



Роль адипокинов в формировании метаболических нарушений у больных шизофренией

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

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

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

³ Государственная дума Федерального собрания Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: систематизация научных данных о влиянии адипокинов на формирование метаболического синдрома у больных шизофренией.

Основные положения. Лептин и адипонектин участвуют в регуляции метаболических процессов организма, поэтому изменение их концентраций имеет значение для формирования метаболических расстройств. Многочисленными исследованиями установлено, что у больных шизофренией на фоне психофармакотерапии увеличивается содержание лептина и снижается концентрация адипонектина, причем более выраженные изменения происходят при терапии антипсихотиками второго поколения (клозапином, оланзапином, кветиапином). Установлены корреляции между изменениями содержания лептина и адипонектина и некоторыми метаболическими нарушениями. При этом если лептин и адипонектин изучены глубоко и разносторонне, то роль других адипокинов в формировании компонентов метаболического синдрома при шизофрении требует дальнейшего уточнения, в том числе в условиях психофармакотерапии и с учетом генетических особенностей пациентов.

Заключение. Установление закономерностей изменения содержания адипокинов у больных шизофренией при нейролептической терапии с учетом их генетических особенностей позволит производить индивидуальное прогнозирование возникновения метаболического синдрома, что, несомненно, положительно отразится на их соматическом состоянии и качестве жизни.

Ключевые слова: адипокины, шизофрения, нейролептики, метаболический синдром.

Вклад авторов: Озорнин А.С. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Говорин Н.В. — утверждение тематики литературного обзора, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Сахаров А.В. — обсуждение тематики литературного обзора, проверка критически важного содержания.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В. Роль адипокинов в формировании метаболических нарушений у больных шизофренией. Доктор.Ру. 2020; 19(4): 50–54. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-50-54



The Role of Adipokines in the Development of Metabolic Disorders in Schizophrenic Patients

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

¹ Chita State Medical Academy (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 39a Gorky St., Chita, Russian Federation 672000

² V.Kh. Kandinsky Territorial Clinical Psychiatric Hospital (a State Public Healthcare Institution); 97 Amurskaya St., Chita, Russian Federation 672000

³ The State Duma of the Federal Assembly of the Russian Federation; 1 Okhotny Ryad St., Moscow, Russian Federation 103265

ABSTRACT

Objective of the Review: To systematize scientific data about the influence of adipokines on the development of metabolic syndrome in schizophrenic patients.

Key Points: Since leptin and adiponectin are involved in the regulation of metabolic processes, changes in their levels contribute to the development of metabolic disorders. Numerous studies have shown that schizophrenic patients receiving psychopharmacotherapy have elevated levels of leptin and reduced levels of adiponectin, and these changes are more significant in patients being treated with second-generation antipsychotics (clozapine, olanzapine, and quetiapine). Correlations have been found between changes in leptin and adiponectin levels and certain metabolic disorders. While leptin and adiponectin have been studied deeply and extensively, the role of other adipokines in the development of components of metabolic syndrome in schizophrenic patients requires further investigation, including studies of patients receiving psychopharmacotherapy and of the role of particular genetic profiles.

Озорнин Александр Сергеевич (**автор для переписки**) — к. м. н., заведующий отделением клиники первого психотического эпизода ГКУЗ «ККПБ им. В.Х. Кандинского»; ассистент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 2994-2630. E-mail: aozor@yandex.ru

Говорин Николай Васильевич — д. м. н., профессор, депутат Государственной думы Федерального собрания Российской Федерации. 103265, Россия, г. Москва, ул. Охотный ряд, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 2985-4320. E-mail: govorin-nik@ya.ru

Сахаров Анатолий Васильевич — д. м. н., заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 1441-4806. E-mail: sakharov-chita@yandex.ru

Conclusion: Identifying patterns of change in adipokine levels in schizophrenic patients receiving neuroleptic medications, while taking into account their particular genetic characteristics, will make it possible to do personalized prognoses for metabolic syndrome, which unquestionably will improve patients' physical health and quality of life.

Keywords: adipokines, schizophrenia, neuroleptics, metabolic syndrome.

