

Особенности дислипидемических нарушений у больных с шизофренией при терапии галоперидолом и рисперидоном в зависимости от носительства некоторых генетических полиморфизмов

М.С. Штань^{1, 2}, А.С. Озорнин^{1, 2}, Н.В. Говорин³

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

² ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница имени В.Х. Кандинского», Чита, Россия

³ Государственная Дума Федерального Собрания РФ, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ.

Цель исследования – определение роли полиморфизма некоторых генов в развитии дислипидемических нарушений при психофармакотерапии у больных параноидной шизофренией.

Материал исследования: 80 пациентов с первым эпизодом параноидной шизофрении, 70 здоровых лиц.

Методы исследования: молекулярно-генетический, биохимический, статистический.

Результаты. Согласно полученным данным, установлено, что среди пациентов преобладают носители генотипа Gln/Gln полиморфизма Arg223Gln гена LEPR. При манифестации шизофрении выявлены риски развития дислипидемических нарушений у носителей минорных аллелей А полиморфизма гена APOA-1 и аллеля G гена APOC3. Выявлено, что у носителей указанных аллелей при антипсихотической терапии риски развития дислипидемических нарушений возрастают.

Выводы. При манифестации параноидной шизофрении выявлен риск развития дислипидемических нарушений у носителей различных генотипов генов APOA-1, APOC3, а также установлена группа генетически уязвимых в отношении расстройств липидного обмена лиц на фоне приема антипсихотиков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, дислипидемические нарушения, апополипротеин, антипсихотические препараты.

КОНТАКТ: solopova-mari@mail.ru

Введение

Широкое применение антипсихотических препаратов для лечения пациентов с шизофренией в значительной степени может усиливать риск развития метаболических нарушений [1, 2]. Проведенные исследования в области влияния антипсихотиков на обмен липидов имеют противоречивый характер [3–6]. Согласно некоторым данным, галоперидол приводит к увеличению холестерина липопротеидов высокой плотности и снижению общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, индекса атерогенности [7]. Из препаратов второго поколения на обмен липидов положительно влияет zipразидон, который снижает уровень общего холестерина, холестерина липопротеиды низкой плотности, триглицеридов и значительно увеличивает содержание холестерина липопротеидов высокой плотности [8, 9]. Обнаружено увеличение ряда атерогенных показателей у пациентов, получавших кветиапин, оланзапин, рисперидон [10]. Влияние психотропных препаратов на показатели липидного спектра может быть обусловлено точечными заменами в генах, ответственных за регуляцию липидного обмена, в первую очередь это относится к генам, входящим в состав генного кластера апополипротеинов A1, C3, A4, A5 [11]. Поэтому в настоящее время одним из приори-

тетных направлений в области биологической психиатрии является поиск вероятных генов – кандидатов развития дислипидемии.

Цель исследования – определение роли полиморфизма некоторых генов в развитии дислипидемических нарушений при психофармакотерапии у больных параноидной шизофренией.

Задачи исследования: определить частоту встречаемости генотипов полиморфизмов генов APOA-1 (G-75A), APOC3 ((3238C/G) rs5128), LEPR (Arg223Gln) у больных параноидной шизофренией; изучить особенности показателей липидного спектра у больных с указанными полиморфизмами при манифестации шизофрении и на фоне психофармакотерапии; определить риск развития дислипидемических нарушений у носителей различных генотипов генов APOA-1, APOC3, LEPR на фоне антипсихотической терапии.

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

Материал исследования

В исследование вошли 80 пациентов (43 мужчины и 37 женщин) европеоидной расы, проходивших лечение в клинике первого психотического эпизода ГКУЗ «Краевая клиническая психиатрическая больница имени В.Х. Кандинского» города Читы в период с 2014 по 2016 г. Принадлежность к европеоидной расе в исследуемой и контрольной группах оценивалась в трех поколениях на основе анкетных данных.

Средний возраст пациентов составил $26,73 \pm 5,19$ года. Контрольную группу составили 70 психически и соматически здоровых людей европеоидной расы (35 женщин, 35 мужчин), средний возраст $25,76 \pm 3,79$ года). Исследуемая и контрольная группы не имели гендерных и возрастных различий ($p > 0,05$, критерий Манна – Уитни). Пациенты получали только галоперидол ($n = 41$) или рисперидон ($n = 39$), при возникновении экстрапирамидной симптоматики назначался тригексифенидил.

Критерии включения в исследование: 1) письменное информированное согласие пациента до начала проведения процедур в рамках исследования; 2) пациенты женского и мужского пола от 18 до 40 лет включительно; 3) длительность заболевания от периода манифестации составляла не более 1 года; 4) форма шизофрении – параноидная; 5) общая величина оценки по шкале PANSS ≥ 80 ; 6) нормальные показатели при физикальном обследовании жизненно важных функций, клинических лабораторных анализов, электрокардиограммы (ЭКГ); 7) индекс массы тела от 18 до 25 кг/м^2 включительно.

Критерии исключения из исследования: 1) беременные и лактирующие женщины; 2) пациенты с острым или обострением хронических заболеваний; 3) пациенты с ИМТ менее 18 и более 25 кг/м^2 ; 4) наличие органической патологии головного мозга.

Методы исследования

Использовали клиничко-психопатологический, биохимический, молекулярно-генетический методы.

У пациентов биохимические показатели исследовали до начала лечения и через восемь недель терапии. Содержание общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), аполипопротеина А-1 (АпоА), аполипопротеина В (АпоВ), липопротеин (а) (Лп(а)) определяли с помощью биохимического анализатора Indiko, произведенного Thermoscientific. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле [12]

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

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из периферической крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь». Выделение ДНК и дальнейшее определение полиморфизмов проводили с использованием набо-

ров фирм «Литех» и «Синтол» (г. Москва) по протоколу производителя. С образцом выделенной ДНК параллельно проводили две реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров. В смеси присутствовал интеркалирующий краситель SYBR Green (для генов *APOA-1*, *APOC3*). Детекция продуктов амплификации фрагментов генов *APOA-1*, *APOC3*, *LEPR* осуществлялась прибором – детектирующий амплификатор «ДТ 96» – автоматически в каждом цикле амплификации с использованием термоциклера MaxyGene (США). Полученные результаты трактовали согласно инструкциям фирмы производителя.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета Statistica 10 для ОС Windows. Описательная статистика изучаемых параметров представлена медианой (Me) и межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей); сравнение независимых выборок проводили с помощью U-критерия Манна – Уитни. Для установления внутригрупповых различий между исходными и окончательными результатами применяли непараметрический критерий Вилкоксона. Для определения значимости различия средних значений между тремя и более показателями использовали тест Краскела – Уоллиса.

