

Изучение связи полиморфного варианта гена дофамин-бета-гидроксилазы rs161115 (C-1021T) с содержанием свободных жирных кислот в сыворотке крови у больных шизофренией при терапии галоперидолом и рисперидоном (результаты оригинального исследования)

А.С. Озорнин^{1,2}, Н.В. Говорин³, А.В. Сахаров¹, П.П. Терешков¹, А.С. Дутова¹

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Россия

² Государственное казенное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая психиатрическая больница имени В.Х. Кандинского», Чита, Россия

³ Государственная Дума Федерального Собрания Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. По данным разных авторов, метаболический синдром распространен более чем у 50 % больных шизофренией. Одной из причин формирования метаболического синдрома является избыточное содержание в крови незэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК). Известно, что антипсихотическая терапия у больных шизофренией сопряжена с увеличением количества НЭЖК в сыворотке крови. Дофамин-бета-гидроксилаза (ДβН) – фермент, участвующий в обмене дофамина и норадреналина. Некоторые полиморфные варианты гена ДβН ассоциированы с такими метаболическими нарушениями, как ожирение и сахарный диабет 2-го типа.

Цель исследования – изучение ассоциации между полиморфным вариантом гена дофамин-β-гидроксилазы (ДβН) rs161115 и содержанием незэстерифицированных жирных кислот у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении при терапии галоперидолом и рисперидоном.

Материал и методы. В исследование было включено 212 пациентов (109 больных мужского пола и 103 женского) с диагнозом «шизофрения параноидная, период наблюдения менее года» (F20.09). Возраст пациентов составил 27 ± 6 лет. В группу контроля вошли 132 здоровых добровольца. Пациенты и представители контрольной группы были европеоидной расы, родились и проживали на территории Забайкальского края. Они были сопоставимы между собой по полу и возрасту.

Геномную ДНК человека выделяли из лейкоцитов цельной крови. Анализ rs161115 проводили методом полимеразно-цепной реакции с электрофоретической детекцией продуктов. Содержание НЭЖК в сыворотке крови измеряли с использованием колориметрического метода определения медных солей. Уровень глицерола в сыворотке крови выявляли методом ферментативного фотометрического теста с глицерол-3-фосфатоксидазой. Рассчитывали коэффициент «НЭЖК/глицерол», отражающий степень утилизации жирных кислот.

Результаты. У больных с первым эпизодом параноидной шизофрении установлено повышенное содержание НЭЖК в сыворотке крови еще до начала антипсихотической терапии. При этом не обнаружено различий в количестве НЭЖК и свободного глицерола сыворотки крови между носителями генотипов С/С и С/Т + Т/Т. Терапия галоперидолом и рисперидоном сопровождалась повышением концентрации НЭЖК в сыворотке крови. У больных, получавших лечение рисперидоном, на 8-й неделе исследования содержание НЭЖК в сыворотке крови не различалось между носителями генотипов С/С и С/Т + Т/Т, в то время как в группе больных, принимавших галоперидол, на 8-й неделе терапии концентрация НЭЖК в сыворотке у носителей генотипа С/С была больше, чем у носителей генотипов С/Т + Т/Т. Различное влияние галоперидола и рисперидона на содержание НЭЖК и свободного глицерола в сыворотке крови обнаружено только у носителей генотипа С/С.

Заключение. Терапия галоперидолом и рисперидоном у больных с первым эпизодом шизофрении сопровождается увеличением содержания НЭЖК в сыворотке крови. Выраженность этих изменений зависит не только от используемого нейролептика, но и от носительства генотипов rs161115. Необходимы дальнейшие фармакогенетические исследования по изучению метаболических эффектов антипсихотиков в зависимости от генетических особенностей больных для разработки персонализированного подхода к терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, первый эпизод, галоперидол, рисперидон, незэстерифицированные жирные кислоты, ДβН, rs161115

КОНТАКТЫ: Озорнин А.С., aozor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0560-7138>

Говорин Н.В., <https://orcid.org/0000-0003-2955-6347>

Сахаров А.В., <https://orcid.org/0000-0001-8835-6607>

Терешков П.П., <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

Дутова А.А., <https://orcid.org/0000-0001-8285-6061>

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В., Терешков П.П., Дутова А.С. Изучение связи полиморфного варианта гена дофамин-бета-гидроксилазы rs161115 (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. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.001

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Study of the Polymorphic Variant of the Dopamine-Beta-Hydroxylase rs161115 (C-1021T) Gene with the Content of Free Fatty Acids in the Blood Serum of Schizophrenic Patients Treated with Haloperidol and Risperidone (Results of an Original Research)

A.S. Ozornin^{1,2}, N.V. Govorin³, A.V. Sakharov¹, P.P. Tereshkov¹, A.S. Dutova¹

¹ Chita State Medical Academy, Chita, Russia

² V. Kh. Kandinsky Territorial Clinical Psychiatric Hospital, Chita, Russia

³ State Duma Of The Federal Assembly Of The Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance. According to various authors, the metabolic syndrome is common in more than 50 % of patients with schizophrenia. One of the reasons for the formation of the metabolic syndrome is the excessive content of non-esterified fatty acids (NEFA) in the blood. It is known that antipsychotic therapy in patients with schizophrenia is associated with an increase in the amount of NEFA in the blood serum. Dopamine-β-hydroxylase (DβH) is an enzyme involved in the metabolism of dopamine and norepinephrine. Some polymorphic variants of the DβH gene are associated with metabolic disorders such as obesity and type 2 diabetes.

Research objective – to study the association between the polymorphic variant of the dopamine-β-hydroxylase (DβH) rs161115 gene and the content of non-esterified fatty acids in patients with the first episode of paranoid schizophrenia treated with haloperidol and risperidone.