Contributions: Ozornin, A.S. — reviewed relevant publications and wrote the manuscript; Govorin, N.V. — approved the scope of the review of literature; checked critically important content; approved the final version of the manuscript submitted for publication; Sakharov, A.V. — participated in discussion of the scope of the review of literature; checked critically important content.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Ozornin A.S., Govorin N.V., Sakharov A.V. The Role of Adipokines in the Development of Metabolic Disorders in Schizophrenic Patients. *Doctor.Ru.* 2020; 19(4): 50–54. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-50-54

В настоящее время при описании метаболических нарушений у больных шизофренией широко используется термин «метаболический синдром», который включает четыре компонента, связанных между собой, — инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемию и АГ. Распространенность метаболического синдрома среди пациентов, страдающих шизофренией, по данным разных авторов, варьирует от 27% до 67% [1–4]. При этом метаболические нарушения обуславливают высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются ведущей причиной смерти больных шизофренией и приводят к сокращению продолжительности жизни таких пациентов по сравнению с показателем в общей популяции [5].

Зачастую появление обменных нарушений у больных шизофренией связывают с действием антипсихотиков, главным образом второго поколения [3, 5]. В то же время связь между шизофренией и диабетом была обнаружена еще в XIX веке, задолго до использования антипсихотических препаратов. В 80-х годах прошлого столетия отечественные исследователи В.М. Морковкин и А.В. Картелишев показали, что у больных шизофренией с абсолютным постоянством значительно (не менее чем в 2 раза) снижены фракция α -липопротеидов (ЛП) и коэффициент α -ЛП/ β -ЛП, причем на величину показателя α -ЛП не оказывали влияния фаза шизофрении (обострение или ремиссия), лечение, пол, возраст и длительность самого заболевания [6].

Позже были выявлены нарушения в содержании ЛП, жирных кислот у больных с манифестацией шизофрении до начала психофармакотерапии [7].

По современным представлениям, в формировании метаболического синдрома у больных шизофренией участвуют многие факторы — терапия антипсихотиками второго поколения, гормональные нарушения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, генетическая предрасположенность (например, наличие генетических полиморфизмов, связанных с предрасположенностью к ожирению), неправильный образ жизни [8].

Ранее считалось, что основная роль жировой ткани — запас энергии. В 80-х годах прошлого века обнаружилось, что жировая ткань участвует в обмене половых стероидов, а в 90-х годах были открыты адипокины, которые секретируются в жировой ткани и обладают различными метаболическими эффектами [9]. Именно адипокины являются связующим звеном между ожирением и другими компонентами метаболического синдрома [10], то есть жировая ткань обеспечивает поступление свободных жирных кислот и становится ключевым фактором в развитии метаболического синдрома [11]. Среди адипокинов, влияющих на развитие метаболического синдрома, наиболее хорошо изучены в настоящее время лептин и адипонектин.

ЛЕПТИН

В 1994 году был идентифицирован гуморальный фактор, осуществляющий обратную регуляцию содержания жировых депо в организме, и назвали его белком ob. В настоящее время он широко известен как лептин [12]. Лептин в основном секретируется белой жировой тканью [12], поэтому его циркулирующие концентрации коррелируют с общим объемом жировой ткани в организме. У женщин содержание лептина в 2 раза выше, чем у мужчин. Это обусловлено влиянием половых гормонов на продукцию лептина (известно, что эстрогены стимулируют его секрецию, а андрогены подавляют) [9]. Рецепторы лептина в основном экспрессируются в дугообразном ядре гипоталамуса, легких, печени, селезенке, почках, надпочечниках и репродуктивных органах.

Лептин, воздействуя на гипоталамус, способствует снижению потребления пищи и тем самым играет важную роль в регуляции пищевого поведения. Кроме того, лептин может модулировать влияние симпатической нервной системы, что также отражается на энергетическом обмене [9]. Он оказывает глюкорегуляторное действие.

Лептин участвует в метаболизме жировой ткани, регулируя процессы липолиза и липогенеза [13]. Он ингибирует секрецию инсулина из поджелудочной железы и необходим для нормальной чувствительности организма к инсулину [13].

Изучены и другие механизмы регуляции лептином углеводного обмена: влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, скелетную мускулатуру, глюконеогенез [14]. Кроме того, лептин воздействует на репродуктивную систему, кроветворение, ангиогенез, АД, костную ткань, способствует гомеостазу лимфоидных органов и системы Т-лимфоцитов.