Об ассоциации генотипов с предрасположенностью к изучаемой патологии судили по отношению шансов (OR) с указанием 95 %-ного доверительного интервала (95 % CI) по таблицам сопряженности с поправкой Йетса [13].

В работе использовали онлайн-программу «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях «случай-контроль», созданную государственным научным центром Российской Федерации «ГосНИИ генетика» и размещенную на сайте http://gen-exp.ru/calculator_or.php.

Результаты исследования

Анализ полученных данных показал преобладание носителей минорного аллеля А в гомозиготном состоянии гена *APOA-1* в контрольной группе, преобладание носителей генотипа Gln/Gln полиморфизма гена *LEPR* у пациентов с параноидной шизофренией, тогда как процентное соотношение искомым генотипов полиморфизма 3238C/G гена *APOC3* в исследуемой и контрольной группах было практически одинаковым (табл. 1).

Общая модель наследования не выявила значимых различий по распределению генотипов искомым полиморфизмов генов *APOA-1*, *APOC3* в исследуемой и контрольной группах, тогда как у пациентов с шизофренией чаще встречался генотип Gln/Gln полиморфизма Arg223Gln гена *LEPR* ($p = 0,01$) (табл. 2).

В связи с тем что носителей минорных аллелей в гомозиготном состоянии полиморфизмов генов *APOA-1*, *APOC3* было недостаточно для выявления значимых различий, носители данных аллелей объединены в одну группу (G/A+A/A, C/G+G/G).

Согласно полученным данным, при манифестации шизофрении у пациентов, имеющих минорный аллель А полиморфизма -75 G/A гена *APOA-1*,

содержание ХС-ЛПВП и ApoA-1 были ниже ($p < 0,05$, критерий Манна – Уитни), а уровень ApoB и показатель ИА были выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$, критерий Манна – Уитни) (табл. 3).

У пациентов, имеющих в своем генотипе минорный аллель G полиморфизма 3238 гена *APOC3*, при манифестации шизофрении уровня ApoA-1 был ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$, критерий Манна – Уитни) (табл. 4).

Носительство генотипа Arg/Arg полиморфизма Arg223Gln гена *LEPR* при манифестации эндогенного процесса было ассоциировано с высоким содержанием ApoB ($p = 0,042045$, критерий Манна – Уитни) (табл. 5).

Спустя восемь недель антипсихотической терапии у носителей минорного аллеля A полиморфизма (-75G/A) гена *APOA-1* значительно увеличилось содержание ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, Лп(а) по сравнению с представителями группы контроля ($p < 0,05$, критерий Манна – Уитни), в то время как у обладателей нормальных гомозигот значимых изменений в липидном спектре крови обнаружено не было (рис. 1).

У носителей различных генотипов гена *APOC3* на фоне приема антипсихотиков произошло увеличение ряда атерогенных показателей (ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ApoB и ИА). Однако после курса антипсихотической терапии у пациентов с минорным аллелем G содержание ХС-ЛПВП стало ниже по сравнению с величиной ХС-ЛПВП у нормальных гомозигот ($p = 0,028464$, критерий Манна – Уитни), а показатель индекса атерогенности стал значимо выше ($p = 0,017139$, критерий Манна – Уитни) (рис. 2).

На фоне психофармакотерапии у носителей генотипа Arg/Arg полиморфизма Arg223Gln гена *LEPR* выросли уровни атерогенных показателей: ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ApoB, Лп(а), причем в конце терапии их значения значимо отличались от показателей контрольной группы ($p < 0,05$, критерий Манна – Уитни) (табл. 6).

Таблица 1. Соотношение генотипов изучаемых полиморфизмов генов

Ген	APOA-1					
Генотип	A/A		A/G		G/G	
	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.
Группа наблюдения ($n = 80$)	6,25	5	37,5	30	56,25	45
Группа контроля ($n = 70$)	14,3	10	38,6	27	47,1	33
Ген	APOC3					
Генотип	G/G		C/G		C/C	
	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.
Группа наблюдения ($n = 80$)	6,25	5	31,25	25	62,5	50
Группа контроля ($n = 70$)	7,1	5	27,2	19	65,7	46
Ген	LEPR					
Генотип	Gln/Gln		Arg/Gln		Arg/Arg	
	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.
Группа наблюдения ($n = 80$)	25	20	15	12	60	48
Группа контроля ($n = 70$)	7,14	5	11,43	8	81,43	57

Риск развития дислипидемических нарушений определяли по таблицам сопряженности с поправкой Йетса. У носителей минорного аллеля A полиморфизма гена *APOA-1* выявлен риск развития дислипидемических нарушений при манифестации шизофрении за счет снижения ХС-ЛПВП ($OR = 3,82$; $CI: 1,09 - 13,79$; $RR = 1,97$ [$1,04 - 4,02$], $\chi^2 = 4,51$; $p = 0,034$) и ApoA-1 ($OR = 9,78$; $CI: 1,10 - 222,47$; $RR = 7,31$ [$1,08 - 153,63$], $\chi^2 = 4,35$; $p = 0,037$),

Таблица 2. Общая модель наследования

Генотипы	Группа наблюдения	Группа контроля	χ^2	<i>p</i>	OR	
	<i>n</i> = 80	<i>n</i> = 70			Значение	95 % CI
APOA-1						
A/A	0,063	0,143	3,02	0,22	0,40	0,13–1,23
A/G	0,375	0,386			0,96	0,49–1,85
G/G	0,563	0,471			1,44	0,76–2,75
APOC3						
C/C	0,625	0,657	0,34	0,84	0,87	0,45–1,70
C/G	0,313	0,271			1,22	0,60–2,48
G/G	0,063	0,071			0,87	0,24–3,13
LEPR						
Arg/Arg	0,650	0,814	8,60	0,01	0,42	0,20–0,90
Arg/Gln	0,100	0,114			0,86	0,31–2,43
Gln/Gln	0,250	0,071			4,33	1,53–12,27