Material and methods. The study included 212 patients (109 male and 103 female patients) with a diagnosis of «paranoid Schizophrenia, follow-up period less than a year» (F20.09). The age of the patients was 27 ± 6 years. The control group included 132 healthy volunteers. The patients and representatives of the control group were of Caucasian race, were born and lived in the territory of the Trans-Baikal Territory. They were comparable in gender and age.

Human genomic DNA was isolated from whole blood white blood cells. The analysis of rs161115 was carried out by polymerase chain reaction with electrophoretic detection of products. The content of NEFA in the blood serum was measured using the colorimetric method for determining copper salts. The level of glycerol in the blood serum was determined by an enzymatic photometric test with glycerol-3-phosphate oxidase. The coefficient of «NEFA/glycerol», reflecting the degree of utilization of fatty acids, was calculated.

Results. In patients with the first episode of paranoid schizophrenia, an increased content of NEFA in the blood serum was established even before the start of antipsychotic therapy. At the same time, there were no differences in the amount of NEFA and free serum glycerol between carriers of the C/C and C/T + T/T genotypes. Therapy with haloperidol and risperidone was accompanied by an increase in the concentration of NEFA in the blood serum. In patients treated with risperidone, at the 8th week of the study, the content of NEFA in the blood serum did not differ between carriers of the C/C and C/T + T/T genotypes, while, in the group of patients taking haloperidol, at the 8th week of therapy, the concentration of NEFA in the serum of carriers of the C/C genotype was greater than in carriers of the C/T + T/T genotypes. Different effects of haloperidol and risperidone on the content of NEFA and free glycerol in blood serum were found only in carriers of the C/C genotype.

Conclusion. Therapy with haloperidol and risperidone in patients with the first episode of schizophrenia is accompanied by an increase in the content of NEFA in the blood serum. The severity of these changes depends not only on the neuroleptic used, but also on the carrier of the rs161115 genotypes. Further pharmacogenetic studies are needed to study the metabolic effects of antipsychotics depending on the genetic characteristics of patients in order to develop a personalized approach to therapy.

KEY WORDS: schizophrenia, first episode, haloperidol, risperidone, non-esterified fatty acids, DβH, rs161115

CONTACTS: Ozornin A.S., aozor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0560-7138>
Govorin N.V., <https://orcid.org/0000-0003-2955-6347>
Sakharov A.V., <https://orcid.org/0000-0001-8835-6607>
Tereshkov P.P., <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>
Dutova A.S., <https://orcid.org/0000-0001-8285-6061>

CITATION: Ozornin A.S., Govorin N.V., Sakharov A.V., Tereshkov P.P., Dutova A.S. The study of the Polymorphic Variant of the Dopamine-Beta-Hydroxylase rs161115 (C-1021T) Gene with the Content of Free Fatty Acids in the Blood Serum of Schizophrenic Patients Treated with Haloperidol and Risperidone (Results of an original research) // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2021. – No. 2. – Pp. 2–10. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.57.2.001

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest.

Введение

В течение последних двух десятилетий изучению метаболических нарушений у больных шизофренией уделяется большое внимание. За это время в клиническую психиатрию прочно вошел термин «метаболический синдром», включающий в себя четыре компонента, связанных между собой по принципу порочного круга: инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия. Метаболический синдром диагностируется у более чем 50 % больных шизофренией и приводит к раннему формированию сердечно-сосудистой патологии, снижению качества жизни и ее продолжительности [1, 2]. При этом серьезное влияние на формирование метаболического синдрома оказывает антипсихотическая терапия. В то же время выраженность метаболических нарушений у больных шизофренией при психофармакотерапии различается и зависит не только от используемого антипсихотического препарата, но и от генетических факторов [3].

Установлено, что одной из причин формирования метаболического синдрома является избыточное содержание неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в плазме крови [4]. Жирные кислоты поступают с пищей или синтезируются в печени, стенке кишечника, легочной, жировой ткани, костном мозге, лактирующей молочной железе и в сосудистой стенке. Местом депонирования жирных кислот является жировая ткань, откуда они высвобождаются при гидролизе триглицеридов [5]. НЭЖК, составляя всего 5–10 % от всего пула жирных кислот плазмы крови, утилизируются и используются в качестве энергетического субстрата в миокарде, печени и мышцах. НЭЖК подавляют утилизацию глюкозы мышечной тканью и оказывают токсическое действие на β -клетки поджелудочной железы, что, в свою очередь, приводит к формированию инсулинорезистентности – ключевого компонента метаболического синдрома [6–8].

Дофамин β -гидроксилаза (D β H) – 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 изменена при различных нервно-психических заболеваниях, в том числе при шизофрении [9, 10]. Было установлено, что норадренергическая сигнализация и снижение активности D β H вовлечены в механизмы формирования сахарного диабета 2-го типа и ожирения [10]. Более того, некоторые полиморфные варианты гена D β H ассоциированы с этими метаболическими нарушениями [11].

Полиморфный вариант гена D β H (C-1021T) rs161115 ранее был изучен у больных шизофренией. Установлена ассоциация rs161115 не только с активностью D β H у больных шизофренией, но и с симптомами самого заболевания [9, 12]. В доступной нам литературе не встретилось сообщений об ассоциации rs161115 с содержанием жирных кислот в плазме крови, однако, по данным зарубежных авторов, rs161115 связан с тонусом периферического отдела симпатической нервной системы, контролирующей

различные обменные процессы, в том числе липолиз жировой ткани и синтез жирных кислот в печени [13–15]. Поскольку rs161115 связан с активностью фермента дофамин- β -гидроксилазы, участвующего в обмене дофамина и норадреналина, ассоциация rs161115 с выраженностью клинических и побочных эффектов нейролептиков высоко вероятна.