Установлено, что у людей с ожирением уровень лептина повышен. При этом попытки изменить уровень лептина не отражались на нарушенном пищевом поведении, что связано с формированием лептинорезистентности [15]. Механизмы этого состояния до конца не изучены. Предполагается, что лептинорезистентность связана со снижением транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер, изменениями рецепторов и обработки сигналов в головном мозге [16, 17]. Попытки фармакологической коррекции лептинорезистентности имели ограниченную эффективность, также наблюдались побочные эффекты в доклинических и клинических исследованиях [16].

Во многих литературных источниках указывается на изменение содержания лептина у больных шизофренией. Большинство исследователей обнаружили при шизофрении повышение уровня лептина. Так, G.M. Jow и соавт. (2006) выявили у пациентов с шизофренией рост содержания лептина и положительные корреляции между его уровнем и концентрацией холестерина, ИМТ и продолжительностью заболевания [18]. N. Çakıcı и соавт. (2019) зарегистрировали

повышение уровней лептина и инсулина у больных шизофренией по сравнению с контрольными значениями и сделали вывод о наличии инсулинорезистентности и лептинорезистентности, которые могут способствовать высокой соматической коморбидности и снижению продолжительности жизни больных шизофренией [19].

В другом исследовании при увеличении содержания лептина обнаружены положительные его корреляции с ИМТ, окружностью талии и уровнем инсулина [20]. Закономерно обсуждается вопрос, играет ли лептин определенную роль в патофизиологии шизофрении или нет [21].

Заслуживают внимания работы по изучению содержания лептина у пациентов, впервые заболевших шизофренией, до начала антипсихотической терапии. В. Arranz и соавт. (2004) установили увеличение концентрации лептина у пациентов с первым эпизодом шизофрении, причем она зависела от ИМТ и пола [22]. L. Martorell и соавт. (2019) исследовали содержание лептина в крови у больных с первым эпизодом шизофрении и у лиц, имеющих риск развития психоза. В обеих группах концентрация лептина превышала таковую у представителей группы контроля [23]. При этом, по данным R. Balótshev и соавт. (2019), уровень лептина у больных с первым эпизодом шизофрении был ниже, чем у хронических пациентов [24].

Некоторые исследователи попытались найти связи между содержанием лептина и клиническими симптомами шизофрении. Так, Y. Takayanagi и соавт. (2013) обнаружили, что выраженность продуктивных симптомов обратно коррелировала с уровнем лептина в сыворотке крови у больных шизофренией [25]. J. Xu и соавт. (2018) выявили значимую отрицательную корреляционную связь между уровнем лептина и баллами депрессивного фактора по Шкале позитивных и негативных симптомов (The Positive and Negative Syndrome Scale) [26], а S.M. Gohar и соавт. (2019) сделали вывод, что более низкие уровни лептина связаны с высокой степенью суицидального поведения при шизофрении [27].

Многочисленные исследования доказывают, что терапия современными антипсихотическими препаратами сопровождается увеличением содержания лептина в сыворотке крови [24, 28], в то же время рост концентрации лептина различается в зависимости от используемого препарата. S. Potvin и соавт. (2015) указывают на значимое повышение уровня лептина при терапии оланзапином, клозапином, кветиапином и незначительное — при лечении галоперидолом и рисперидоном [29]. Кроме того, изменение показателей лептина зависит от исходной его концентрации и ИМТ, при этом имеется обратная зависимость: чем меньше уровень лептина и ИМТ, тем больше будет прирост содержания лептина [30].

В последнее время лептин всесторонне изучается с генетической точки зрения. Установлено, что мутации в генах лептина или его рецепторов могут привести к ожирению [31]. Изучен полиморфизм 2548A/G (rs7799039) гена лептина. Исследования на азиатской популяции показали, что этот полиморфизм обуславливает значимое увеличение массы тела у мужчин, а изучение этого полиморфизма у представителей европейской расы продемонстрировало, что генотип GG повышал риск увеличения веса у мужчин, а генотип AA — у женщин [32].