Таблица 3. Показатели липидного спектра в контрольной группе и у больных шизофренией до начала терапии в зависимости от носительства генотипа *APOA-1*

Показатели	Группа	G/G	G/A + A/A
ХС, ммоль/л	Группа контроля	3,92 (2,96; 4,74)	3,84 (2,60; 5,77)
	Группа наблюдения	3,86 (2,92; 6,48) $p = 0,629474$	4,05 (3,55; 4,42) $p = 0,710445$
ТГ, ммоль/л	Группа контроля	0,86 (0,58; 1,75)	0,83 (0,49; 1,81)
	Группа наблюдения	1,01 (0,49; 3,44) $p = 0,695320$	0,95 (0,79; 1,20) $p = 0,298075$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	Группа контроля	0,99 (0,74; 1,70)	1,28 (0,75; 1,91)
	Группа наблюдения	1,08 (0,84; 2,27) $p = 0,076452$	1,09 (0,85; 1,23) $p = 0,004510$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	Группа контроля	2,22 (1,51; 2,87)	1,89 (0,96; 3,37)
	Группа наблюдения	2,15 (0,58; 3,72) $p = 0,952041$	2,14 (1,79; 2,61) $p = 0,209531$
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	Группа контроля	0,39 (0,26; 0,80)	0,38 (0,22; 0,82)
	Группа наблюдения	0,43 (0,24; 0,68) $p = 0,695320$	0,43 (0,36; 0,55) $p = 0,312485$
АроА, мг/дл	Группа контроля	1,37 (0,93; 1,82)	1,62 (0,94; 2,33)
	Группа наблюдения	1,37 (0,92; 1,90) $p = 0,856762$	1,37 (1,20; 1,51) $p = 0,031201$
АроВ, мг/дл	Группа контроля	0,75 (0,50; 1,04)	0,66 (0,42; 1,12)
	Группа наблюдения	0,74 (0,45; 1,44) $p = 0,856762$	0,80 (0,68; 0,94) $p = 0,010270$
Лп (а), мг/дл	Группа контроля	15,43 (10,32; 19,65)	14,27 (5,07; 29,07)
	Группа наблюдения	15,61 (4,78; 23,95) $p = 0,139819$	15,38 (11,47; 17,61) $p = 0,969791$
ИА, ЕД	Группа контроля	2,995 (1,17; 4,28)	1,94 (1,01; 3,70)
	Группа наблюдения	2,56 (0,77; 4,57) $p = 0,467846$	2,54 (2,15; 3,28) $p = 0,003309$

Примечание: p – различие между показателями липидного спектра исследуемой и контрольной группы (критерию Манна – Уитни), группа контроля $n = 80$, группа наблюдения $n = 70$.

Таблица 4. Показатели липидного спектра в контрольной группе и у больных шизофренией до начала терапии в зависимости от носительства генотипа *APOC3* (Ме (25-й; 75-й))

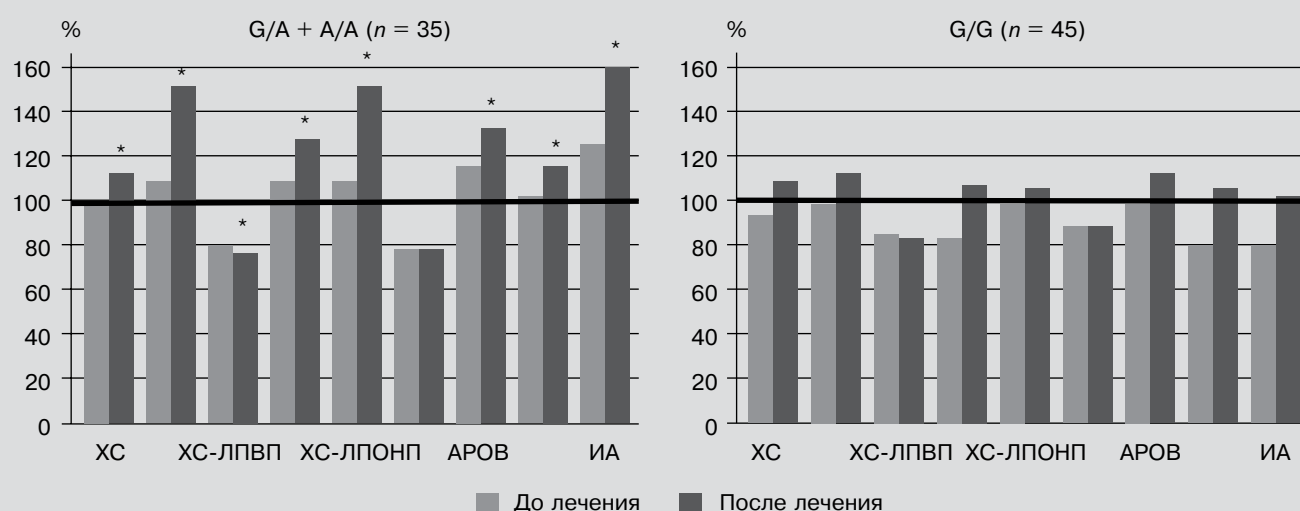
Показатели	Группа	C/G + G/G	C/C
ХС, ммоль/л	Группа контроля	4,01 (3,46; 4,55)	3,94 (3,43; 4,26)
	Группа наблюдения	3,88 (3,64; 4,44) $p > 0,05$	3,93 (3,53; 4,42) $p > 0,05$
ТГ, ммоль/л	Группа контроля	0,88 (0,72; 1,24)	0,85 (0,75; 1,06)
	Группа наблюдения	1,07 (0,80; 1,29) $p > 0,05$	0,92 (0,74; 1,19) $p > 0,05$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	Группа контроля	1,06 (0,99; 1,19)	1,11 (0,91; 1,44)
	Группа наблюдения	1,05 (0,92; 1,18) $p > 0,05$	1,14 (0,91; 1,38) $p > 0,05$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	Группа контроля	2,08 (1,61; 2,61)	2,03 (1,71; 2,56)
	Группа наблюдения	2,17 (1,82; 2,62) $p > 0,05$	1,95 (1,61; 2,61) $p > 0,05$
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	Группа контроля	0,40 (0,33; 0,56)	0,39 (0,34; 0,48)
	Группа наблюдения	0,49 (0,35; 0,61) $p > 0,05$	0,42 (0,33; 0,54) $p > 0,05$
АроА, мг/дл	Группа контроля	1,56 (1,33; 1,70)	1,39 (1,19; 1,65)
	Группа наблюдения	1,35 (1,21; 1,51) $p = 0,021901$	1,47 (1,24; 1,62) $p > 0,05$
АроВ, мг/дл	Группа контроля	0,76 (0,65; 0,87)	0,70 (0,57; 0,81)
	Группа наблюдения	0,81 (0,69; 1,00) $p > 0,05$	0,74 (0,60; 0,96) $p > 0,05$
Лп (а), мг/дл	Группа контроля	16,82 (11,39; 19,03)	15,04 (12,94; 17,48)
	Группа наблюдения	13,86 (11,16; 17,93) $p > 0,05$	12,70 (10,67; 17,61) $p > 0,05$
ИА, ЕД	Группа контроля	2,44 (1,79; 3,18)	2,15 (1,35; 3,00)
	Группа наблюдения	2,74 (2,25; 3,48) $p > 0,05$	2,34 (1,62; 2,98) $p > 0,05$