Цель исследования – изучение ассоциации между полиморфным вариантом rs161115 гена дофамин- β -гидроксилазы (D β H) и содержанием неэстерифицированных жирных кислот у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении при терапии галоперидолом или rispеридоном.

Материалы и методы

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 июня 2003 г. Исследование одобрено в локальном этическом комитете ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России 22 января 2016 г., протокол № 76. От всех обследованных получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование проводилось с 2016 по 2020 г. на базе Краевой клинической психиатрической больницы имени 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: пациенты мужского и женского пола европеоидной расы с диагнозом «шизофрения параноидная, период наблюдения менее года» (F20.09), наличие острого психотического состояния (общий балл по шкале позитивных и негативных синдромом (PANSS) не менее 80), возраст от 18 до 40 лет, индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 25 кг/м², нормальные показатели при физикальном обследовании жизненно важных функций, клинических лабораторных анализов, электрокардиограммы.

Критерии исключения из исследования: беременность, период лактации, злоупотребление алкоголем и употребление других психоактивных веществ, наличие в анамнезе эндокринных заболеваний, хронического вирусного гепатита В и С, опухолевых образований, судорожного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения, менингита, энцефалита.

Согласно вышеописанным критериям, изначально было скринировано 238 больных, но в дальнейшем 26 пациентов были исключены 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 завершило 212 пациентов (109 больных мужского пола и 103 – женского). Возраст больных составил 27 ± 6 лет.

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, разделенные 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.

В 1-й группе при включении больных в исследование общий балл по шкале PANSS составил 96 (91; 105), ИМТ – 21,74 (19,64; 24,17). Во 2-й группе общий балл по шкале PANSS был равен 97 (92; 105), ИМТ – 21,60 (19,53; 23,71). В обеих клинических группах среди позитивных симптомов были наиболее выраженными бред, галлюцинаторное поведение, подозрительность, среди общих симптомов – тревога, напряжение, снижение рассудительности и осознания болезни.

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 одинаковыми.

Оценку психического состояния по шкале PANSS и расчет ИМТ осуществляли 5 раз: до начала антипсихотической терапии, а также через 2, 4, 6 и 8 недель лечения.

В группу контроля вошли 132 здоровых добровольца европеоидной расы, родившихся и проживающих в Забайкальском крае. Представители контрольной группы были сопоставимы по полу и возрасту с исследуемыми больными (мужчин было 62, женщин 70, средний возраст 26 ± 4 лет) и не принимали антипсихотические препараты.

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 адипокинов – дважды (до начала терапии и через 8 недель лечения).

Молекулярно-генетические и биохимические исследования были проведены на базе лаборатории молекулярной генетики и лаборатории экспериментальной и клинической биохимии Научно-исследова-

тельского института молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Геномную ДНК человека выделяли из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (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. Выявление полиморфного варианта гена $D\beta H$ (C-1021T) rs 1611115 в геноме человека методом ПЦР осуществляли с помощью реагентов «SNP-экспресс» НПФ «Литех» (г. Москва).

Для определения общего уровня НЭЖК использовали колориметрический метод определения медных солей [16]. Уровень глицерола в сыворотке крови определяли методом ферментативного фотометрического теста с глицерол-3-фосфатодексазой [17, 18]. Рассчитывали коэффициент «НЭЖК/глицерол», отражающий степень утилизации жирных кислот.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с применением пакетов анализа программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Оценивали распределение генотипов соответствию закону Харди – Вайнберга (использовали онлайн-ресурс <https://www.easycalculation.com/health/hardy-weinberg-equilibrium-calculator.php>). При сравнении частот по качественному бинарному признаку использовали критерий «хи-квадрат» Пирсона (χ^2), статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Проверку на нормальность распределения количественных показаний телей проводили с использованием критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Поскольку не все изучаемые показатели подчинялись нормальному закону распределения, применяли непараметрические методы статистической обработки данных. Описательная статистика изучаемых параметров представлена медианой и межквартильным интервалом (25-го; 75-го процентиля). Сравнение независимых выборок производили с помощью U -критерия Манна – Уитни, для сравнения двух зависимых групп по одному признаку применяли критерий Вилкоксона. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Динамика редукции психопатологических расстройств в обеих клинических группах в первые две недели терапии была примерно одинаковой, однако с 4-й недели лечения во 2-й группе улучшение психического состояния по данным шкалы PANSS происходило быстрее. После 8 недель терапии в 1-й группе общий балл составил 48,0 (44,0; 51,0), а во 2-й – 43,0 (40,0; 48,0) ($p = 0,0002$), при этом сумма баллов негативных симптомов в 1-й клинической группе была больше, чем во 2-й ($p = 0,000001$).

Увеличение ИМТ при терапии галоперидолом и рисперидоном наблюдалось на протяжении всего периода исследования начиная со 2-й недели антипсихотической терапии, при этом ИМТ между

клиническими группами не различался на протяжении всего исследования. В группе больных, принимающих галоперидол, статистические различия ИМТ с контрольными значениями появились на 4-й неделе терапии, а в группе пациентов, получающих лечение рисперидоном, – на 6-й. Описанная динамика изменений ИМТ согласуется с литературными источниками. Так, Л.Н. Горобец и соавт. (2014) указывали на увеличение массы тела у больных шизофренией при терапии галоперидолом и антипсихотиками второго поколения уже с первого месяца лечения [19].

Таблица 1. Соответствие генотипов rs161115 равновесию Харди – Вайнберга

Группа	Генотип	Наблюдаемые частоты	HWE	χ^2	<i>p</i>
F20.09, <i>n</i> = 212	C/C	0,679	0,694	0,383	0,536
	C/T	0,298	0,278		
	T/T	0,023	0,028		
Контроль, <i>n</i> = 132	C/C	0,530	0,538	0,327	0,567
	C/T	0,409	0,394		
	T/T	0,060	0,068		

Примечание. *n* – количество обследованных, HWE – ожидаемые частоты по закону Харди – Вайнберга, χ^2 – хи-квадрат, *p* – уровень значимости различий между группами.