АДИПОНЕКТИН

Адипонектин был открыт в 1995 году. К настоящему времени известно, что он способен уменьшать инсулинорезистентность за счет стимуляции фосфорилирования тирозина на рецепторе инсулина. Кроме того, он может снижать поступ-

ление свободных жирных кислот в печень, способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, а также сокращает синтез триглицеридов и ЛП очень низкой плотности [9].

Как правило, у женщин уровень адипонектина значительно выше, чем у мужчин, с пиками секреции утром и сниженной продукцией в ночное время, что связано с различной секрецией эстрогенов и андрогенов [33].

Высокий уровень адипонектина отражает адекватную чувствительность организма к инсулину. По этой причине он может являться индикатором инсулинорезистентности [34].

S. Li и соавт. (2009) провели метаанализ 13 проспективных исследований, в которых приняли участие в общей сложности 14 598 человек, среди них зафиксированы 2623 случая развития СД 2 типа. Исследователи сделали вывод, что высокие уровни адипонектина ассоциировались с низким риском СД 2 типа [35]. Поэтому некоторые авторы рассматривали адипонектин с точки зрения потенциального терапевтического влияния при СД [36].

Адипонектин также является классическим противовоспалительным средством, уменьшающим воспаление в различных типах клеток через сигнальные механизмы AdipoR1 и R2. Благодаря противовоспалительным свойствам он может защищать сердечно-сосудистую систему от атеросклероза [37].

Для изучения физиологических механизмов адипонектина были проведены исследования *in vitro*. Установлено, что он способен предотвращать неблагоприятные воздействия ФНО- α , других цитокинов, высоких концентраций глюкозы на эндотелий, которые включают воспалительный сигнальный каскад и приводят к развитию атеросклероза [38].

Помимо этого, установлена способность адипонектина модулировать активность церамидазы, которая усиливает катаболизм церамидов — разнообразного класса липидов, которые участвуют в наступлении инсулинорезистентности, клеточной смерти, воспаления и атеросклероза [36]. Обнаружено, что адипонектин вызывает увеличение в сыворотке содержания ЛПВП, что также обуславливает протективную роль этого адипокина в отношении сердечно-сосудистых заболеваний [39].

Многие исследования, проведенные в последние два десятилетия, показали, что адипонектин оказывает противоопухолевое действие на эндокринные раковые опухоли посредством двух основных механизмов. Во-первых, он может влиять на эндокринный рост опухоли, действуя непосредственно на раковые клетки через рецептор-опосредованные пути. Во-вторых, он может косвенно влиять на биологию рака, модулируя чувствительность к инсулину, воспаление и опухолевый ангиогенез [40].

В литературе описана обратная корреляция уровня адипонектина и критериев метаболического синдрома. У людей с избыточной массой тела уровень адипонектина ниже, чем у лиц с недостаточной массой тела, кроме того, концентрация этого гормона уменьшалась при увеличении ИМТ как у мужчин, так и у женщин. Пациенты с низким содержанием адипонектина в 9 раз чаще заболевали СД 2 типа, имели низкие уровни ЛПНП и холестерина ЛПВП и активность липопротеиновой липазы, более высокое содержание триглицеридов. При изучении изменений АД установлено, что более низкий уровень циркулирующего адипонектина наблюдался у лиц с АГ [41].

Встречаются единичные научные труды, касающиеся уровня адипонектина у пациентов с первым эпизодом шизофрении, которые ранее никогда не принимали нейролептики. X.Q. Song и соавт. (2013) обнаружили увеличение содержания адипонектина, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α у больных с первым эпизодом шизофрении. При этом авторы предположили,

что воспалительная реакция опосредована адипоцитокинами и адипонектин может играть провоспалительную роль при шизофрении [42].

Нейролептическая терапия приводит к уменьшению содержания адипонектина в плазме крови, особенно выраженные изменения зарегистрированы при терапии антипсихотиками второго поколения [43]. Даже у больных с первым эпизодом шизофрении через несколько месяцев антипсихотической терапии происходит снижение концентрации адипонектина в плазме крови [24]. Внимание заслуживают исследования по оценке уровня адипонектина у больных шизофренией, принимающих нейролептики, в зависимости от наличия или отсутствия сформированного метаболического синдрома. Оказалось, что наиболее низкие уровни адипонектина наблюдались у пациентов с метаболическим синдромом [44]. Изучение изменений концентрации адипонектина в плазме крови у больных шизофренией на фоне терапии антипсихотиками второго поколения показало, что его низкое содержание связано с использованием клозапина, оланзапина и кветиапина [45].