Примечание: p – критерий Манна – Уитни, группа наблюдения $n = 80$, группа наблюдения $n = 70$.

Таблица 5. Показатели липидного спектра в контрольной и исследуемой группе до начала терапии в зависимости от носительства генотипа *LEPR* (Ме (25-й; 75-й))

Показатель	Группа	Gln/Gln	Arg/Gln	Arg/Arg
ХС, ммоль/л	Группа контроля	4,24 (3,58; 4,43)	3,94 (3,65; 4,88)	3,98 (3,42; 4,47)
	Группа наблюдения	4,12 (3,61; 4,46) $p > 0,05$	4,24 (3,70; 4,63) $p > 0,05$	3,94 (3,60; 4,49) $p > 0,05$
ТГ, ммоль/л	Группа контроля	0,85 (0,76; 1,03)	1,02 (0,83; 1,03)	0,86 (0,72; 1,15)
	Группа наблюдения	1,03 (0,88; 1,39) $p > 0,05$	0,87 (0,80; 1,44) $p > 0,05$	0,99 (0,77; 1,31) $p > 0,05$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	Группа контроля	1,23 (1,05; 1,34)	1,09 (0,83; 1,23)	1,09 (0,93; 1,44)
	Группа наблюдения	1,17 (0,99; 1,39) $p > 0,05$	1,20 (1,03; 1,36) $p > 0,05$	0,99 (0,89; 1,22) $p > 0,05$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	Группа контроля	2,03 (1,77; 2,59)	2,25 (2,01; 2,98)	2,00 (1,61; 2,56)
	Группа наблюдения	2,09 (1,66; 2,75) $p > 0,05$	2,07 (1,85; 2,68) $p > 0,05$	2,09 (1,73; 2,63) $p > 0,05$
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	Группа контроля	0,39 (0,34; 0,47)	0,46 (0,38; 0,47)	0,39 (0,33; 0,52)
	Группа наблюдения	0,47 (0,40; 0,64) $p > 0,05$	0,40 (0,36; 0,65) $p > 0,05$	0,45 (0,35; 0,59) $p > 0,05$
АроА, мг/дл	Группа контроля	1,62 (1,93; 1,63)	1,62 (1,51; 1,65)	1,43 (1,19; 1,72)
	Группа наблюдения	1,42 (1,24; 1,70) $p > 0,05$	1,54 (1,48; 1,60) $p > 0,05$	1,37 (1,20; 1,60) $p > 0,05$
АроВ, мг/дл	Группа контроля	0,66 (0,65; 0,90)	0,81 (0,71; 0,90)	0,70 (0,57; 0,85)
	Группа наблюдения	0,81 (0,61; 0,98) $p > 0,05$	0,86 (0,68; 0,98) $p > 0,05$	0,79 (0,62; 1,00) $p = 0,042045$
Лп(а), мг/дл	Группа контроля	15,04 (14,84; 16,82)	17,70 (14,51; 21,25)	15,09 (11,79; 17,97)
	Группа наблюдения	14,36 (10,44; 19,58) $p > 0,05$	13,38 (11,78; 17,75) $p > 0,05$	14,78 (11,23; 18,05) $p > 0,05$
ИА, ЕД	Группа контроля	2,05 (1,44; 2,81)	2,97 (2,81; 3,16)	2,15 (1,35; 3,00)
	Группа наблюдения	2,58 (1,68; 3,40) $p > 0,05$	2,29 (1,74; 2,90) $p > 0,05$	2,78 (1,95; 3,32) $p > 0,05$

Примечание: p – критерий Манна – Уитни, группа наблюдения $n = 80$, группа контроля $n = 70$.

**Рисунок 1.** Изменение показателей липидного спектра к концу 8-й недели антипсихотической терапии у носителей различных генотипов *APOA-1* (* $p < 0,05$ – критерий Манна – Уитни)

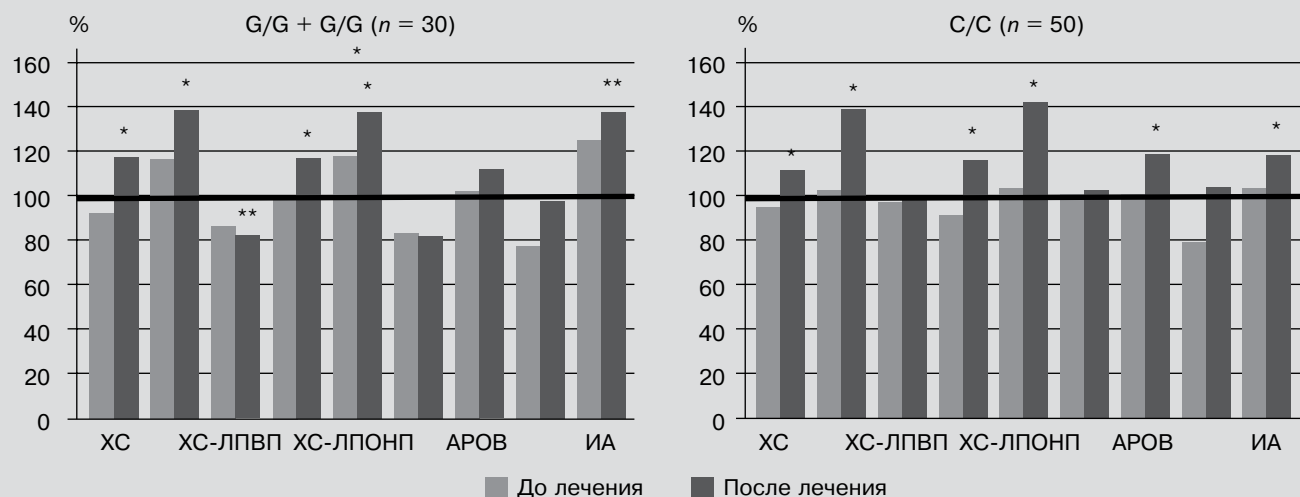


Рисунок 2. Изменение показателей липидного спектра к концу 8-й недели терапии у носителей генотипов *APOC3* (*, ** $p < 0,05$ – критерий Манна – Уитни)

