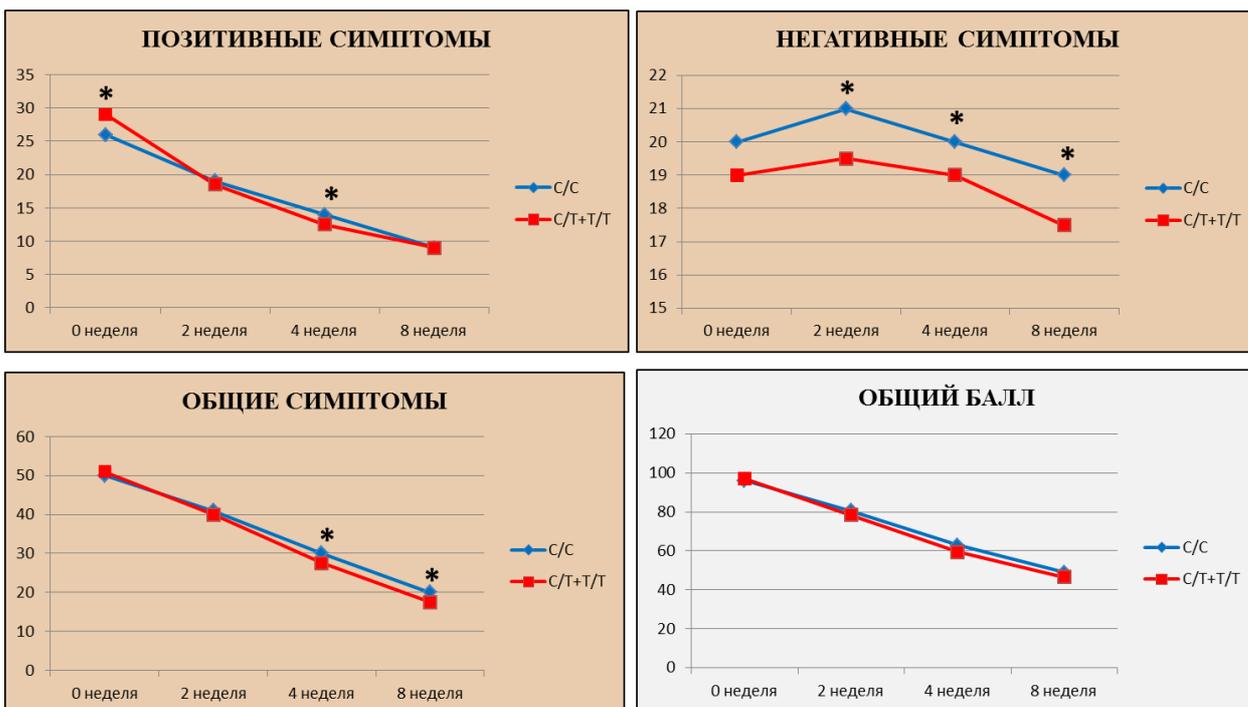
Таблица 2

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

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

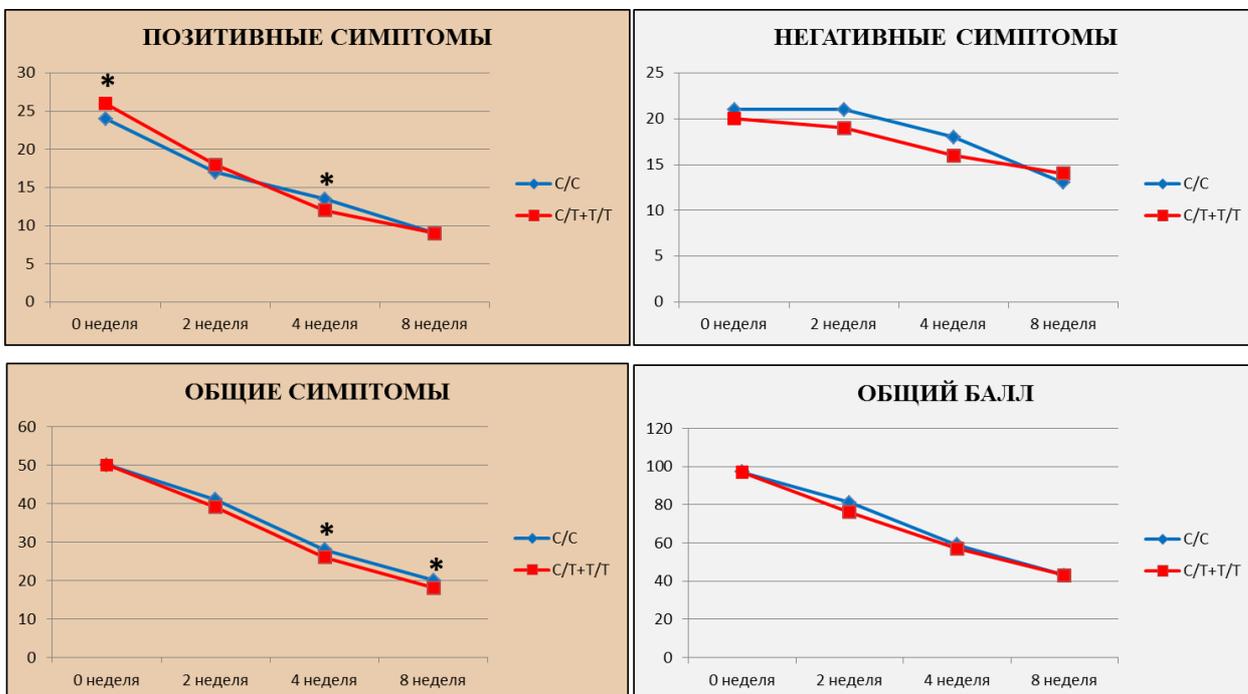
Примечание: n - число обследованных; р - уровень статистической значимости пациентов в зависимости от генотипа (Критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