ДРУГИЕ АДИПОКИНЫ

Резистин — это новый адипокин, найденный *in vivo* в последние годы. Он секретируется преимущественно преадипоцитами и, в меньшей степени, зрелыми адипоцитами висцеральной жировой ткани. Резистин имеет большое значение для гомеостаза глюкозы [9]. Недавние исследования показали, что резистин способствует развитию инсулинорезистентности и СД 2 типа, опосредует воспалительную реакцию через различные сигнальные пути [46]. Кроме того, по мнению некоторых авторов, при СД 2 типа резистин способен стимулировать окислительный стресс, тромбосан-зависимую активацию тромбоцитов и высвобождение тромбоцитарных воспалительных белков, ключевых детерминант атеротромбоза [47]. Таким образом, резистин может принимать участие в формировании компонентов метаболического синдрома [10] и даже, по прогнозам некоторых исследователей, быть его маркером [48].

При изучении содержания резистина в сыворотке крови у больных с первым эпизодом шизофрении R. Balóšev и соавт. (2019) обнаружили его повышение [24]. В другом пилотном исследовании у больных шизофренией в течение двух лет непрерывной нейролептической терапии резистин плазмы крови не изменялся, также не было установлено никакой связи между психическим состоянием и физическими параметрами у больных шизофренией [49].

К сожалению, другие публикации, касающиеся изменения содержания резистина у больных шизофренией, нами не найдены.

Адипсин является первым описанным адипокином. Хорошо изучена физиологическая роль адипсина как фактора комплемента D, имеющего большое значение в альтернативном пути активации комплемента. В то же время при анализе литературы нами обнаружено мало публикаций о влиянии адипсина на метаболические процессы человеческого организма, мы не нашли ни одной научной работы, касающейся роли адипсина в формировании метаболического синдрома у больных шизофренией.

При этом в моделях на животных J.S. Flier и соавт. (1987) установили, что при ожирении и диабете уменьшается содержание адипсина. Однако, по результатам исследований последних лет, при ожирении наблюдается повышение содержания адипсина в плазме крови [50], а при нарушении толерантности к глюкозе и при СД 2 типа — его снижение [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адипокины играют существенную роль в регуляции метаболических процессов организма человека. При этом одни адипокины (такие как лептин и адипонектин) изучены глубоко и разносторонне, роль других требует дальнейшего уточнения. Кроме того, несмотря на установленное большое значение некоторых адипокинов в формировании компонентов метаболического синдрома, их участие в патологических механизмах развития шизофрении еще необходимо исследовать, в том числе в условиях психофармакотерапии.

Особенно это важно с учетом двух позиций. Первое — в настоящее время при купировании острых психотических состояний у больных шизофренией и при проведении противорецидивной терапии предпочтение отдается назначению антипсихотиков второго поколения, которые, несмотря на многие преимущества, зачастую приводят к метаболическим нарушениям у больных. Второе — появление и выраженность метаболических расстройств у пациентов, получающих нейролептики, индивидуально и вариабельно, что во многом обусловлено генетической неоднородностью больных шизофренией [52].