Таблица 6. Изменение показателей липидного спектра к концу 8-й недели антипсихотической терапии у носителей различных генотипов *LEPR* (Ме (25-й; 75-й))

Показатель	До/после лечения	Gln/Gln (n = 20)		Arg/Gln (n = 12)		Arg/Arg (n = 48)		p_2
		Ме (25; 75)	p	Ме (25; 75)	p	Ме (25; 75)	p	
ХС, ммоль/л	До лечения	4,12 (3,61; 4,46)	$p > 0,05$	4,24 (3,70; 4,63)	$p > 0,05$	3,94 (3,60; 4,49)	0,302380	0,2115
	После лечения	3,83 (3,58; 4,98) $p_1 = 0,43304$	$p > 0,05$	4,60 (4,26; 4,92) $p_1 = 0,07119$	$p > 0,05$	4,94 (3,99; 5,60) $p_1 = 0,00151$	0,000077	0,1237
ТГ, ммоль/л	До лечения	1,03 (0,88; 1,39)	$p > 0,05$	0,87 (0,80; 1,44)	$p > 0,05$	0,99 (0,77; 1,31)	0,116890	0,4612
	После лечения	1,23 (0,10; 1,88) $p_1 = 0,05857$	$p > 0,05$	1,25 (0,94; 1,41) $p_1 = 0,48017$	$p > 0,05$	1,27 (0,95; 1,61) $p_1 = 0,00409$	0,000241	0,8346
ХС-ЛПВП, ммоль/л	До лечения	1,17 (0,99; 1,39)	$p > 0,05$	1,20 (1,03; 1,36)	$p > 0,05$	0,99 (0,89; 1,22)	0,221559	0,0647
	После лечения	0,99 (0,74; 1,13) $p_1 = 0,05691$	$p > 0,05$	1,12 (1,03; 1,50) $p_1 = 1,00000$	$p > 0,05$	1,15 (0,94; 1,36) $p_1 = 0,23189$	1,000000	0,1145
ХС-ЛПНП, ммоль/л	До лечения	2,09 (1,66; 2,75)	$p > 0,05$	2,07 (1,85; 2,68)	$p > 0,05$	2,09 (1,73; 2,63)	0,414812	0,7239
	После лечения	2,11 (1,76; 2,83) $p_1 = 0,65415$	$p > 0,05$	2,43 (2,20; 2,84) $p_1 = 0,099482$	$p > 0,05$	2,59 (2,26; 3,34) $p_1 = 0,00092$	0,000138	0,0909
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	До лечения	0,47 (0,40; 0,64)	$p > 0,05$	0,40 (0,36; 0,65)	$p > 0,05$	0,45 (0,35; 0,59)	0,116890	0,4528
	После лечения	0,58 (0,45; 1,02) $p_1 = 0,05000$	$p > 0,05$	0,57 (0,43; 0,64) $p_1 = 0,456126$	$p > 0,05$	0,58 (0,43; 0,73) $p_1 = 0,00363$	0,000269	0,6844
АроА, мг/дл	До лечения	1,42 (1,24; 1,70)	$p > 0,05$	1,54 (1,48; 1,60)	$p > 0,05$	1,37 (1,20; 1,60)	0,776354	0,0179
	После лечения	1,32 (1,17; 1,52) $p_1 = 0,16718$	$p > 0,05$	1,56 (1,48; 1,66) $p_1 = 0,656642$	$p > 0,05$	1,55 (1,30; 1,79) $p_1 = 0,10960$	0,359156	0,0776
АроВ, мг/дл	До лечения	0,81 (0,61; 0,98)	$p > 0,05$	0,86 (0,68; 0,98)	$p > 0,05$	0,79 (0,62; 1,00)	0,042045	0,7086
	После лечения	0,78 (0,66; 1,09) $p_1 = 0,38031$	$p > 0,05$	0,89 (0,75; 1,02) $p_1 = 0,157940$	$p > 0,05$	0,95 (0,77; 1,20) $p_1 = 0,00181$	0,000002	0,1345
Лп (а), мг/дл	До лечения	14,36 (10,44; 19,58)	$p > 0,05$	13,38 (11,78; 17,75)	$p > 0,05$	14,78 (11,23; 18,05)	0,984893	0,8859
	После лечения	15,25 (12,91; 20,54) $p_1 = 0,14540$	$p > 0,05$	15,25 (14,26; 23,14) $p_1 = 0,071190$	$p > 0,05$	17,70 (14,85; 22,47) $p_1 = 0,00720$	0,013199	0,3906
ИА, ЕД	До лечения	2,58 (1,68; 3,40)	$p > 0,05$	2,29 (1,74; 2,90)	$p > 0,05$	2,78 (1,95; 3,32)	0,111012	0,7333
	После лечения	3,10 (2,24; 4,69) $p_1 = 0,01524$	$p > 0,05$	2,73 (1,87; 3,91) $p_1 = 0,142369$	$p > 0,05$	3,23 (2,12; 3,89) $p_1 = 0,07570$	0,002962	0,5917

Примечание: p – критерий Манна – Уитни (сравнение между пациентами и контрольной группой); p_1 – критерий Вилкоксона, p_2 – критерий Краскела – Уоллеса.