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 и общие 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 обладателей различных генотипов стали одинаковыми, а общие симптомы оставались более тяжелыми у носителей генотипа С/С. 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 С/Т+Т/Т негативные симптомы были менее выраженными по сравнению с носителями генотипа С/С (рис. 5, 6).



\* – статистические различия по сравнению между носителями генотипов

**Рисунок 5** Динамика изменений симптомов шизофрении по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) при терапии галоперидолом в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена *DβH*.



\* – статистические различия по сравнению между носителями генотипов

**Рисунок 6** Динамика изменений симптомов шизофрении по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) при терапии рисперидоном в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта гена *DβH*.

## 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-β-гидроксилазы *DβH* (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 *DβH* 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 С/С полиморфизма гена *DβH* отмечается повышение уровня адипонектина в крови, а у обладателей генотипов С/Т+Т/Т выявляется рост содержания адипсина и снижение количества резистина, лептина и значения коэффициента «лептин/адипонектин». При использовании рисперидона у обладателей генотипа С/С обнаруживается повышение концентрации в крови адипонектина и лептина, тогда как у носителей генотипов С/Т+Т/Т содержание адипонектина, адипсина, лептина и резистина не изменяется.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Озорнин А.С., Озорнина Н.В., Говорин Н.В. Некоторые патофизиологические механизмы изменения показателей липидного спектра крови при антипсихотической терапии у больных острой шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – № 2. – С. 45-49.**

2. **Ozornina N.V., Ozornin A.S., Govorin N.V. Possible pathophysiological mechanisms of changes in several cytokines and in the lipid peroxidation and antioxidant defense system in first-episode schizophrenia patients // Neurochem. J. – 2013. - № 7. – P. 230–233.**

3. **Ozornin A., Govorin N. Blood lipid spectrum changes in first-episode schizophrenia patients treated with risperidone and haloperidol // European Psychiatry. – 2013. – Vol. 28(1). – P. 1.**

4. **Говорин Н.В., Озорнина Н.В., Озорнин А.С. Патогенетические механизмы изменений содержания некоторых цитокинов крови и параметров системы «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» в процессе психофармакотерапии у больных с острой шизофренией // Уральский журнал психиатрии, наркологии и психотерапии. – 2013. – № 2. – С. 14-25.**

5. **Говорин Н.В., Озорнин А.С., Озорнина Н.В., Солопова М.С. Нарушения липидного обмена у больных шизофренией при современной психофармакотерапии // «Доктор.Ру» Неврология и психиатрия. – 2014. – Т. 94, № 6. – С. 72-76.**

6. **Озорнин А.С., Озорнина Н.В., Говорин Н.В. Содержание полиненасыщенных жирных кислот в эритроцитарных мембранах и сыворотке крови и изменение процессов липопероксидации у больных с манифестацией шизофрении // Актуальные проблемы психиатрии и наркологии в современных условиях: сборник материалов Региональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы психиатрии и**

наркологии» (Чита, 26-27 мая 2016 года). – Чита: ГБОУ ВПО ЧГМА, 2016. – С. 80-82. [Электронное издание].

7. Озорнин А.С., Озорнина Н.В. Сравнительный анализ клинико-демографических показателей пациентов, впервые заболевших шизофренией и невротическими расстройствами // Актуальные проблемы психиатрии и наркологии в современных условиях: сборник материалов Региональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы психиатрии и наркологии» (Чита, 26-27 мая 2016 года). – Чита: ГБОУ ВПО ЧГМА, 2016. – С. 79-80. [Электронное издание].

8. Озорнин А.С., Озорнина Н.В., Говорин Н.В. Изменение процессов липопероксидации и содержания жирных кислот в эритроцитарных мембранах у больных с параноидной шизофренией // Российский психиатрический журнал. 2017. – №2. – С. 47-53.