Поэтому установление закономерностей изменения содержания адипокинов у больных шизофренией при нейролептической терапии с учетом их генетических особенностей позволит производить индивидуальное прогнозирование возникновения метаболического синдрома, что, несомненно, положительно отразится на их соматическом состоянии и качестве жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Heald A., Pendlebury J., Anderson S., Narayan V., Guy M., Gibson M. et al. Lifestyle factors and the metabolic syndrome in schizophrenia: a cross-sectional study. *Ann. Gen. Psychiatry.* 2017; 16(1): 12. DOI: 10.1186/s12991-017-0134-6
2. Aly El-Gabry D.M., Abdel Aziz K., Okasha T., Azzam H., Okasha A. Antipsychotic polypharmacy and its relation to metabolic syndrome in patients with schizophrenia: an Egyptian Study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2018; 38(1): 27–33. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000815
3. Naderyan Fe'li S., Yassini Ardekani S.M., Fallahzadeh H., Dehghani A. Metabolic syndrome and 10-year risk of cardiovascular events among schizophrenia inpatients treated with antipsychotics. *Med. J. Islam Repub. Iran.* 2019; 33: 97. DOI: 10.34171/mjiri.33.97
4. Shojaeimotlagh V., Hashiehbf A., Karami M., Monjazebi F., Gheshlagh R.G. Prevalence of metabolic syndrome in Iranian patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019; 13(1): 143–7. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.08.014
5. Penninx B.W.J.H., Lange S.M.M. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2018; 20(1): 63–73.
6. Морковкин В.М., Картелишев А.В. *Патохимия шизофрении*. М.: 1988. 254 с. [Morkovkin V.M., Kartelishhev A.V. *Pathochemistry of schizophrenia*. М.: 1988. 254 p. (in Russian)]
7. 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; 23(1): 45–9. [Ozornin A.S., Ozornina N.V., Govorin N.V. Some pathophysiological mechanisms of lipid profile changes in patients with acute schizophrenia treated with antipsychotics. *Social and Clinical Psychiatry*. 2013; 23(1): 45–9. (in Russian)]
8. Алфимов П.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я., Мосолов С.Н. *Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы)*. Современная терапия психических расстройств. 2014; 3: 8–14. [Alfimov P.V., Ryvkin P.V., Ladyzhenskiy M.Ya., Mosolov S.N. *Metabolic syndrome in patients with schizophrenia (a review)*. *Modern Therapy of Mental Disorders*. 2014; 3: 8–14. (in Russian)]
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм*. 2006; 1: 6–13. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Butrova S.A. *Adipose tissue as an endocrine organ. Obesity and Metabolism*. 2006; 1: 6–13. (in Russian)]