повышения АроВ (OR = 5,23; CI: 0,9 – 39,15; RR = 3,91 [0,92 – 5,27], $\chi^2 = 3,27$; $p = 0,033$). На фоне проводимой антипсихотической терапии увеличился риск развития гипертриглицеридемии (OR = 9,38; CI: 1,06 – 212,84; RR = 7,09 [1,05 – 148,98], $\chi^2 = 4,13$; $p = 0,042$); риск снижения ХС-ЛПВП (OR = 4,4; CI: 1,24 – 16,17; RR = 2,06 [1,11 – 4,13], $\chi^2 = 5,56$; $p = 0,018$), при этом сохранялся риск высокого значения индекса атерогенности.

У носителей минорного аллеля G полиморфизма гена *APOC3* при манифестации эндогенного процесса установлен риск возникновения дислипидемии за счет снижения антиатерогенного показателя ХС-ЛПВП (OR = 4,5; CI: 1,21 – 17,53; RR = 2,4 [1,11 – 5,89], $\chi^2 = 5,27$, $p = 0,022$). После прохождения курса терапии увеличился риск снижения ХС-ЛПВП (OR = 6,00; CI: 1,58 – 24,06; RR = 2,67 [1,27 – 6,32], $\chi^2 = 7,68$; $p = 0,006$), при этом отмечается рост отношения шансов для индекса атерогенности (OR = 26,29; CI: 3,01 – 591,15; RR = 12,80 [2,18 – 257,78], $\chi^2 = 12,75$; $p = 0,001$).

У пациентов с первым эпизодом шизофрении, имеющих генотип Arg/Arg полиморфизма гена *LEPR*, через восемь недель терапии возник риск гиперхолестеринемии, причем отношение шансов значительно увеличилось (OR = 20,8; CI: 2,63 – 444,61; $\chi^2 = 12,36$; $p = 0,0001$). У этой же группы пациентов после лечения возрос риск гипертриглицеридемии (OR = 6,35; CI: 1,18 – 45,21; $\chi^2 = 4,93$; $p = 0,026$). Изменение соотношения показателей липидного спектра привело к риску увеличения индекса атерогенности как до применения антипсихотиков (OR = 6,21; CI: 1,076 – 46,41; $\chi^2 = 4,30$; $p = 0,038$), так и после (OR = 16,5; CI: 3,32 – 110,78; $\chi^2 = 17,38$; $p = 0,0001$).

Обсуждение

Изучение полиморфных вариантов генов *APOA-1* и *APOC3* не показало их связи с развитием шизофрении, тогда как среди пациентов с шизофренией чаще встречались носители генотипа Gln/Gln полиморфизма Arg223Gln гена *LEPR*. Патогенетическая основа взаимосвязи данной замены и развития эндогенного процесса требует дальнейшего изучения и не находит объяснения в доступных зарубежных и отечественных источниках литературы.

Отсутствие связи между носительством различных генотипов генов аполипопротеинов А1, С3 и развитием шизофрении не может свидетельствовать о том, что изучаемые полиморфизмы не влияют на биохимические процессы у данной категории пациентов.

В ходе исследования у носителей минорного аллеля (-75A) гена *APOA-1* изначально отмечается дисбаланс между антиатерогенными и атерогенными жирами (АроА-1, ХС-ЛПВП и АроВ, ИА). Поскольку данный ген кодирует АроА-1 – белковую составляющую антиатерогенного показателя ХС-ЛПВП, наличие нуклеотидной замены гуанина на аденин обуславливает снижение образования АроА-1 и, как следствие, – уменьшение содержания ХС-ЛПВП. Согласно полученным данным, у пациентов с (-75A) аллелем при манифестации шизофрении выявлен риск

снижения АроА-1 и ХС-ЛПВП, повышения АроВ, а на фоне психофармакотерапии значительно увеличился риск гипертриглицеридемии и роста индекса атерогенности; увеличился риск снижения ХС-ЛПВП.

Аполипопротеин А-1 не только участвует в синтезе ХС-ЛПВП, но и посредством активации лецитинхолестеринацилтрансферазы приводит к элиминации ХС в печень, который в дальнейшем выводится с желчью [6]. Следовательно, сниженное содержание аполипопротеина А-1 приводит к избыточному накоплению ХС в крови.

Литературные данные отражают связь между полиморфизмом -75G/A гена *APOA-1* и уровнем триглицеридов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [15]. Ряд зарубежных исследований показывает значительное повышение триглицеридов у пациентов как в период манифестации эндогенного процесса, так и у длительно принимающих антипсихотики [16,17]. Причиной их увеличения на фоне приема рисперидона и оланзапина [8, 18] может являться влияние последних на индукцию мРНК ряда генов, участвующих в регуляции липогенеза [19]. С учетом того что в нашем исследовании изначально у носителей минорного аллеля А содержание ТГ не превышало показатели контроля, а на фоне психофармакотерапии только в этой подгруппе значительно возрос риск гипертриглицеридемии, данная категория пациентов является генетически уязвимой к развитию гипертриглицеридемии при терапии антипсихотиками.

Ведущую роль в обмене жиров играет и другой аполипопротеин – С. Нуклеотидная замена цитозина гуанином в 3238 положении гена *APOC3* связана с некоторыми атерогенными сдвигами липидного профиля: повышением ХС-ЛПНП, АроВ, ТГ [20] за счет увеличения экспрессии белка и ингибирования фермента липопротеинлипазы, который участвует в превращении ХС-ЛПОНП в ХС-ЛПНП [12, 21]. Согласно полученным данным, при манифестации шизофрении у пациентов с минорным аллелем G выявлено сниженное содержание АроА-1. Но при этом установлены некоторые межгрупповые различия, так у пациентов с генотипами C/G + G/G через 8 недель антипсихотической терапии содержание ХС-ЛПВП было ниже, чем у нормальных гомозигот, а показатель ИА – выше. В целом риск развития дислипидемических нарушений у больных шизофренией, имеющих минорный аллель G данного полиморфизма выше за счет низких значений ХС-ЛПВП, которые сохранялись на фоне антипсихотической терапии.