Таблица 2. Сравнение частот генотипов и аллелей rs161115 в исследуемой и контрольной группах

Генотипы и аллели	F 20.09 <i>n</i> = 212	Контроль <i>n</i> = 152	χ^2	<i>p</i>
C/C	0,660	0,543	9,15	0,01
C/T	0,316	0,404		
T/T	0,024	0,053		
C	0,833	0,737	5,20	0,02
T	0,167	0,263		

Примечание. *n* – количество обследованных, χ^2 – хи-квадрат, *p* – уровень значимости различий между группами. Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Таблица 3. Уровень незэстерифицированных жирных кислот в сыворотке крови у здоровых и больных с первым эпизодом шизофрении (Ме (25-й; 75-й))

Параметры	Контроль (<i>n</i> = 132)	Пациенты (<i>n</i> = 212)	<i>p</i>
НЭЖК, мкмоль/л	407,65 (362,95; 470,30)	488,52 (401,30; 624,92)	0,000001
Свободный глицерол, мкмоль/л	47,41 (35,54; 66,47)	49,51 (37,48; 66,35)	0,698
НЭЖК/глицерол, усл. ед.	10,11 (5,73; 10,48)	10,41 (5,98; 15,91)	0,009

Примечание. *n* – число обследованных; *p* – уровень статистической значимости между группой пациентов и группой контроля (критерий Манна – Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

При изучении rs161115 были выявлены все искомые генотипы. Распределение их частот в группе больных и группе контроля подчинялось эквилибриуму Харди – Вайнберга (*p* = 0,536 и 0,567 соответственно) (табл. 1).

У пациентов с шизофренией по сравнению с контрольной группой чаще отмечалось носительство аллеля С изучаемого полиморфного варианта. Так, в группе пациентов чаще наблюдалось носительство генотипа C/C, а в группе здоровых добровольцев – генотипа C/T (табл. 2).

В связи с редкой частотой носителей гомозиготного генотипа T/T в группе больных и группе контроля для усиления мощности выборки носители аллеля T были объединены в одну группу – C/T + T/T.

Обнаружено, что количество НЭЖК у больных шизофренией на 19,8 % превысило контрольные показатели (*p* = 0,000001). Содержание свободного глицерола между группой больных и контроля не различалось (*p* = 0,698). По причине увеличения содержания НЭЖК у больных в сыворотке крови коэффициент «НЭЖК / свободный глицерол» превысил на 3,0 % контрольные значения (*p* = 0,009) (табл. 3).

При изучении количества НЭЖК и свободного глицерола в сыворотке крови у больных в зависимости от носительства того или иного генотипа было выявлено, что изучаемые показатели не различались между носителями генотипов C/C и C/T + T/T (*p* = 0,410 и 0,701 соответственно). При этом содержание НЭЖК в сыворотке крови превысило контрольные показатели у носителей генотипа C/C (*p* = 0,000001) и генотипов C/T + T/T (*p* = 0,00008) (табл. 4).

При терапии галоперидолом на 8-й неделе исследования зарегистрировано увеличение содержания НЭЖК в сыворотке крови по сравнению с исходными величинами у носителей генотипа C/C на 17,0 % (*p* = 0,00002), у носителей генотипа C/T + T/T – на 4,5 % (*p* = 0,00008). У носителей генотипов C/C произошло снижение уровня свободного глицерола в сыворотке крови на 18,7 % (*p* = 0,0002), а у носителей генотипа C/T + T/T – на 28,3 % (*p* = 0,000008). Описанные изменения привели к росту коэффициента «НЭЖК / свободный глицерол» у носителей генотипа C/C на 40,6 % (*p* = 0,000008), у носителей генотипа C/T + T/T – на 40,1 % (*p* = 0,000008). Поскольку увеличение содержания НЭЖК у носителей генотипа C/C было более выраженным, количество НЭЖК на 8-й неделе лечения у носителей генотипа C/C превысило значения указанного показателя у носителей генотипа C/T+T/T на 21,5 % (*p* = 0,013) (табл. 5).

В группе больных, получавших лечение рисперидоном, на 8-й неделе терапии содержание НЭЖК в сыворотке крови увеличилось на 4,4 % (*p* = 0,045), у носителей генотипа C/C – на 4,2 % (*p* = 0,021). Статистически значимых изменений уровня свободного глицерола у носителей обоих генотипов не произошло. Изучаемые показатели на 8-й неделе исследования не различались между носителями генотипов C/C и C/T+T/T (табл. 6).

При сопоставлении биохимических параметров у носителей генотипа C/C между обеими клиническими группами выявлено, что до начала терапии между

Таблица 4. Уровень незэстерифицированных жирных кислот в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении в зависимости от генотипов rs1611115 (Ме [25-й; 75-й])

Параметры	С/С		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)	471,49 (392,05; 570,12) p = 0,000001 p ₁ = 0,410	404,06 (365,84; 463,14)	484,10 (402,59; 609,83) p = 0,00008 p ₁ = 0,410
Свободный глицерол, мкмоль/л	53,15 (35,31; 73,25)	49,45 (38,44; 65,39) p = 0,878 p ₁ = 0,701	48,08 (36,13; 64,05)	52,47 (35,61; 70,87) p = 0,643 p ₁ = 0,701
НЭЖК/глицерол, усл. ед.	8,77 (5,21; 10,48)	10,07 (5,96; 13,71) p = 0,009 p ₁ = 0,931	9,98 (7,01; 10,48)	9,25 (5,90; 15,54) p = 0,263 p ₁ = 0,931