10. Kumari R., Kumar S., Kant R. An update on metabolic syndrome: metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019; 13(4): 2409–17. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.06.005
11. Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Висцеральное ожирение — ключевое звено метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2004; 1: 10–16. [Butrova S.A., Dzgoeva F.H. Visceral obesity is a key link in the metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism.* 2004; 1: 10–16. (in Russian)]
12. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372(6505): 425–32. DOI: 10.1038/372425a0
13. Harris R.B. Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1842(3): 414–23. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.05.009
14. D'souza A.M., Neumann U.H., Glavas M.M., Kieffer T.J. The glucoregulatory actions of leptin. *Mol. Metab.* 2017; 6(9): 1052–65. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.04.011
15. Crujeiras A.B., Carreira M.C., Cabia B., Andrade S., Amil M., Casanueva F.F. Leptin resistance in obesity: an epigenetic landscape. *Life Sci.* 2015; 140: 57–63. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.05.003
16. Santoro A., Mattace Raso G., Meli R. Drug targeting of leptin resistance. *Life Sci.* 2015; 140: 64–74. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.05.012
17. Cui H., López M., Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017; 13(6): 338–51. DOI: 10.1038/nrendo.2016.222
18. Jow G.M., Yang T.T., Chen C.L. Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. *J. Affect Disord.* 2006; 90(1): 21–7. DOI: 10.1016/j.jad.2005.09.015
19. Çakıcı N., Bot M., Lamers F., Janssen T., van der Spek P.J., de Haan L. et al. Increased serum levels of leptin and insulin in both schizophrenia and major depressive disorder: a cross-disorder proteomics analysis. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2019; 29(7): 835–46. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2019.05.010
20. Chen V.C., Chen C.H., Chiu Y.H., Lin T.Y., Li F.C., Lu M.L. Leptin/adiponectin ratio as a potential biomarker for metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 2018; 92: 34–40. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.03.021
21. Stubbs B., Wang A.K., Vancampfort D., Miller B.J. Are leptin levels increased among people with schizophrenia versus controls? A systematic review and comparative meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2016; 63: 144–54. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.09.026
22. Arranz B., Rosel P., Ramírez N., Dueñas R., Fernández P., Sanchez J.M. et al. Insulin resistance and increased leptin concentrations in noncompliant schizophrenia patients but not in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia patients. *J. Clin. Psychiatry.* 2004; 65(10): 1335–42. DOI: 10.4088/jcp.v65n1007
23. Martorell L., Muntané G., Porta-López S., Moreno I., Ortega L., Montalvo I. et al. Increased levels of serum leptin in the early stages of psychosis. *J. Psychiatr. Res.* 2019; 111: 24–9. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.01.006
24. Balóššev R., Haring L., Koido K., Leping V., Kriisa K., Zilmer M. et al. Antipsychotic treatment is associated with inflammatory and metabolic biomarkers alterations among first-episode psychosis patients: a 7-month follow-up study. *Early Interv. Psychiatry.* 2019; 13(1): 101–9. DOI: 10.1111/eip.12457
25. Takayanagi Y., Cascella N.G., Santora D., Gregory P.E., Sawa A., Eaton W.W. Relationships between serum leptin level and severity of positive symptoms in schizophrenia. *Neurosci. Res.* 2013; 77(1–2): 97–101. DOI: 10.1016/j.neures.2013.07.003
26. Xu J., Jiao Y., Xing M., Lin Y., Su Y., Ding W. et al. Increased plasma leptin as a novel predictor for psychopathological depressive symptoms in chronic schizophrenia. *Gen. Psychiatr.* 2018; 31(3): e100018. DOI: 10.1136/gpsych-2018-100018
27. Gohar S.M., Dieset I., Steen N.E., Mørch R.H., Vedal T.S.J., Reponen E.J. et al. Association between leptin levels and severity of suicidal behaviour in schizophrenia spectrum disorders. *Acta Psychiatr. Scand.* 2019; 139(5): 464–71. DOI: 10.1111/acps.13019
28. Raggwett R.M., Hahn M., Messina G., Chieffi S., Monda M., De Luca V. Association between antipsychotic treatment and leptin levels across multiple psychiatric populations: an updated meta-analysis. *Hum. Psychopharmacol.* 2017; 32(6): e2631. DOI: 10.1002/hup.2631
29. Potvin S., Zornitsky S., Stip E. Antipsychotic-induced changes in blood levels of leptin in schizophrenia: a meta-analysis. *Can. J. Psychiatry.* 2015; 60(3 suppl.2): S26–34.
30. Cortés B., Bécker J., Mories Álvarez M.T., Marcos A.I., Molina V. Contribution of baseline body mass index and leptin serum level to the prediction of early weight gain with atypical antipsychotics in schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2014; 68(2): 127–32. DOI: 10.1111/pcn.12110
31. Wasim M., Awan F.R., Najam S.S., Khan A.R., Khan H.N. Role of leptin deficiency, inefficiency, and leptin receptors in obesity. *Biochem. Genet.* 2016; 54(5): 565–72. DOI: 10.1007/s10528-016-9751-z
32. Насырова Р.Ф., Сивакова Н.А., Иващенко Д.В., Сосин Д.Н., Ершов Е.Е., Сосина К.А. и др. Фармакогенетика антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений: актуальное состояние проблемы. *Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2016; 3: 67–81. [Nasyrova R.F., Sivakova N.A., Ivashchenko D.V., Sosin D.N., Ershov E.E., Sosina K.A. et al. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced metabolic disturbances: state-of-the-art. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2016; 3: 67–81. (in Russian)]