Изучение особенностей липидного спектра у носителей полиморфизма 223Arg/Gln гена *LEPR* выявило сниженное содержание АроА-1 у нормальных гомозигот (Arg/Arg) по сравнению с носителями аллеля 223Gln (Gln/223Gln и Arg/223Gln), тогда как при сопоставлении с показателями контрольной группы установлено более высокое содержание АроВ у нормальных гомозигот, а через восемь недель терапии увеличилось содержание всех атерогенных показателей (ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, АроВ, Лп(а)). Отметим, что у мутантных гомозигот на фоне проводимого лечения отмечается тенденция

к увеличению уровня ХС-ЛПОНП. В результате анализа уровня анти- и атерогенных показателей спустя восемь недель приема антипсихотиков первого и второго поколения только у носителей генотипа Arg/Arg установлено увеличение ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ApoB. При оценке относительного риска развития дислипидемических нарушений у носителей 223 Arg/Gln генотипа не выявлено значимых рисков. У мутантных гомозигот в целом на фоне антипсихотической терапии установлен дисбаланс между уровнем анти- и атерогенных показателей, проявляющийся риском увеличения индекса атерогенности, тогда как у нормальных гомозигот при манифестации заболевания отмечается тенденция к развитию гиперхолестеринемии, а через 8 недель приема

антипсихотиков возрос риск гиперхолестеринемии, кроме того, появился риск развития гипертриглицеридемии. В литературе встречаются сведения о повышении ТГ у носителей Gln/Gln благодаря тому, что минорный аллель может обуславливать нарушение взаимодействия лептина с его рецепторами, что нарушает ощущение насыщения и приводит к нарушению пищевого поведения [22].

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Виршинг Д.А. Шизофрения и ожирение: влияние антипсихотических препаратов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2007. – Т. 17, № 4. – С. 45–58.
2. Волков В.П. Кардиологические причины смерти больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – Т. 22, № 4. – С. 41–45.
3. Барденштейн Л.М., Мкртумян А.М., Алешкина Г.А. Состояние углеводного и липидного обмена у больных паранойдной шизофренией при терапии атипичными антипсихотическими препаратами // Сахарный диабет. – 2010. – № 2. – С. 42–44.
4. Feng S, Melkersson K. Metabolic parameters and long-term antipsychotic treatment: a comparison between patients treated with clozapine or olanzapine // *Neuro Endocrinol Lett.* – 2012. – Vol. 33 (5). – P. 493–498.
5. Newcomer J.W. Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia // *J Clin Psychiatry.* – 2006. – Vol. 67 (9). – P. 25–30; discussion 36–42.
6. Yan H., Chen J.D., Zheng X.Y. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced hypertriglyceridemia // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2013. – Vol. 229 (1). – P. 1–7. – DOI: 10.1007/s00213-013-3193-7
7. Casey D.E., Haupt D.W., Newcomer J.W. et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia // *J Clin Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65 (7). – P. 4–18.
8. Brown R.R., Estoup M.W. Comparison of the metabolic effects observed in patients treated with ziprasidone versus olanzapine // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2005. – Vol. 20. – P. 105–112.
9. Kudla D., Lambert M., Domin S. et al. Effectiveness, tolerability, and safety of ziprasidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: results of a multi-centre observational trial // *Eur Psychiatry.* – 2007. – Vol. 22 (3). – P. 195–202.
10. Smirnova L.P., Parshukova D.A., Borodiuk I.N. et al. Lipid spectrum changes and ECG in patients with paranoid schizophrenia in the course of therapy with atypical antipsychotics // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* – 2015. – Vol. 115 (3). – P. 49–53.
11. Wang Y., Liu F., Li L. [et al.]. The association between apolipoprotein A1-C3-A5 gene cluster promoter polymorphisms and risk of ischemic stroke in the northern Chinese Han population // *J Int Med Res.* – 2017. – Vol. 45 (6). – P. 2042–2052. – DOI: 10.1177/0300060517713517
12. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: руководство для врачей. – СПб., 1999. – 505 с.
13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
14. Яровая Е.Б., Вахкий Д.Г., Метельская В.А. Обратный транспорт холестерина из клеток: построение и анализ регрессионных моделей для оценки его эффективности // Мембраны. Сер. Критические технологии. – 2003. – № 3 (19). – С. 13–19.
15. Chen E.S. Apolipoprotein A1 gene polymorphisms as risk factors for hypertension and obesity // *Clin Exp Med.* – 2009. – Vol. 6. – P. 32–36.
16. Perez-Iglesias R., Mata I., Pelayo-Teran J.M. et al. Glucose and lipid disturbances after 1 year of antipsychotic treatment in a drug-naïve population // *Schizophr Res.* – 2009. – Vol. 107 (2–3). – P. 115–121.
17. Tsai M.Y., Chang C.M., Huang T.L. Changes in high-density lipoprotein and homeostasis model assessment of insulin resistance in medicated schizophrenic patients and healthy controls // *Chang Gung Med J.* – 2010. – Vol. 33 (6). – P. 613–618.
18. Medved V., Kuzman M.R., Jovanovic N. et al. Metabolic syndrome in female patients with schizophrenia treated with second generation antipsychotics: a 3-month follow-up // *J Psychopharmacol.* – 2009. – Vol. 23 (8). – P. 915–922.
19. Lauressergues E., Martin F., Helleboid A. et al. Overweight induced by chronic risperidone exposure is correlated with overexpression of the SREBP-1c and FAS genes in mouse liver // *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol.* – 2011. – Vol. 383 (4). – P. 423–436. – DOI: 10.1007/s00210-010-0597-3
1. Virshing D.A. Shizofreniya i ozhireniye: vliyaniye antipsihoticheskikh preparatov // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2007. – T. 17, № 4. – S. 45–58.
2. Volkov V.P. Kardiologicheskie prichiny smerti bol'nykh shizofreniej // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2012. – T. 22, № 4. – S. 41–45.
3. Bardenshtejn L.M., Mkrtyumyan A.M., Aleshkina G.A. Sostoyaniye uglevodnogo i lipidnogo obmena u bol'nykh paranoičnoj shizofreniej pri terapii atipichnymi antipsihoticheskimi preparatami // *Saharnyj diabet.* – 2010. – № 2. – S. 42–44.
4. Feng S, Melkersson K. Metabolic parameters and long-term antipsychotic treatment: a comparison between patients treated with clozapine or olanzapine // *Neuro Endocrinol Lett.* – 2012. – Vol. 33 (5). – P. 493–498.
5. Newcomer J.W. Medical risk in patients with bipolar disorder and schizophrenia // *J Clin Psychiatry.* – 2006. – Vol. 67 (9). – P. 25–30; discussion 36–42.
6. Yan H., Chen J.D., Zheng X.Y. Potential mechanisms of atypical antipsychotic-induced hypertriglyceridemia // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2013. – Vol. 229 (1). – P. 1–7. – DOI: 10.1007/s00213-013-3193-7
7. Casey D.E., Haupt D.W., Newcomer J.W. et al. Antipsychotic-induced weight gain and metabolic abnormalities: implications for increased mortality in patients with schizophrenia // *J Clin Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65 (7). – P. 4–18.
8. Brown R.R., Estoup M.W. Comparison of the metabolic effects observed in patients treated with ziprasidone versus olanzapine // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2005. – Vol. 20. – P. 105–112.
9. Kudla D., Lambert M., Domin S. et al. Effectiveness, tolerability, and safety of ziprasidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: results of a multi-centre observational trial // *Eur Psychiatry.* – 2007. – Vol. 22 (3). – P. 195–202.
10. Smirnova L.P., Parshukova D.A., Borodiuk I.N. et al. Lipid spectrum changes and ECG in patients with paranoid schizophrenia in the course of therapy with atypical antipsychotics // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* – 2015. – Vol. 115 (3). – P. 49–53.
11. Wang Y., Liu F., Li L. [et al.]. The association between apolipoprotein A1-C3-A5 gene cluster promoter polymorphisms and risk of ischemic stroke in the northern Chinese Han population // *J Int Med Res.* – 2017. – Vol. 45 (6). – P. 2042–2052. – DOI: 10.1177/0300060517713517
12. Klimov A.N., Nikul'cheva N.G. Obmen lipidov i lipoproteidov i ego narusheniya: rukovodstvo dlya vrachej. – SPb., 1999. – 505 s.
13. Rebrova O.Yu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primeneniye paketa prikladnyh program STATISTICA. – M.: MediaSfera, 2002. – 312 s.
14. Yarovaya E.B., Vazhkiy D.G., Metel'skaya V.A. Obratnyj transport holesterina iz kletok: postroeniye i analiz regressiionnyh modelej dlya ocenki ego effektivnosti // *Membrany. Ser. Kriticheskie tekhnologii.* – 2003. – № 3 (19). – S. 13–19.
15. Chen E.S. Apolipoprotein A1 gene polymorphisms as risk factors for hypertension and obesity // *Clin Exp Med.* – 2009. – Vol. 6. – P. 32–36.
16. Perez-Iglesias R., Mata I., Pelayo-Teran J.M. et al. Glucose and lipid disturbances after 1 year of antipsychotic treatment in a drug-naïve population // *Schizophr Res.* – 2009. – Vol. 107 (2–3). – P. 115–121.
17. Tsai M.Y., Chang C.M., Huang T.L. Changes in high-density lipoprotein and homeostasis model assessment of insulin resistance in medicated schizophrenic patients and healthy controls // *Chang Gung Med J.* – 2010. – Vol. 33 (6). – P. 613–618.
18. Medved V., Kuzman M.R., Jovanovic N. et al. Metabolic syndrome in female patients with schizophrenia treated with second generation antipsychotics: a 3-month follow-up // *J Psychopharmacol.* – 2009. – Vol. 23 (8). – P. 915–922.
19. Lauressergues E., Martin F., Helleboid A. et al. Overweight induced by chronic risperidone exposure is correlated with overexpression of the SREBP-1c and FAS genes in mouse liver // *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol.* – 2011. – Vol. 383 (4). – P. 423–436. – DOI: 10.1007/s00210-010-0597-3