9. Штань М.С., Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В. Исследование генетического полиморфизма аполипопротеина А-1 и липидного спектра у больных шизофренией // Российский психиатрический журнал. 2017. – № 3. – С. 41-49.

10. Штань М.С., Озорнин А.С., Говорин Н.В. Носительство полиморфизма Arg223Gln гена LEPR у больных шизофренией в Забайкалье // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2017. – Т. 95, № 2. – С. 11-14.

11. Озорнин А.С., Штань М.С., Говорин Н.В. Распространенность некоторых полиморфных локусов генов аполипопротеинов у больных шизофренией в Забайкальском крае // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 2. – С. 154-160.

12. Озорнин, А.С., Штань М.С., Говорин Н.В. Клинический случай изучения некоторых полиморфных вариантов генов у монозиготных братьев-близнецов, страдающих шизофренией // Психическое здоровье. – 2017. – № 9. – С. 48-53.

13. Говорин Н.В., Озорнин А.С., Штань М.С., Сахаров А.В. Изучение полиморфного варианта -75 G/A гена APOA-1 и показателей липидного обмена у лиц с шизофренией // Актуальные проблемы психиатрии и наркологии в современных условиях: Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы психиатрии и наркологии», посвященной 60-летию кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ЧГМА (Чита, 01-02 июня 2017 года). – Чита: ФГБОУ ВО ЧГМА, 2017. – С. 57-59. [Электронное издание].

14. Штань М.С., Озорнин А.С., Говорин Н.В. Риск развития дислипидемических нарушений у больных шизофренией при психофармакотерапии // Современные проблемы психиатрии и наркологии: Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 90-летию кафедры психиатрии Иркутского государственного медицинского университета, 85-летию со дня рождения профессора А.С. Боброва и 35-летию кафедры психиатрии и наркологии Иркутской

государственной медицинской академии последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск, 21-22 сентября 2017 г. / Под ред. Д.м.н., проф. В.С. Собенникова, д.м.н., доц. О.П. Ворсиной, к.м.н., доц. О.В. Петрунько – Иркутск: ИНЦХТ, 2017. – С. 122-124.

15. Говорин Н.В., Озорнин А.С., Штань М.С. Полиморфные варианты генов аполипопротеинов В, С3 у больных шизофренией // «Современные тенденции развития психиатрической помощи: от региональных моделей к общей концепции». [Электронное издание]: Материалы научно-практической конференции. Екатеринбург, 14-15 сентября 2017 г. / Под редакцией Н.Г. Незнанова, О.В. Лиманкина. – СПб.: Альта Астра, 2017. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM) – С. 42-43.

16. Говорин, Н.В., Озорнин А.С., Штань М.С. Изучение полиморфизма гена LEPR у больных с первым психотическим эпизодом // Школа В.М. Бехтерева: от истоков до современности: материалы Всероссийская науч.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб, 2017. – С. 106-107.

17. Говорин, Н.В., Озорнин А.С., Штань М.С. Полиморфные варианты генов аполипопротеинов В, С3 у больных шизофренией // «Современные тенденции развития психиатрической помощи: от региональных моделей к общей концепции»: материалы Всероссийская науч.-практ. конф. / Под ред. Н.Г. Незнанова, О.В. Лиманкина. – СПб.: Альта Астра, 2017. – С. 42-43.

18. Штань, М.С., Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В. Полиморфизм 75G/A гена APOA-1 в взаимосвязи с показателями липидного обмена у лиц с шизофренией // *Journal of Mental Health*. – 2017. – Vol. 1. – P. 57-59.

19. Озорнин А.С., Штань М.С., Говорин Н.В. Ассоциация полиморфизма гена APOC3 с липидным профилем больных шизофренией // *Психическое здоровье*. – 2018. – № 5. – С. 23-24.

20. Ivanova E., Govorin N., Ozornin A. Validation of the Russian Version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-Ru) and Normative Data // *Innovations in clinical neuroscience*. – 2018. – Vol. 15(9-10). – P. 32-49.

21. Озорнин А.С., Штань М.С., Говорин Н.В. Особенности липидного спектра у больных шизофренией в зависимости от полиморфизма 75G/A гена APOA-1 // *Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии: сборник материалов IV Российской конференции с международным участием (Томск, 22-23 мая 2018 года)* / под ред. Н.А. Бохана, С.А. Ивановой, Т.П. Ветлугиной. – Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2018. – С. 109-110.

22. Озорнин А.С., Штань М.С., Говорин Н.В. Поиск генов-кандидатов, ассоциированных с развитием параноидной шизофрении // *Актуальные проблемы психиатрии и наркологии в современных условиях: материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные*

проблемы психиатрии в современных условиях», посвященной 25-летию Краевой клинической психиатрической больницы имени В.Х. Кандинского (Чита, 13-14 сентября 2018 года). – Чита: РИЦ ЧГМА, 2018. – С. 94-96.