Примечание. n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна – Уитни); p₁ – уровень статистической значимости различий между показателями в группах пациентов с различными генотипами (критерий Манна – Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Таблица 5. Уровень незэстерифицированных жирных кислот в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении, носителей генотипов С/С и С/Т+Т/Т rs1611115, при терапии галоперидолом (Ме [25-й; 75-й])

Параметры	Носители генотипа С/С (n = 66)		Носители генотипов С/Т+Т/Т (n = 39)	
	До терапии	8-я неделя терапии	До терапии	8-я неделя терапии
НЭЖК, мкмоль/л	493,42 (428,82; 615,36) p = 0,000001 p ₂ = 0,444	577,26 (461,97; 704,85) p = 0,000001 p₁ = 0,00002 p₂ = 0,013	455,19 (402,59; 572,75) p = 0,009 p ₂ = 0,444	475,76 (447,0; 519,88) p = 0,0006 p₁ = 0,000008 p₂ = 0,013
Свободный глицерол, мкмоль/л	49,38 (38,40; 60,38) p = 0,603 p ₂ = 0,231	40,13 (32,14; 49,83) p = 0,001 p₁ = 0,00002 p ₂ = 0,186	57,27 (46,09; 70,87) p = 0,211 p ₂ = 0,231	41,05 (35,27; 57,39) p = 0,447 p₁ = 0,000008 p ₂ = 0,186
НЭЖК/глицерол, усл. ед.	10,75 (7,73; 13,46) p = 0,0009 p ₂ = 0,243	15,11 (10,53; 20,49) p = 0,000001 p₁ = 0,000008 p₂ = 0,033	8,55 (5,86; 13,81) p = 0,864 p ₂ = 0,243	11,98 (8,03; 16,08) p = 0,015 p₁ = 0,000008 p₂ = 0,033

Примечание. n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна – Уитни); p₁ – уровень статистической значимости различий по сравнению с группами до лечения (критерий Вилкоксона); p₂ – уровень статистической значимости различий между показателями в группах с различными генотипами (критерий Манна – Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

Таблица 6. Уровень незэстерифицированных жирных кислот в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении, носителей генотипов С/С и С/Т+Т/Т rs1611115, при терапии рисперидоном (Ме [25-й; 75-й])

Параметры	Носители генотипа С/С (n = 69)		Носители генотипов С/Т+Т/Т (n = 38)	
	До терапии	8-я неделя терапии	До терапии	8-я неделя терапии
НЭЖК, мкмоль/л	453,05 (361,23; 569,05) p = 0,002 p ₂ = 0,187	472,86 (398,68; 644,72) p = 0,00001 p₁ = 0,045 p ₂ = 0,195	481,51 (382,62; 641,46) p = 0,003 p ₂ = 0,187	501,86 (430,71; 735,69) p = 0,0001 p₁ = 0,021 p ₂ = 0,195
Свободный глицерол, мкмоль/л	50,64 (37,10; 75,50) p = 0,865 p ₂ = 0,999	51,16 (34,65; 72,48) p = 0,873 p ₁ = 0,434 p ₂ = 0,361	50,15 (38,32; 69,28) p = 0,342 p ₂ = 0,999	48,32 (32,44; 60,55) p = 0,751 p ₁ = 0,064 p ₂ = 0,361
НЭЖК/глицерол, усл. ед.	8,98 (5,29; 14,91) p = 0,204 p ₂ = 0,578	9,93 (5,70; 17,94) p = 0,011 p ₁ = 0,157 p ₂ = 0,334	9,39 (5,90; 14,82) p = 0,653 p ₂ = 0,578	9,52 (7,59; 22,58) p = 0,106 p₁ = 0,012 p ₂ = 0,334

Примечание: n – число обследованных; p – уровень статистической значимости различий по сравнению с контролем (критерий Манна – Уитни); p₁ – уровень статистической значимости различий по сравнению с группами до лечения (критерий Вилкоксона); p₂ – уровень статистической значимости различий между показателями в группах с различными генотипами (критерий Манна – Уитни). Жирным шрифтом выделены значимые результаты.

группами статистически значимой разницы не было. На 8-й неделе наблюдения у больных, получавших лечение галоперидолом, количество НЭЖК в сыворотке крови было на 22,1 % ($p = 0,002$) больше, а свободного глицерола – на 27,5 % ($p = 0,002$) меньше, чем у пациентов, принимавших рисперидон.

У носителей генотипа С/Т + Т/Т не обнаружено статистически значимых различий содержания НЭЖК и глицерола в сыворотке крови между пациентами, принимавшими галоперидол и рисперидон, до начала терапии и на 8-й неделе лечения.

Данные зарубежных авторов 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, ранее не принимавших лечение, увеличение НЭЖК в крови, а X. Zhou et al. (2020) – их снижение [20, 21]. В нашем исследовании у больных с первым эпизодом шизофрении еще до начала психофармакотерапии выявлено увеличение содержания НЭЖК по сравнению с контрольными значениями. При этом содержание НЭЖК в сыворотке крови у пациентов не различалось между носителями генотипов С/С и С/Т + Т/Т полиморфного варианта гена rs1611115.

Механизмы повышения содержания НЭЖК в сыворотке крови у больных шизофренией до конца не установлены. Возможно, они связаны 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 триглицеридов и повышение концентрации свободных жирных кислот [14, 22, 23]. 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 [24].

По данным литературы, антипсихотическая терапия у больных шизофренией сопровождается увеличением количества НЭЖК в сыворотке крови [25, 26]. Мы наблюдали повышение концентрации НЭЖК в сыворотке крови при терапии как галоперидолом, так и рисперидоном. При этом у больных, получавших лечение рисперидоном, на 8-й неделе наблюдения содержание НЭЖК статистически не различалось между носителями разных генотипов rs1611115, в то время как в группе больных, принимавших галоперидол, в конечной точке исследования у носителей генотипа С/С rs1611115 концентрация НЭЖК в сыворотке крови была больше по сравнению с таковой у носителей генотипов С/Т + Т/Т.