20. Tsai M.Y., Ordovas J.M. APOC3 mutation, serum triglyceride concentrations, and coronary heart disease // Clin Chem. – 2009. – Vol. 55 (7). – P. 1274–1276. – DOI: 10.1373/clinchem.2009.124669
21. Song Y.Y., Zhu L., Richa M. et al. Associations of the APOC3 rs5128 polymorphism with plasma APOC3 and lipid levels: a meta-analysis // Lipids Health Dis. – 2015. – Vol. 14. – P. 32. – DOI: 10.1186/s12944-015-0027-0
22. Sun Q., Cornelis M.C., Kraft P. et al. Genome-wide association study identifies polymorphisms in LEPR as determinants of plasma soluble leptin receptor levels // Hum Mol Genet. – 2010. – Vol. 19 (9). – P. 1846–1855.
20. Tsai M.Y., Ordovas J.M. APOC3 mutation, serum triglyceride concentrations, and coronary heart disease // Clin Chem. – 2009. – Vol. 55 (7). – P. 1274–1276. – DOI: 10.1373/clinchem.2009.124669
21. Song Y.Y., Zhu L., Richa M. et al. Associations of the APOC3 rs5128 polymorphism with plasma APOC3 and lipid levels: a meta-analysis // Lipids Health Dis. – 2015. – Vol. 14. – P. 32. – DOI: 10.1186/s12944-015-0027-0
22. Sun Q., Cornelis M.C., Kraft P. et al. Genome-wide association study identifies polymorphisms in LEPR as determinants of plasma soluble leptin receptor levels // Hum Mol Genet. – 2010. – Vol. 19 (9). – P. 1846–1855.

Features Dyslipidemias Disorders in Patients With Schizophrenia Treated With Haloperidol and Risperidone, Depending on the Carrier State of Some Genetic Polymorphisms

M.S. Shtan^{1, 2}, A.S. Ozornin^{1, 2}, N.V. Govorin³

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:

Objective – to determine the role of polymorphism of some genes in the development of dyslipidemic disorders in psychopharmacotherapy in patients with paranoid schizophrenia.

Materials and methods: 80 patients with first episode paranoid schizophrenia and 70 healthy individuals.

Research methods: molecular genetic, biochemical, statistical.

Results: it was found that carriers of the genotype Gln/Gln polymorphism Arg223Gln of the LEPR gene predominate among patients. Have been identified the risks of developing dyslipidemias disorders in carriers of the mutant allele A of gene polymorphism APOA1 and allele G of gene APOC3 in schizophrenic patients. It was revealed that in the carriers of these alleles the risks of development of dyslipidemic disorders increase during antipsychotic therapy.

Conclusions: at the beginning of paranoid schizophrenia, the risk of development of dyslipidemic disorders in carriers of different genotypes of APOA-1 and APOC3 genes was revealed. In addition, a group of genetically vulnerable individuals with respect to lipid metabolism disorders against the background of receiving antipsychotics was established.

KEY WORDS: schizophrenia; dyslipidemic disorders; apolipoprotein; antipsychotic drugs.

CONTACT: solopova-mari@mail.ru