33. Gelsomino L., Naimo G.D., Catalano S., Mauro L., Andò S. The emerging role of adiponectin in female malignancies. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(9): pii: E2127. DOI: 10.3390/ijms20092127
34. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Василенко Л.М., Литвинов А.В., Поляковская Т.П. Метаболические расстройства у больных шизофренией в процессе терапии атипичными антипсихотическими препаратами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 9: 90–6. [Gorobets L.N., Bulanov V.S., Vasilenko L.M., Litvinov A.V., Polyakovskaya T.P. Metabolic disorders in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic drugs. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2012; 9: 90–6. (in Russian)]
35. Li S., Shin H.J., Ding E.L., van Dam R.M. Levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009; 302(2): 179–88. DOI: 10.1001/jama.2009.976
36. Wang Zh.V., Scherer P.E. Adiponectin, the past two decades. *J. Mol. Cell Biol.* 2016; 8(2): 93–100. DOI: 10.1093/jmcb/mjw011
37. Fang H., Judd R.L. Adiponectin regulation and function. *Compr. Physiol.* 2018; 8(3): 1031–63. DOI: 10.1002/cphy.c170046
38. Парфенова Н.С., Тянянский Д.А. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения. Артериальная гипертензия. 2013; 1: 84–96. [Parfenova N.S., Tanyanskiy D.A. Adiponectin: beneficial effects on metabolic and cardiovascular dysfunctions. *Arterial Hypertension.* 2013; 1: 84–96. (in Russian)]
39. Christou G.A., Kiortsis D.N. Adiponectin and lipoprotein metabolism. *Obes. Rev.* 2013; 14(12): 939–49. DOI: 10.1111/obr
40. Tumminia A., Vinciguerra F., Parisi M., Graziano M., Sciacca L., Baratta R. et al. Adipose tissue, obesity and adiponectin: role in endocrine cancer risk. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(12): pii: E2863. DOI: 10.3390/ijms20122863
41. Frankenberg A.D.V., Reis A.F., Gerchman F. Relationships between levels, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes: a literature review. *Arch Endocrinol. Metab.* 2017; 61(6): 614–22. DOI: 10.1590/2359-3997000000316
42. Song X.Q., Chen X.M., Zhang W., Li X., Hei G.R., Li Y.H. et al. Study of adiponectin, IL-1β, IL-6 and TNF-α in first episode drug naïve schizophrenia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2013; 93(41): 3256–60.
43. Sugai T., Suzuki Y., Fukui N., Ono S., Watanabe J., Tsuneyama N. et al. Dysregulation of adipocytokines related to second-generation antipsychotics in normal fasting glucose patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2012; 32(3): 390–3. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3182524393
44. Chen P.Y., Huang M.C., Chiu C.C., Liu H.C., Lu M.L., Chen C.H. Association of plasma retinol-binding protein-4, adiponectin, and high molecular weight adiponectin with metabolic adversities in patients with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011; 35(8): 1927–32. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.07.014
45. Bartoli F., Crocamo C., Clerici M., Carrà G. Second-generation antipsychotics and adiponectin levels in schizophrenia: a comparative meta-analysis. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015; 25(10): 1767–74. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.06.011
46. Ren Y., Zuo Z.C., Wan T.M. Resistin: it's role in insulin resistance and mechanism of action. *Sheng Li Xue Bao.* 2016; 68(1): 65–74.
47. Santilli F., Liani R., Di Fulvio P., Formoso G., Simeone P., Tripaldi R. et al. Increased circulating resistin is associated with insulin resistance, oxidative stress and platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *Thromb. Haemost.* 2016; 116(6): 1089–99. DOI: 10.1160/TH16-06-0471
48. Zahary M.N., Harun N.S., Yahaya R., Nik Him N.A.S., Rohin M.A.K., Ridzwan N.H. et al. Serum adiponectin and resistin: correlation with metabolic syndrome and its associated criteria among temiar subtribe in Malaysia. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019; 13(3): 2015–19. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.04.048
49. Kawabe K., Ochi S., Yoshino Y., Mori Y., Onuma H., Osawa H. et al. Metabolic status and resistin in chronic schizophrenia over a 2-year period with continuous atypical antipsychotics. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2015; 5(5): 271–7. DOI: 10.1177/2045125315596697
50. Vasilenko M.A., Kirienkova E.V., Skuratovskaia D.A., Zatulokin P.A., Mironyuk N.I., Litvinova L.S. The role of production of adipin and leptin in the development of insulin resistance in patients with abdominal obesity. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2017; 475(1): 271–6. DOI: 10.1134/S160767291704010X
51. Zhou Q., Ge Q., Ding Y., Qu H., Wei H., Wu R. et al. Relationship between serum adipin and the first phase of glucose-stimulated insulin secretion in individuals with different glucose tolerance. *J. Diabetes Investig.* 2018; 9(5): 1128–34. DOI: 10.1111/jdi.12819
52. Misiak B., Laczmannski L., Słoka N.K., Szmida E., Slezak R., Piotrowski P. et al. Genetic variation in one-carbon metabolism and changes in metabolic parameters in first-episode schizophrenia patients. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2017; 20(3): 207–12. DOI: 10.1093/ijnp/nyw094

Поступила / Received: 04.02.2020

Принята к публикации / Accepted: 24.02.2020