При сопоставлении изучаемых параметров между двумя клиническими группами обнаружено, что на 8-й неделе лечения у носителей генотипа С/С содержание НЭЖК в сыворотке крови было больше у пациентов, принимавших галоперидол, а у носителей генотипа

С/Т + Т/Т различий в концентрации НЭЖК между двумя клиническими группами выявлено не было.

Наблюдаемое нами повышение массы тела и уровня НЭЖК в сыворотке крови у больных шизофренией при антипсихотической терапии может быть обусловлено блокадой нейрорептиками серотониновых, гистаминовых и дофаминовых рецепторов [6, 27]. Ассоциация rs1611115 с метаболическими нарушениями при антипсихотической терапии ранее не изучалась. Обнаруженное нами на 8-й неделе терапии галоперидолом повышенное содержание НЭЖК в сыворотке крови у носителей генотипа С/С по сравнению с генотипами С/Т+Т/Т, возможно, связано с неодинаковой активностью DβH у носителей разных генотипов [9]. Безусловно, механизмы влияния rs1611115 на клинические эффекты нейрорептиков требуют более глубокого изучения.

Обнаруженное нами увеличение коэффициента «НЭЖК / свободный глицерол» при антипсихотической терапии свидетельствует о нарушении утилизации НЭЖК у больных шизофренией. 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 триацилглицеролов, холестерина и липопротеидов низкой плотности [5, 20]. Описанные патологические изменения могут приводить к формированию метаболического синдрома.

Настоящее исследование имело ряд ограничений. Во-первых, в этом исследовании не определялся продукт rs1611115 – концентрация и активность DβH. Во-вторых, при скринировании больных и представителей контрольной группы не учитывался характер их питания, диетические предпочтения, что могло отразиться на величине изучаемых параметров в начале исследования. В-третьих, назначение препарата происходило эмпирическим путем, без использования рандомизации. В-четвертых, период наблюдения за пациентами был 8 недель. Не исключено, что при дальнейшем наблюдении могут появиться иные закономерности изменений содержания НЭЖК в сыворотке крови при терапии галоперидолом и рисперидоном в зависимости от носительства того или иного генотипа rs1611115.

Заключение

В результате проведенного исследования у больных с первым эпизодом параноидной шизофрении установлено повышенное содержание НЭЖК в сыворотке крови еще до начала антипсихотической терапии. При этом не обнаружено различий в количестве НЭЖК и свободного глицерола сыворотки крови между носителями генотипов С/С и С/Т + Т/Т. Терапия галоперидолом и рисперидоном сопровождалась повышением концентрации НЭЖК в сыворотке крови. У больных, получавших лечение рисперидоном, на 8-й неделе исследования содержание НЭЖК в сыворотке крови не различалось между носителями генотипов С/С и С/Т + Т/Т, в то время как в группе

больных, принимавших галоперидол, на 8-й неделе терапии концентрация НЭЖК в сыворотке у носителей генотипа С/С была больше, чем у носителей генотипов С/Т + Т/Т. Различное влияние галоперидола и рисперидона на содержание НЭЖК и свободного глицерола в сыворотке крови обнаружено только у носителей генотипа С/С.

Таким образом, терапия галоперидолом и рисперидоном у больных с первым эпизодом шизофрении