**23. Штань М.С., Озорнин А.С., Говорин Н.В. Особенности дислипидемических нарушений у больных с шизофренией при терапии галоперидолом и рисперидоном в зависимости от носительства некоторых генетических полиморфизмов // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № 1. – С. 29-37.**

24. Озорнин А.С., Озорнина Н.В., Сахаров А.В. Ассоциированная со стрессом манифестация поздней шизофрении // Актуальные проблемы психиатрии и наркологии в современных условиях: материалы всероссийской научно-практической конференции "I Кандинские чтения", посвященной 170-летию со дня рождения В.Х. Кандинского (Чита, 6-7 июня 2019 года). - Чита: РИЦ ЧГМА, 2019. – С. 90-94.

**25. Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В. Роль адипокинов в формировании метаболических нарушений у больных шизофренией // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 50-54.**

26. Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В., Терешков П.П. Изучение содержания адипокинов крови у больных с первым приступом шизофрении // Российский психиатрический журнал. – 2020. – № 5. – С. 96-102.

27. Озорнин А.С., Говорин А.В., Сахаров А.В. Исследование адипокинов крови у больных с первым эпизодом шизофрении // Актуальные проблемы психиатрии и наркологии в современных условиях: материалы всероссийской научно-практической конференции, посвященной 40-летию Забайкальского краевого наркологического диспансера (Чита, 29-30 октября 2020 года). - Чита: РИЦ ЧГМА, 2020. – С. 106-107.

**28. Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В., Терешков П.П., Дутова А.А. Изучение связи полиморфного варианта гена дофамин-бета-гидроксилазы rs1611115 (C-1021T) с содержанием свободных жирных кислот в сыворотке крови у больных шизофренией при терапии галоперидолом и рисперидоном (результаты оригинального исследования) // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 2. – С. 2-10.**

29. Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В., Дутова А.А. Исследование ассоциации между полиморфизмом гена дофамин-бета-гидроксилазы rs1611115 (C-1021T) и симптомами шизофрении при антипсихотической терапии // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2021. – Т. 110, № 1. – С. 5-12.

30. Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В., Дутова А.А., Емельянов А.С. Некоторые полиморфные варианты генов аполипопротеинов у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2021. – № 1. – С. 32-38.

31. Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В., Дутова А.А. Ассоциация между полиморфизмом гена дофамин-β-гидроксилазы rs1611115 (C-1021T) и уровнем адипокинов крови у больных с первым эпизодом шизофрении при антипсихотической терапии // Российский психиатрический журнал. – 2021. – № 3. – С. 67-75.

32. Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В., Терешков П.П. Изменение содержания адипокинов крови у больных с первым эпизодом шизофрении в процессе терапии галоперидолом и рисперидоном // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 9. – С.58-62.

33. Озорнин А.С., Говорин Н.В. Исследование полиморфизма гена дофамин-бета-гидроксилазы rs1611115 у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении // Актуальные проблемы психиатрии и наркологии в современных условиях: материалы всероссийской научно-практической конференции «II Кандинские чтения» (Чита, 10-11 июня 2021 года). – Чита: РИЦ ЧГМА, 2021. – С. 95-97.

34. Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В. Содержание адипонектина и лептина в крови при манифестации // Актуальные проблемы психиатрии и наркологии в современных условиях: материалы всероссийской научно-практической конференции «II Кандинские чтения» (Чита, 10-11 июня 2021 года). – Чита: РИЦ ЧГМА, 2021. – С. 92-93.

35. Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В. Метаболические нарушения у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии антипсихотиками первого и второго поколений в зависимости от носительства генотипов полиморфизма гена дофамин-β-гидроксилазы //XVII СЪЕЗД ПСИХИАТРОВ РОССИИ совместно с международным Конгрессом Всемирной психиатрической ассоциации «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению», 15–18 мая 2021 года, Санкт-Петербург [Электронный ресурс [www.psychiatr.ru/events/833](http://www.psychiatr.ru/events/833)]: материалы / под общей редакцией Н.Г. Незнанова. — СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2021. – С. 230-231. – ISBN 978-5-94651-088-2.

36. Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В. Содержание лептина и резистина у больных с первым эпизодом шизофрении при терапии рисперидоном //XVII СЪЕЗД ПСИХИАТРОВ РОССИИ совместно с международным Конгрессом Всемирной психиатрической ассоциации «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению», 15–18 мая 2021 года, Санкт-Петербург [Электронный ресурс [www.psychiatr.ru/events/833](http://www.psychiatr.ru/events/833)]: материалы / под общей редакцией Н.Г. Незнанова. — СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2021. – С. 231-232. – ISBN 978-5-94651-088-2.