сопровождается увеличением содержания НЭЖК в сыворотке крови. Выраженность этих изменений зависит не только от используемого нейролептика, но и от носительства генотипов rs1611115. Необходимы дальнейшие фармакогенетические исследования по изучению метаболических эффектов антипсихотиков в зависимости от генетических особенностей больных для разработки персонализированного подхода к терапии.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Naderyan Fe'li S., Yassini Ardekani S.M., Fallahzadeh H. et al. Metabolic syndrome and 10-year risk of cardiovascular events among schizophrenia inpatients treated with antipsychotics // *Med J Islam Repub Iran.* – 2019. – Vol. 33. – P. 97.
- Shojaeimotlagh V., Hashiehbf A., Karami M. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Iranian patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Diabetes Metab Syndr.* – 2019. – Vol. 13, no. 1. – Pp. 143–147.
- Gassó P., Arnaiz J.A., Mas S., Lafuente A. et al. Association study of candidate genes with obesity and metabolic traits in antipsychotic-treated patients with first-episode psychosis over a 2-year period // *J Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 34, no. 5. – Pp. 514–523.
- Цветкова М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н. Роль незатерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // *Артериальная гипертензия.* – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 93–103.
- Исаева А.П., Гаппарова К.М., Чехонина Ю.Г. и др. Свободные жирные кислоты и ожирение: состояние проблемы // *Вопросы питания.* – 2018. – № 1 (87). – С. 18–27. – DOI: 10.24411/0042-8833-2018-10002
- Горобец Л.Н., Буланов В.С., Василенко Л.М. и др. Метаболические расстройства у больных шизофренией в процессе терапии атипичными антипсихотическими препаратами // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2012. – № 9 (112). – С. 90–96.
- Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома // *Ожирение и метаболизм.* – 2004. – № 1 (1). – С. 10–16.
- Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S. et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds // *Ther Adv Cardiovasc Dis.* – 2017. – Vol. 11 (8). – Pp. 215–225. – DOI: 10.1177/1753944717711379
- Cubells J.F., Sun X., Li W. et al. Linkage analysis of plasma dopamine β-hydroxylase activity in families of patients with schizophrenia // *Hum Genet.* – 2011. – Vol. 130 (5). – Pp. 635–643. – DOI: 10.1007/s00439-011-0989-6
- Gonzalez-Lopez E., Vrana K.E. Dopamine beta-hydroxylase and its genetic variants in human health and disease // *J Neurochem.* – 2020. – Vol. 152 (2). – Pp. 157–181. – DOI: 10.1111/jnc.14893
- Barbitoff Y.A., Serebryakova E.A., Nasykhova Y.A. et al. Identification of Novel Candidate Markers of Type 2 Diabetes and Obesity in Russia by Exome Sequencing with a Limited Sample Size // *Genes (Basel).* – 2018. – Vol. 9 (8). – P. 415. – DOI: 10.3390/genes9080415
- Punchaichira T.J., Mukhopadhyay A., Kukshal P. et al. Association of regulatory variants of dopamine β-hydroxylase with cognition and tardive dyskinesia in schizophrenia subjects // *J Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 34 (3). – Pp. 358–369. – DOI: 10.1177/0269881119895539
- Barrie E.S., Weinschenker D., Verma A. et al. Regulatory polymorphisms in human DBH affect peripheral gene expression and sympathetic activity // *Circ Res.* – 2014. – Vol. 115(12). – Pp. 1017–1025. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304398
- Braun K., Oeckl J., Westermeier J. et al. Non-adrenergic control of lipolysis and thermogenesis in adipose tissues // *J Exp Biol.* – 2018. – Vol. 7. – P. 221. – DOI: 10.1242/jeb.165381
- Taher J., Farr S., Adeli K. Central nervous system regulation of hepatic lipid and lipoprotein metabolism // *Curr Opin Lipidol.* – 2017. – Vol. 28 (1). – Pp. 32–38. – DOI: 10.1097/MOL.0000000000000373
- 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. – М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 472 с.
- Rifai N., Rifai N., Warnick G.R. Methods for Clinical Laboratory Measurements of Lipid and Lipoprotein Risk Factors. – Washington DC: AACC Press, 1991. – Pp. 324–357.
- Tietz N. Fundamentals of Clinical Chemistry. – 3rd ed. – Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1987. – Pp. 809–861.
- Naderyan Fe'li S., Yassini Ardekani S.M., Fallahzadeh H. et al. Metabolic syndrome and 10-year risk of cardiovascular events among schizophrenia inpatients treated with antipsychotics // *Med J Islam Repub Iran.* – 2019. – Vol. 33. – P. 97.
- Shojaeimotlagh V., Hashiehbf A., Karami M. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Iranian patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // *Diabetes Metab Syndr.* – 2019. – Vol. 13, no. 1. – Pp. 143–147.
- Gassó P., Arnaiz J.A., Mas S., Lafuente A. et al. Association study of candidate genes with obesity and metabolic traits in antipsychotic-treated patients with first-episode psychosis over a 2-year period // *J Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 34, no. 5. – Pp. 514–523.
- Tsvetkova M.V., Khirmanov V.N., Zybin N.N. Rol' neeterifitsirovannykh zhirnykh kislot v patogeneze serdechno-sosudistykh zabolevaniy // *Arterial'naya gipertenziya.* – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 93–103.
- Isaeva A.P., Gapparova K.M., Chekhonina Yu.G. i dr. Svobodnye zhirnye kisloty i ozhirenie: sostoyanie problemy // *Voprosy pitaniya.* – 2018. – № 1 (87). – С. 18–27. – DOI: 10.24411/0042-8833-2018-10002
- Gorobets L.N., Bulanov V.S., Vasilenko L.M. i dr. Metabolicheskie rasstroistva u bol'nykh shizofreniei v protsesse terapii atipichnymi antipsikhoticheskimi preparatami // *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2012. – № 9 (112). – С. 90–96.
- Butrova S.A., Dzgoeva F.Kh. Vistseral'noe ozhirenie – klyuchevoe zveno metabolicheskogo sindroma // *Ozhirenie i metabolizm.* – 2004. – № 1 (1). – С. 10–16.
- Rochlani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S. et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds // *Ther Adv Cardiovasc Dis.* – 2017. – Vol. 11 (8). – Pp. 215–225. – DOI: 10.1177/1753944717711379
- Cubells J.F., Sun X., Li W. et al. Linkage analysis of plasma dopamine β-hydroxylase activity in families of patients with schizophrenia // *Hum Genet.* – 2011. – Vol. 130 (5). – Pp. 635–643. – DOI: 10.1007/s00439-011-0989-6
- Gonzalez-Lopez E., Vrana K.E. Dopamine beta-hydroxylase and its genetic variants in human health and disease // *J Neurochem.* – 2020. – Vol. 152 (2). – Pp. 157–181. – DOI: 10.1111/jnc.14893
- Barbitoff Y.A., Serebryakova E.A., Nasykhova Y.A. et al. Identification of Novel Candidate Markers of Type 2 Diabetes and Obesity in Russia by Exome Sequencing with a Limited Sample Size // *Genes (Basel).* – 2018. – Vol. 9 (8). – P. 415. – DOI: 10.3390/genes9080415
- Punchaichira T.J., Mukhopadhyay A., Kukshal P. et al. Association of regulatory variants of dopamine β-hydroxylase with cognition and tardive dyskinesia in schizophrenia subjects // *J Psychopharmacol.* – 2020. – Vol. 34 (3). – Pp. 358–369. – DOI: 10.1177/0269881119895539
- Barrie E.S., Weinschenker D., Verma A. et al. Regulatory polymorphisms in human DBH affect peripheral gene expression and sympathetic activity // *Circ Res.* – 2014. – Vol. 115(12). – Pp. 1017–1025. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304398
- Braun K., Oeckl J., Westermeier J. et al. Non-adrenergic control of lipolysis and thermogenesis in adipose tissues // *J Exp Biol.* – 2018. – Vol. 7. – P. 221. – DOI: 10.1242/jeb.165381
- Taher J., Farr S., Adeli K. Central nervous system regulation of hepatic lipid and lipoprotein metabolism // *Curr Opin Lipidol.* – 2017. – Vol. 28 (1). – Pp. 32–38. – DOI: 10.1097/MOL.0000000000000373
- Alekseev V.V. Meditsinskie laboratornye tekhnologii: rukovodstvo po klinicheskoi laboratornoi diagnostike: v 2 t. / pod red. A.I. Karpiщенко. – Izd. 3-e izd., pererab. i dop. – М.: Izd-vo GEOTAR-Media, 2012. – 472 с.
- Rifai N., Rifai N., Warnick G.R. Methods for Clinical Laboratory Measurements of Lipid and Lipoprotein Risk Factors. – Washington DC: AACC Press, 1991. – Pp. 324–357.
- Tietz N. Fundamentals of Clinical Chemistry. – 3rd ed. – Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1987. – Pp. 809–861.

19. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Василенко Л.М. и др. Нейролептические метаболические нарушения при лечении антипсихотическими средствами нового поколения // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2014. – № 2 (114). – С. 59–68.
20. Yang X., Sun L., Zhao A. et al. Serum fatty acid patterns in patients with schizophrenia: a targeted metabolomics study // *Transl Psychiatry*. – 2017. – Vol. 7 (7). – P. e1176. – DOI: 10.1038/tp.2017.152
21. Zhou X., Long T., Haas G.L. et al. Reduced Levels and Disrupted Biosynthesis Pathways of Plasma Free Fatty Acids in First-Episode Antipsychotic-Naïve Schizophrenia Patients // *Front Neurosci*. – 2020. – Vol. 14. – P. 784. – DOI: 10.3389/fnins.2020.00784
22. Припачкина Е.А., Филев А.П., Говорин А.В. и др. Содержание в сыворотке крови незатерифицированных жирных кислот и глицерола у беременных с идиопатической желудочковой экстрасистолией // *Забайкальский медицинский вестник*. – 2018. – № 1. – С. 110–114.
23. Scigliano G., Ronchetti G., Girotti F. Autonomic nervous system and risk factors for vascular disease. Effects of autonomic unbalance in schizophrenia and Parkinson's disease // *Neurol Sci*. – 2008. – Vol. 29, no. 1. – Pp. 15–21.
24. Yang J., Chen T., Sun L. et al. Potential metabolite markers of schizophrenia // *Mol Psychiatry*. – 2013. – Vol. 18, no. 1. – Pp. 67–78.
25. Wang C.J., Zhang Z.J., Sun J. et al. Serum free Fatty acids and glucose metabolism, insulin resistance in schizophrenia with chronic antipsychotics // *Biol Psychiatry*. – 2006. – Vol. 60, no. 12. – Pp. 1309–1313.
26. Ward K.M., Yeoman L., McHugh C. et al. Atypical Antipsychotic Exposure May Not Differentiate Metabolic Phenotypes of Patients with Schizophrenia // *Pharmacotherapy*. – 2018. – Vol. 38, no. 6. – Pp. 638–650.
27. Dayabandara M., Hanwella R., Ratnatunga S. et al. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2017. – Vol. 13. – Pp. 2231–2241. – DOI: 10.2147/NDT.S113099
19. Gorobets L.N., Bulanov V.S., Vasilenko L.M. i dr. Neurolepticheskie metabolicheskie narusheniya pri lechenii antipsikhoticheskimi sredstvami novogo pokoleniya // *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2014. – № 2 (114). – S. 59–68.
20. Yang X., Sun L., Zhao A. et al. Serum fatty acid patterns in patients with schizophrenia: a targeted metabolomics study // *Transl Psychiatry*. – 2017. – Vol. 7 (7). – P. e1176. – DOI: 10.1038/tp.2017.152
21. Zhou X., Long T., Haas G.L. et al. Reduced Levels and Disrupted Biosynthesis Pathways of Plasma Free Fatty Acids in First-Episode Antipsychotic-Naïve Schizophrenia Patients // *Front Neurosci*. – 2020. – Vol. 14. – P. 784. – DOI: 10.3389/fnins.2020.00784
22. Pripachkina E.A., Filev A.P., Govorin A.V. i dr. Soderzhanie v syvorotke krovi neesterifitsirovannykh zhirnykh kislot i glitserola u beremennykh s idiopaticheskoi zheludochkovoi ekstrasistoliei // *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik*. – 2018. – № 1. – S. 110–114.
23. Scigliano G., Ronchetti G., Girotti F. Autonomic nervous system and risk factors for vascular disease. Effects of autonomic unbalance in schizophrenia and Parkinson's disease // *Neurol Sci*. – 2008. – Vol. 29, no. 1. – Pp. 15–21.
24. Yang J., Chen T., Sun L. et al. Potential metabolite markers of schizophrenia // *Mol Psychiatry*. – 2013. – Vol. 18, no. 1. – Pp. 67–78.
25. Wang C.J., Zhang Z.J., Sun J. et al. Serum free Fatty acids and glucose metabolism, insulin resistance in schizophrenia with chronic antipsychotics // *Biol Psychiatry*. – 2006. – Vol. 60, no. 12. – Pp. 1309–1313.
26. Ward K.M., Yeoman L., McHugh C. et al. Atypical Antipsychotic Exposure May Not Differentiate Metabolic Phenotypes of Patients with Schizophrenia // *Pharmacotherapy*. – 2018. – Vol. 38, no. 6. – Pp. 638–650.
27. Dayabandara M., Hanwella R., Ratnatunga S. et al. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2017. – Vol. 13. – Pp. 2231–2241. – DOI: 10.2147/NDT.S113099